

Влияние полиморфизмов гена UGT на скорость восстановления когнитивных функций после введения пропофола

Ушакова А.О., Черданцев С.В., Воронина Е.Н.

Специализированный учебно-научный центр Новосибирского государственного университета, Институт Цитологии и Генетики СО РАН, Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Региональный центр выявления и поддержки одаренных детей «Альтаир», Новосибирск, Россия

Введение

По статистике лишь 70% людей проявляют нормальную реакцию на препараты для обезболивания. У 15% отмечается сниженная чувствительность, а у 15% - гиперчувствительность.

Исследуемый мной ген UGT отвечает за метаболизм продуктов распада снотворного в организме человека. Изучение мутаций определенных генов, которые влияют на восприятие лекарств, помогают практикующим врачам правильно подбирать препарат и дозировки к определенным пациентам, создавать новые лекарства – более безопасные и эффективные.

Цель исследования: Изучить полиморфизмы гена UGT у пациентов, которым был введен снотворный препарат - пропофол. Определить влияние на скорость восстановления когнитивных функций

Пропофол – короткодействующее снотворное в-во, предназначенное для внутривенного введения.

Пропофол воздействует на липиды в мембранах нервных клеток, что нарушает работу ионных каналов. Передача импульса через ионные каналы не происходит. Изучаемый нами ген UGT1A1 кодирует фермент UGT1A1. Данный фермент является один из всех ферментов, отвечающих за переработку снотворного в организме человека после его действия.

Шесть повторов тимин-аденин (ТА) в области промотора A(TA)₆TAA соответствуют нормальной функциональной активности фермента UGT. При вставке седьмого ТА-повтора A(TA)₇TAA ухудшается связывание с транскрипционным фактором, в результате чего уменьшается экспрессия гена, что ведет к снижению функциональной активности фермента, которая проявляется непрямой гипербилирубинемией.

Варианты молекулярно-генетического анализа могут быть следующими:

- UGT1A1 (TA)₆/(TA)₆ – нормальный («дикий») генотип.
- UGT1A1 (TA)₆/(TA)₇ – генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гетерозиготном состоянии.
- UGT1A1 (TA)₇/(TA)₇ – генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гомозиготном состоянии.

Результаты

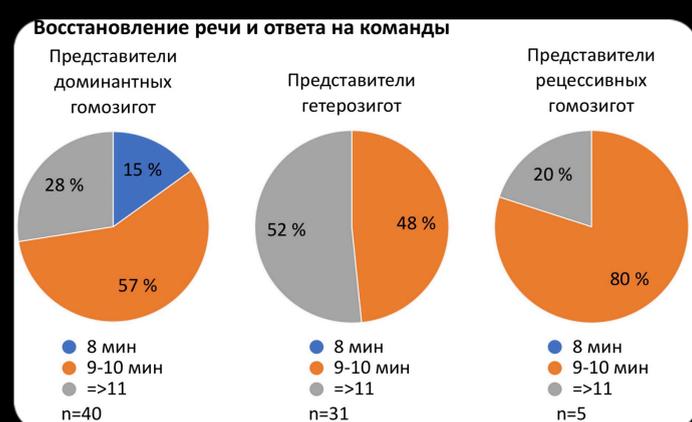
76 человек было прогенотипировано по полиморфизмам гена UGT1A1. Из них выявилось 40 представителей доминантных гомозигот по аллели дикого типа. У 31 пациента выявился гетерозиготный генотип, у 5 человек выявлен рецессивный гомозиготный генотип аллели мутантного типа.

В процессе исследования были предоставлены мед. данные, которые показывали, насколько быстро по времени пациент восстанавливается после наркоза, как быстро восстанавливались когнитивные функции: сознание, речь и ответ на команды.

При рассмотрении когнитивных функций мы выделили две категории: восстановление сознания и восстановление речи и ответа на команды.

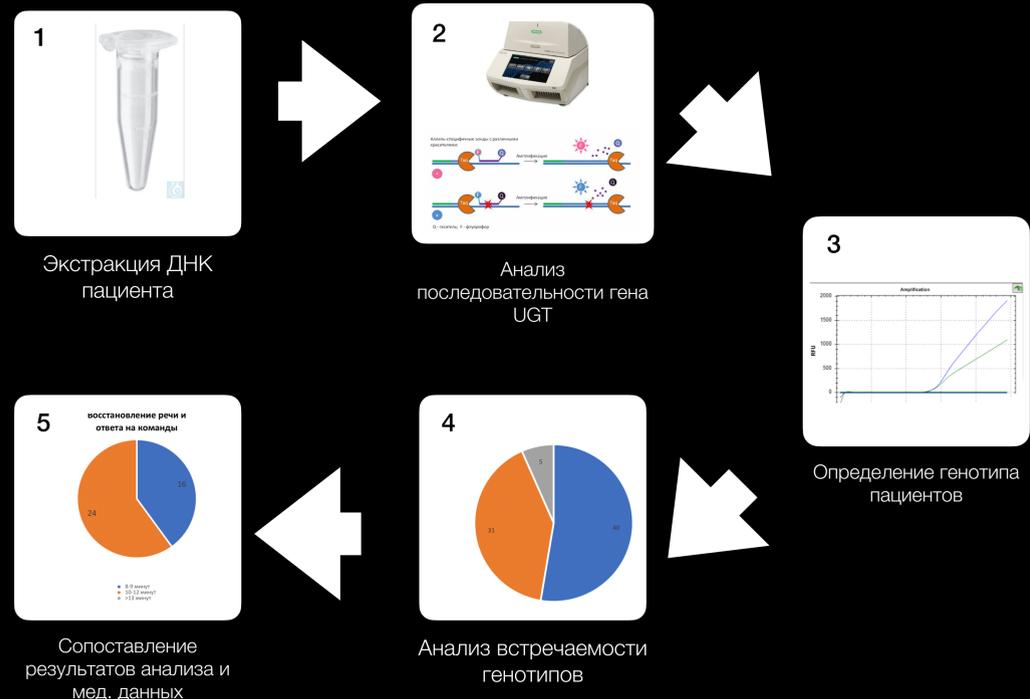
В каждой из двух категорий мы выделили ещё 3 три генотипических группы, чтобы проанализировать зависимость времени восстановления от наличия определенных аллелей.

Генотип определяет наличие аллелей по дикому или мутантному типу, от чего зависит экспрессивность исследуемого фермента (UGT1A1). Рассматриваем категорию восстановления сознания: у доминантных гомозиготных пациентов преобладает время восстановления сознания 7-8 минут (63%). Пациенты с гетерозиготным генотипом демонстрируют разнообразие по времени восстановления – 7-8 и 9-10 минут (61% и 35% соотв.). У представителей рецессивного гомозиготного генотипа наблюдается преобладание времени восстановления 7-8 минут (80%). Рассматривая вторую категорию - восстановление речи и ответа на команды, у доминантных гомозигот наблюдается преобладание времени 9-10 минут (57%), но также большую численность составляют пациенты с временем 8 минут (15%).



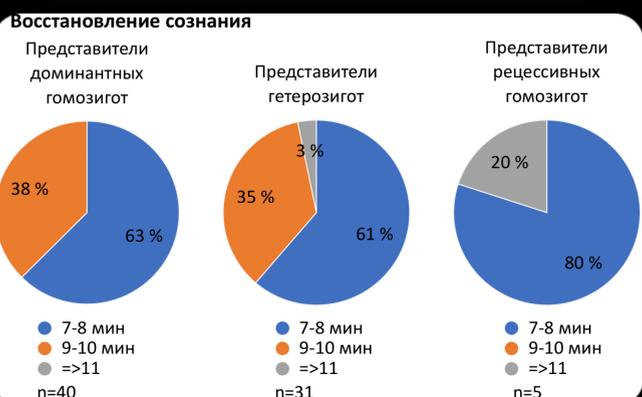
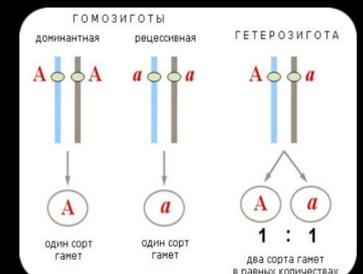
У пациентов, имеющих гетерозиготный генотип, число людей, восстанавливающих речевые функции в течение 11 и 9-10 минут, практически равно (52% и 48%). У пациентов с рецессивным генотипом преобладает время восстановления 9-10 минут (80%).

Материалы и методы



Информационная справка

Гипербилирубинемия -это состояние человека, которое сопровождается повышенным уровнем билирубина или продуктов распада эритроцитов в крови.



Заключение

- Освоены основные методы анализа ДНК. Прогенотипированы все пациенты выборкой 76 человек. Получены данные о генотипе каждого пациента.
- При сравнении данных генотипирования и времени восстановления когнитивных функций после введения пропофола, было выявлено влияние генотипа на скорость восстановления.