



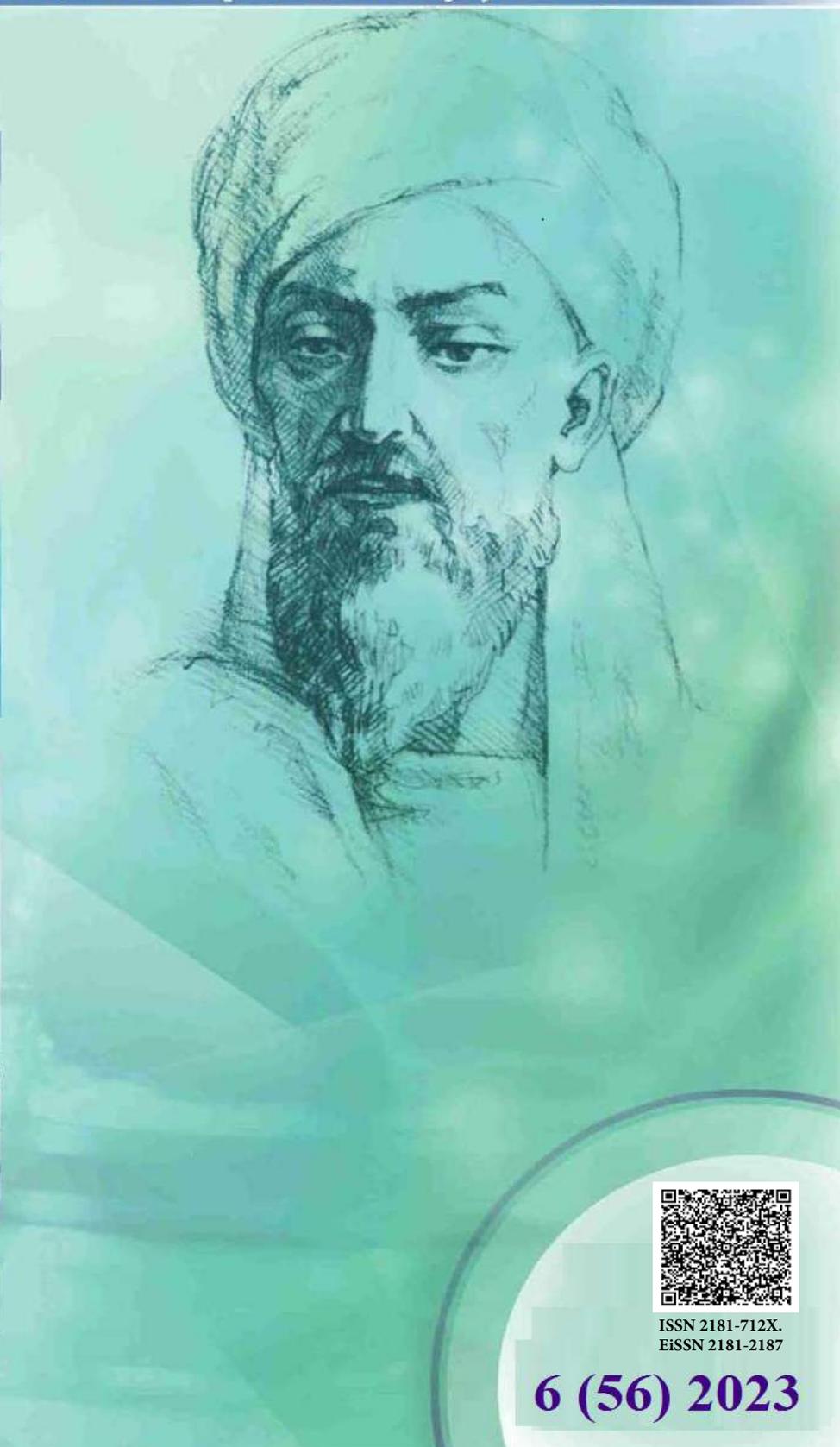
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**6 (56) 2023**

**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. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
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  
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](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto: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)

**6 (56)**

**2023**

*ИЮНЬ*

Received: 20.05.2023, Accepted: 30.05.2023, Published: 15.06.2023.

УДК 616.155.194.8-08:615

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR1 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРРОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Жарылкасынова Г.Ж. <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>

Юлдашова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4936-6006>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,  
г.Бухара, ул. А.Навои,1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

*Дифференцированный подбор ПЖ с учетом не только его эффективности, но и переносимости, а также приверженности пациента к проводимой терапии на сегодняшний день является актуальной задачей. Конечной целью такой дифференциации является выбор препарата, который будет обладать наибольшей эффективностью. Решением поставленных задач занимается особое направление в медицине - фармакогенетика*

*Ключевые слова: анемия, препараты железа, ген, генотип, аллели*

## ТЕМИР ТАНҚИСЛИГИ АНЕМИЯСИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ФЕРРОТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИГА MDR1 ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

Жарылкасынова Г.Ж. Юлдашова Р.У.

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон, Бухоро ш.,  
А.Навоий кўчаси, 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

*Темир препаратининг самарадорлиги ва ўзлаштирилишига қараб танлаш, олиб борилаётган терапияга беморнинг қатъий риоя қилиши бугунги куннинг долзарб вазифалардан бири ҳисобланади. Якуний мақсад юқори самарадорликка эга бўлган препаратни танлашдир. Тиббиётнинг махсус йўналишидан бири бўлган фармакогенетика ушбу кўйилган вазифаларни ҳал қилиш билан шуғулланади*

*Калит сўзлар: анемия, темир препаратлари, ген, генотип, аллеллар*

## STUDY OF THE INFLUENCE OF MDR1 GENE POLYMORPHISM ON THE EFFICIENCY OF FERROTHERAPY IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Jarylkasynova G.J., Yuldashova R.U.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi,  
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Resume

*Differentiated selection of pancreas, taking into account not only its effectiveness, but also tolerability, as well as the patient's adherence to ongoing therapy, is an urgent task today. The ultimate goal of such differentiation is the choice of a drug that will have the greatest efficiency. The solution of the tasks is engaged in a special area in medicine - pharmacogenetics*

*Keywords: anemia, iron preparations, gene, genotype, alleles*

### Актуальность

**В** настоящее время около 1 миллиарда человек на земле имеют дефицит железа. Даже в развитых странах Европы и Северной Америки железодефицитной анемией страдают 7,5-11% всех женщин детородного возраста, а у 20-25% наблюдается скрытый тканевой дефицит

железа. Значительно большая частота железодефицитных анемий наблюдается и в Узбекистане. Это объясняется рядом социальных, медицинских и бытовых причин [1,2].

Гомеостаз железа поддерживается за счет регуляции процессов всасывания в кишечнике, возвращения в циркуляцию железа, освободившегося из стареющих эритроцитов, и депонирования. При этом практически все железо находится в связанном с белками виде, свободные ионы металла присутствуют в организме в крайне низких концентрациях. На сегодняшний день известно около 20 видов белков, участвующих в метаболизме железа.

Процесс проникновения лекарственных веществ (ЛВ) сквозь биологические мембраны организма может быть осуществлен как путем пассивной диффузии, так и при помощи транспортных систем, функционирование которых связано с различными мембранными переносчиками. Было определено, что важнейшим переносчиком ЛВ является гликопротеин — P (Pgp) ((P) permeability — проницаемость). Он является АТФ-зависимым белком-транспортером (АВСВ1), который относится к суперсемейству АВС-транспортеров, участвующим в транспорте липофильных эндогенных и экзогенных субстратов из клеток.

На сегодняшний день Pgp был выявлен во многих органах и тканях организма: на поверхности гепатоцитов печени; апикальной мембране малых билиарных протоков; на апикальной поверхности эпителиальных клеток тонкого и толстого кишечника; на апикальной мембране проксимальных канальцев почек; на апикальной поверхности малых протоков поджелудочной железы; в эпителиальных клетках коры надпочечников; в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного); в клетках иммунной системы: зрелых макрофагах, а также в клетках — киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах.

В эпителиальных клетках кишечника Pgp ответственен за выброс (эффлюкс) ЛВ и их субстратов в просвет кишечника и снижение их всасывания. Переносчики, которые локализуются в гепатоцитах и почечном эпителии выводят ЛВ в просвет желчных капилляров и почечных канальцев, а те, которые локализуются в гистогематических барьерах обеспечивают их непроницаемость для липофильных веществ. Pgp играет значимую роль в фармакокинетике ЛП в организме.

Pgp кодируется генами MDR (multidrug resistance gene), которые включают у человека два гена (MDR1 и MDR2), а у грызунов — три гена (mdr1, mdr2 и mdr3). Гены MDR1 человека, mdr1 и mdr3 грызунов (также известные как mdr1b и mdr1a соответственно) вовлечены в механизмы развития лекарственной устойчивости. Человеческий ген MDR1 располагается на 7-й хромосоме, диапазон p21–21,1, и содержит 28 экзонов, распространяясь более чем на 100 килобаз, кб (kilobase, kb) [12]. Увеличение экспрессии гена MDR1 приводит к повышению активности Pgp, а уменьшение экспрессии гена — к ее снижению. На экспрессию гена MDR1 может оказать влияние ряд факторов внешней среды и химических веществ.

Гликопротеин-P является полиспецифичным белком-транспортером, играющим важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ, являющихся его субстратами. На сегодняшний день весь спектр веществ, которые могут потенциально являться его субстратами неизвестен. Однако, было определено, что диапазон молекулярной массы веществ, которые способен «транспортировать» Pgp велик и составляет до 40 тыс Да. В связи с этим нельзя исключать роль данного транспортера и в обмене железа в организме.

Механизм регуляции обмена железа в организме является чрезвычайно сложным многогранным физиологическим процессом. Данный процесс включает целый ряд белковых транспортеров, полный спектр которых до конца еще не изучен. В связи с тем, что всасывание трехвалентного железа в комплексе с полимальтозаатом является активным процессом и не может протекать без участия определенных транспортеров, становится ясно, что в данном процессе вполне может принимать участие и гликопротеин P.

**Цель исследования.** Изучение влияния полиморфизма гена C3435T MDR1 на эффективность ПЖ при лечении ЖДА.

### Материалы и методы

Генетическое исследование было проведено на базе молекулярно-генетической лаборатории при Республиканском специализированном центре спортивной медицины. Исследование

включало исследование полиморфизма гена MDR1, который кодирует гликопротеин-P, у пациентов с ЖДА, получавших ПЖ Fe III (Мальтофер) в одинаковой дозе в течение одинакового промежутка времени.

По результатам генотипирования и динамики лабораторных показателей у 24 пациентов (18 женщин и 6 мужчин, возраст от 24 до 38 лет) были выделены генотипы гена C3435T MDR1, при которых обеспечивается наиболее выраженный эффект от приема ПЖ. Исследование включало пациентов с ЖДА средней степени (преимущественно алиментарной этиологии) и отсутствием сопутствующих заболеваний, которые потенциально могут быть причиной низкого усвоения пероральных ПЖ или повышенных потерь железа организмом (заболевания ЖКТ, печени, кровяной системы, заболевания, сопровождающиеся хроническими кровопотерями).

Генотипирование пациентов (выявление аллелей и генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1) проводили методом полимеразной цепной реакции – полиморфизм длин рестриционных фрагментов после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови общепринятым методом.

Для проведения генотипирования полиморфизма C3435TMDR1 гена была взята венозная кровь в объеме 3 мл у пациентов во время одного из их визитов в амбулаторное учреждение в пробирках ЭДТА.

Оборудование и расходные материалы. Геномную ДНК экстрагировали из образцов крови с использованием реагентов «РИБО преп» (AmpliSens, Россия). Для генотипирования использовали набор реагентов для определения полиморфизма C3435T гена MDR1 (SINTOL, Россия). Полиморфизм гена C3435T определяли с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая проводилась в амплификаторе 7500 FastRealTimePSRSystems (AppliedBiosystems США).

Праймеры подобраны с помощью компьютерной программы «PrimerSelect» версия 4.05 © DNAStar Inc. Подбор проводился на матрице из банка данных NCBI, содержащей полную последовательность гена MDR1, включая все экзоны и интроны, референтный номер NT\_007933. При подборе праймеров использовали условия, выставленные авторами программы «по умолчанию», из праймеров, предложенных программой, отбирались те, которые имели максимальный рейтинг при прочих равных условиях.

ПЦР проводили на амплификаторе модели «Герцик», «ДНКТехнология», Россия, закуплен в ООО «Диа-М», Россия, в 12,5 мкл реакционной смеси, содержащей буфер для Taq-полимеразы, 0,2 mM каждого dNTP, по 10 пикомоль каждого из праймеров, 1-2 мкл раствора геномной ДНК и 0,5 ед. Taq ДБЖ-полимеразы. Концентрацию хлорида магния подбирали эмпирически, для полиморфного маркера C1236T она была 2,5 mM, а для C3435T 2,0 mM, соответственно. Первый сегмент программы состоял из денатурации геномной ДНК.

Клиническая эффективность изучаемых препаратов железа оценивалась на основании анализа динамики показателей, характеризующих состояние «красной крови», обмена и запасов железа в организме, которые исследовались до и после применения ПЖ. Количество эритроцитов, ретикулоцитов, а также среднее содержание гемоглобина в эритроците определялись с помощью цитометра. Цветовой показатель, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, гематокрит, средний объем эритроцитов рассчитывались по соответствующим формулам. Морфологические особенности эритроцитов изучались при микроскопии мазка крови. Уровень гемоглобина определялся с помощью колориметрического метода, уровень ферритина сыворотки – с использованием твердофазного иммуноферментного анализа.

### Результаты исследования

В нашем исследовании были изучены 24 пациента с ЖДА средней степени, получавших в качестве ферротерапии ПЖ Fe (III) Феррум Лек. Всем больным было проведено генотипирование полиморфизма C3435T гена MDR1. Результаты генотипирования приведены в рис. При проведении генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 у 18 больных ЖДА при применении ПЖ Fe III было выявлено носительство следующих генотипов: CC – 8 человек (33,3%); CT – 6 человек (25%); TT – 10 человек (41,7%) (рис. 1-2).

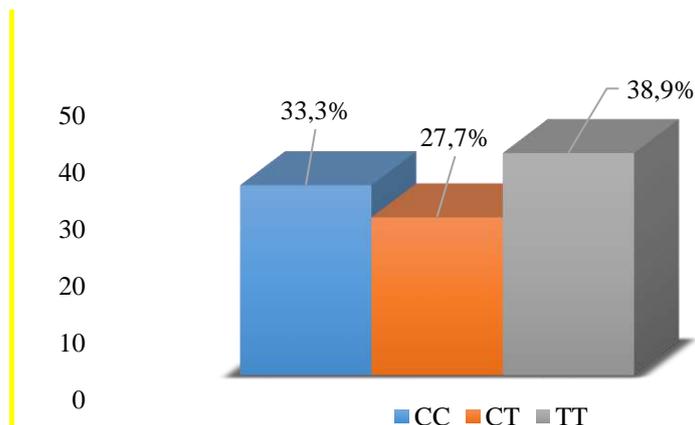


Рисунок 1. Распределение исследованных пациентов по генотипу.

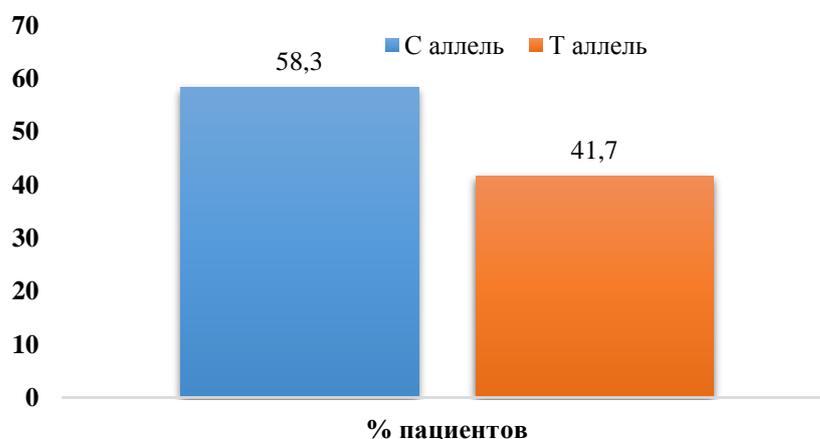


Рисунок 2. Распределение аллелей полиморфизма С3435Т MDR1 гена.

Как видно из рис.2 процентное соотношение С и Т аллеля были приблизительно одинаковыми. С аллель Т3435С изоформы встречалась у 58,3%, тогда как Т аллель встречался у 41,7% больных ЖДА.

Данные литературы показали, что во многих исследованиях по определению активности гликопротеина Р на основании фармакокинетических показателей его субстратов, помимо С3435Т, рассматривались и другие маркеры гена MDR1 - G2677A/T, C-129T и др. При это результаты данных исследований и их интерпретации показывают существенный разброс. Наблюдались как случаи ярко выраженной ассоциации изучаемых изоморфм с фармакокинетическими параметрами препаратов, так и полное отсутствие какой бы то ни было ассоциации.

Так, большая часть авторов, которая изучала конкретно полиморфный маркер С1236Т, сходятся во мнении, что указанная замена не оказывает существенного влияния на активность гликопротеина Р. Вместе с тем, другие исследователи, которые придерживаются теории так называемых «гаплотипов» утверждают, что различные полиморфные маркеры должны изучаться совместно на основании их генетического сцепления. Таким образом, закономерным является то, что полиморфные маркеры, расположенные в одном гене, причем в его кодирующей области, характеризуются генетическим сцеплением.

#### **Анализ эффективности ферротерапии у пациентов с различными генотипами гена С3435Т MDR1.**

По результатам динамики лабораторных показателей у 24 пациентов были определены генотипы гена С3435Т MDR1, при которых обеспечивается наиболее выраженный эффект от приема ПЖ. Исследование включало пациентов с ЖДА средней степени (преимущественно алиментарной этиологии) и отсутствием сопутствующих заболеваний, которые потенциально могут быть причиной низкого усвоения пероральных ПЖ или повышенных потерь железа

организмом (заболевания ЖКТ, печени, кроветворной системы, заболевания, сопровождающиеся хроническими кровопотерями).

Клиническая эффективность изучаемых ПЖ оценивалась на основании анализа динамики показателей, характеризующих состояние «красной крови», обмена и запасов железа в организме, которые исследовались до и после применения препаратов железа в течение 1 месяца. Они включали количество эритроцитов, ретикулоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, цветовой показатель, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, гематокрит, средний объем эритроцитов, морфологические особенности эритроцитов, уровень гемоглобина и уровень ферритина сыворотки.

Результаты оценки показателей «красной крови» у пациентов с различными генотипами представлены в таб. 1.

**Таблица 1**

**Динамика показателей «красной крови» у пациентов с различными генотипами гена С3435Т MDR1.**

Показатель	СС (n=8)	СТ (6)	ТТ (10)
Прирост уровня Hb, г/л	14,12±1,41	15,17	16,2±0,71*
Цветной показатель	0,11	0,13	0,14±0,07
Прирост показателя гематокрита, %	4±0,71	4,33±0,71	4,4±0,07
Прирост количества ретикулоцитов, %	2±1,41	2,5±0,71	2,6
Прирост средней концентрации гемоглобина в эритроците, г/л	1,62	1,5±0,71	1,7
Прирост среднего объема эритроцитов, мкм <sup>3</sup>	1,31±0,71	1,58±0,71	1,65
Прирост уровня ферритина, мкг/л	9,37±3,53	10±3,53	10,5±3,53*

\* - различия по сравнению с показателями группы с генотипом СС статистически значимы (P<0,05).

Результаты динамического наблюдения показали, что у 100% пациентов была зафиксирована положительная динамика при приеме ПЖ. При этом из таблицы видно, что наиболее выраженный прирост уровня гемоглобина наблюдался в группе пациентов с генотипом ТТ С3435Т MDR1. Наименее выраженный прирост был зафиксирован в группе с генотипом СС С3435Т MDR1. Различия между группами с генотипами СС и ТТ оказались статистически значимыми (P<0,05). Следовательно, у пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 происходит детерминирования наиболее низкого «эфлюкса» ПЖ и обеспечивается максимальный захват клетками ПЖ.

Наиболее выраженный прирост цветового показателя крови был отмечен также в группе пациентов с генотипом ТТ С3435Т MDR1. При этом в отношении данного показателя различия оказались статистически незначимыми в отличие от показателей уровня гемоглобина. Соответственно с приростом уровня общего гемоглобина крови был зафиксирован также прирост концентрации гемоглобина в эритроците в среднем более 1,5 г/л. Благодаря увеличению концентрации гемоглобина в эритроците увеличивался и средний объем одного эритроцита, прирост которого в среднем был равен 1,5 мкм<sup>3</sup>. При этом максимальный прирост также был зафиксирован в группе с генотипом ТТ.

Особое внимание обращает на себя прирост уровня ферритина сыворотки крови. Данный показатель, как известно, отражает степень запасов железа в организме и является наиболее показательным индикатором эффективности проводимой ферротерапии. В нашем исследовании прирост уровня сывороточного ферритина был зафиксирован у всех пациентов после 1 месяца лечения. Наиболее выраженный прирост также наблюдался в группе пациентов с генотипом ТТ гена С3435Т MDR1. Различия показателей данной группы и группы пациентов с генотипом СС гена С3435Т MDR1 были статистически значимыми. Примечание – выраженность каждого нарушения оценивалась по шкале от «+» до «++++»

Результаты микроскопии эритроцитов показали, что до начала терапии во всех группах наблюдался анизоцитоз и микроцитоз, оцененный как «+++». После окончания ферротерапии во всех группах наблюдалось снижение степени изменчивости размера и количества эритроцитов с малым размером до «+» и «-» в группе с генотипом ТТ. Выраженность пойкилоцитоза была

оценена как «++». После окончания лечения наиболее выраженная динамика наблюдалась в группе с генотипом ТТ (таб. 2).

**Таблица 2**

**Динамика микроскопических показателей эритроцитов в процессе лечения**

Показатель	СС		СТ		ТТ	
	до	после	до	после	до	после
Анизоцитоз	+++	+	+++	+	+++	+
Микроцитоз	+++	+	+++	+	+++	-
Пойкилоцитоз	++	+	++	+	++	-

Таким образом, анализ полученных результатов на данном этапе исследования подтвердил, что при применении препарата двухвалентного железа происходит более значимое поступление ионного железа в организм и более полноценное восстановление процессов обмена железа в организме, чем при назначении препарата трехвалентного железа. Об этом свидетельствуют такие показатели «красной крови» как количество ретикулоцитов, гематокрит, цветовой показатель и среднее содержание гемоглобина в эритроците.

Более низкая эффективность в исследуемые нами сроки препарата трехвалентного железа отмечалась и по влиянию на показатели, характеризующие состояние обмена железа в организме, в частности, уровень ферритина сыворотки крови. Данный факт может быть объяснен особенностями фармакокинетики препаратов трехвалентного железа, которые представляют собой комплексы железа (III) с полимальтозатом.

Особенности строения данной группы ПЖ приводит к тому, что при попадании в кровяное русло и переносе их белком-переносчиком они первоначально накапливаются в ретикулоэндотелиальной системе, где происходит постепенная утилизация препаратов и последующая инкорпорация железа эритроцитами. Причем срок депонирования указанных препаратов составляет 3–4 недели. Таким образом, можно предположить, что эффективность препаратов трехвалентного железа будет проявляться в более поздние сроки, чем эффективность препаратов двухвалентного железа. Подтверждением этому являются результаты исследований, свидетельствующие, что при применении препаратов трехвалентного железа нормализация уровня гемоглобина, содержания эритроцитов происходит к концу 3–4-го месяца от начала лечения.

**Выводы**

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее выраженный клинический эффект при терапии ПЖ Fe (III) наблюдался у пациентов с генотипом ТТ гена С3435Т MDR1. Наименее выраженный прирост был зафиксирован в группе с генотипом СС С3435Т MDR1. Различия между группами с генотипами СС и ТТ оказались статистически значимыми ( $P < 0,05$ ). Следовательно, у пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 происходит детерминирование наиболее низкого «эфлюкса» ПЖ и обеспечивается максимальный захват клетками ПЖ.

Особое внимание обращает на себя прирост уровня ферритина сыворотки крови. В нашем исследовании прирост уровня сывороточного ферритина был зафиксирован у всех пациентов после 1 месяца лечения. Наиболее выраженный прирост также наблюдался в группе пациентов с генотипом ТТ гена С3435Т MDR1. Различия показателей данной группы и группы пациентов с генотипом СС гена С3435Т MDR1 были статистически значимыми.

Результаты микроскопии эритроцитов показали, что до начала терапии во всех группах наблюдался анизоцитоз и микроцитоз, оцененный как «+++». После окончания ферротерапии во всех группах наблюдалось снижение степени изменчивости размера и количества эритроцитов с малым размером до «+» и «-» в группе с генотипом ТТ. Выраженность пойкилоцитоза была оценена как «++». После окончания лечения наиболее выраженная динамика наблюдалась в группе с генотипом ТТ.

Таким образом, можно убедиться в том, что выше описанный механизм регуляции обмена железа в организме является чрезвычайно сложным многогранным физиологическим процессом. Данный процесс включает целый ряд белковых транспортеров, полный спектр которых до конца

еще не изучен. В связи с тем, что всасывание трехвалентного железа в комплексе с полимальтозаатом является активным процессом и не может протекать без участия определенных транспортеров, становится ясно, что в данном процессе вполне может принимать участие и гликопротеин P.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bailey R.L., West K.P., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. // *Ann Nutr Metab.* – 2015. – Vol.6. – P. 22-33.
2. Kassebaum N.J., Fleming T.D., Flaxman A., Phillips D.E., Steiner C., Barber R.M. et al. The global burden of anemia. // *Hematol Oncol Clin N Am.* – 2016. – Vol.30. – P. 247-308.
3. Armstrong G.R., Summerlee A.J. The Etiology, Treatment and Effective Prevention of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Women and Young Children Worldwide: A Review. // *Journal of Womens Health Care.* – 2015. – Vol.4(01).
4. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. // *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* SAGE Publications. – 2011. – Vol.4(3). – P. 177–184.
5. Ибрагимова Н.З., Сейпенова А.Н., Танбетова З.Ж. Фармакоэкономический анализ терапии железодефицитной анемии у детей в поликлинических условиях. // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* – 2014. - №3(43). – С. 47-50.
6. Frazer D., Anderson G. Iron Imports. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am. J. Physiol.* 2005;289:631-635.
7. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:394-400.
8. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Метаболизм железа в биологических системах (Биохимические, патофизиологические и клинические аспекты). *Биомедицинская химия.* 2007;53(1):25-38.
9. Dunn L.L., Rahmanto Y.S., Richardson D.R. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007;17:93-100.
10. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В. и др. Регуляция метаболизма железа. *Педиатрия.* 2006; 6:94-98.
11. Shayeghi M., Latunde-Dada G.O., Oakhill J.S. et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122:789-801.
12. Aller S. G., Yu J., Ward A. et al. Structure of P-glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding // *Science.* — 2009. — Vol. 323, № 5922. — P. 1718–1722.
13. Ambudkar S. V., Kim I. V., Sauna Z. E. The power of the pump: Mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1) // *Eur. J. Farm. Sci.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 392–400.
14. Chen, J., Chen, L., Mao, N., & Liu, Y. (2012). Association of the MDR1 3435 polymorphism in patients with refractory rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Rheumatology international*, 32(10), 3127-3130.
15. Kopcho N., Chang G., Komives E.A. Dynamics of ABC transporter P-glycoprotein in three conformational states. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1–11, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50578-2>.
16. Chinn L.W., Kroetz D.L. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2): 265–269, <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100052>.
17. Loo T.W., Bartlett M.C., Clark D.M. Substrate-induced conformational changes in the transmembrane segments of human P-glycoprotein. Direct evidence for the substrate-induced fit mechanism for drug binding. *Biol Chem* 2003; 278(16): 13603–13606, <https://doi.org/10.1074/jbc.c300073200>.
18. Zhao Y., Feng L., Liu L., Zhao R. Saikosaponin b2 enhances the hepatotargeting effect of anticancer drugs through inhibition of multidrug resistance-associated drug transporters. *Life Sci* 2019;231: 116557, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116557>.
19. Kadioglu O., Efferth T. A Machine learning-based prediction platform for P-Glycoprotein modulators and its validation by molecular docking. *Cells* 2019; 8(10): 1286, <https://doi.org/10.3390/cells8101286>.
20. Kim Y., Chen J. Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation. *Science* 2018;359(6378): 915–919, <https://doi.org/10.1126/science.aar7389>.

Поступила 20.05.2023