



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

11 (49) 2022

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОЙЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

11 (49)

2022

ноябрь



Received: 09.10.2022
Accepted: 20.10.2022
Published: 10.11.2022

УДК 616.71-018.46-002-036.65-089

СООТНОШЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНА MDR-1 ПАЦИЕНТА И ГЕНОТИПОВ H.PYLORI ПРИ КИСЛОТАЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мусаева Д.М., Сагдуллаева Г.У.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

В статье приводятся результаты молекулярно-генетических исследований пациентов с кислотазависимыми заболеваниями пищеварительной системы по гену MDR-1, а также генотипические исследования по вирулентному гену Ice A бактерий H.pylori и соотношения встречаемости генотипов пациента и бактерий.

Ключевые слова: ген MDR-1, вирулентный ген Ice A бактерий H.pylori, генотипы, кислотазависимые заболевания пищеварительной системы.

RATIO OF PATIENT MDR-1 GENOTYPES AND H.PYLORI GENOTYPES IN ACID-DEPENDENT DISEASES

Musaeva D.M., Sagdullaeva G.U.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The article presents the results of molecular genetic studies of patients with acid-dependent diseases of the digestive system for the MDR-1 genes, as well as genotypic studies of the virulent Ice A gene of H. pylori bacteria and the ratio of the occurrence of patient and bacteria genotypes.

Key words: MDR-1 gene, virulent H. pylori Ice A gene, genotypes, acid-dependent diseases of the digestive system.

KISLOTAGA BOG'LIK KASALLIKLARDA BEMOR MDR-1 GENI GENOTIPLARI VA H.PYLORI GENOTIPLARINING MOSLIGI

Musaeva D.M., Sagdullaeva G.U.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ Rezyume

Maqolada MDR-1 geni uchun ovqat hazm qilish tizimining kislotaga bog'liq kasalliklari bo'lgan bemorlarning molekulyar genetik tadqiqotlari natijalari, shuningdek, H. pylori bakteriyasining virulent Ice A geni genotipik tadqiqotlari va ularning nisbati keltirilgan. bemor va bakteriyalar genotiplarining paydo bo'lishi.

Kalit so'zlar: MDR-1 geni, virulent H. pylori Ice A geni, genotiplar, ovqat hazm qilish tizimining kislotaga bog'liq kasalliklari.

Актуальность

Каждый организм по - своему уникален. А значит, уникальным должен быть и подход к здоровью человека. Современная медицина обладает методами создания генетического паспорта здоровья человека, и можно «прочитать» гены пациента и давать ему инструкцию по



использованию телом и тем потенциалом, который в нем заложен, чтобы он смог управлять качеством и продолжительностью своей жизни. Исходя из этого, задачами современной фармакогенетики, которая является одной из направлений фармакологии, являются: построение персонализированной схемы лечения, определение оптимальных индивидуальных дозировок лекарственных средств, определение наличия или отсутствия переносимости ряда препаратов, выполнение которых включает генотипирование пациента [10].

Известно, что эффект лекарственных средств (ЛС) в организме напрямую связан с его терапевтической концентрацией, которую необходимо создавать не только в крови, но и в клетках-"мишенях" [7]. Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) - ген множественной лекарственной устойчивости, является основным геном, регулирующим создания необходимой внутриклеточной концентрации ЛС [1]. Ген MDR-1 кодирует белок Р-гликопротеин (Pgp), который способствует связыванию клетки с ЛС, его попаданию в клетку, и/или эффлюксу в межклеточное пространство [9, 13], чем и объясняется развитие резистентности клетки к ЛС при экспрессии данного гена. Поэтому ген MDR-1 играет важную роль в эффективности фармакотерапии различных заболеваний, в том числе и кислотазависимых заболеваний [6, 14].

В настоящее время описано более 100 вариаций, то есть полиморфизмов гена MDR-1 [15, 17], но наиболее изученными являются три полиморфизма этого гена, поэтому ученые отдают предпочтение именно этим трем. Этими полиморфизмами являются С3435Т, С1236Т, а также G2677Т/А. Было обнаружено, что один из них, синонимичный однонуклеотидный полиморфизм С3435Т (молчащая мутация), связан с измененной функциональной активностью белка Pgp [12, 16]. Другие два полиморфизма встречаются наиболее меньшей частотой и поэтому их влияние не всегда связывают с изменением функциональной активности белка Pgp. Так, ученые считают, что С3435Т и С1236Т полиморфные маркеры гена MDR-1 связаны со сниженной экспрессией изучаемого гена, а полиморфный маркер G2677Т/А имеет «кажущееся» влияние, что связывают с эффектом сцепления [18, 21].

Таким образом, генотипирование – основа персонализированной медицины.

Исследователями полагается, что в этиологии кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы имеют особое место экзогенные и эндогенные факторы [2]. Кроме того, обсуждается точка зрения в плане того, что процесс поражения слизистой оболочки желудка может быть самостоятельным заболеванием, рассматриваемым как первичное поражение органа, так и вторичным, обусловленным некоторыми инфекционными и неинфекционными заболеваниями организма или его интоксикацией.

Науке известно, что кислотазависимые заболевания пищеварительной системы развиваются вследствие нарушения равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты СОЖ и ДПК [4]. Тем не менее, решающая роль в развитии кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы в настоящее время отводится микроорганизмам *H.pylori* [19].

H.pylori инфицированность в 95% случаев способствует развитию антрального гастрита, а в 56% случаев хеликобактер-ассоциированного пангастрита [3]. Эти результаты исследования доказывают роль *H.pylori* в хронизации гастрита (гастрит типа В), в развитии ЯБЖ и ЯБДПК, а также в таких заболеваниях, как МАЛТ-лимфома и рак желудка [20].

Таким образом, механизм патогенности бактерий *H.pylori* включает процессы структурного разрушения ткани СОЖ на уровне клеточных молекул, а также токсические воздействия на клетки ткани, нарушение секреторной функции желез желудка в виде компенсаторной гиперсекреции и развитию воспалительного процесса в СОЖ, с преобладанием нейтрофильной инфильтрация слизистой и скоплению в СОЖ плазматических клеток, кроме того системную иммунную реакцию и возникновения «перекрестной иммунизации» по аутоиммунному типу [12].

Основным источником заражения является больной с хеликобактериозом или бактерионоситель. Основными предполагаемыми путями передачи *H.pylori* являются орально-оральный, фекально-оральный и заражение от медицинских инструментов - ятрогенный путь

Являясь патогенной бактерией, *H.pylori* имеет несколько штаммов. В геноме микроорганизмов *H.pylori* имеются гены, обеспечивающие повышенную вирулентность этих бактерий. Это Cag A (cytotoxin – associated gene), Vac A (vacuolating - associated cytotoxin), Bab

A2 (blood group antigen – binding adhesin), Ice A (induced by contact with epithelium) гены. Среди штаммов этой инфекции Vac A-штаммы считаются наиболее патогенными. Бактерии этой штаммы вырабатывают вакуолизирующий цитотоксин, которые воздействуя на клетки СОЖ, образуют цитоплазматические вакуоли и тем самым способствуют разрушению эпителиальных клеток. А CagA-штаммы *H.pylori* экспрессируют ген, ассоциированный с цитотоксином, который интегрируясь в эпителиоциты, вызывает выраженные воспалительные изменения в СОЖ. Bab A2 определяет плотность колонизации бактерий на эпителиоцитах органа. А Ice A определяет тяжесть инфильтрации и степень повреждения эпителиальных клеток СОЖ в зависимости от этнической характеристики [5].

По статистическим данным известно, что в Узбекистане носительство по *H.pylori* достигает от 60% до 80%, с чем по мнению узбекских ученых связано увеличение частоты рака желудка в регионе, поэтому исследователи считают, что назрела необходимость создания национальных государственных программ, в рамках которого нужно изучить роль *H.pylori* в патогенезе кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы, характеристику бактерий в узбекской популяции – этнические особенности *H.pylori*, разработать стандарты для ранней диагностики и эффективного лечения хеликобактериоза [11].

Лечение кислотазависимых заболеваний представляет нелегкую задачу и для врача и для больного. Прежде всего оно требует от того и другого значительного времени, настойчивости и выдержки [8].

Исходя из вышеизложенного **целью** нашего исследования было изучения соотношения выявляемых генотипов пациента с кислотазависимыми заболеваниями пищеварительной системы по гену MDR-1, а также генотипов вирулентного гена Ice A бактерий *H.pylori*.

Материал и методы

Забор биологического материала в виде венозной крови для выделения ДНК проводили с учетом установленного порядка прав человека, которого производили после обследования и с письменного согласия лиц, включенных в группы исследования (Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (11 ноября 1997 г.)).

Геномную ДНК выделяли из цельной периферической венозной крови. Забор крови проводили с использованием вакуумной системы, содержащей в качестве антикоагулянта К2-ЭДТА. Выделение ДНК проводили в соответствии с инструкцией набора для выделения ДНК/РНК (Рибо-преп, Интерлабсервис, Россия) или с методикой, Mathew С. С, 1984, с некоторыми модификациями. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции. Генотипирование образцов ДНК по гену MDR1 проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных праймеров и аллель-специфичных флуоресцентных зондов с использованием набора для проведения ПЦР-РВ (Производство набора компании ООО «Синтол» (г. Москва, Россия)). ПЦР амплификация в реальном времени проводилась по стандартному протоколу. Полученные результаты документировались в виде роста кривых по двум детекторам FAM и HEX в графическом режиме на соответствующей программе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

Результат и обсуждения

Известно, что ген MDR-1 кодирует Р-гликопротеин, который находится в мембране клеток многих органов, функцией которого является «эффлюкс» ксенобиотиков и защита клетки. Выявляемые полиморфизмы этого гена определяют функциональную активность Р-гликопротеина. Это напрямую связана с эффективностью и безопасностью фармакотерапии заболеваний, в том числе и кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы.

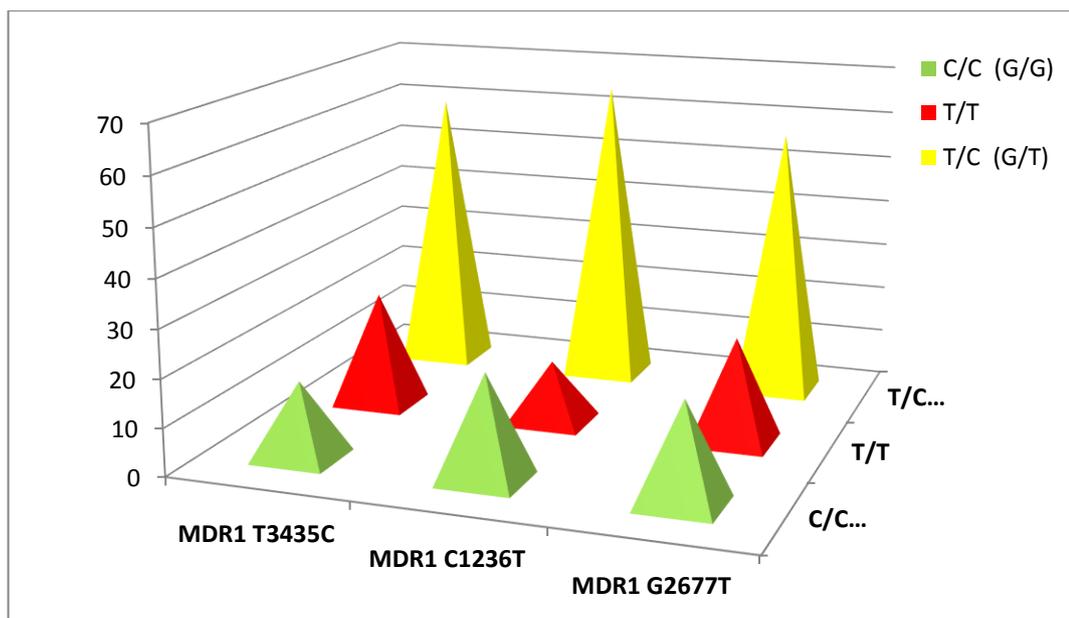


Рисунок 1. Частота распределения генотипов полиморфизмов гена MDR-1 у больных с кислотазависимыми заболеваниями (%)

При определении генотипических особенностей полиморфизмов гена MDR-1 у больных с ГЭРБ, ХГ и ЯБ – кислотазависимыми заболеваниями (рис. 1), у пациентов с полиморфизмом с T3435C основное количество пациентов имели генотип T/C – 60%, а полиморфизм G2677T характеризовался наибольшим наличием генотипа G/T – около 58%, а полиморфизм C1236T среди других полиморфизмов выделялся тем, что больше всех – 65% пациентов имели гетерозиготный генотип C/T.

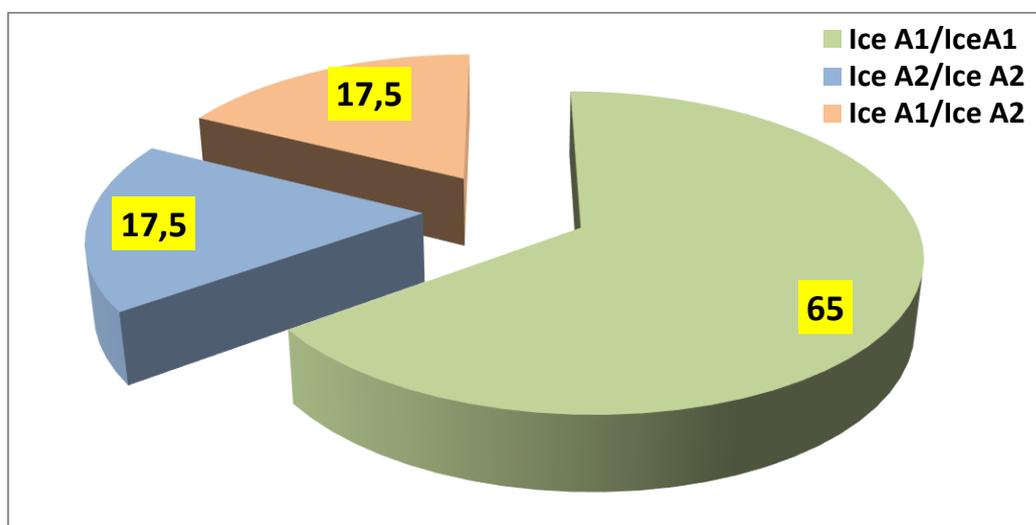


Рисунок 2. Частота распределения генотипов вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* у пациентов с кислотазависимыми заболеваниями (%)

Также, нужно отметить, что встречаемость генотипов вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* имеют значение для развития кислотазависимых патологий желудочно-кишечного тракта, её лечения и исхода заболевания (рис. 2).

Оказалось, что генотип Ice A1/Ice A1 выявляется в наибольшем количестве – в 65% случаев, по сравнению с другими генотипами вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori*.

Известно, что полиморфный вариант C3435T гена MDR-1 имеет следующие генотипические варианты:

- генотип С/С – характеризуется нормальной функцией белка Pgp;
- генотип С/Т – характеризуется средней активностью белка Pgp;
- генотип Т/Т – характеризуется наиболее повышенной функцией белка Pgp [6, 12].

При определении соотношения генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR-1 пациента и генотипов гена Ice А бактерий *H.pylori* (рис. 3), оказалось, что у пациентов с генотипом С/С полиморфного варианта С3435Т гена MDR-1 пациента в 64% случаев определяется генотип Ice А1/Ice А1 гена Ice А бактерий *H.pylori*, а генотип Ice А2/Ice А2 у 25% больных, генотип Ice А1/Ice А2 в 11% случаев.

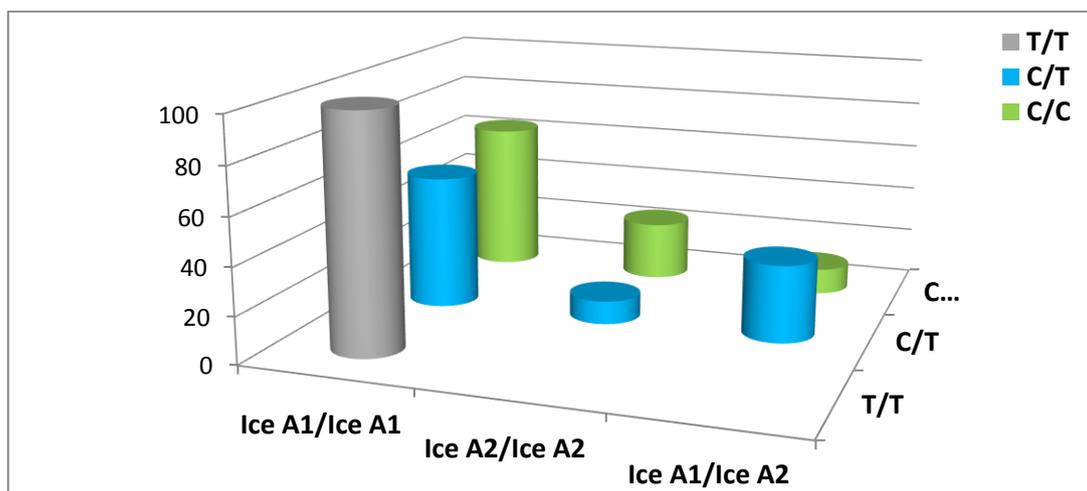


Рисунок 3. Соотношение генотипов полиморфного варианта С3435Т гена MDR-1 пациента с генотипами вирулентного гена Ice А *H.pylori*

А у больных с генотипом С/Т гена С3435ТMDR-1 у 57% пациентов был выявлен генотип Ice А1/Ice А1 гена Ice А бактерий *H.pylori*, в 10% случаев генотип Ice А2/Ice А2 бактерий и у 33% пациентов генотип Ice А1/Ice А2 гена Ice А бактерий *H.pylori*.

Однако, у пациентов с генотипом Т/Т был выявлен только генотип Ice А1/Ice А1 гена Ice А бактерий *H.pylori*, остальные генотипы бактерий не определялись.

Заключение

Таким образом, у пациентов с кислотазависимыми заболеваниями характерной чертой соотношения генотипов пациента и бактерий является то, что у больных и с «диким», и с «мутантным» аллелем полиморфного варианта С3435Т гена MDR-1 больше выявляется генотип Ice А1/Ice А1 вирулентного гена Ice А бактерий *H.pylori*, тогда как другие генотипы бактерий по изучаемому его вирулентному гену выявляются в 3-4 раза меньшем количестве. Эти результаты исследования имеют огромное значение для фармакотерапии, так как правильный подбор и дозирование лекарственных средств основывается на генетические особенности пациента и бактерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдашимов З. Б. Роль полиморфизма гена MDR1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 139-144.
2. Барышникова Н. В., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике // ЭиКГ. 2008. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-osobennostey-helicobacter-pylori-v-patogeneze-zabolevaniy-organov-pischevareniya-ot-teorii-k-praktike-1>.
3. Жебрун А.Б. Инфекция *Helicobacter pylori* - глобальная проблема здравоохранения // Биосфера. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-helicobacter-pylori-globalnaya-problema-zdravoohraneniya>.

4. Маев И.В., Бакулин И.Г., Курилович С.А., Бакулина Н.В., Андреев Н.Г., Голубев Н.Н. *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания: доказанные факты и предположения. Доказательная гастроэнтерология, 3, 2018 С. 45-58.
5. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* // КМАХ. 2018. №1. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-svoystva-i-virulentnost-helicobacter-pylori>.
6. Ли Ю. и соавт. Полиморфизм С3435Т гена MDR1 связан с клиническими исходами у пациентов с раком желудка, получавших послеоперационную адъювантную химиотерапию // Asian Pac J Cancer Prev. – 2011. – Т. 12. – №. 9. – С. 2405-9.
7. Максимов М.Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021
8. Mirzaeva M.M., Salieva M.Kh, Musaeva D.M., Rakhmanov Sh., Modernization of health care in the rural population // New Day in Medicine 1(29)2020 49-52 <https://cutt.ly/IvHMZmW>
9. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. MDR-1 генининг сурункали гастрит фармакотерапиясидаги акамияти // Биология ва тиб-биёт муаммолари. – 2019. – №. 4 (113). – С. 233.
10. Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии–требование времени // Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 47-49.
11. Налётов А.В. Влияние вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* на тяжесть течения хронической гастродуоденальной патологии в детском возрасте // Сибирское медицинское обозрение. 2015. №3 (93). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-virulentnyh-shammov-helicobacter-pylori-na-tyazhest-techeniya-hronicheskoy-gastroduodenalnoy-patologii-v-detskom-vozhraсте>.
12. Осуга Т. и соавт. Полиморфизм MDR1 С3435Т является предиктором более позднего начала язвенного колита у японцев // Биологический и фармацевтический вестник. – 2006. – Т. 29. – №. 2. – С. 324-329.
13. Ochilova G.S., Musaeva D.M., Influence of mdr-1 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of chronic gastritis //New Day in Medicine 1(29)2020 301-304 <https://cutt.ly/hvNYHop>
14. Очилова Г. С. Генотип пациента–основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита // Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-1 (116). – С. 99-104.
15. Пельс Я. Р. и др. Полиморфизм гена MDR1 человека в популяциях Сибири и Средней Азии // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41. – №. 6. – С. 982-988.
16. Сугимото М., Фурута Т., Ширази Н. и др. Полиморфизм MDR1 С3435Т не влияет на развитие рака желудка, связанного с инфекцией *Helicobacter pylori*, и пептической язвы у японцев. // Науки о жизни. 2008; 83: 301–304.
17. Сычев Д.А. и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии //Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14. – №. 1. – С. 92-96.
18. Huebner C. et al. Genetic analysis of MDR1 and inflammatory bowel disease reveals protective effect of heterozygous variants for ulcerative colitis //Inflammatory bowel diseases. – 2009. – Т. 15. – №. 12. – С. 1784-1793.
19. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 28(1):55-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>
20. Kugler T.E., Taradin G.G., Pellicano R. The role of *Helicobacter pylori* in metabolic and cardiovascular diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;(9):86-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-86-95>
21. Tahara T. et al. Influence of MDR1 polymorphism on *H. pylori*-related chronic gastritis //Digestive diseases and sciences. – 2011. – Т. 56. – №. 1. – С. 103-108.

Поступила 09.10.2022