

JOURNAL
of Biomedicine and Practice

Journal of Biomedicine and Practice

ISSN 2181-9300

DOI 10.26739/2181-9300



Tadqiqot UZ

№1 (2019)

Бош мухаррир

Ризаев Жасур Алимжанович – тиббиёт фанлари доктори, профессор, Тошкент давлат стоматология институти ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош мухаррир ўринбосари

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич – тиббиёт фанлари доктори, Стоматология ва юз-жағ жарроҳлик илмий-амалий маркази, Тошкент Давлат стоматология Институти.
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Тахририят кенгаши

Хайтов Рахим Мусаевич – Россия Федерацияси Фанлар академияси академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Россия Федерациясида хизмат кўрсатган фан арбоби, Россия ФТБА «Иммунология институти ДИМ» ФДБТ илмий раҳбари

Jin Young Choi – Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва Юз-жағ жарроҳлиги департаменти профессори, Жанубий Кореянинг Юз-жағ ва эстетик жарроҳлик ассоциацияси президенти

Саидов Садамир Аброрович – тиббиёт фанлар доктори, доцент, фармакология ва клиник фармация кафедраси мудири, Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Тураев Феруз Фатхуллаевич – тиббиёт фанлари доктори, ортирилган юрак нуқсонлари бўлими, В.Ваҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

Худайкулова Гулнара Каримовна – тиббиёт фанлар доктори, доцент, Юкумли ва болалар юкумли касалликлар кафедраси, Тошкент тиббиёт академияси
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491

EDITOR IN CHIEF

Rizaev Jasur Alimjanovich – MD, PhD, Professor of Dental Medicine, Rector of the Tashkent State Dental Institute

EDITOR

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich – MD, PhD, Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute

EDITORIAL BOARD

Khaitov Rakhim Musaevich – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, scientific director of the FSBI «NRC Institute of immunology» FMBA of Russia

Главный редактор

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, Ректор Ташкентского государственного стоматологического института
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Заместитель главного редактора

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-практического центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Редакционная коллегия

Хайтов Рахим Мусаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Jin Young Choi – профессор департамента оральной и челюстно-лицевой хирургии школы стоматологии Стоматологического госпиталя Сеульского национального университета, Президент Кореянского общества челюстно-лицевой и эстетической хирургии

Саидов Садамир Аброрович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Тураев Феруз Фатхуллаевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения приобретенных пороков сердца Республиканского специализированного центра хирургии имени академика В.Вахидова
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

Худайкулова Гулнара Каримовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской Медицинской Академии
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491

Jin Young Choi – Professor Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Dentistry Dental Hospital Seoul National University, President of the Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery

Saidamir Saidov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute

Turaev Feruz Fatkhullaevich – MD, PhD, Department of Acquired Heart Diseases, V.Vaëhidov Republican Specialized Center Surgery Khudaykulova Gulnara Karimovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious and Paediatric Infectious Diseases, Tashkent Medical Academy.

Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна АБДУРАХМАНОВА, & Халмурад Садуллаевич АХМЕДОВ

Ревматоид артритга чалинган беморларда метотрексатга резистентликни ривожланишида MDR1 генининг C3435T полиморфизмининг ахамияти6

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ, Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ, Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА

Ўзбек популяциясида юрак ишемик касаллиги билан GLUT9, URA1 генларининг ягона нуклеотид полиморфизмлари ассоциациясини тадқиқ қилиш10

Мухлисахон Улугбековна ДАДАБАЕВА, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА, Нодирахон Камол кизи КОМИЛОВА, Алишер Тулкин угли РАЙИМКУЛОВ

2-тифа диабет билан касалланган беморларда оғиз бўшлиғи органлари ва тўқималарининг холатини батафсил баҳолаш11

Daminova L.T., Mo'minova S.U, Dadabaeva M.U., Mamadiyurova A.Sh.

O'zbek millatiga mansub bo'lgan II tip qandli diabet bemorlarda obstruktiv uyqu apnoe sindromini xususiyatlari21

Саидамир Аброрович САИДОВ, Фахритдин Абзалович Мирбабаев, Комолиддин Казакжанович Шадманов

Инсон ахборот тизимларини яратиш бўйича ёндашувлар28

Жасур Алимжанович РИЗАЕВ, Равшан Абдурашидович ФАТТАХОВ, & Лола Эмильевна ХАСАНОВА

Оғиз суюқлиги кортизоли – стоматологик беморларда эмоционал стрессининг биомаркери 34

Лола Салимовна ХАМРАЕВА, & Дилдора Уктамовна НАРЗУЛЛАЕВА

Болаларда ИОЛ имплантациясидан кейинги визиометрия ва рефракция эрта кўрсаткичлари40

Жасур Алимжанович РИЗАЕВ, Нодир Қодирович ХАЙДАРОВ

Инсулт билан касалланган беморларда тиббий ёрдам кўрсатишнинг замонавий мезонлари45

Д.М. Дусмухамедов, А.А.Юлдашев, М.З. Дусмухамедов

Гнатик шаклли окклюзия аномалияли беморларда стоматологик статусни текшириш натижалари50

Мухлисахон Улугбековна ДАДАБАЕВА, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА, Хайдар Зафарович НИЯЗОВ, Нодирахон Камолкизи КОМИЛОВА

2-тип қандли диабет беморларда олинадиган протезларнинг таъсири54

Xaydar Pazilovich KAMILOV, Malika Xudoyberganovna IBRAGIMOVA

Surunkali toshli xoletsistit bilan ogʻrigan bemorlarda parodont kasalliklari diagnostizining xususiyatlari60

F.Sh. Qurbonov, D.A. Raximova

Surunkali obstruktiv oʻpka kasalligi bilan ogʻrigan bemorlarda periodontal holat68

Умида Арслановна КАЛАНДАРОВА, Махбубахон Улугбековна ИБАДОВА, Мехринисо Насридиновна ИСМАТОВА, & Нодирбек Улугбекович КАЮМОВ

Метаболик синдром таркибий компонентларининг турли хил гипергликемиядаги даражаси73

Улугбек Каримович КАЮМОВ, Махбубахон Улугбековна ИБАДОВА, Умида Арслановна КАЛАНДАРОВА, & Мехринисо Насридиновна ИСМАТОВА

Қаттиқ “сўнги нукталари” турли хавф омиллари мавжудлигида шакилланиши77

Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна АБДУРАХМАНОВА, & Халмурад Садуллаевич АХМЕДОВ	
Роль полиморфизма С3435Т MDR1 гена в формировании резистентности к лечению метотрексатом при ревматоидном артрите.....	6
Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ, Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ, Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА	
Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов GLUT9, URAT1 с ишемической болезнью сердца в Узбекской популяции.....	10
Мухлисaxon Улугбековна ДАДАБАЕВА, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА, Нодирахон Камол кизи КОМИЛОВА, Алишер Тулкин угли РАЙИМКУЛОВ	
Комплексная оценка состояния органов и тканей полости рта у пациентов с СД 2 типа. 11	
Даминова Л.Т., Муминова С.У, Дадабаева М.У., Мамадиёрова А.Ш	
Особенности синдрома обструктивного апноэ сна у больных сахарным диабетом II типа среди лиц узбекской национальности.....	21
Саидамир Аброрович САИДОВ, Фахритдин Абзалович МИРБАБАЕВ, Комолиддин Казакжанович ШАДМАНОВ	
Подходы к созданию человеческих информационных систем.....	28
Жасур Алимжанович РИЗАЕВ, Равшан Абдурашидович ФАГТАХОВ, & Лола Эмильевна ХАСАНОВА	
Кортизол ротовой полости – биомаркер эмоционального стресса у стоматологических пациентов.....	34
Лола Салимовна ХАМРАЕВА, & Дилдора Уктамовна НАРЗУЛЛАЕВА	
Ранние показатели визиометрии и рефракции у детей после имплантации ИОЛ.....	40
Жасур Алимжанович РИЗАЕВ, Нодир Қодирович ХАЙДАРОВ	
Современные аспекты оказания медицинской помощи больным с инсультом.....	45
Д.М. Дусмухамедов, А.А.Юлдашев, М.З. Дусмухамедов	
Результаты исследований стоматологического статуса у пациентов с гнатическими формами аномалии окклюзии.....	50
Мухлисaxon Улугбековна ДАДАБАЕВА, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА, Хайдар Зафарович НИЯЗОВ, Нодирахон Камолкизи КОМИЛОВА	
Влияние съёмного протезирования у больных сахарным диабетом 2 типа.....	54
Хайдар Пазирович КАМИЛОВ, Малика Худайбергановна ИБРАГИМОВА	
Особенности диагностики заболеваний пародонта у пациентов с хроническим калькулезным холециститом.....	60
Ф.Ш. Курбанов, Д.А. Рахимова	
Состояние пародонта у больных с хронической обструктивной болезнью легких... 68	
Умида Арслановна КАЛАНДАРОВА, Махбубахон Улугбековна ИБАДОВА, Мехринисо Насридиновна ИСМАТОВА, & Нодирбек Улугбекович КАЮМОВ	
Динамика уровней компонентов метаболического синдрома при различных видах гипергликемии.....	73
Улугбек Каримович КАЮМОВ, Умида Арслановна КАЛАНДАРОВА, Махбубахон Улугбековна ИБАДОВА, & Мехринисо Насридиновна ИСМАТОВА	
Формирование жёстких «конечных точек» при различных факторах риск.....	77

DOI 10.26739/2181-9300

CONTENTS

Nargiza Mirza-Bakhtiyarkhonovna ABDURAKHMANOVA, & Khalmurad Sadullaevich AKHMEDOV	
The role of polymorphism C3435T MDR1 gene in the formation of resistance to the treatment of methotrexate in rheumatoid arthritis.....	6
Eleonora Negmatovna TASHKENBAEVA, Shukhrat Khudayberdievich ZIYADULLAEV, Dilshod Khidirnazarovich TOGAEV, Farzona Shuhratovna KADIROVA	
Research of association of single nucleotide polymorphisms gene GLUT9, URAT1 with coronary heart disease in the Uzbek population	10
Mukhlisakhon Ulugbekovna DADABAYEVA, Ruhsora Zakirovna NORMURODOVA, Nodirakhon Komil kizi KOMILOVA, Alisher Tulkin ugli RAYIMKULOV	
Comprehensive assessment of the state of organs and tissues of the oral cavity in patients with type 2 diabetes.....	11
Daminova L.T., Mo'minova S.U., Dadabaeva M.U., Mamadiyorova A.Sh.	
Features of obstructive sleep apnea in patients with type II diabetes among persons of Uzbek nationality	21
Saidamir Abrorovich SAIDOV, Fakhritdin Abzalovich MIRBABEV, Komoliddin Kazakjanovich SHADMANOV	
Approaches to the creation of human information system.....	28
Jasur Alimjanovich RIZAEV, Ravshan Abdurashidovich FATTAHOV, & Lola Emilievna KHASANOVA	
Saliva cortisol - a biomarker of emotional stress in dental patients.....	34
Lola Salimovna KHAMRAEVA, & Dildora Uktamovna NARZULLAEVA	
Indices of refraction in children after implantation of IOL.....	40
Jasur Alimjanovich RIZAEV, Nodir Kodirovich KHAIDAROV	
MODERN ASPECTS OF THE RENDERING OF MEDICAL HELP PATIENTS WITH STROKE.....	45
D.M. Dismukhamedov, A.A. Yuldashev, M.Z. Dismukhamedov	
RESULTS OF DENTAL STATUS STUDIES IN PATIENTS WITH GNATIC FORMS OF OCCLUSION ANOMALY	50
Mukhlisakhon Ulugbekovna DADABAYEVA, Ruhsora Zakirovna NORMURODOVA, Khaydar Zafarovich NIAZOV, Nodirakhon Kamolkizi KOMILOVA	
The effect of removable prosthetics in patients with type 2 diabetes	54
Haydar Pazilovich KAMILOV, Malika Hudaiberganovna IBRAHIMOVA	
Features of the diagnosis of periodontal disease in patients with chronic calculous cholecystitis	60
F.Sh. Kurbanov, D.A. Rakhimova	
Periodontal status in patients with chronic obstructive pulmonary disease.....	68
Umida Arslanovna QALANDAROVA, Maxbubaxon Ulugbekovna IBADOVA, Mexriniso Nasridinovna ISMATOVA, & Nodirbek Ulugbekovich KAYUMOV	
Dynamics of the levels of metabolic syndrome components in different types of hyperglycemia	73
Ulugbek Karimovich KAYUMOV, Umida Arslanovna QALANDAROVA, Maxbubaxon Ulugbekovna IBADOVA, & Mexriniso Nasridinovna ISMATOVA	
The formation of a hard «end points» for various risk factors.....	77

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА C3435T MDR1 ГЕНА В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна АБДУРАХМАНОВА, & Халмурад Садуллаевич АХМЕДОВ

Кафедра Внутренних болезней №3, Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

Для цитирования: Для цитирования: Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С. Роль полиморфизма C3435T MDR1 гена в формировании резистентности к лечению метотрексатом при ревматоидном артрите. Journal of Biomedicine and Practice 2019, vol. 2, issue 1, pp. 6–10

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2019-1-1>

Статья поступила в редакцию 1 марта 2019 г.

Рекомендована в печать 27 марта 2019 г.

Контактная информация: Абдурахманова Н.М., Ташкентская медицинская академия, ул. Фаробий дом 2, г. Ташкент, Республика Узбекистан, индекс 100047, тел.: +998977068700, E-mail: nargiza.abdurahmanova@tma.uz

АННОТАЦИЯ

В данной статье приведены результаты генотипирования C3435T гена MDR1, а так же их взаимосвязь с резистентностью к метотрексату у 76 пациентов ревматоидным артритом. У больных с CC генотипом полиморфизма C3435T гена MDR1 была выявлена резистентность к метотрексату. У носителей TT генотипа напротив была выявлена высокая чувствительность к лечению и низкая активность заболевания. Проведение генотипирования перед назначением метотрексата дает возможность прогнозирования наличия резистентности к данному препарату.

Ключевые слова: MDR1, C3435T, метотрексат, ревматоидный артрит, генотип, полиморфизм.

The role of polymorphism C3435T MDR1 gene in the formation of resistance to the treatment of methotrexate in rheumatoid arthritis

Nargiza Mirza-Bakhtiyarkhonovna ABDURAKHMANOVA, & Khalmurad Sadullaevich AKHMEDOV

Department of Internal diseases №3, Tashkent medical academy, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: N.M. Abdurakhmanova, Tashkent medical academy, 2 Farobi Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100047, tel: +998977068700, E-mail: nargiza.abdurahmanova@tma.uz

ANNOTATION

This article presents the results of genotyping of the C3435T gene of MDR1, as well as their relationship with methotrexate resistance in 76 patients with rheumatoid arthritis. Resistance to methotrexate was detected in patients with CC genotypes of the C3435T polymorphism of the MDR1 gene. In contrast, carriers of TT genotype showed high sensitivity to treatment and low disease activity. Conducting genotyping before the appointment of methotrexate makes it possible to predict the presence of resistance to this drug.

Keywords: MDR1, C3435T, methotrexate, rheumatoid arthritis, genotype, polymorphism.

Ревматоид артритга чалинган беморларда метотрексатга резистентликни ривожланишида MDR1 генининг C3435T полиморфизмининг ахамияти

Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна АБДУРАХМАНОВА, & Халмурад Садуллаевич АХМЕДОВ

3-сонички касалликлар кафедраси, Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси

Мурожаат: Н.М. Абдурахманова, Тошкент тиббиёт академияси, Фаробий кўчаси 2 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, индекс 100047, тел.: +998977068700, E-mail: nargiza.abdurahmanova@tma.uz

АННОТАЦИЯ

Мақолада 76 нафар ревматоид артритга чалинган беморларда MDR1 ген C3435T полиморфизмини генотиплаш натижалари ва метотрексат давосига бўлган турғунлик билан боликлиги кўриб чиқилган. Тадқиқотимизнинг натижаларига кўра MDR1 ген C3435T полиморфизмининг CC генотипли беморларида метотрексат билан даволашда юқори турғунлик ва TT генотипли беморларда аксинча, метотрексат билан давога юқори сезувчанлик ва касалликнинг паст даражадаги фаоллиги аниқланди. Давони бошлашдан олдин беморларни генотиплаш метотрексатга турғунлик мавжудлигини прогностлашда юқори ахамият касб этади.

Калит сўзлар: MDR1, C3435T, метотрексат, ревматоид артрит, генотип, полиморфизм.

Введение

Лечение больных ревматоидным артритом (РА) остается одной из наиболее сложных проблем современной ревматологии. Ее актуальность обусловлена прогрессирующим течением заболевания, тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата, высокой частотой поражения лиц трудоспособного возраста, рано возникающим снижением функциональных способностей, потерей профессиональных и социальных навыков, трудностью физического и психологического приспособления пациентов к нарушениям двигательных функций, значительной инвалидизацией, которые представляют серьезную общемедицинскую и социальную проблему, приводя к огромным экономическим потерям [5].

Метотрексат (MTX) является «золотым стандартом» лечения РА. Хотя MTX используется более 50 лет, его точный механизм действия до конца не изучен [1]. При назначении метотрексата в монотерапии срок наступления клинической ремиссии или низкой активности заболевания РА по данным разных источников составляет в среднем 3-6 месяцев. Приблизительно 30% пациентов имеют резистентность к лечению MTX [6,9]. Раннее выявление резистентности к метотрексату считается актуальным вопросом, так как наличие резистентности снижает эффективность стандартного лечения ревматоидного артрита, приводит к прогрессированию заболевания, снижению качества жизни больных, увеличению количества дней нетрудоспособности, а так же затрат на не эффективные лекарственные средства. Уровни MTX в сыворотке считаются малозначительными для оценки ответа на лечение, на сегодняшний день внимание сосредоточено на генетических полиморфизмах как возможных предикторах эффективности MTX [4]. MDR1 ген отвечает за устойчивость к различным препаратам, а его полиморфизм может влиять на фармакокинетику многих цитостатиков, включая метотрексат. Имеются три основные изоформы гена MDR1. Полиморфизм C3435T гена MDR1 считается наиболее клинически значимым.

Целью нашего исследования явилось исследование взаимосвязи полиморфизма C3435T гена MDR1 с наличием резистентности к метотрексату у больных РА.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 3-Городской клинической больницы №3 в отделении ревматологии города Ташкента. Исследование проводилось у 76 пациентов (73 женщины, 3 мужчин, 24-65 лет) с РА. Контрольной группой послужили 24 здоровых добровольцев, без отягощенного ревматологического анамнеза. РА был диагностирован в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (ACR), а активность заболевания было рассчитана по калькулятору DAS28. Всем больным принявшим участие в нашем исследовании была назначена базисная терапия (метотрексат в монотерапии в дозе 7,5-15 мг/нед.) и пациенты наблюдались в течении мес.

Для проведения генотипирования полиморфизма C3435TMDR1 гена была взята венозная кровь в объеме 3 мл у пациентов во время их госпитализации в отделении ревматологии и хранилась в пробирках ЭДТА. 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).

Статистический анализ. Статическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась при помощи компьютерной программы EXCEL и STATISTICA 6,0. Сравнительный анализ проводился с использованием стандартного критерия Х2 Пирсона и двухстороннего критерия Фишера, где $p < 0.05$ считался статистически достоверным.

Результаты

В нашем исследовании были изучены 76 пациентов с РА и 24 здоровых добровольцев без ревматологического анамнеза. Всем больным было проведено генотипирование полиморфизма C3435T гена MDR1. Результаты генотипирования приведены в рис. 1.

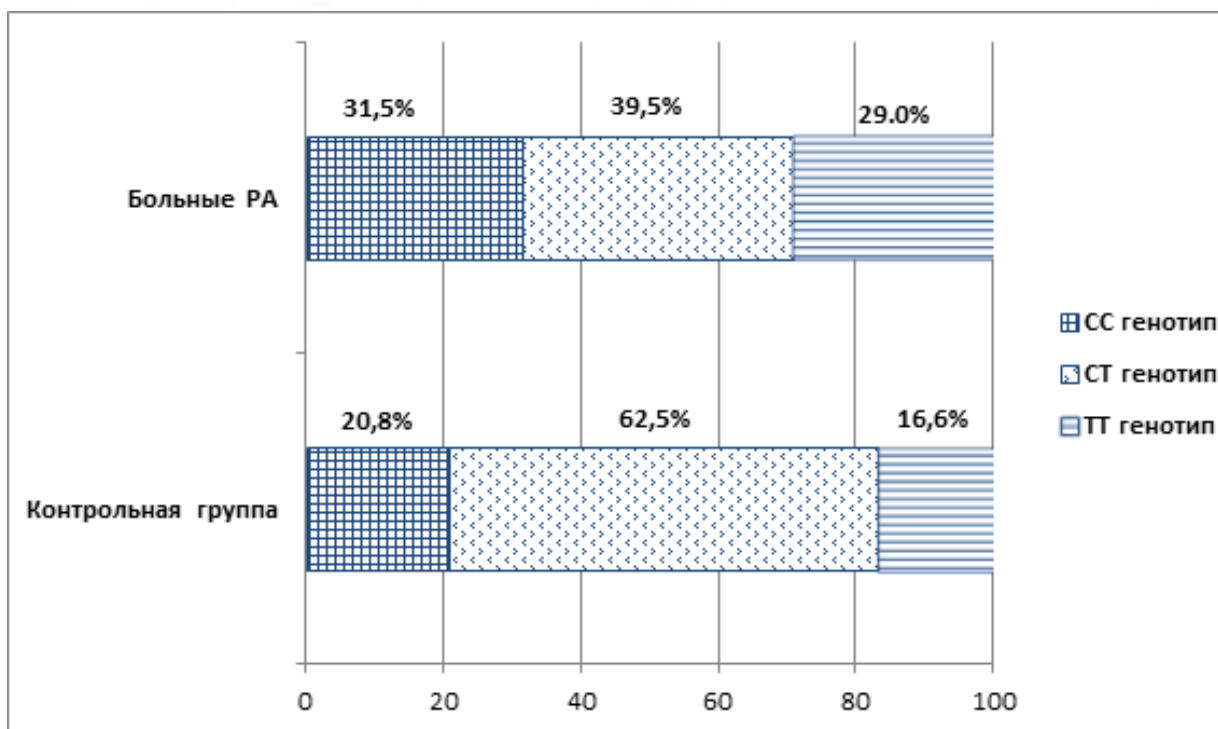


Рис.1. Процентное распределение генотипов полиморфизма С3435Т MDR1 гена у пациентов РА и в контрольной группе

Как видно из рисунка 1. СС генотип С3435Т гена встречался у 31,5% больных РА, тогда как в контрольной группе он встречался в 20,8% случаев. СТ генотип встречался у 39,5% пациентов, а в контрольной группе достоверно выше и составил 62,5 % случаев. Частота встречаемости мутантного ТТ генотипа составила 29,0% и в контрольной группе 16,6%.

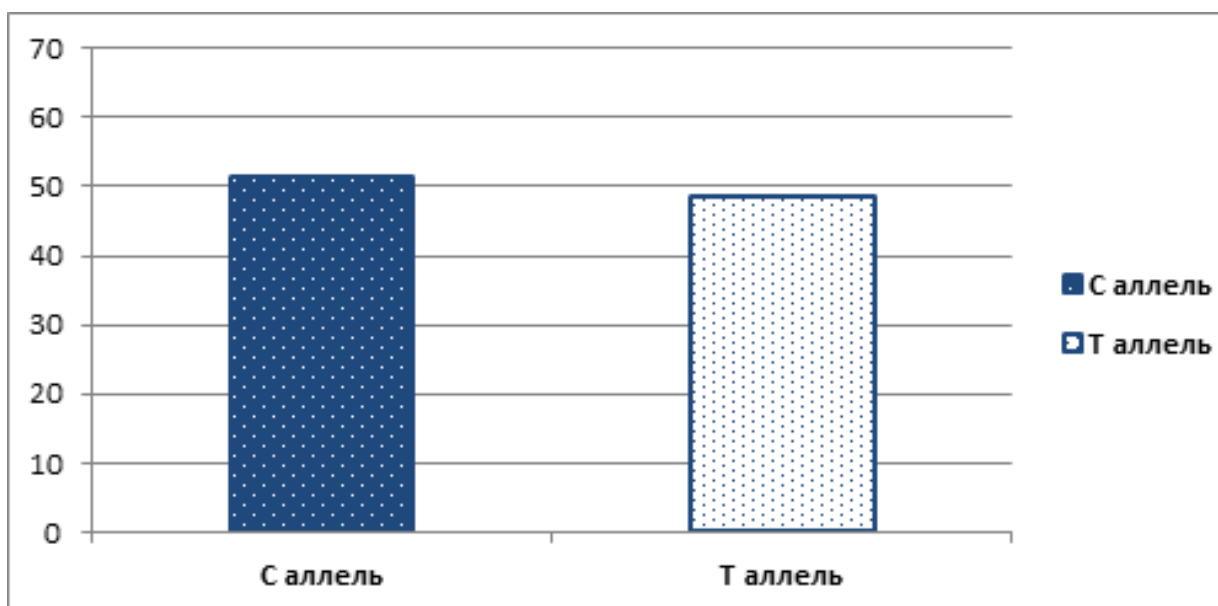


Рис.2. Распределение аллелей полиморфизма С3435Т MDR1 гена

Как видно из рис.2. процентное соотношение С и Т аллеля были практически одинаковыми. С аллель Т3435С изоформы встречалась у 51,3% , Т аллель встречался у 48,7% больных РА.

На основании носительства трех генотипических вариантов полиморфизма С3435Т MDR1 гена были выявлены следующие ассоциированные фенотипические группы в зависимости от ответа на лечение МТХ (Рис 3.).

«Хороший» ответ на МТХ (29,5%) носители мутантного ТТ генотипа фенотипически характеризовались хорошим клиническим ответом (DAS<2,63-6 мес) на лечение метотрексатом, а также низкой активностью заболевания.

«Плохой» ответ на МТХ(31,5%), носители СС генотипа характеризовались высокой

активностью заболевания и клинически плохим лекарственным ответом ($DAS > 2,6$) на лечение MTX (рис 3.).

«Умеренный» ответ (39,5%) носители гетерозиготного СТ генотипа фенотипически показали средний клинический ответ ($DAS < 2,6$ менее 3 мес) на лечение MTX и более низкую активность заболевания по сравнению с группой «плохой ответ».

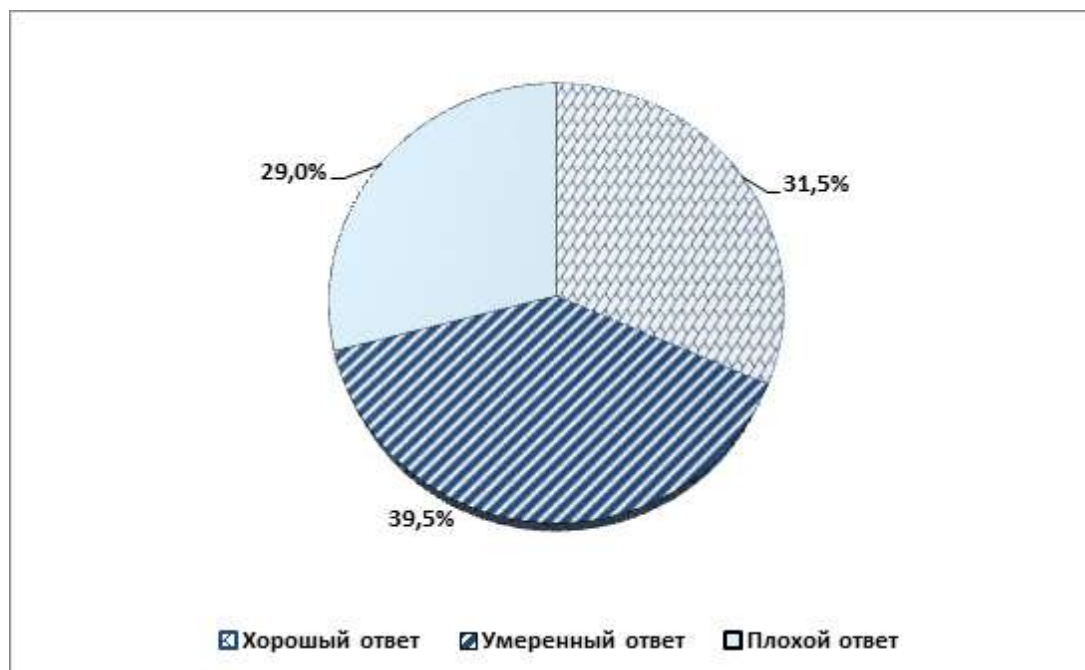


Рисунок 3. Процентное распределение пациентов РА в зависимости от лекарственного ответа на лечение метотрексатом.

Обсуждение. Как было сказано выше, лекарственная устойчивость является одним из важных факторов, влияющих на эффективность терапии РА. Индивидуализация фармакотерапии, которой занимается фармакогенетика, состоит из выявления полиморфных маркеров, ассоциированных с изменением реакции организма на лекарственные средства, разработки методов генотипирования больных и внедрения этого подхода в практическую медицину. Некоторые исследователи предполагают [1], что есть ассоциация генных полиморфизмов MDR1 с эффективностью и безопасностью многих препаратов. Ряд исследователей (Takatori et.al., Sharma et.al.) провели когортные исследования С3435Т изоформой гена MDR1 (ABCB1) у больных РА и пришли к выводу что ТТ генотип связан с плохой восприимчивостью к лечению MTX, а СС генотип связан с хорошим ответом на лечение. Напротив другие исследователи (Chen et.al.; Drozdziak et.al.; Pawlik et.al.) провели такие же исследования и пришли к выводу что СС генотип связан с невосприимчивостью к лечению MTX при РА.

Несмотря на большое количество исследований посвященных изучению полиморфизма гена MDR1, результаты остаются противоречивыми, что и вызвало у нас определенный интерес. Согласно полученным нами данным, достоверных различий по распределению аллелей полиморфизма С3435Т гена MDR1 у больных РА и условно здоровых получено не было. Но при сравнении генотипических вариантов мы выявили различия: здоровый СС и мутантный ТТ генотипы чаще встречались у больных, а гетерозиготный СТ генотип встречался чаще у здоровых.

По результатам генотипирования мы установили взаимосвязь полиморфизма С3435Т гена MDR1 с наличием резистентности к MTX и активностью заболевания. Мы выделили три группы ответчиков на лечение данным препаратом. Пациенты фенотипической группы «хороший» ответ- обладатели мутантного ТТ генотипа показали хороший клинический ответ на лечение метотрексатом, а также низкую активность заболевания ($DAS_{28} < 2,6$). Пациенты фенотипической группы «плохой» ответ (пациенты с СС генотипом) имели резистентность к метотрексату, даже при увеличении дозы препарата клиническая ремиссия или низкая активность ($DAS_{28} > 5,1$) заболевания достигнута не была. Пациенты группы «умеренный» ответ оказались носители СТ генотипа полиморфизма С3435Т гена MDR1, которые показали средний лекарственный ответ к MTX, а активность заболевания была средней ($DAS_{28} 3,2-5,1$).

Выводы

Генетические исследования полиморфизма С3435Т MDR1 гена у больных РА, позволило выявить их взаимосвязь с резистентностью к МТХ, а также активностью заболевания на фоне лечения данным препаратом. У больных РА с генотипом СС имеется плохой ответ (резистентность) на лечение МТХ, в итоге заболевание протекает с высокой степенью активности, по сравнению с пациентами носителями СТ и ТТ генотипов.

Генотипирование пациентов может быть использовано для определения эффективности лекарственной терапии МТХ и персонализированного подбора методов лечения больных РА.

Список литературы:

1. Bulatović, M., Heijstek, M. W., Van Dijkhuizen, E. P., Wulffraat, N. M., Pluijm, S. M., & de Jonge, R. (2012). Prediction of clinical non-response to methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(9), 1484-1489.
2. 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.
3. Drozdziak, M., Rudas, T., Pawlik, A., Kurzawski, M., Czerny, B., Gornik, W., & Herczynska, M. (2006). The effect of 3435C> T MDR1 gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *European journal of clinical pharmacology*, 62(11), 933-937.
4. Grabar, P. B., Logar, D., Lestan, B., & Dolžan, V. (2008). Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. *European journal of clinical pharmacology*, 64(11), 1057-1068.
5. Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*, 6.
6. Muralidharan, N., Antony, P. T., Jain, V. K., Mariaselvam, C. M., & Negi, V. S. (2015). Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C> T gene polymorphism influences the clinical phenotype and methotrexate-induced adverse events in South Indian Tamil rheumatoid arthritis. *European journal of clinical pharmacology*, 71(8), 959-965.
7. Pawlik, A., Wrzesniewska, J., Fiedorowicz-Fabrycy, I., & Gawronska-Szklarz, B. (2004). The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 42(9), 496-503.
8. Sharma, S., Das, M., Kumar, A., Marwaha, V., Shankar, S., Aneja, R., ... & Kumar, U. (2008). Interaction of genes from influx-metabolism-efflux pathway and their influence on methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis patients among Indians. *Pharmacogenetics and genomics*, 18(12), 1041-1049.
9. Samara, S. A., Irshaid, Y. M., & Mustafa, K. N. (2014). Association of MDR1 C3435T and RFC1 G80A polymorphisms with methotrexate toxicity and response in Jordanian rheumatoid arthritis patients. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 52(9), 746-755.
10. Takatori, R., Takahashi, K. A., Tokunaga, D., Hojo, T., Fujioka, M., Asano, T., ... & Tanaka, T. (2006). ABCB1 C3435T polymorphism influences methotrexate sensitivity in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 24(5), 546-54.