

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ
ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**

Г.Ж. Жарылкасынова, А.Х.Жунаидов

Бухарский государственный медицинский институт

(ректор – д.м.н., проф. Тешаев Ш.Ж.)

г. Бухара, Узбекистан

Резюме. В статье представлены результаты исследования полиморфизма генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с железодефицитной анемией и влияния носительства различных генотипов на эффективность терапии препаратами железа при железодефицитной анемии.

Ключевые слова: гены, MDR1 ген, полиморфизм генов, ферротерапия, железодефицитная анемия

**PHARMACOGENETIC ASPECTS OF IRON THERAPY IN PATIENTS
WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA**

G.J. Jarylkasynova, A.H. Junaidov

Bukhara State Medical Institute (Rector - MD, Prof. Teshaeв Sh.J.)

Bukhara, Uzbekistan

Summary. The article presents the results of a study of the polymorphism of the G2677T and C3435T MDR1 genes in patients with iron deficiency anemia and the effect of carrying different genotypes on the effectiveness of iron therapy in iron deficiency anemia.

Keywords: genes, MDR1 gene, gene polymorphism, ferrotherapy, iron deficiency anemia

Введение. Социальное значение интеллектуальной деятельности, анемии определяется ее способности к самообслуживанию и распространенностью и социальной активности, в значительной неблагоприятным влиянием на степени ухудшая качество жизни состояние здоровья населения детского и пациентов. В масштабе государства уход пожилого возраста. Анемия является за пациентами с анемией, ее диагностика одним из основных факторов снижения и лечение часто сопряжены с физической активности, общей существенными экономическими трудоспособности, памяти, затратами. Неблагоприятно влияя на

состояние различных систем организма, анемия приводит к преждевременной инвалидности и смертности.

Учитывая, что в современной системе здравоохранения на первый план выходят вопросы фармакоэкономики и дифференцированного подбора лечения, изучение этой проблемы является одной из самых актуальных проблем на сегодняшний день.

В последние годы большинство научных работ, посвященных фармакоэкономике препаратов железа, представляют собой результаты анализа методом «затраты-эффективность». В частности, работа П.А. Воробьева показала, что цены на препараты железа могут отличаться друг от друга в 10-15 раз, в связи с чем как больных, так и врачей волнует соотношение стоимости и получаемого эффекта терапии. Большая работа в данном направлении проводилась также (Кононовой С.В., 2011; Ловцовой Л.В., 2013; Зуевой И.А., 2011) и рядом других авторов [1,2,3].

В нашей стране проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма гена MDR1 на течение соматической патологии. В частности, его влияние на течение ревматоидного артрита и эффективность лечения при нем проводилось отечественными авторами (Абдурахманова Н.М., 2019). Однако, исследования по изучению влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность терапии препаратами железа при железодефицитной анемии до сих пор не проводилось. Таким образом, несмотря на имеющиеся данные, вопрос выбора оптимального препарата для

коррекции железодефицитной анемии в специфических экономических условиях с учетом всех показателей является не до конца решенным. Вместе с тем большой интерес представляет изучение аспектов фармакогенетики препаратов железа при лечении железодефицитной анемии, так как данная проблема является мало изученной.

Цель исследования: Изучение основных аспектов фармакогенетики железодефицитной анемии среди населения аридных зон Республики Узбекистан.

Материалы и методы исследования Материалами исследования были данные о заболеваемости железодефицитной анемией в республике и ее областях за 10 лет. Основные данные по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике назначения препаратов железа в случаях железодефицитной анемии в Бухарской и Кашкадарьинской областях и полиморфизм генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с железодефицитной анемией. А также лабораторные (оценка показателей «красной крови» и уровня ферритина), генетические (генотипирование с помощью метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР)) исследования.

Результаты и обсуждение

При проведении генотипирования по полиморфному маркеру G2677T гена MDR1 у 40 субъектов контрольной группы без железодефицитной анемии было выявлено носительство следующих генотипов: GG – 34 человек (85%); GT – 6 человек (15%). Стоит отметить, что носительства генотипа TT выявлено не

было, что согласуется с данными литературы, согласно которым данный генотип является крайне редко встречающимся. Анализ распределения аллелей G и T показал, что их соотношение в группе контроля было равно 100% к 15%. У 45 пациентов с железодефицитной анемией было выявлено носительство следующих генотипов: GG – 29 пациент (64%); GT – 15 пациент (33%); TT – 1 пациент (3%). Анализ распределения аллелей G и T показал, что их соотношение в группе контроля было равно 97% к 36%. Таким образом, генотипирование показало, что в основной группе пациентов с железодефицитной анемией было выявлено значительно большая доля «аномальных» генотипов GT и также был выявлен 1 случай носительства генотипа TT.

При проведении генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена

MDR1 у 40 субъектов контрольной группы без железодефицитной анемии было выявлено носительство следующих генотипов: TT – 11 человек (28%); CT – 25 человек (63%) и CC – 4 (9%). Анализ распределения аллелей C и T показал, что их соотношение в группе контроля было равно 91% к 72%. У 45 пациентов с железодефицитной анемией было выявлено носительство следующих генотипов: CC – 14 пациент (31%); CT – 18 пациент (40%); TT – 13 пациент (29%). Анализ распределения аллелей C и T показал, что их соотношение в группе контроля было равно 71% к 69%. Таким образом, генотипирование C3435T показало, что в основной группе пациентов с железодефицитной анемией было выявлено значительно большая доля случаев носительства генотипов CC и TT. При этом носительство аллелей C и T оказалось приблизительно в равном соотношении (Рисунок 1, 2).

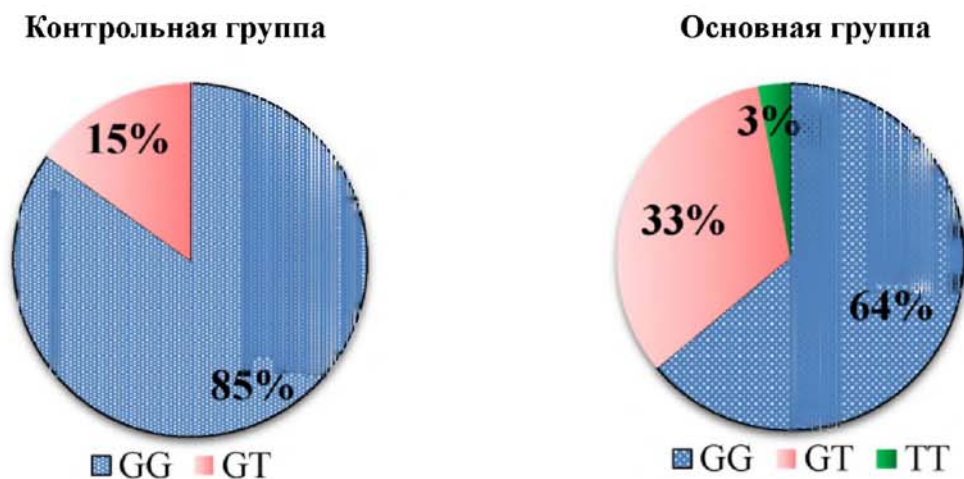


Рис. 1. Распространенность различных генотипов гена G2677T MDR1 в контрольной и основной группе.

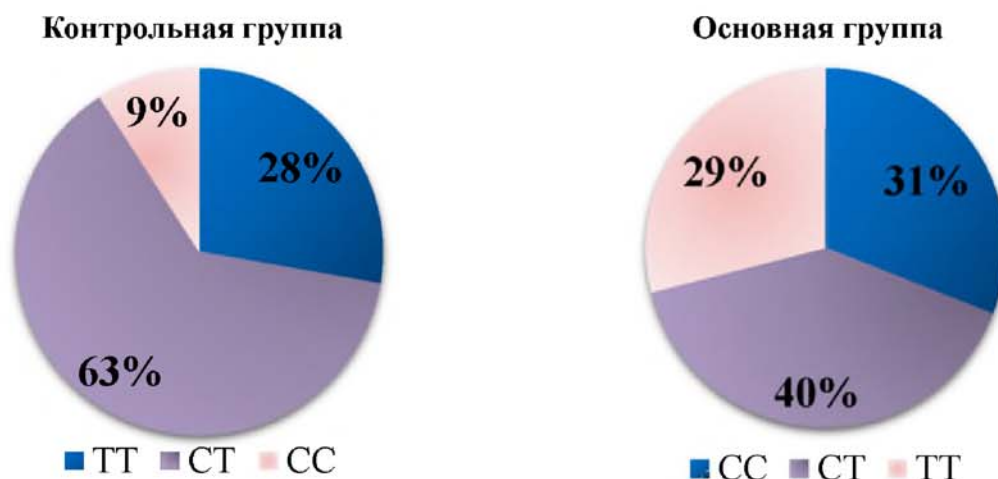


Рис. 2. Распространенность различных генотипов гена C3435T MDR1 в контрольной и основной группе.

Результаты нашего исследования показали существенные различия в носительстве генотипов обоих изучаемых полиморфизмов гена MDR1. В отношении гена G2677T различия были обусловлены относительно высокой встречаемостью носительства генотипа GT. В отношении гена C3435T различия были обусловлены относительно более редким носительством генотипа CT и более частым носительством генотипов CC и TT.

В таблице 1 показана динамика прироста уровня гемоглобина в крови у пациентов с различными генотипами. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с носительством генотипа GG - $10,66 \pm 1,23$ г/л. В подгруппе пациентов с носительством генотипа GT прирост уровня гемоглобина в крови составил в среднем $8,33 \pm 1,71$ г/л. У единственного пациента с носительством генотипа TT показатель прироста уровня гемоглобина после 1 месяца терапии препаратами железа составил 6 г/л.

Таблица 1 - Динамика уровня гемоглобина (г/л) в крови у пациентов с различными генотипами гена G2677T

генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
GG (n=29)	$79,59 \pm 9,12$	$90,24 \pm 8,8^{\wedge}$	$10,66 \pm 1,23^*$
GT (n=15)	$81,87 \pm 7,09$	$90,2 \pm 7,6^{\wedge}$	$8,33 \pm 1,71$
TT (n=1)	88	94	6

Примечание: \wedge - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны ($P < 0,05$); * - различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипом GT статистически достоверны ($P < 0,05$).

В таблице 2 продемонстрирована динамика прироста уровня ферритина в крови у пациентов с различными

генотипами G2677T. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с

носителем генотипа GG - $14,48 \pm 2,64$ мкг/л. В подгруппе пациентов с носителем генотипа GT прирост уровня ферритина в крови составил в среднем $10,4 \pm 2,4$ мкг/л. У единственного

пациента с носителем генотипа TT показатель прироста уровня ферритина после 1 месяца терапии препаратами железа составил 9 мкг/л.

Таблица 2 - Динамика уровня ферритина в крови у пациентов с различными генотипами гена G2677T

Генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
GG (n=29)	$144 \pm 6,79$	$158,5 \pm 6,92^{\wedge}$	$14,48 \pm 2,64^*$
GT (n=15)	$140,5 \pm 6,12$	$150,9 \pm 6,3^{\wedge}$	$10,4 \pm 2,4$
TT (n=1)	152	161	9

Примечание: \wedge - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны ($P < 0,05$); * - различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипом GT статистически достоверны ($P < 0,05$).

В таблице 3 показана динамика прироста уровня гемоглобина в крови у пациентов с различными генотипами C3435T. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с носителем генотипа CT - $10,94 \pm 1,25$ г/л. В подгруппе пациентов с носителем генотипа CC прирост уровня гемоглобина в крови составил в среднем $9,85 \pm 1,23$ г/л. У пациентов с носителем генотипа TT показатель прироста уровня гемоглобина после 1

месяца терапии препаратами железа составил в среднем $8,23 \pm 1,96$ г/л. Таким образом, во всех подгруппах было выявлено статистически достоверное повышение уровня гемоглобина за 1 месяц лечения. При этом в группе с генотипом TT прирост гемоглобина был ниже 10 г/л, что в среднем является нормальным уровнем прироста при приеме препаратов железа в течение 4 недельного курса. Наиболее значимый прирост гемоглобина был зафиксирован в группе с генотипом CT.

Таблица 3 - Динамика уровня гемоглобина в крови у пациентов с различными генотипами гена C3435T

Генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
CC (n=14)	$76,21 \pm 9,77$	$85,93 \pm 8,9^{\wedge}$	$9,85 \pm 1,23$
CT (n=18)	$83,72 \pm 6,97$	$94,67 \pm 6,17^{\wedge}$	$10,94 \pm 1,25^*$
TT (n=13)	$80,7 \pm 6,8$	$89 \pm 7,42^{\wedge}$	$8,23 \pm 1,96$

Примечание: \wedge - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны ($P < 0,05$); * - различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипов CC и TT статистически достоверны ($P < 0,05$).

В таблице 4 продемонстрирована динамика прироста уровня ферритина в крови у пациентов с различными

генотипами C3435T. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с

носителем генотипа СТ-14,4±3,25 г/л. В подгруппе пациентов с носителем генотипа СС прирост уровня гемоглобина в крови составил в среднем 13,29±2,75 г/л. У пациентов с носителем генотипа ТТ показатель прироста уровня гемоглобина после 1 месяца терапии препаратами железа

составил 10,38±2,9 г/л. Таким образом, во всех подгруппах было выявлено статистически достоверное повышение уровня ферритина за 1 месяц лечения. При этом наиболее значимый прирост гемоглобина был зафиксирован в группе с генотипом СТ.

Таблица 4 - Динамика уровня ферритина в крови у пациентов с различными генотипами гена С3435Т

генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
СС (n=14)	148,6±5,06	161,9±5,45 [^]	13,29±2,75
СТ (n=18)	141,2±6,03	155,7±6,24 [^]	14,4±3,25*
ТТ (n=13)	139,5±5,78	149,8±5,98 [^]	10,38±2,9

Примечание: [^] - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны ($P < 0,05$); * - различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипов СС и ТТ статистически достоверны ($P < 0,05$).

По нашим данным, были обнаружены различия по распределению аллелей полиморфизма генов G2677Т и С3435Т MDR1 у пациентов с железодефицитной анемией в сравнении с пациентами контрольной группы с нормальным уровнем гемоглобина. Наличие генотипа ТТ в обоих случаях сопровождалось меньшей эффективностью терапии препаратами железа. Уровень прироста гемоглобина и ферритина у пациентов с носителем генотипа GG гена G2677Т и генотипа СТ гена С3435Т MDR1.

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 Р. На основании генетического исследования были выявлены некоторые различия в носительстве генотипов генов G2677Т и С3435Т MDR1 у пациентов с железодефицитной анемией в сравнении с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина в виде более частой встречаемости «аномальных» генотипов. На основании генетического исследования было показано, что носительство редких гомозиготных генотипов ТТ и аллелей Т генов G2677Т и С3435Т MDR1 у пациентов с железодефицитной анемией сопряжено с меньшим приростом уровня гемоглобина и ферритина при терапии препаратами железа Ge (III).

Литература

1. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: Ньюдиамед. 2004:404.
2. Кононова С.В., Ловцова Л.В., Зуева И.А. Фармакоэкономический анализ применения препаратов железа для лечения железодефицитной анемии у детей. Медицинский альманах. 2010;4(13):56-60.
3. Ловцова Л.В. Фармакоэкономический анализ применения препаратов железа у беременных с железодефицитной анемией. Казанский медицинский журнал. 2011;3(92):331-334.
4. Means R.T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*. 2020;11(2):447.
5. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:1-13.
6. Holm C., Thomsen L.L., Norgaard A. Iron concentration in breast milk normalized within one week of a single dose infusion of iron isomaltoside in randomized controlled trial. *Int. J. Paediatr*. 2017;106(2):256-260