

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕЛКОВ-ТРАНСПОРТЕРОВ MDR1, SLCO1B1  
У НАСЕЛЕНИЯ Г. КРАСНОЯРСКА**

**Покровский А.А.**

**Научный руководитель д-р мед. наук Котловский Ю.В.**

**Научный руководитель канд. биол. наук Титова Н.М.**

***Сибирский федеральный университет***

Хорошо известно, что ответ на воздействие химических факторов, в том числе, реакция на прием лекарственных средств, индивидуален и зависит от образа жизни, возраста, пола, этнической принадлежности, состояния здоровья, питания, взаимодействий применяемых лекарств, индивидуальных особенностей метаболизма. По некоторым оценкам, от 50 до 90% неблагоприятных фармакологических ответов определяется генетическими особенностями индивидов. Изучение индивидуальных генетических различий, лежащих в основе варибельности ответа организма на тот или иной препарат, приобретает первостепенное значение для оптимизации фармакотерапии.

Индивидуализация фармакотерапии, которой занимается фармакогенетика, состоит из выявления полиморфных маркеров, ассоциированных с изменением реакции организма на лекарственные средства (ЛС), разработки методов генотипирования больных (выявлению аллельных вариантов полиморфных маркеров) и внедрения этого подхода в практическую медицину.

В последнее время увеличивается количество сообщений о том, что некоторые транспортеры клеточных мембран могут оказывать влияние на распределение статинов – лекарственных соединений, участвующих в снижении синтеза холестерина.

Органический полипептид, транспортирующий анионы, OATP1B1, кодируемый геном SLCO1B1 - это транспортный белок, участвующий в захвате статинов гепатоцитами. По последним данным генетические полиморфизмы OATP1B1 значительно повышают концентрацию в плазме кислотной формы симвастатина и способны увеличить вероятность возникновения побочных эффектов данного препарата, в частности, развитие миопатии.

Гликопротеин P, кодируемый геном MDR1 – транспортный белок, играющий ключевую роль в выведении из клетки целого ряда ЛС. Некоторые исследователи предполагают, что есть ассоциация генных полиморфизмов MDR1 с эффективностью и безопасностью симвастатина. В настоящее время изучено много полиморфных маркеров в гене MDR1, но предпочтения по исследованию ассоциаций отдаются трем из них (C1236T, G2677T/A и C3435T). Остальные, как правило, встречаются с низкой частотой, которая не позволяет объяснить широко распространенные нарушения функционирования гликопротеина P. Предполагают, что полиморфизмы C3435T и C1236T приводят к снижению экспрессии гена MDR1, а «кажущееся» влияние полиморфного маркера G2677T/A объясняют эффектом сцепления.

Исследования, посвященные выявлению частот полиморфных вариантов генов MDR1, SLCO1B1 в г. Красноярске, отсутствуют. В связи с этим, изучение полиморфизмов MDR1, SLCO1B1 представляется актуальным, поскольку позволит изучить не только сочетания различных аллелей у людей по интересующим параметрам, но и в дальнейшем позволит исследовать влияние полиморфных маркеров на действие симвастатина.

Таким образом, целью данной работы явилось изучение частот полиморфизмов генов SLCO1B1 и MDR1 человека.

Для исследования были отобраны 31 относительно здоровых людей (14 женщин, 17 мужчин), проживающих в городе Красноярске. Средний возраст женщин составлял  $51,5 \pm 8,72$ , мужчин -  $46,8 \pm 6,96$  лет. В качестве клинического материала использовалась

венозная кровь, взятая в стерильные пластиковые пробирки с добавлением антикоагулянта – EDTA. Далее проводились молекулярно-генетические исследования. Главная цель - получение препаратов геномной ДНК человека, выделенных из цельной крови, не содержащих ингибиторов, препятствующих прохождению полимеразной цепной реакции. В данном исследовании был использован фенол-хлороформный метод выделения геномной ДНК. Затем последовательно проводили реакции амплификации, дефосфорилирования и минисеквенирования для дальнейшей идентификации полиморфизмов на времяпролетном MALDI-TOF масс-спектрометре.

Была проанализирована частота встречаемости двух SNP-маркеров в гене SLCO1B1 и трех маркеров в гене MDR1, располагающихся в области экзонов.

Как показывают результаты генетического анализа в данном объеме контрольной группы, по всем выбранным полиморфизмам были обнаружены нормальные и мутантные гомозиготы, а также гетерозиготы. В полученных нами результатах нормальные гомозиготы полиморфизма SLCO1B1 521T>C встречались с частотой 54,8% (N=17), мутантные – 38,7% (N=12) и гетерозиготы с частотой 6,5% (N=2). Исследованный SNP-маркер SLCO1B1 388A>G имел гомозиготный генотип в 41,9% (N=13), гетерозиготу в 48,4% (N=15) и мутантную гомозиготу в 9,7% (N=3).

В гене MDR1 гомозиготы по нормальному генотипу полиморфизма 3435C>T имели частоту 32,3% (N=10), по мутантному – 25,8% (N=8), а гетерозиготы составляли 41,9% (N=13). Соотношение генотипов полиморфизма MDR1 G2677T(A) было следующим: нормальные гомозиготы - 48,4% (N=15), гетерозиготы по GT - 29% (N=9), гетерозиготы по AT (N=1) и AG (N=1) - 3,2% каждая, мутантная гомозигота – 16,1% (N=5). Нормальные гомозиготы MDR1 1236C>T встречались с частотой 38,7% (N=12), гетерозиготы – 45,2% (N=14), а гомозиготы по мутантному генотипу в 16,1% (N=5).

Был проведен сравнительный анализ полученных нами частот с частотами европейских популяций. Для сравнения использовалась совокупность исследований зарубежных авторов. Стоит отметить, что частота встречаемости мутантного аллеля С в 521T<С полиморфизме в 1,5 раза выше, чем у европейцев. Возможно, это связано со сравнительно небольшой выборкой, либо же говорит о довольно высокой распространенности этого полиморфизма в нашей популяции. Результаты, полученные для SLCO1B1 388A>G, MDR1 3435C>T коррелируют с литературными данными по частотам аллелей у европейцев. Частоты MDR1 G2677T(A) и MDR1 1236C>T полиморфизмов ниже на 10%, исключая аллель 2677A, частота которой также соответствует частотам европейских популяций.

Таким образом, полиморфизмы генов белков-транспортеров OATP1B1 и MDR1 имеют высокий процент распространенности в нашей популяции. Полученные данные могут быть использованы в исследованиях, посвященных изучению функциональных проявлений полиморфных вариантов MDR1, SLCO1B1, в изучении индивидуальной фармакокинетики различных лекарственных препаратов, а также в популяционно-генетических исследованиях. Данные о частотах распределения изучаемых аллелей могут служить материалом для сравнения результатов в популяционных исследованиях другими авторами.