



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

12(50)2022

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
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. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (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
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
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 (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (50)

2022

декабрь



Received: 20.12.2022
Accepted: 29.12.2022
Published: 20.01.2023

УДК 575.224.22: 616.329/33-008.17-085.243.4

ОСОБЕННОСТИ ГЕНА-ТРАНСПОРТЕРА У БОЛЬНЫХ С КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Сагдуллаева Г.У., Мусаева Д.М.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

В статье рассматриваются полученные результаты исследования по изучению встречаемости генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 среди больных с кислотозависимыми заболеваниями, гендерные особенности гена и взаимосвязь с генотипами вирулентного гена Ice A инфекции *H.pylori*. Выявлено, что среди генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 содержащий «дикий» и «мутантный» аллели гетерозиготный генотип CT встречается чаще чем другие генотипы изучаемого гена. Кроме того, среди генотипов вирулентного гена Ice A инфекции *H.pylori* генотип Ice A1/IceA1 встречается в большей степени и в 100% случаях ассоциируется с «мутантным» генотипом TT гена MDR-1C3435T в выборке больных с кислотозависимыми заболеваниями пищеварительной системы.

Ключевые слова: полиморфизм C3435T гена MDR-1, ген MDR-1, вирулентный ген Ice A бактерии *H.pylori*, генотипы инфекции *H.pylori*, кислотозависимыми заболеваниями пищеварительной системы.

FEATURES OF THE TRANSPORTER GENE IN PATIENTS WITH ACID-DEPENDENT DISEASES

Sagdullaeva G.U., Musaeva D.M.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The article discusses the results of a study on the occurrence of genotypes of C3435T polymorphism of the MDR-1 gene among patients with acid-dependent diseases, the gender characteristics of the gene and the relationship with the genotypes of the virulent Ice A gene of *H. pylori* infection. It was found that among the genotypes of the C3435T polymorphism of the MDR-1 gene containing the "wild" and "mutant" alleles, the heterozygous CT genotype is more common than other genotypes of the gene under study. In addition, among the genotypes of the virulent Ice A gene of *H. pylori* infection, the Ice A1/IceA1 genotype occurs to a greater extent and in 100% of cases is associated with the "mutant" TT genotype of the MDR-1C3435T gene in a sample of patients with acid-dependent diseases of the digestive system.

Key words: C3435T polymorphism of the MDR-1 gene, MDR-1 gene, virulent *H. pylori* Ice A gene, *H. pylori* infection genotypes, acid-dependent diseases of the digestive system.

KISLOTAGA BOG'LIQ BO'LGAN KASALLIKLARDA TRANSPORTER GENNING XUSUSIYATLARI

Sagdullaeva G.U., Musaeva D.M.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ *Rezyume*

Maqolada kislotaga bog'liq kasalliklarga chalingan bemorlarda MDR-1 genining C3435T polimorfizmi genotiplarining uchrash chastotasi, gender xususiyatlari va H pylori infeksiyasining virulent Ice A geni genotiplari bilan bog'liqligi bo'yicha tadqiqot natijalari muhokama qilinadi. "Yovvoyi" va "mutant" allellarni o'z ichiga olgan MDR-1 genining C3435T polimorfizmi genotiplari orasida geterozigotali CT genotipi o'rganilayotgan genning boshqa genotiplariga qaraganda ko'proq tarqalganligi aniqlandi. Bundan tashqari, H. pylori infeksiyasining virulent Ice A geni genotiplari orasida Ice A1/IceA1 genotipi ko'proq uchraydi va 100% hollarda ovqat hazm qilish tizimining kislotaga bog'liq kasalliklari bo'lgan bemorlarning namunasida MDR-1C3435T genining "mutant" TT genotipi bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: MDR-1 genining C3435T polimorfizmi, MDR-1 geni, virulent H. pylori Ice A geni, H. pylori infeksiyasi genotiplari, ovqat hazm qilish tizimining kislotaga bog'liq kasalliklari.

Актуальность

В мире проводятся множество исследований по изучению влияния генетических особенностей человека на все процессы в организме, и известно, что такие воздействия носят индивидуальный характер, который обеспечивается особенностью генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, каким является ген MDR-1 [7, 13]. Этот ген представляет большой интерес для ученых всего мира, поскольку он участвует в механизме устойчивости организма к лекарственным препаратам [10]. Во всем мире проводится ряд исследований по изучению влияния этого гена на эффективность и безопасность фармакотерапии заболеваний пищеварительной системы. Особое значение имеет связь между основным патогенетическим фактором заболевания - *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) и генотипом больного по данному гену [1, 18]. По данным Всемирной организации здравоохранения, уровень зараженности бактериями *H. pylori* в мире занимает ведущие места [14, 17]. Этот показатель в России выросла до 80%, в малоразвитых странах до 90%, а в нашей стране от 60% до 80% [6, 8].

В современной литературе приводятся результаты ряда исследований по применению фармакогенетических методов, особенно по изучению роли генов в раннем выявлении, правильной диагностике и лечении без осложнений кислотозависимых заболеваний [11, 19].

В настоящее время к группе кислотозависимых заболеваний относят большую группу болезней пищеварительного тракта, независимо от того, является ли фактор кислотной агрессии центральным или лишь дополнительным существенным фактором в их возникновении и прогрессировании [2, 9]. Установлена значительная распространенность кислотозависимых заболеваний в во всем мире, а также отсутствие существенной тенденции к снижению их распространенности [4, 15].

Большинство ученых, занимающихся вопросами кислотозависимых заболеваний, сходятся во мнении, что центральное место в воспалительных процессах верхних отделов пищеварительного тракта занимает кислотно-пептический фактор стимулирующийся инфекцией, возбудителем которого считают *H.pylori*, эффективность эрадикационной терапии которого напрямую связан с генотипической принадлежностью больного [12, 16]. Также, приводятся много фактов, что генотипы инфекции тоже играют особую роль в развитии кислотозависимых заболеваний, в их течении и лечении [20]. Развитие и формирование новой парадигмы ставит перед современной медициной разработку эффективных способов эрадикации *H.pylori*, а также изучения способов эффективного и безопасного подхода к данной проблеме [3, 5]. В связи с этим изучение значения генов, которые регулируют эффективность, в том числе и безопасность применяемого препарата, где генотипы бактерии тоже учитывается, является приоритетным направлением и актуальной проблемой медицины, к которой посвящена данная работа, целью которой является изучить взаимосвязь генотипов пациента по гену MDR-1 с генотипами бактерии *H.pylori*.

Материал и методы

Забор биологического материала в виде венозной крови и биоптата желудка больных с кислотозависимыми заболеваниями 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 MDR-1 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 полиморфизм С3435Т гена MDR-1 имеет 3 генотипических варианта, которые содержат либо «дикие» - СС, либо «мутантные» - ТТ аллели, либо являются гетерозиготными, содержащими и «дикие», и «мутантные» аллели генотип СТ. Так, при выявлении генотипической принадлежности больных с КЗЗ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1 (рис. 1), нормальный-«дикий» генотип СС был выявлен у 16%, содержащий «дикий» и «мутантный» гетерозиготный генотип СТ у 60% и содержащий «мутантный» генотип ТТ у 24% пациентов.

Мы определяли взаимосвязь генотипов Ise A1/IseA1, Ise A2/IseA2 и Ise A1/IseA2 вирулентного гена Ise А инфекции *H.pylori* с генотипическими вариантами полиморфного маркера С3435Т гена MDR-1.

При определении соотношения генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR-1 пациента и генотипов гена Ise А бактерий *H.pylori* (рис. 2), оказалось, что у пациентов с генотипом СС полиморфного варианта С3435Т гена MDR-1 пациента в 64% случаев определяется генотип Ise A1/Ise A1 гена Ise А бактерий *H.pylori*, а генотип Ise A2/Ise A2 у 25% больных, генотип Ise A1/Ise A2 в 11% случаев.

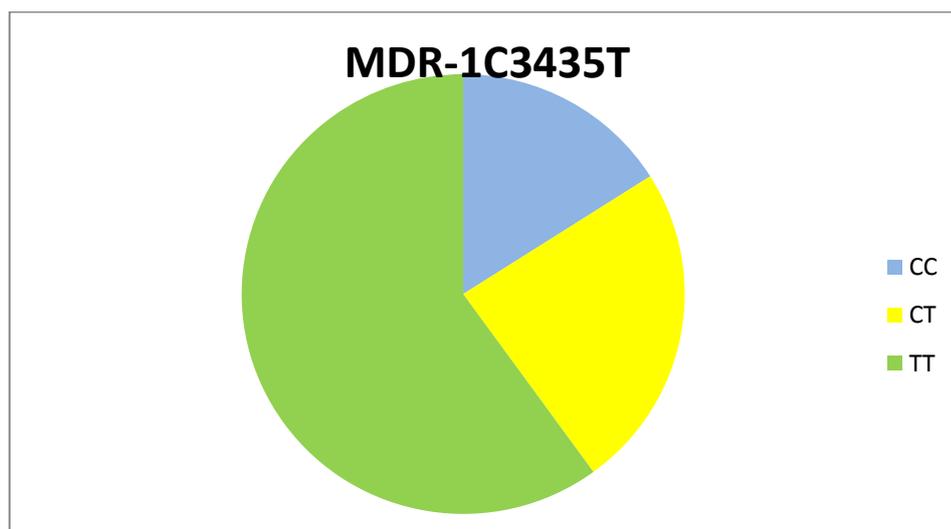


Рисунок 1. Встречаемость генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR-1 у пациентов с КЗЗ (%)

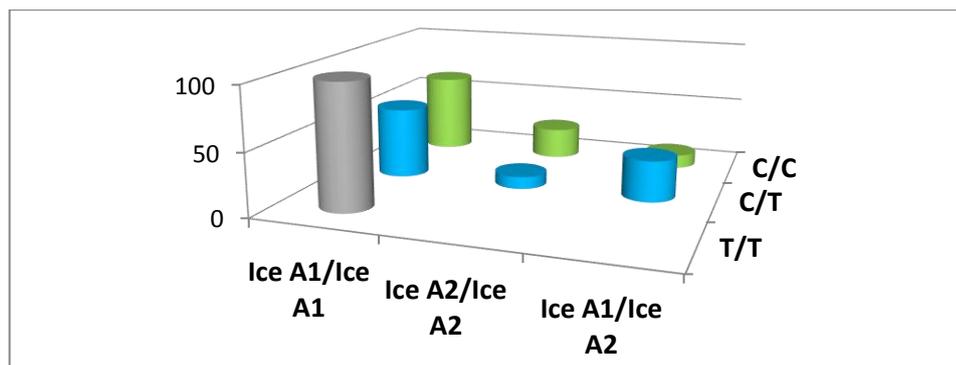


Рисунок 2. Соотношение генотипов полиморфного варианта C3435T гена MDR-1 пациента с генотипами вирулентного гена Ice A *H. pylori*

А у больных с генотипом СТ гена MDR-1C3435T у 57% пациентов был выявлен генотип Ice A1/Ice A1 гена Ice A бактерий *H. pylori*, в 10% случаев генотип Ice A2/Ice A2 бактерий и у 33% пациентов генотип Ice A1/Ice A2 гена Ice A бактерий *H. pylori*. Однако, у пациентов с генотипом ТТ был выявлен только генотип Ice A1/Ice A1 гена Ice A бактерий *H. pylori*, остальные генотипы бактерий не определялись.

Учеными выявлено, что экспрессия гена MDR-1 в гендерном отношении у мужчин в 2, 4 раза выше, по отношению к показателям женщин, что указывает на гендерные различия фармакокинетики препаратов. Такие различия объясняется различным содержанием, следовательно, и функциональной активностью Pgp у мужчин и женщин, белка, обеспечивающего фармакокинетику ЛС, являющихся его субстратами. В отличие от женского организма, ЛС не успевают метаболизироваться в организме мужчин, так как именно у мужчин наблюдается наиболее снижение интенсивности метаболизма ЛС, ведь белок Pgp способствует скорейшему выведению их в желчь [55].

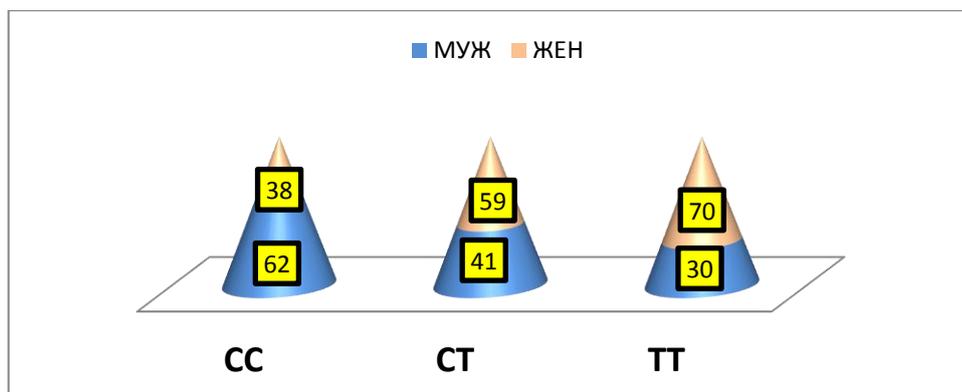


Рисунок 3. Гендерная характеристика генотипической принадлежности больных с К33 полиморфному маркеру C3435T гена MDR-1

При определении нами гендерной характеристики полиморфизма C3435T гена MDR-1 (рис. 3) оказалось, что среди пациентов с К33 генотип CC больше (62%) определялся у мужчин чем у женщин (38%). А генотипы СТ и ТТ чаще были определены у женщин (59% и 70% соответственно) чем у мужчин (41% и 30% соответственно).

Выводы

Таким образом, у пациентов с К33 характерной чертой соотношения генотипов пациента и бактерий является то, что у больных с «диким», и с «мутантным» аллелем генотипа полиморфного варианта C3435T гена MDR-1 больше выявляется генотип Ice A1/Ice A1 вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori*, тогда как другие генотипы бактерий по изучаемому его вирулентному гену выявляется 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, что служит основой персонализации фармакотерапии К33.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахтереева А.Р., Давидюк Ю.Н., Файзуллина Р.А., Ивановская К.А., Сафин А.Г., Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р. Распространённость генотипов *Helicobacter pylori* у пациентов с гастродуоденальной патологией в Казани // Казанский мед.ж. 2017. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranyonnost-genotipov-helicobacter-pylori-u-patsientov-s-gastroduodenalnoy-patologiyey-v-kazani>
2. Аввакумова Н.В., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н. и др. Клинико-морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных кислотозависимыми заболеваниями // Медицинские науки. 2016. № 3 (04). С. 8–10.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А. и др. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы // Рос журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2018. - 28(3). С. 26-32.
4. Маев И.В., Бакулин И.Г., Курилович С.А., Бакулина Н.В., Андреев Н.Г., Голубев Н.Н. *Helicobacter pylori* и экстрагастродуоденальные 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. Жебрун А.Б. Инфекция *Helicobacter pylori* - глобальная проблема здравоохранения // Биосфера. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-helicobacter-pylori-globalnaya-problema-zdravoohraneniya>
7. Кличова Ф.К., Очилова Г.С. Значение гена MDR-1 фармакотерапии // Сборник тезисов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE. – 2019.
8. Каримов М.М., Саатов З.З., Сабирова Г.Н. Заболевания пищеварительной системы: пособие для врачей – 2016. - С. 400.
9. Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии– требование времени // Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 47-49.
10. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. Сурункали гастритни даволашда MDR-1 аллел вариантларининг ахамияти // Материалы международной научно-практической онлайн-конференции "Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке" г. Ташкент. – 2019. – Т. 25.
11. Мусаева Д.М., Сагдуллаева Г.У. *Helicobacter pylori* и его значение в возникновении и течении заболеваний гастродуоденальной зоны // Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 69-74
12. 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-shtammov-helicobacter-pylori-na-tyazhest-techeniya-hronicheskoy-gastroduodenalnoy-patologii-v-detskom-vozraste>
13. Очилова Г.С. Генотип пациента–основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита // Вестник наукиобразования. – 2021. – №. 13-1(116). – С. 99-104.
14. Павленко В.И., Гончарова О.М., Солуянова И.П. Кислотозависимые и ассоциированные с *Helicobacter pylori* заболевания в практике участкового врача-терапевта: учебное пособие. Амурская государственная медицинская академия.– Благовещенск: АГМА, 2021. 167 с.
15. Kusters J.G., Arnoud H.M. van Vliet, Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev. 2006 July; 19(3): 449–490.
16. Ochilova Gulrukh Saidovna. Polymorphism of the MDR1 Gene as a Marker of Personification of Pharmacotherapy of Chronic Gastritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021 11(12) С. 866-870
17. Tham K.T., Peek R.M.Jr., Atherton J. et al. *Helicobacter pylori* genotypes, host factors and gastric mucosal histopathology in peptic ulcer disease. Hum. Pathol. 2001;32(3):264-273.
18. Umit H., Tezel A., Bukavaz S., et al. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients. /Dig. Dis. Sci. 2009, 54(1):103-10
19. Ivashkin V.T. et all. 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>

Поступила 20.12.2022