

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА С3435Т ГЕНА MDR1 НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ АУТИЗМЕ

Марчук С. А., Голубева Т. С., Докукина Т. В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

Минск, Беларусь

mar4ellini@yandex.by, tgosinf@mail.ru, polak0208@mail.ru

В публикации охарактеризованы генетические полиморфизмы гена MDR1, влияющие на формирование атипичного ответа на психотропные лекарственные средства при аутизме. Изучена частота встречаемости полиморфизмов в Белорусской популяции. Даны рекомендации по использованию результатов исследования в клинической практике.

Ключевые слова: *аутизм; ген MDR1; генотип; аллельный вариант; психотропное лекарственное средство.*

INFLUENCE OF MDR1 GENE POLYMORPHISMS ON INDIVIDUAL PHARMACOLOGICAL RESPONSE IN AUTISM

Marchuk S., Golubeva T., Dokukina T.

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health

Minsk, Belarus

The article characterizes the genetic polymorphisms of the MDR1 gene that influence the formation of an atypical response to psychotropic drugs in autism. The frequency of occurrence of polymorphisms in the Belarusian population has been studied. Recommendations are given on the use of the research results in clinical practice.

Key words: *schizophrenia; pharmacogenetics; genotype; allelic variant; psychotropic drug.*

Аутизм по праву относится к числу наиболее тяжелых, инвалидизирующих и социально значимых психических заболеваний детского возраста. Причиной тому являются высокая распространенность среди детей (один ребенок из 160 детей страдает расстройством аутистического спектра – ВОЗ 2019г.), отсутствие четко установленной этиологии заболевания и трудности ранней диагностики. В случае активного раннего вмешательства с помощью адекватных методов удастся добиться существенного повышения уровня социальной адаптации и снижения процента инвалидизации.

В современной клинической практике основную распространенность при лечении аутизма получили такие группы лекарственных средств как антипсихотики и ноотропные лекарственные средства, однако их влияние на пациентов зачастую оказывается не таким каким должно быть. В 70-80% случаев наступает атипичный ответ или неблагоприятные реакции на лекарственные средства, что не позволяет купировать симптоматику и приводит к длительному подбору средств лечения.

Р-гликопротеин– это гликопротеин из семейства ABC-переносчиков, подсемейство В, член 1 (ABCB1), также известный как белок множественной

лекарственной устойчивости 1 (MDR1). АВС-переносчики (АТФ-binding cassette transporters) – семейство трансмембранных белков, которые используют энергию образования/гидролиза молекулы АТФ для переноса различных веществ через клеточные мембраны. Р-гликопротеин эффективно препятствует проникновению целого ряда структурно различных лекарственных соединений и токсинов через гематоэнцефалический барьер, удаляет продукты метаболизма из клеток головного мозга, таким образом играет значительную нейропротективную роль и контролирует гомеостаз головного мозга, а также влияет на всасывание лекарственных средств и иных ксенобиотиков из просвета кишечника в плазму крови. Полиморфизм гена MDR1 может оказывать влияние на степень экспрессии данного белка, что в свою очередь приводит к затруднению или наоборот облегчению проникновения фармакологических агентов через тканевые барьеры, в том числе гематоэнцефалический, увеличивает скорость всасывания и количество лекарственных средств, которое может проникнуть в плазму крови из просвета кишечника. Подобное нарушение фармакокинетических параметров лекарственного средства может приводить к нежелательному терапевтическому эффекту при лечении психических заболеваний, в том числе аутизма. В связи с этим является весьма актуальной разработка молекулярно-диагностического инструмента для выявления наиболее часто встречающихся полиморфизмов гена MDR1 в геномной ДНК человека.

Всего в исследование было включено 137 пациентов с аутизмом, из них 107 (78,1%) мальчиков и 30 (21,9%) девочек, что соответствует общемировым значениям распределения аутизма по полу. Для генетического типирования геномной ДНК были исследованы образцы слюны/буккального эпителия. Определено распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму rs1045642 (С3435Т) гена MDR1 в исследуемой выборке.

Полиморфизм rs1045642 (С3435Т) гена MDR1 (генотип ТТ), ассоциированный с пониженной экспрессией Р-гликопротеина [1, 2], был обнаружен у 24,0% пациентов, генотип СТ – у 61,0%. Распределение частот генотипов в исследуемой группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Для лечения пациентов, включенных в исследование применялись лекарственные средства следующих подгрупп: ноотропные лекарственные средства, антипсихотики, витамины, биологически активные добавки (БАД).

Положительный эффект от приема лекарственных средств ноотропного действия имелся у 27,0% пациентов, отрицательный (нежелательные реакции) – у 30,6%, отсутствие эффекта – у 42,4%. Прием лекарственных средств антипсихотического действия имел положительный эффект у 24,5% пациентов, отрицательный – у 57,5%, отсутствие эффекта наблюдалось у 18,0% пациентов. Положительный эффект от приема БАД определен у 26,9% пациентов, отрицательный – у 11,5%, отсутствие эффекта наблюдалось в 61,5% случаев.

С учетом результатов фрамкогенетического тестирования были выработаны рекомендации по лечению детей с аутизмом. Назначение лекарственных средств в лечении аутизма у детей должно быть направлено на улучшение / компенсацию ряда психических функций. Следует индивидуально подходить к назначению лекарственных средств при оказании медицинской

помощи пациентам с аутизмом с учетом индивидуального профиля нарушений функционирования каждого ребенка.

Применение антипсихотических лекарственных средств должно ограничиваться тяжелыми поведенческими нарушениями. В случаях назначения лекарственных средств этой группы рекомендуется проводить исследование генетического полиморфизма гена MDR1 для их корректного назначения либо выбора иной тактики лечения и коррекции. В случаях определения полиморфизма СС и СТ полиморфизма rs1045642 (С3435Т) гена MDR1 вероятность проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер низкая, снижается эффективность лечения лекарственными средствами-субстратами Р-гликопротеина. Следует производить постепенное ступенчатое повышение дозы лекарственного средства до достижения желаемого терапевтического ответа. При выявлении генотипа СС полиморфизма rs1045642 (С3435Т) гена MDR1 следует рассмотреть возможность применения немедикаментозных методов коррекции и лечения. При выявлении генотипа ТТ вероятность проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер высокая, повышается риск возникновения побочных эффектов при лечении лекарственными средствами-субстратами Р-гликопротеина. Рекомендуется начинать назначение лекарственного средства с минимальных терапевтических дозировок с возможной коррекцией в сторону уменьшения дозировки с целью избежать нежелательных реакций. Субстратами Р-гликопротеина являются следующие антипсихотические лекарственные средства: галоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, флуфеназин, хлорпротиксен, рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, клозапин, азенапин и т.д.

В педиатрической практике для коррекции тяжелых поведенческих нарушений у пациентов с аутизмом согласно мировым тенденциям рекомендованы к применению рисперидон и арипипразол, которые могут назначаться с возраста 5 лет для коррекции таких поведенческих нарушений как агрессия, аутоагрессия, протестное поведение. При уменьшении приведенных выше симптомов становится возможным более продуктивное социально-педагогическое и психокоррекционное вмешательство.

Медицинские вмешательства у лиц с аутизмом должны сопровождаться более широкими мероприятиями, нежели рутинное назначение лекарственных средств с тем, чтобы придать взаимоотношениям с физической и социальной средой более инклюзивный, доступный и благоприятный характер.

Список литературы

1. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов : Рекомендации для практикующих врачей. – Д.А. Сычев. – М., 2011. – 89 с.
2. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных лекарственных средств : метод. пособие / Т.В. Докукина [и др.]. – Минск, 2016. – 54 с.