

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЕНА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ (MDR1) В ФОРМИРОВАНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АУТИЗМОМ

*Мартыненко А.И.¹, Емельянцева Т.А.¹, Гайдукевич И.В.²,
Захаревич О.Ю.¹, Лакутин А.А.¹*

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской
экспертизы и реабилитации»,

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Минск, Беларусь

m.a.y.alexandr@gmail.com

В исследовании участвовало 137 пациентов с аутизмом в возрасте 8,55±3,02 лет. Частота полиморфизма гена MDR1 (rs1045642): C/C – 25 (18,2%), C/T – 75 (54,7%), T/T – 37 (27,1%) ($\chi^2=11,13$, $p=0,004$). Полиморфизм гена MDR1 (rs1045642) влияет на развитие нежелательных лекарственных реакций при назначении АП-ЛС ($p=0,000$); пол и возраст не оказывают влияния ($p>0,05$). Была разработана прогностическая модель.

Ключевые слова: аутизм; нежелательные лекарственные реакции; ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1).

RESEARCH THE ROLE OF THE MULTIDRUG RESISTANCE GENE (MDR1) IN THE FORMATION OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN PATIENTS WITH AUTISM

*Martynenko A.I.¹, Yemelyantseva T.A.¹, Gaidukevich I.V.²,
Zaharevich.O.Yu.¹, Lakutin A.A.¹*

¹Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and
Rehabilitation,

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Belarus

This research included 137 patients with autism at the age of 8.55±3.02 years. Frequency of MDR1 gene polymorphism (rs1045642): C / C – 25 (18.2%), C / T – 75 (54.7%), T / T – 37 (27.1%) ($\chi^2=11.13$, $p=0.004$). Polymorphism of the MDR1 gene (rs1045642) affects the development of undesirable drug reactions when prescribing AP-LS ($p=0.000$); gender and age have no effect ($p>0.05$). A predictive model was developed.

Keywords: autism; adverse drug reactions; multidrug resistance gene (MDR1).

Аутизм относится к числу наиболее тяжелых и инвалидизирующих психических заболеваний детского возраста. При лечении аутизма в 70–80% случаев отмечаются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в частности, на антипсихотические лекарственные средства (АП-ЛС), которые используются в симптоматическом лечении аутизма. Развитие НЛР приводят к отказу от лечения. Требуется уточнения механизмы развития НЛР [1, 2].

Выполнение фармакогенетического тестирования (ФГТ) позволяет установить полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости 1

(Multidrug resistance 1, MDR1), который определяет степень экспрессии белка гликопротеина-P, отвечающего за проникновения АП-ЛС через тканевые барьеры, в том числе гематоэнцефалический [3, 4].

Цель работы: изучение роли гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) в формировании НЛР у пациентов с аутизмом.

Материалы и методы. Исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований.

В клиническом исследовании приняли участие 137 пациентов с аутизмом (М/Д=107/30 (78,1%/21,9%)), средний возраст составил $8,55 \pm 3,02$ лет. Пациентам был произведен забор биологического материала (слюна/буккальный эпителий).

Выделенные образцы ДНК были подвергнуты молекулярно-генетическому анализу для выявления однонуклеотидных замен rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена MDR1 на основе ПЦР в режиме реального времени и ПЦР-ПДФ.

Для анализа и оценки результатов использовались: метод логистической бинарной регрессии, метод максимального правдоподобия.

Результаты и обсуждение. По результатам клинического исследования, положительный эффект от приема ЛС ноотропного действия отмечался у 37 (27,0%) пациентов с аутизмом, отсутствие эффекта – 37 (27,0%), НЛР зарегистрированы – 74 (46%).

Положительный эффект от приема ЛС нейрорепаративного действия отмечался у 34 (24,8%) пациентов с аутизмом, отсутствие эффекта – 13 (9,5%), НЛР зарегистрированы – 90 (65,7%).

Определена значимая корреляция между полиморфизмом гена MDR1 и приемом ЛС ноотропного действия ($r=0,225$; $p<0,05$). Однако, регрессионная модель статистического анализа не показала желаемого уровня достоверности предсказания ответа на лечение указанными ЛС. Таким образом, группа ЛС ноотропного действия была исключена из дальнейшего анализа.

Для оценки влияния полиморфизма гена MDR1 на развитие НЛР был использован метод логистической бинарной регрессии. Качество приближения прогностической модели оценивали на основе метода максимального правдоподобия, показателями которого является отрицательный удвоенный логарифм функции правдоподобия – 2LL, меры определенности R2 (Nadelkerkes).

В клинической группе пациентов с аутизмом была выявлена следующая частота полиморфизма гена MDR1 (rs1045642): C/C – 25 (18,2%), C/T – 75 (54,7%), T/T – 37 (27,1%) ($\chi^2=11,13$, $p=0,004$). Установлена взаимосвязь генотипов C/C и C/T MDR1 (rs1045642) со снижением проникновения АП-ЛС в головной мозг, что способствует снижению эффективности АП-ЛС. Наличие генотипа T/T MDR1 (rs1045642) обуславливает повышенное проникновение АП-ЛС в головной мозг, что приводит к чрезмерному эффекту и развитию НЛР.

О качестве разработанной прогностической модели свидетельствует AUC, площадь под ROC-кривой. Площадь под кривой составила

$A=0,87$ – высокий прогностический показатель развития НЛР при назначении ЛС нейролептического действия у пациентов с аутизмом.

Выводы:

1. Полиморфизм гена MDR1 (rs1045642) достоверно значимо влияет на развитие НЛР при назначении АП-ЛС у пациентов с аутизмом ($p=0,000$), пол и возраст не оказывают статистически значимого влияния ($p>0,05$).

2. Разработана прогностическая модель с высокой статистической оценкой ($\chi^2=37,55$, $p=0,000$) для определения степени вероятности развития НЛР при назначении ЛС нейролептического действия у пациентов с аутизмом в зависимости от полиморфизма гена MDR1 ($A=0,87$).

3. При выявлении генотипа С/С и С/Т гена MDR1 (rs1045642) рекомендовано назначение ЛС нейролептического действия, не являющихся субстратами Р-гликопротеина; при генотипе Т/Т – необходимо медленное титрование дозы АП-ЛС у пациентов с аутизмом для предупреждения развития НЛР.

Список литературы

1. Löscher, W. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. / W. Löscher, H. Potschka // Prog. Neurobiol. – 2005. – Vol. 76, № 1 – P. 22–76.

2. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance / Y.H. Li [et al.] // Yi Chuan Xue Bao. – 2006. – Vol. 33, № 2 – P. 93–104.

3. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2000. – Vol. 97, № 7 – P. 3473–3478.

4. The MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphism and its Clinical Implications / I. Ieiri [et al.] // Clin. Pharmacokinetics. – 2004. – Vol. 43, № 9 – P. 553–576.