



БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ



ISSN 0000-0000

DOI Journal 10.26739/0000-0000

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

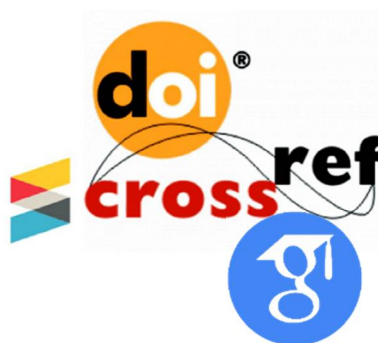
1 ЖИЛД, 3 СОН

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

ТОМ 1, НОМЕР 3

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

VOLUME 1, ISSUE 3



ТОШКЕНТ-2024

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН | КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

№3 (2024) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/0000-0000-2024-3>

BOSH MUHARRIR: | ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: | CHIEF EDITOR:

Ш.Ж. ТЕШАЕВ

BOSH MUHARRIR O'RINBOSARI: | ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: | DEPUTY CHIEF EDITOR:

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

М.Ж. Саноева
У.К. Абдуллаева
Д.А. Хасанова
М.Н. Исматова
С.С. Давлатов
А.Р. Облоқулов
Ш.Т. Ўроқов
Н.У. Нарзуллаев
Ш.Б. Ахророва
В.Р. Акрамов
У.С. Мамедов
И.К. Садуллоева
Г.Ж. Жарилкасинова
А.А. Саидов
Н.Н. Каримова
Д.А. Набиева

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.А. Нуралиев (Бухара)
А.Г. Гадаев (Ташкент)
Г.Н. Собирова (Ташкент)
М.М. Каримов (Ташкент)
У.К. Қаямов (Ташкент)
Л.Б. Новикова (Россия Федерацияси)
О.И. Летяева (Россия Федерацияси)
И.В. Реверчук (Россия Федерацияси)
Edip Gonullu (Турция)
Eva Lietto (Италия)

© Page Maker | Верстка | Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

О журнале

Журнал зарегистрирован в Агентство информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан № С-239963 от 14 марта 2024 года


Адрес редакции: Республика Узбекистан, 200114,
г. Бухара, ул. Гиждуван, 23
Телефон: +998(65)2230050
Сайт: <https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd>
e-mail: abumkur14@gmail.com

1. Ахатов В.А., Саидов А.А.	
Тишлар патологик едирилишида тишлов баландлигининг ўзгаришлари ва уларни даволаш усуллари	5
2. Жарылкасинова Г.Ж., Юлдашова Р.У.	
Эффлюкс препаратов железа у пациентов с различными генотипами C3435T MDR1.....	12
3. Искандаров Ю.Н.	
Современные методы диагностики и лечения мочекаменной болезни.....	18
4. Мамедов У.С., Набиева Ф.С.	
Маркеры прогнозирования рецидива рака яичника.....	23
5. Мухсинов М.М., Ахророва Ш.Б., Ахмадеева Л.Р., Ахмадеева Э.Н.	
Эффективность симуляционных технологий для обучения студентов медицинских вузов.....	35
6. Нарзуллаев Н.У., Сафаров С.С.	
Современные методики в когнитивной реабилитации у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.....	42
7. Рахмонов Д.Т., Джамолова Р.Дж., Расулов У.Р.	
Причины развития внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	49
8. Хужакулова Ф.И., Гадаев А.Г., Нуритдинов Н.А.	
Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан даволашнинг замонавий тамойиллари.....	53
9. Шоназарова М.А., Ураков К.З.	
Факторы риска ранней кардиотоксичности, индуцированной даунорубицином при остром лимфобластном лейкозе: ретроспективное исследование.....	63
10. Yuldashova R.U., Jarilkasinova G.J.	
Possibility of assessing iron deficiency in helicobacter pylori infection.....	69

УДК 619:616.988:612.017.11:636.93

**Жарылкасынова Г.Ж.,
Юлдашова Р.У.**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**ЭФФЛЮКС ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ
ГЕНОТИПАМИ C3435T MDR1** <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13932388>**АННОТАЦИЯ**

Оценить влияния полиморфизма гена C3435T MDR1 на эффлюкс препаратов железа при лечении железодефицитной анемии. Проведено исследование полиморфизма гена MDR1, который кодирует гликопротеин-P, у 24 пациентов, получавших препарат железа Fe III (Мальтофер) в одинаковой дозе в течение одинакового промежутка времени. Эффективность ферротерапии оценивалась на основании анализа динамики показателей, характеризующих состояние «красной крови», обмена и запасов железа в организме, которые исследовались до и после лечения. У пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 происходит детерминирования наиболее низкого «эффлюкса» ПЖ и обеспечивается максимальный захват клетками железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препараты железа, гликопротеин-P, ген MDR1.

**Jarylkasynova G.J.,
Yuldashova R.U.**

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

**EFFLUX OF IRON PREPARATIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT C3435T
MDR1 GENOTYPES****SUMMARY**

To evaluate the effect of the C3435T MDR1 gene polymorphism on the efflux of iron preparations in the treatment of iron deficiency anemia. A study of the MDR1 gene polymorphism, which encodes glycoprotein-P, was conducted in 24 patients who received the iron preparation Fe III (Maltofer) in the same dose for the same period of time. The effectiveness of ferrotherapy was assessed based on the analysis of the dynamics of indicators characterizing the state of "red blood", metabolism and iron stores in the body, which were studied before and after treatment. In patients with the TT genotype, the lowest "efflux" of the pancreas is determined for the C3435T polymorphic marker of the MDR1 gene and maximum iron uptake by cells is ensured.

Keywords: iron deficiency anemia, iron preparations, glycoprotein-P, MDR1 gene.

Jarilkasimova G.J.,

Yuldashova R.U.

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

TURLI XIL C3435T MDR1 GENOTIPLARI BO'LGAN BEMORLARDA TEMIR PREPARATLARINING CHIQISHI

ANNOTATSIYA

Temir tanqisligi anemiyasini davolashda C3435T MDR1 gen polimorfizmining temir preparatlari oqimiga ta'sirini baholash. Xuddi shu vaqt davomida temir preparati Fe III (Maltofer) ni bir xil dozada olgan 24 bemorda glikoprotein-P ni kodlaydigan MDR1 genining polimorfizmi bo'yicha tadqiqot o'tkazildi. Ferroterapiyaning samaradorligi davolashdan oldin va keyin o'rganilgan "qizil qon", metabolizm va tanadagi temir zahiralari holatini tavsiflovchi ko'rsatkichlar dinamikasini tahlil qilish asosida baholandi. MDR1 genining C3435T polimorf markeriga ko'ra TT genotipi bo'lgan bemorlarda pankreatik oqimning eng past darajasi aniqlanadi va hujayralar tomonidan temirning maksimal o'zlashtirilishi ta'minlanadi.

Kalit so'zlar: temir tanqisligi anemiyasi, temir qo'shimchalari, glikoprotein-P, MDR1 geni.

Введение. В настоящее время даже в развитых странах Европы и Северной Америки железодефицитной анемией (ЖДА) страдает около 7,5-11% всех женщин репродуктивного возраста. При этом у 20-25% имеется латентный тканевой дефицит железа (ДЖ) [1,2,3]. Вследствие ряда социальных и медицинских причин большая частота железодефицитных состояний наблюдается и в Республике Узбекистан. ЖДА страдает 80% узбекских женщин и 70% населения до 14 лет, что составляет около 10 млн детей и подростков. В Республике Каракалпакстан заболеваемость анемией среди женщин достигает почти 100% [4].

Актуальной задачей для медицины является дифференцированный подбор препаратов (ПЖ) с учетом не только его эффективности, но и переносимости, а также повышение приверженности пациентов к проводимой терапии. В последние годы стали проводиться исследования, посвященные дифференциации и выбору препарата ПЖ, который будет обладать наибольшей эффективностью [5,6,7,8]. Решением поставленных задач занимается особая наука - фармакогенетика.

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 [9,10]. Было определено, что важнейшим переносчиком ЛВ является гликопротеин — P (Pgp) ((P) permeability — проницаемость). На сегодняшний день Pgp был выявлен во многих органах и тканях организма. В эпителиальных клетках кишечника Pgp ответственен за выброс (эффлюкс) ЛВ и их субстратов в просвет кишечника и снижение их всасывания. Pgp играет значимую роль в фармакокинетике ЛП в организме и кодируется генами MDR (multidrug resistance gene), которые включают у человека два гена (MDR1 и MDR2) [11,12].

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. 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 [13,14]. 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.

В связи с выше изложенным целью данного исследования стало изучение влияния полиморфизма гена C3435T MDR1 на эффлюкс ПЖ при лечении ЖДА.

Материал и методы исследования. 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, кроветворной системы, заболевания, сопровождающиеся хроническими кровопотерями).

Генотипирование пациентов (выявление аллелей и генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1) проводили методом полимеразной цепной реакции – полиморфизм длинных рестрикционных 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.

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 Fast Real Time PSR Systems (Applied Biosystems США).

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.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методом медицинской статистики с помощью программы Microsoft Excel. Различия в группах оценивали по t-критерию Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты генотипирования приведены в рисунках. При проведении генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 у 24 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).

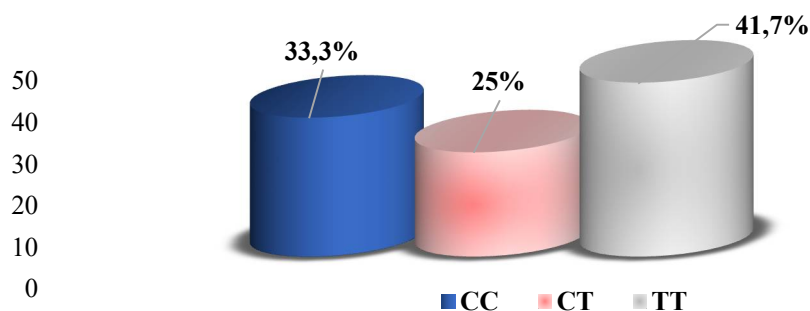


Рисунок 1. Распределение исследованных пациентов по генотипу

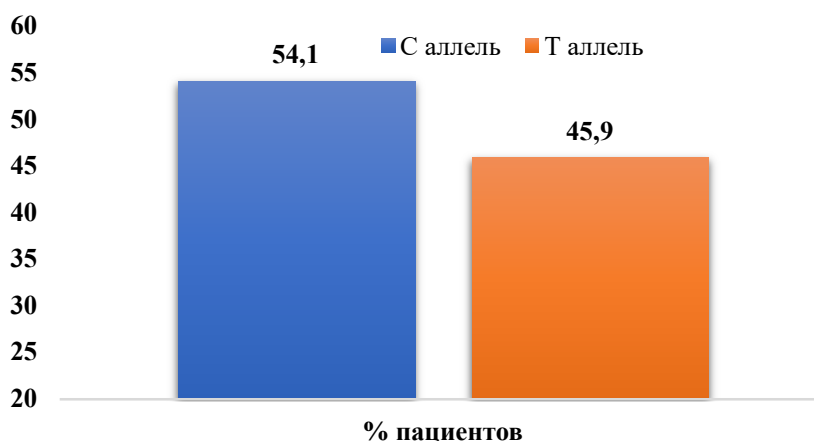


Рисунок 2. Распределение аллелей полиморфизма С3435Т MDR1 гена

Как видно из рис. 2 процентное соотношение С и Т аллеля были приблизительно одинаковыми. С аллель Т3435С изоформы встречалась у 54,1%, тогда как Т аллель встречался у 45,9% больных ЖДА.

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 Нб, 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 ³	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 «эффлюкса» 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 мкм³. 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.

Таблица 2

Динамика микроскопических показателей эритроцитов в процессе лечения

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

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).

Заключение. 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 детерминирования наиболее низкого «эффлюкса» ПЖ и обеспечивается максимальный захват клетками ПЖ.

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. Салимова М.Р. Уровень заболеваемости анемией в Республике Узбекистан и стратегия борьбы с железодефицитной анемией. // *Молодой ученый.* 2017; 3(137):265-267.
5. Frazer D., Anderson G. Iron Imports. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am. J. Physiol.* 2005;289:631-635.
6. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:394-400.
7. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Метаболизм железа в биологических системах (Биохимические, патофизиологические и клинические аспекты). *Биомедицинская химия.* 2007;53(1):25-38.
8. Dunn L.L., Rahmanto Y.S., Richardson D.R. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007;17:93-100.
9. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В. и др. Регуляция метаболизма железа. *Педиатрия.* 2006; 6:94-98.
10. Shayeghi M., Latunde-Dada G.O., Oakhill J.S. et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122:789-801.

11. 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.
 12. Ambudkar S. V., Kim I. V., Sauna Z. E. The power of the pump: Mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1) // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 392–400.
 13. 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.
- 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>.

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

1 ЖИЛД, 3 СОН

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

ТОМ 1, НОМЕР 3

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

VOLUME 1, ISSUE 3

Научно-практический журнал по всем
направлениям медицины
основан в 2024 году
Бухарским государственным
медицинским институтом
Выходит один раз в 3 месяца
Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт