

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR1 ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ

*АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, самостоятельный соискатель кафедры предметов терапевтического направления №2 «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийот, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: zafar\_abdashimov@mail.com*

**Реферат. Введение.** Одну из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и нестероидных противовоспалительных препаратов, выполняет транспортный белок гликопротеин P, кодируемый геном MDR1. В связи с чем влияние генетического полиморфизма гликопротеина P на фармакокинетику данных препаратов способствует прогнозированию клинических последствий. **Цель исследования:** изучение ассоциаций полиморфных маркеров C1236T и C3435T гена MDR1, кодирующих гликопротеин P, с развитием нежелательных лекарственных реакций у пациентов с болевым синдромом. **Материалы и методы.** Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом, которые и были распределены на 2 группы в зависимости от наличия нежелательных лекарственных реакций: есть – «НЛР+» - 22 пациента и отсутствуют – «НЛР-» - 47 пациентов с болевым синдромом. Также изучена ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1 среди 22 пациентов с наличием нежелательных лекарственных реакций (НЛР+) и у 47 больного с болевым синдромом без наличия нежелательных лекарственных реакций (НЛР-). Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. **Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенного генотипирования было установлено, что встречаемость аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 имела достоверно значимые отличия среди больных обследуемых групп в зависимости от нежелательных лекарственных реакций.

**Заключение.** Ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с развитием нежелательных лекарственных реакций при болевом синдроме, генотип TT и аллель T могут быть генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно), предрасполагающими к развитию нежелательных лекарственных реакций у пациентов с болевым синдромом. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса с целью проведения генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 для повышения эффективности и безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Ключевые слова:** нежелательные лекарственные реакции, ген MDR1, полиморфный маркер C3435T, НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Для ссылки:** Абдашимов, З.Б. Роль полиморфизма гена MDR1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме / З.Б. Абдашимов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.139–144. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).139-144.

## THE ROLE OF POLYMORPHISM OF THE MDR1 GENE FOR THE APPOINTMENT OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PAIN SYNDROME

*ABDASHIMOV ZAFAR BAKHTIYAROVICH, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, C. Med. Sci., doctoral student of the Department of subjects of therapeutic direction No. 2, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Taraqqiyot street, 103, tel. +99-871-2302073, e-mail: zafar\_abdashimov@mail.com*

**Abstract. Introduction.** One of the key roles in the excretion of a number of drugs, in particular nonsteroidal anti-inflammatory drugs, has a transport protein glycoprotein P, encoded by the MDR1 gene. In this connection, the influence of genetic polymorphism of glycoprotein P on the pharmacokinetics of these drugs contributes to the prediction of clinical consequences. **Aim.** The aim of the current study was to study the associations of polymorphic markers C1236T and C3435T of the MDR1 gene encoding glycoprotein P with the development of undesirable drug reactions in patients with pain syndrome. **Material and methods.** The study included 69 patients with pain syndrome and were divided into 2 groups depending on the presence of adverse drug reactions: NLR+ - 20 patients and NLR - - 49 patients with pain syndrome. The association of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene was also studied among 22 patients with adverse drug reactions (ADR+) and 47 patients with pain syndrome without the presence of adverse drug reactions (ADR-). Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of medical genetics of NIIG and the PC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. **Results and discussion.** During the genotyping, it was found that the occurrence of alleles and genotypes of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene had significantly significant differences among the patients of the examined groups, depending on adverse drug reactions. **Conclusion.** The association of the

polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene with the development of undesirable drug reactions in pain syndrome, the TT genotype and the T allele may be genetic risk factors (OR=4.0 and 8.25; 95% CI 1.78-9.09 and 2.56-26.57, respectively) predisposing to the development of undesirable drug reactions in patients with pain syndrome. Therefore, further study is necessary in order to carry out genotyping of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene to increase the effectiveness and safety of therapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** adverse drug reactions, MDR1 gene, polymorphic marker C3435T, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs.

**For reference:** Abdashimov ZB. The role of polymorphism of the *mdr1* gene for the appointment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1):139–144.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(1).139-144

**Введение.** Прогресс современной медицины ведет к конкретизированию методологических подходов. В настоящее время появляются новые лекарственные средства (ЛС), и их количество увеличивается, усложняются подходы к их применению. Стратегия разработки ЛС на современном этапе сводится к поиску патогенетических особенностей, которые являются первопричиной заболевания, с целью воздействия на нее [1, 2]. Разработанные в настоящее время препараты имеют узкое направление, т.е. являются специфичными. Процессы фармакокинетики являются генетически контролируемыми, а ЛС в большинстве своем воспринимаются организмом как ксенобиотики. Установлено, что с биотрансформацией ксенобиотиков в геноме человека связано от 500 до 1200 различных генов [3, 4, 5].

Многие исследователи пришли к заключению, что индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, способствующим онтогенезу многих нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые могут привести к летальному исходу или к инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, кардиальные поражения и т.д.). Знание, приобретенные при изучении этих различий, приобретают важное значение для усовершенствования фармакотерапии [1, 6].

Одну из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), играет транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном MDR1. В связи с чем влияние генетического полиморфизма гликопротеина Р на фармакокинетику данных препаратов способствует прогнозированию клинических последствий [7, 8].

Обзоры нескольких десятков клинических исследований подтверждают высокую востребованность НПВП. Однако данные препараты имеют нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны организма человека, влияя на функцию различных органов и систем. По данным многочисленных исследований, процент НЛР при назначении НПВП составляет от 15% до 25% [9, 10, 11].

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в усовершенствовании принципов фармакотерапии НПВП в зависимости от генотипирования. В Узбекистане данные исследования не проводились. Оценка ассоциации полиморфных маркеров при НЛР позволит усовершенствовать фармакотерапию и будет способствовать повышению ее эффективности и безопасности.

**Цель исследования:** изучение ассоциаций полиморфных маркеров C1236T и C3435T гена MDR1, кодирующих гликопротеин Р, с развитием НЛР у пациентов с болевым синдромом.

**Материалы и методы исследований.** Обследование выполнено в дизайне проспективного клинического исследования сравнительной эффективности и безопасности НПВП при лечении больных с болевым синдромом, которое включало обследование и лечение 69 пациентов, проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении филиала многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Изучалась группа больных с болевым синдромом, которым была показана терапия НПВП. Если для лечения больных с болевым синдромом, в филиале многопрофильной клиники ТМА в 2018 году было использовано 12 наименований НПВП, то в 2020 году их число увеличилось до 15 наименований. Из них больше половины составил препарат Диклофенак. Почти у каждого шестого больного был использован препарат Ревмоксикам, и каждый десятый больной получал препарат Кетопрофен. Следовательно, указанные три НПВП составили 82,5%, или 4/5 части всех использованных в рамках фармакотерапии изучаемой патологии НПВП. А на долю остальных 9 НПВП приходится всего лишь около 1/5 части использованных НПВП. Среди них препарат Артаксан использован почти у каждого 15-го больного, Артракол – у каждого 20-го больного и Мелбек – у каждого 40-45-го больного. А остальные препараты были использованы в единичных случаях. Следовательно, в отделении неврологии 3 клиники ТМА в 2018 году для лечения болевого синдрома приоритетными НПВП были Диклофенак, Ревмоксикам и Кетопрофен.

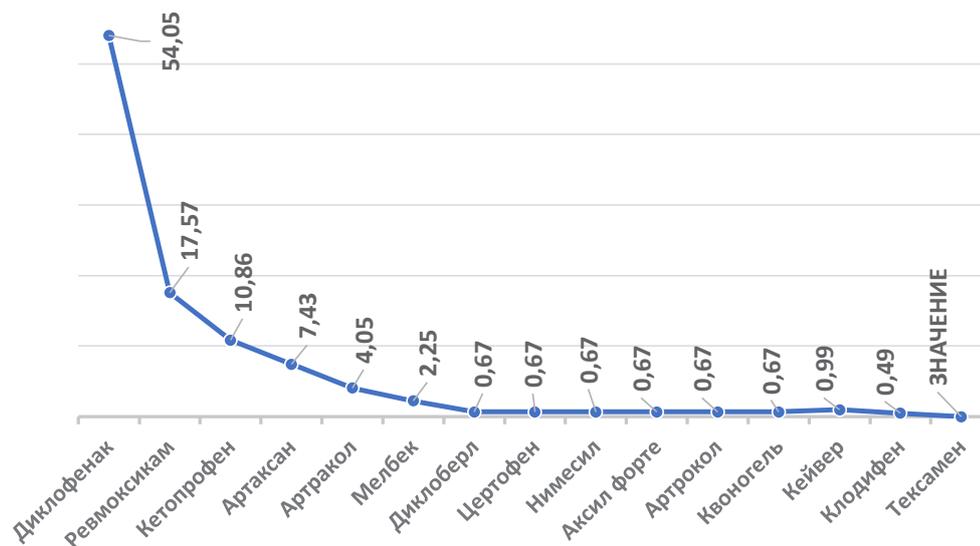


Рис. 1. Структура использованных для лечения больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом НПВП в отделении неврологии 3 клиники ТМА за 2018 год (результаты связанных величин)

Figure 1. Structure of NSAIDs used to treat patients with spinal osteochondrosis with reflex syndrome in the neurology department of the third TMA clinic in 2018 (results of related quantities)

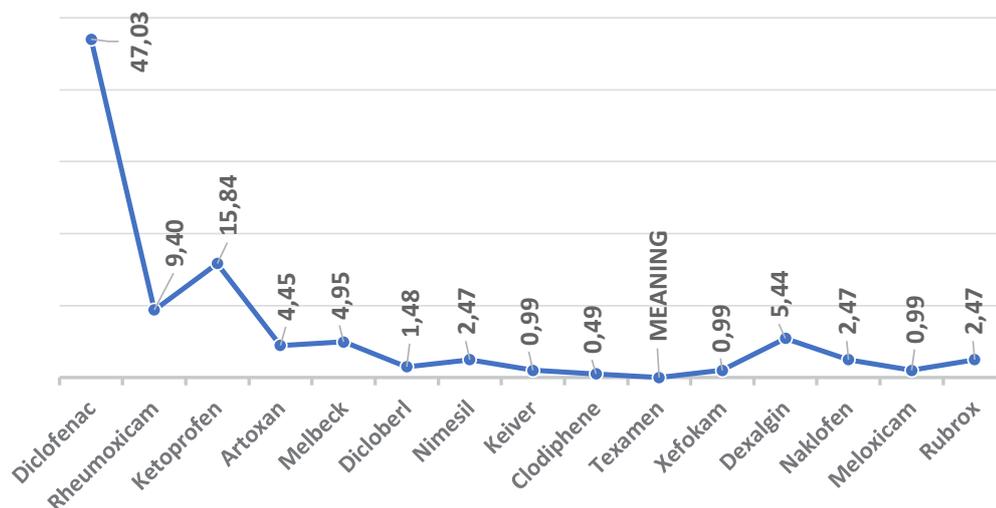


Рис. 2. Структура использованных для лечения больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом НПВП в отделении неврологии 3 клиники ТМА за 2020 год (результаты связанных величин).

Figure 2. Structure of NSAIDs used for treatment of patients with spinal osteochondrosis with reflex syndrome in the Department of Neurology of the Third TMA Clinic in 2020 (results of related quantities)

Анализ частоты использования отдельных НПВП, как видно из представленных данных, показывает, что в динамике происходит уменьшения удельного веса диклофенака на 13,0%, ревмоксикама – на 46,5%, артаксана – на 40,1%. А удельный вес кетопрофена, мелбека, диклоберла и нимесила, наоборот, по сравнению с 2018 годом увеличивается на 45,8%, 120%, 121% и на 268,6%, соответственно. Следовательно, в динамике происходят как количественные, так качественные изменения в структуре использованных для лечения остеохондроза позвоночника с рефлекторным синдромом НПВП. Однако наиболее высокий удельный вес препаратов диклофенака, ревмоксикама и кетопрофена остался неизменным.

Применение неселективных НПВП сопровождается повышенным риском развития ряда НЛР, прежде всего желудочно – кишечных нарушений и нефротоксичности, которые снижаются по мере увеличения селективности к циклооксигеназе ЦОГ-2. Избирательность действия коксибов (селективных ЦОГ-2 – ингибиторов) в отношении ЦОГ-2 в 200–300 раз выше, чем в отношении ЦОГ-1. Следовательно, ЦОГ-2-ингибиторы менее опасны в плане развития НЛР, связанных с угнетением ЦОГ-1. Однако применение коксибов сопряжено с более высоким риском развития сердечно-сосудистых нарушений.

В связи с вышеизложенным нами были выделены 2 группы больных в зависимости от нали-

чия НЛР: НЛР+ – 20 пациентов и НЛР- – 49 пациентов с болевым синдромом.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики НИИГ и ПК МЗ РУз. Изучена ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 среди 22 пациентов с НЛР (НЛР+) и у 47 больного с болевым синдромом без НЛР (НЛР-).

Методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) было проведено генотипирование гена MDR1.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием online

calculator openepi [https://www.openepi.com/TwoByTwo.htm]. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов в группе контроля теоретически ожидаемого по равновесию Харди-Вайнберга, оценивали по критерию  $\chi^2$ . Вычисление проводили с помощью онлайн-калькулятора: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>.

**Результаты исследования.** В ходе проведенного генотипирования нами было установлено, что встречаемость аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 имела достоверно значимые отличия среди больных обследуемых групп в зависимости от НЛР (таблица 1).

Таблица 1.

**Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом**

Table 1.

**Identification of alleles and genotypes of polymorphic marker С3435Т of the MDR1 gene depending on adverse drug reactions among patients with pain syndrome**

Аллель/генотип	НЛР+ (n=22)		НЛР- (n=47)		
	n	%	n	%	
С	10	22,7	51	54,2	$\chi^2 = 12,1$ ; p=0,05; OR=0,25; 95% CI 0,11-0,56; df=0,014
Т	34	77,3	43	45,7	
СС	2	9,1	11	23,4	$\chi^2 = 14,2$ ; p=0,01; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; df=0,030
СТ	7	31,8	29	61,7	
ТТ	13	59,1	7	14,9	

Как видно из таблицы 1, наблюдается достоверная ассоциация ТТ и аллеля Т полиморфного маркера С3435Т с развитием НЛР. Генотип СС встречался среди 9,1% пациентов с НЛР, СТ – у 31,8%. У 59,1% больных с болевым синдромом, принимавших НПВП и с НЛР, был установлен генотип ТТ, тогда как в группе больных без НЛР этот генотип встречался в 4 раза реже ( $\chi^2 = 14,2$ ; p=0,01; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; df=0,030).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфным маркером С3435Т и развитием НЛР, то есть генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно), предрасполагающими к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом, длительно принимающих НПВП.

Совсем обратная картина нами наблюдалась при распределении встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т (таблица 2).

Таблица 2.

**Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом**

Table 2.

**Identification of alleles and genotypes of polymorphic marker С1236Т of the MDR1 gene depending on adverse drug reactions among patients with pain syndrome**

Аллель/генотип	НЛР+ (n=22)		НЛР- (n=47)		
	n	%	n	%	
С	21	52,5	53	56,4	$\chi^2 = 0,041$ ; p>0,05; OR=1,6; 95% CI 0,75-3,19; df=0,856
Т	20	45,5	41	43,6	
СС	5	22,7	11	23,4	$\chi^2 = 0,004$ ; p>0,05; OR=0,96; 95% CI 0,29-3,21; df=1,0
СТ	12	54,5	26	55,3	
ТТ	5	22,7	10	21,3	

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т гена MDR1 не носило достоверно значимой разницы между группами больных с болевым синдромом с НЛР и без. Полученные результаты судят об отсутствии ассоциации между полиморфным маркером С1236Т и развитием НЛР (OR=1,6 и 0,96; 95% CI 0,75-3,19 и 0,29-3,21 соответственно).

Нами была изучена эффективность выявления генотипа ТТ у больных с болевым синдромом для прогнозирования развития НЛР. Установлено, что чувствительность генотипа ТТ составила 35%, а специфичность – 94,8%, тогда

как прогностическая ценность положительного результата при обнаружении генотипа ТТ составляет 59,1%, а прогностическая значимость отрицательного результата при выявлении генотипов СС и СТ – 82,3%.

В заключении хочется отметить, что у больных с болевым симптомом при выявляемости генотипа ТТ полиморфизма С3435Т гена MDR1 чаще возникают НЛР, притом именно у больных данной когорты отмечалось более длительное использование НПВП и более высокие его дозы по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ (рис. 1).

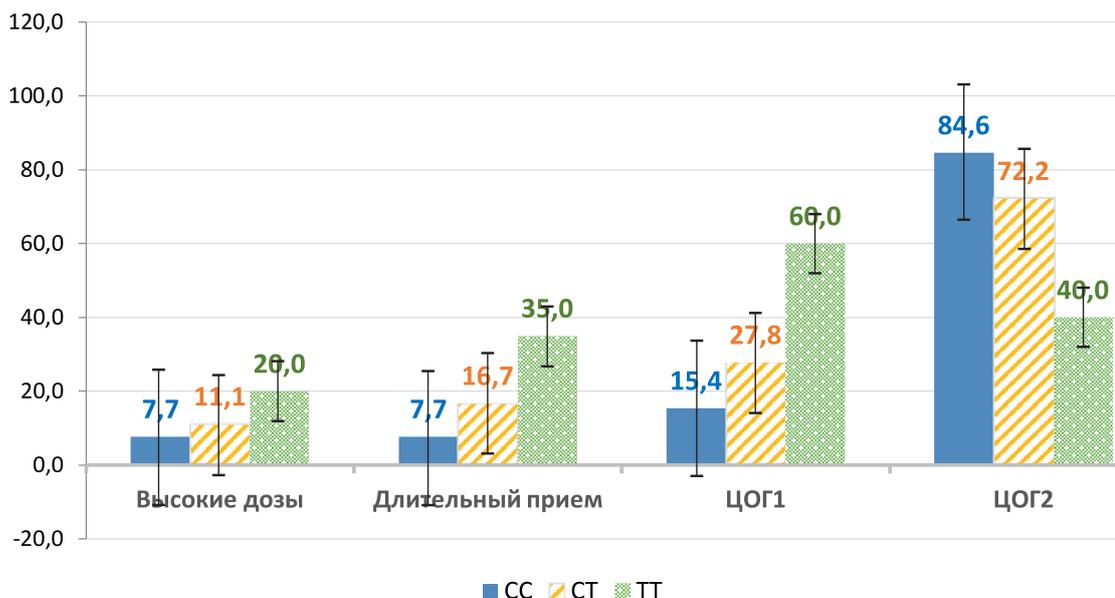


Рис. 3. Критерии использования НПВП в зависимости от установленных генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1 (результаты связанных величин)

Figure. 3. Criteria for the use of NSAIDs depending on the established genotypes of polymorphism С3435Т of the MDR1 gene (results of related quantities)

Также нами было установлено, что при развитии НЛР у пациентов с ТТ генотипом в большинстве случаев назначались НПВП изоформ циклоксиогеназы ЦОГ-1, тогда как при генотипах СТ и СС в большинстве случаев больным назначались селективные ЦОГ-2.

Таким образом, при болевом синдроме у больных с установленными генотипами ТТ необходимо назначать НПВП в более низких дозах с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев.

**Выводы.** Ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с развитием НЛР при болевом синдроме, генотип ТТ и аллель Т могут быть генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно), предрасполагающими к развитию нежелательных лекарственных реакций у пациентов с болевым синдромом. Следовательно, данная научная работа требует участия сотен и даже тысяч участников, а также дальнейшего изучения с це-

лью проведения генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 для повышения эффективности и безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. –

- 304 с. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnyye osnovy personalizirovannoy meditsiny [Metabolism of drugs: scientific foundations of personalized medicine]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2008; 304 p. (In Russ.)].
2. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013; 87 (11): 766–772.
  3. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С.24–32. [Tashenova AI. Transportnaya sistema glikoproteina-R i farmakokinetika lekarstvennykh sredstv [Transport system of glycoprotein-P and pharmacokinetics of drugs]. *Biomedicine [Biomeditsina]*. 2010; 4: 24–32. (In Russ.)].
  4. Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // Успехи физиологических наук. – 2014. - № 45 (4). – С.90–98. [Yakusheva YeN, Chernykh IV, Shchul'kin AV, Popova NM. Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnyye mekhanizmy modulyatsii funktsional'noy aktivnosti [Glycoprotein – P: structure, physiological role and molecular mechanisms of modulation of functional activity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Uspekhi fiziologicheskikh nauk]*. 2014; 45 (4): 90–98. (In Russ.)].
  5. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao*. 2006; 33 (2): 93104.
  6. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of ace-tylsalicylic acid and other nonsteroidal antiinflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1369-1373.
  7. Биккина Г.М., Сафуанов А.Р. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // Молодой ученый. – 2015. – № 7 (87). – С.269-272. [Bikkinina GM, Safuanov AR. Nezhelatel'nyye lekarstvennyye reaktsii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Adverse drug reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Molodoy uchenyy [Young scientist]*. 2015; 7 (87): 269-272. (In Russ.)].
  8. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15 (Suppl 3): 2. DOI: 10.1186/ar4174.
  9. Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С.6–11. [Alekseyev VV. Sovremennyye predstavleniya i osnovnyye printsipy terapii boli [Modern ideas and basic principles of pain therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2011; 1: 6–11. (In Russ.)].
  10. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП– баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С.687-696. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof'yev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Ratsional'noye primeneniye NPVP– balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury) [Rational use of NSAIDs – balance of effectiveness and safety (literature review)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]*. 2016; 6-4: 687-696. (In Russ.)].
  11. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382 (9894): 769–779. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60900–9.