



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

UDK: 616.98:579.841.93

ПОЛИМОРФИЗМ С3435Т ГЕНА MDR1 (ABCB1) КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БРУЦЕЛЛЁЗА



Абдуллаева Дилфуза Кадамовна

Соискатель ученой степени PhD

*Национальный научно-исследовательский
институт биофармацевтики*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1002-6409>

E-mail: dilfuza_abdullayeva_infec@mail.ru

+998995282355



Урунова Дилбар Махмудовна

Доктор медицинских наук

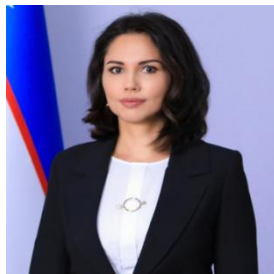
*Заведующая лабораторией по изучению
инфекционных заболеваний Республиканский научно-
практический медицинский центр
эпидемиологии, микробиологии,*

инфекционных и паразитарных заболеваний

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6022-8961>

E-mail: d.urunova@yandex.com

+998909253802



Миррахимова Наргиза Мирзахидовна

Доктор медицинских наук

*Министерство высшего образования, науки и
инноваций Республики Узбекистан*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5401>

+998997707003



Ахмедова Холида Юлдашевна

*Доктор медицинских наук Заведующая
лабораторией*

*По изучения инфекционных заболеваний
Республиканский научно-практический медицинский
центр эпидемиологии, микробиологии,*

инфекционных и паразитарных заболеваний

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4159-6564>

E-mail: akhmedova1957@mail.ru

+998935033513

Аннотация

Актуальность. Несмотря на применение современных схем комбинированной антибактериальной терапии, у части больных бруцеллёзом сохраняются клинические проявления заболевания или формируется вторично-хроническое течение. Одним из факторов, потенциально влияющих на индивидуальный ответ на лечение, могут быть генетические особенности пациента, в частности полиморфизм С3435Т гена ABCB1 (MDR1), кодирующего Р-гликопротеин — мембранный транспортер, участвующий в



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

фармакокинетики ряда лекарственных препаратов. **Цель исследования.** Оценить связь полиморфизма C3435T гена ABCB1 (MDR1) с клиническим течением острого бруцеллёза, динамикой клинического ответа на стандартную антибактериальную терапию. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 61 пациента с лабораторно подтверждённым острым бруцеллёзом. Генотипирование полиморфизма C3435T гена ABCB1 (MDR1) выполнено молекулярно-генетическим методом. Распределение генотипов составило: TT — 31 (50,8%) пациент, CT — 18 (29,5%), CC — 12 (19,7%). Всем пациентам проводили комплексное клиническое, лабораторное и серологическое обследование до начала лечения и после завершения стандартной комбинированной антибактериальной терапии. **Результаты.** Независимо от генотипа клиническая картина характеризовалась преобладанием интоксикационного, лимфопролиферативного и остеоартикулярного синдромов. Существенных различий в клинических проявлениях дебюта заболевания между генотипическими группами не выявлено. На фоне стандартной антибактериальной терапии у большинства пациентов отмечалась положительная клиническая динамика, наиболее медленно регрессировали артралгии, боли в позвоночнике, астенический синдром и остаточные признаки лимфопролиферативной реакции. При последующем наблюдении отмечена тенденция к более длительному сохранению отдельных клинических проявлений у носителей TT-генотипа, тогда как у пациентов с CC-генотипом клиническое улучшение наступало несколько быстрее. Среди пациентов с последующим формированием вторично-хронического течения преобладали носители TT- и CT-генотипов. **Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить наличие связи между полиморфизмом C3435T гена ABCB1 (MDR1) и индивидуальными особенностями клинического ответа на стандартную антибактериальную терапию у больных бруцеллёзом.

Ключевые слова: бруцеллёз, ABCB1, MDR1, C3435T, полиморфизм генов, фармакогенетика, Р-гликопротеин, антибиотикотерапия, хронический бруцеллёз.

Введение

Бруцеллёз остаётся одной из наиболее значимых бактериальных зоонозных инфекций, представляющей серьёзную проблему для систем здравоохранения многих стран мира. Несмотря на многолетний опыт изучения заболевания, оно продолжает характеризоваться высоким уровнем заболеваемости среди населения, занятого в животноводстве, широким распространением в эндемичных регионах и выраженными медико-социальными последствиями, обусловленными длительным рецидивирующим течением, снижением трудоспособности и развитием хронических форм заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется свыше 500 тысяч новых случаев бруцеллёза, однако реальная распространённость инфекции, по мнению большинства исследователей, значительно выше вследствие недостаточной диагностики и гипорегистрации заболевания. Для стран Центральной Азии, включая Республику Узбекистан, бруцеллёз продолжает сохранять статус актуальной инфекционной патологии, что связано с особенностями ведения животноводства, сохраняющейся циркуляцией возбудителя среди сельскохозяйственных животных и высоким риском профессионального инфицирования населения [4,6].

Несмотря на внедрение современных схем антибактериальной терапии, основанных на комбинированном применении препаратов с высокой внутриклеточной активностью, результаты лечения пациентов остаются неоднозначными. У значительной части больных после завершения стандартного курса терапии сохраняются клинические симптомы заболевания, отмечается длительная серологическая активность, а в ряде случаев формируется вторично-хроническое течение бруцеллёза. Подобная вариабельность клинического ответа



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

наблюдается даже у пациентов со сходными эпидемиологическими условиями инфицирования, клинической формой заболевания и сопоставимыми схемами лечения, что свидетельствует о существовании дополнительных факторов, определяющих эффективность проводимой терапии [7,9].

В последние годы особое внимание исследователей уделяется фармакогенетическим механизмам индивидуальной варибельности ответа на лекарственные препараты. Показано, что эффективность антибактериальной терапии определяется не только чувствительностью возбудителя и особенностями иммунного ответа организма, но и генетически обусловленными различиями в процессах всасывания, распределения, внутриклеточного транспорта и элиминации лекарственных средств. В связи с этим одним из наиболее перспективных направлений современной персонализированной медицины является изучение генетических маркеров, способных прогнозировать эффективность проводимого лечения и риск развития неблагоприятных исходов заболевания. [1,2,7]

Особый интерес представляет ген **MDR1 (ABCB1)**, кодирующий мембранный транспортный белок **Р-гликопротеин (P-glycoprotein)** — АТФ-зависимый эффлюксный насос, обеспечивающий выведение широкого спектра эндогенных и экзогенных соединений из клетки. Экспрессия Р-гликопротеина оказывает существенное влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, изменяя их биодоступность, тканевое распределение и внутриклеточную концентрацию. Одним из наиболее изученных вариантов гена **MDR1** является однонуклеотидный полиморфизм **C3435T (rs1045642)**, который ассоциирован с изменением уровня экспрессии Р-гликопротеина и может определять индивидуальные различия в эффективности фармакотерапии. Значение данного полиморфизма активно изучается при онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, однако его роль в клиническом течении и исходах бруцеллёза остаётся недостаточно исследованной [3,5,8,12,14].

Особую актуальность приобретает изучение возможной связи полиморфизма **C3435T** гена **MDR1** с эффективностью стандартной антибактериальной терапии, выраженностью клинических проявлений заболевания и вероятностью формирования вторично-хронического течения бруцеллёза [10,11,13,15].

Цель исследования — оценить связь полиморфизма **C3435T** гена **MDR1** с клиническим течением заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование включён **61 пациент** с установленным диагнозом острого бруцеллёза, находившийся на стационарном лечении. Диагноз у всех пациентов устанавливался на основании совокупности клинико-эпидемиологических данных, результатов объективного обследования и подтверждался специфическими серологическими исследованиями в соответствии с действовавшими национальными клиническими рекомендациями.

В исследование были включены пациенты с впервые установленным диагнозом острого бруцеллёза; с серологическим подтверждением заболевания (реакции Райта и/или Хеддельсона); в возрасте старше 18 лет; давшие информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Из исследования исключались пациенты: с тяжёлой сопутствующей патологией, способной существенно повлиять на течение инфекционного процесса; с выраженными иммунодефицитными состояниями; с отказом от участия в исследовании; с неполным объёмом клинических или лабораторных данных.

Клиническое обследование. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее подробный сбор эпидемиологического анамнеза, анализ жалоб,



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

оценку длительности заболевания, объективное исследование органов и систем, а также оценку выраженности основных клинических синдромов.

Особое внимание уделяли выявлению симптомов интоксикации, продолжительности лихорадочного периода, выраженности суставного синдрома, наличию лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии, поражения опорно-двигательного аппарата, а также изменений со стороны репродуктивной системы.

Также анализировались сроки госпитализации, предполагаемый путь инфицирования, наличие сопутствующих заболеваний.

Лабораторная диагностика. Лабораторное обследование выполнялось в соответствии со стандартами обследования больных бруцеллёзом.

Диагноз подтверждали постановкой специфических серологических реакций Райта и Хеддлсона с определением титра антител в динамике заболевания.

Кроме специфических методов диагностики выполнялись общеклинические лабораторные исследования, включавшие общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимическое исследование крови.

Динамическое наблюдение осуществлялось на протяжении всего периода стационарного лечения с повторной оценкой клинических и лабораторных показателей после завершения курса антибактериальной терапии.

Молекулярно-генетическое исследование. Для оценки возможного влияния наследственных факторов на эффективность проводимой терапии всем пациентам выполнено исследование полиморфизма **C3435T (rs1045642)** гена **MDR1 (ABCB1)**. Ген **MDR1 (ABCB1)** кодирует мембранный белок **Р-гликопротеин**, являющийся одним из основных АТФ-зависимых транспортеров ксенобиотиков и лекарственных препаратов. Изменение экспрессии данного белка может сопровождаться вариабельностью внутриклеточного накопления лекарственных средств, что потенциально оказывает влияние на эффективность проводимой фармакотерапии.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующей идентификацией аллельных вариантов исследуемого локуса.

В зависимости от результатов генотипирования пациенты были распределены на три группы: **ТТ-генотип** — 31 пациент (50,8%); **СТ-генотип** — 18 пациентов (29,5%); **СС-генотип** — 12 пациентов (19,7%).

В дальнейшем проводилось сравнительное описание клинического течения заболевания, результатов лечения и динамики основных клинико-лабораторных показателей в зависимости от выявленного генотипа.

Лечение. Все пациенты получали комплексную терапию в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования национальными клиническими рекомендациями по лечению бруцеллёза.

Антибактериальная терапия включала применение комбинированных схем с использованием двух антибактериальных препаратов в течение шести недель. В клинической практике применялись комбинации доксициклина со стрептомицином либо доксициклина с канамицином. Продолжительность стационарного этапа лечения составляла 21 день с последующим амбулаторным продолжением антибактериальной терапии.

Помимо этиотропного лечения всем пациентам проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, включавшая инфузионную дезинтоксикацию, витаминные препараты, противовоспалительные средства и другие лекарственные препараты по клиническим показаниям.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинических симптомов заболевания, результатов физикального обследования и изменений лабораторных показателей.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Основными критериями эффективности лечения считали нормализацию температуры тела, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, регресс суставного синдрома, сокращение размеров увеличенных лимфатических узлов, печени и селезёнки, а также изменение серологических показателей в динамике заболевания.

Особое внимание уделялось сохранению остаточных клинических проявлений после завершения стандартного курса антибактериальной терапии и последующему наблюдению пациентов с целью выявления случаев формирования вторично-хронического течения бруцеллёза.

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов исследования носила описательный характер. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Категориальные данные представлены абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Сравнительная оценка проводилась путём описательного анализа распределения клинических проявлений, особенностей течения заболевания и результатов лечения в группах пациентов с различными вариантами полиморфизма C3435T гена MDR1 (ABCB1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Распределение полиморфизма C3435T гена MDR1 у больных острым бруцеллёзом

В исследование был включён 61 пациент с серологически подтверждённым диагнозом острого бруцеллёза, у которых проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфного маркера C3435T гена MDR1 (ABCB1). Анализ распределения генотипов показал неоднородность исследуемой выборки. Наиболее распространённым вариантом оказался **ТТ-генотип**, выявленный у 31 (50,8%) пациента. **СТ-генотип** определялся у 18 (29,5%) обследованных, тогда как **СС-генотип** встречался реже всего — у 12 (19,7%) больных.

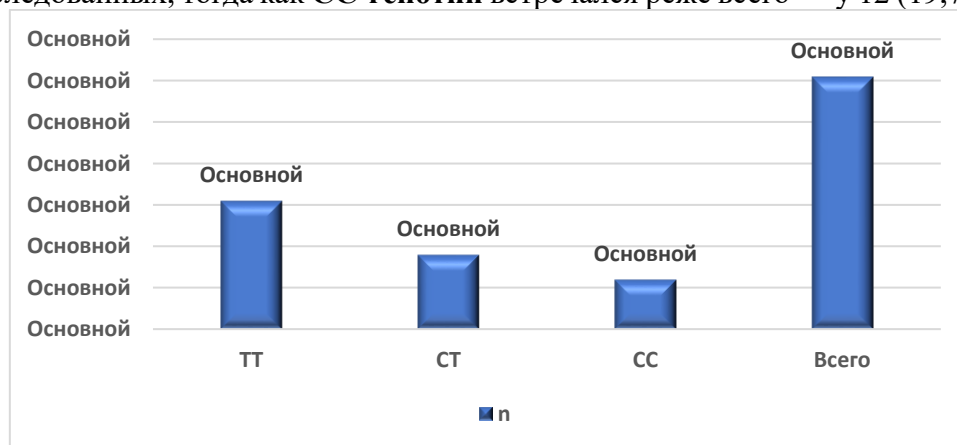


Рис. 1. Распределение пациентов с острым бруцеллёзом в зависимости от полиморфизма C3435T гена MDR1

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании носителей **ТТ-генотипа** среди обследованных пациентов с острым бруцеллёзом, что обусловило необходимость дальнейшего сравнительного анализа клинических проявлений заболевания и эффективности проводимой антибактериальной терапии в зависимости от выявленного варианта полиморфизма.

Анализ возраста, пола, предполагаемого пути инфицирования и сопутствующей патологии позволил исключить существенные различия между группами, способные оказать самостоятельное влияние на течение заболевания и результаты лечения.

Средний возраст обследованных пациентов существенно не различался между группами и составил **33,3±2,7 года** у носителей **ТТ-генотипа**, **33,7±3,3 года** — у пациентов с



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

СТ-генотипом и $37,0 \pm 4,0$ года — при СС-генотипе. Полученные различия не имели выраженного клинического значения, что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп по возрастному составу.

Во всех исследуемых группах преобладали мужчины. Среди носителей **ТТ-генотипа** мужчины составили **58,1%**, при **СТ-генотипе** — **72,2%**, а среди пациентов с **СС-генотипом** — **83,3%**. Доля женщин соответственно составила **41,9%**, **27,8%** и **16,7%**.

Большинство обследованных пациентов являлись жителями сельской местности, что соответствует эпидемиологическим особенностям распространения бруцеллёза в регионе исследования. Основным предполагаемым фактором инфицирования оставался непосредственный контакт с сельскохозяйственными животными и продуктами животноводства, тогда как алиментарный путь заражения регистрировался значительно реже.

Анализ сопутствующей патологии показал, что наиболее часто во всех исследуемых группах выявлялся хронический холецистит. Его частота составила **64,5%** среди носителей **ТТ-генотипа**, **72,2%** — при **СТ-генотипе** и **66,7%** — у пациентов с **СС-генотипом**. Анемия различной степени выраженности диагностирована соответственно у **16,1%**, **5,5%** и **8,3%** обследованных.

Таким образом, анализ клинико-демографических характеристик показал отсутствие существенных различий между исследуемыми группами по возрасту, полу и наиболее распространённой сопутствующей патологии.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов с острым бруцеллёзом в зависимости от полиморфизма С3435Т гена MDR1

Показатель	ТТ (n=31)	СТ (n=18)	СС (n=12)
Средний возраст, лет (M±m)	33,3±2,7	33,7±3,3	37,0±4,0
Мужчины, n (%)	18 (58,1)	13 (72,2)	10 (83,3)
Женщины, n (%)	13 (41,9)	5 (27,8)	2 (16,7)
Хронический холецистит, n (%)	20 (64,5)	13 (72,2)	8 (66,7)
Анемия, n (%)	5 (16,1)	1 (5,5)	1 (8,3)

После оценки сопоставимости исследуемых групп был проведён сравнительный анализ клинических проявлений заболевания у пациентов с различными вариантами полиморфизма **С3435Т гена MDR1 (ABCB1)**. Анализ проводился по основным клиническим синдромам, характеризующим течение острого бруцеллёза, что позволило комплексно оценить выраженность системного воспалительного процесса и возможные различия в клинической картине заболевания.

Интоксикационный синдром. Интоксикационный синдром являлся ведущим клиническим проявлением заболевания и наблюдался практически у всех обследованных пациентов независимо от генотипа. Наиболее частыми симптомами были повышение температуры тела, общая слабость, повышенная потливость, головная боль, снижение аппетита и озноб.

Лихорадка отмечалась у большинства пациентов всех исследуемых групп. Частота её регистрации составила **90,3%** среди носителей **ТТ-генотипа**, **100%** — у пациентов с **СТ-генотипом** и **83,3%** — при **СС-генотипе**. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении общей слабости, которая являлась одним из наиболее постоянных проявлений заболевания и регистрировалась практически у всех больных независимо от варианта исследуемого полиморфизма.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Повышенная потливость и головная боль также характеризовались высокой распространённостью. Частота головной боли составляла 100% у носителей **ТТ-генотипа**, 94,4% — при **СТ-генотипе** и 83,3% — среди пациентов с **СС-генотипом**. Озноб чаще наблюдался у носителей **ТТ-генотипа**, тогда как у пациентов с **СТ-** и **СС-генотипами** встречался несколько реже.

Такие проявления интоксикационного синдрома, как нарушение сна, раздражительность и снижение аппетита, встречались значительно реже и существенных различий между исследуемыми группами не выявили.

В целом анализ интоксикационного синдрома показал, что его основные проявления характерны для всех пациентов с острым бруцеллёзом независимо от генотипа **MDR1**. Вместе с тем обращает на себя внимание тенденция к более высокой частоте отдельных симптомов у носителей **ТТ-генотипа**, что может отражать индивидуальные особенности реакции организма на инфекционный процесс.

Таблица 2.

Частота проявлений интоксикационного синдрома у пациентов с острым бруцеллёзом в зависимости от полиморфизма C3435T гена MDR1

Клинический признак	ТТ (n=31)	СТ (n=18)	СС (n=12)
Повышение температуры тела	28 (90,3%)	18 (100%)	10 (83,3%)
Озноб	31 (100%)	14 (77,8%)	9 (75,0%)
Потливость	31 (100%)	18 (100%)	12 (100%)
Общая слабость	31 (100%)	18 (100%)	12 (100%)
Головная боль	31 (100%)	17 (94,4%)	10 (83,3%)
Нарушение сна	8 (25,8%)	5 (27,8%)	3 (25,0%)
Раздражительность	4 (12,9%)	3 (16,7%)	2 (16,7%)
Снижение аппетита	21 (67,7%)	9 (50,0%)	8 (66,7%)

Лимфопролиферативный синдром. Одним из характерных проявлений острого бруцеллёза являлось вовлечение органов ретикулоэндотелиальной системы, проявлявшееся увеличением периферических лимфатических узлов, печени и селезёнки. Выраженность лимфопролиферативного синдрома оценивали при первичном обследовании всех пациентов.

Увеличение периферических лимфатических узлов выявлялось у большинства обследованных независимо от генотипической принадлежности. Наиболее часто отмечалось увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов, реже — подчелюстных. При пальпации лимфатические узлы были умеренно увеличены, эластичной консистенции, подвижные, у части пациентов определялась умеренная болезненность.

Гепатомегалия также являлась одним из наиболее постоянных объективных признаков заболевания. При физикальном обследовании печень выступала из-под края рёберной дуги, имела умеренно плотную консистенцию, у части больных была чувствительной при пальпации. Спленомегалия регистрировалась несколько реже, однако также являлась характерным проявлением инфекционного процесса.

При сравнительном анализе между исследуемыми группами выраженных различий в частоте лимфаденопатии, гепатомегалии и спленомегалии выявлено не было. Вместе с тем среди носителей **ТТ-генотипа** отмечалась тенденция к несколько более высокой распространённости лимфаденопатии и увеличения селезёнки по сравнению с пациентами других генотипических групп.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Полученные данные позволяют предположить, что развитие лимфопролиферативного синдрома определяется преимущественно особенностями инфекционного процесса и иммунного ответа организма, тогда как возможное влияние полиморфизма **C3435T** гена **MDR1** на выраженность данных клинических проявлений требует дальнейшего изучения.

Таблица 3.

Частота проявлений лимфопролиферативного синдрома у пациентов с острым бруцеллёзом в зависимости от полиморфизма C3435T гена MDR1

Клинический признак	ТТ (n=31)	СТ (n=18)	СС (n=12)
увеличение лимфатических узлов	28 (90,3%)	17 (94,4%)	11 (91,7%)
гепатомегалия	21 (67,7%)	12 (66,8%)	7 (58,3%)
спленомегалия	5 (12,9%)	18 (22,2%)	12 (66,7%)

Остеоартикулярный синдром. Поражение опорно-двигательного аппарата являлось одним из ведущих клинических проявлений острого бруцеллёза и регистрировалось у большинства обследованных пациентов независимо от генотипа **C3435T** гена **MDR1**. Для заболевания были характерны артралгии различной интенсивности, боли в позвоночнике и мышцах, ограничение движений вследствие выраженного болевого синдрома.

Наиболее постоянным проявлением являлись боли в суставах, которые выявлялись практически у всех пациентов. Артралгии носили преимущественно мигрирующий характер, усиливались при физической нагрузке и сопровождалась выраженным снижением функциональной активности больных. Чаще поражались крупные суставы — коленные, тазобедренные, голеностопные и локтевые.

Боли в позвоночнике также являлись одним из наиболее частых симптомов заболевания. Преимущественно пациенты отмечали болезненность в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, усиливавшуюся при движениях и изменении положения тела. Миалгии встречались значительно реже и, как правило, сочетались с выраженным интоксикационным синдромом.

При сравнительном анализе распространённости суставного синдрома между генотипическими группами существенных различий выявлено не было. Вместе с тем у носителей **ТТ-генотипа** наблюдалась тенденция к более высокой частоте выраженного суставного синдрома и болей в позвоночнике, тогда как среди пациентов с **СС-генотипом** указанные проявления встречались несколько реже.

Следует отметить, что именно остеоартикулярный синдром характеризовался наибольшей продолжительностью клинических проявлений и в дальнейшем наиболее медленно подвергался обратному развитию на фоне проводимой терапии. Данное наблюдение представляет особый интерес, поскольку поражение суставов и позвоночника рассматривается как одно из ключевых проявлений, определяющих риск формирования хронического течения бруцеллёза.

В целом полученные результаты позволяют предположить, что выраженность поражения опорно-двигательного аппарата определяется комплексом факторов, включающих активность инфекционного процесса, особенности иммунного ответа и, возможно, индивидуальные генетические характеристики пациента. Однако для подтверждения возможной роли полиморфизма **C3435T** гена **MDR1** необходимы дальнейшие исследования с использованием более крупных выборок.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 4

Проявления остеоартикулярного синдрома у пациентов с острым бруцеллёзом в зависимости от полиморфизма C3435T гена MDR1

Клинический признак	ТТ (n=31)	СТ (n=18)	СС (n=12)
Артралгии, n (%)	27 (87,1%)	16 (88,9%)	10 (83,3%)
Боли в позвоночнике, n (%)	21 (67,7%)	12 (66,7%)	7 (75,0%)
Миалгии, n (%)	24 (77,4%)	14 (77,8%)	8 (66,7%)
Ограничение движений, n (%)	26 (83,9%)	15 (83,3%)	10 (83,3%)
Припухлость суставов, n (%)	16 (51,6%)	10 (55,5%)	6 (50,0%)
Болезненность при пальпации суставов, n (%)	8 (25,8%)	5 (27,8%)	3 (25,0%)

Промежуточный анализ полученных данных показал, что независимо от варианта полиморфизма C3435T гена MDR1 клиническая картина острого бруцеллёза характеризовалась высокой частотой интоксикационного, лимфопролиферативного и остеоартикулярного синдромов. Вместе с тем наиболее продолжительными и клинически значимыми проявлениями заболевания являлись поражения опорно-двигательного аппарата, которые, по данным последующего наблюдения, демонстрировали наиболее медленный регресс на фоне стандартной антибактериальной терапии. Именно поэтому дальнейший анализ был направлен на оценку динамики клинических проявлений заболевания в процессе лечения.

Динамика клинических проявлений на фоне стандартной антибактериальной терапии. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основании динамики основных клинических проявлений заболевания после завершения стандартного курса комбинированной антибактериальной терапии. Во всех исследуемых группах отмечалась положительная клиническая динамика, проявлявшаяся уменьшением выраженности интоксикационного синдрома, улучшением общего состояния пациентов и постепенным регрессом объективных признаков заболевания.

Наиболее быстро положительная динамика наблюдалась в отношении симптомов общей интоксикации. Уже к окончанию курса лечения у большинства пациентов независимо от генотипа отмечалась нормализация температуры тела, исчезновение озноба, уменьшение общей слабости, головной боли и повышенной потливости. Одновременно улучшались сон, аппетит и общее самочувствие пациентов.

В отличие от интоксикационного синдрома, объективные проявления заболевания регрессировали значительно медленнее. У части пациентов после завершения лечения сохранялись умеренная лимфаденопатия, увеличение печени и селезёнки, что свидетельствовало о продолжающемся восстановлении функционального состояния органов ретикулоэндотелиальной системы.

Наиболее медленное обратное развитие отмечалось при поражении опорно-двигательного аппарата. Несмотря на выраженное уменьшение интенсивности болевого синдрома, артралгии и боли в позвоночнике полностью не исчезали у значительной части пациентов. При этом сохранявшиеся симптомы значительно реже сопровождалось ограничением движений и носили менее интенсивный характер по сравнению с периодом поступления.

При сравнительном анализе динамики клинических проявлений обращала на себя внимание тенденция к более длительному сохранению отдельных симптомов у носителей **ТТ-генотипа** по сравнению с пациентами, имевшими **СТ-** и особенно **СС-генотип**. Наиболее



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

отчётливо указанная тенденция прослеживалась в отношении суставного синдрома, лимфаденопатии и остаточных проявлений астенического синдрома.

В целом результаты динамического наблюдения показали, что стандартная антибактериальная терапия обеспечивала выраженный клинический эффект независимо от варианта полиморфизма **C3435T** гена **MDR1**, однако скорость регресса отдельных клинических проявлений у различных пациентов была неодинаковой. Полученные результаты позволяют предположить, что наряду с особенностями инфекционного процесса определённую роль в формировании индивидуального ответа на терапию могут играть генетически обусловленные различия фармакокинетики лекарственных препаратов.

Таблица 6

Динамика основных клинических проявлений острого бруцеллёза после завершения стандартной антибактериальной терапии у пациентов с различными генотипами C3435T гена MDR1 (n (%))

Клинический признак	ТТ (n=31)		СТ (n=18)		СС (n=12)	
	до	после	до	после	до	после
Лихорадка	28 (90,3%)	0	18 (100%)	0	10(83,3%)	0
Озноб	31(100,0%)	0	14(77,8%)	0	9 (75,0%)	0
Потливость	31 (100,0%)	11(35,5%)	18 (100%)	4(22,2%)	12(100%)	3(25,0%)
Общая слабость	31 (100,0%)	12(38,7%)	18 (100%)	5(27,8%)	12 (100%)	4(33,3%)
Головная боль	31 (100,0%)	8(25,8%)	17(94,4%)	4(22,2%)	10(83,3%)	3(25,0%)
Лимфаденопатия	28 (90,3%)	17(54,8%)	17(94,4%)	9(50,0%)	11(91,7%)	7(58,3%)
Гепатомегалия	21 (67,7%)	12(38,7%)	12(66,8%)	7(38,9%)	7 (58,3%)	5(41,7%)
Спленомегалия	5 (12,9%)	8(25,8%)	18(22,2%)	4(22,2%)	12(66,7%)	4(33,3%)
Артралгии	27 (87,1%)	24(77,4%)	16(88,9%)	14(77,8%)	10(83,3%)	8(66,7%)
Боли в позвоночнике	21 (67,7%)	16(51,6%)	12(66,7%)	7(38,9%)	7 (75,0%)	6(50,0%)

Полиморфизм **C3435T** гена **MDR1** представляет интерес прежде всего как потенциальный фактор, влияющий на скорость клинического ответа на стандартную антибактериальную терапию, а не как фактор, определяющий тяжесть дебюта заболевания.

В проведённом исследовании не выявлено существенных различий в клинической картине дебюта заболевания между пациентами с различными генотипами полиморфизма **C3435T** гена **MDR1**. Независимо от генотипической принадлежности преобладали интоксикационный, лимфопролиферативный и остеоартикулярный синдромы, что соответствует современным представлениям о клиническом течении острого бруцеллёза. Эти результаты позволяют предположить, что исследуемый полиморфизм, вероятнее всего, не оказывает определяющего влияния на развитие начальных клинических проявлений инфекции.

Вместе с тем динамическое наблюдение выявило неодинаковую скорость регресса отдельных клинических симптомов после завершения стандартной антибактериальной терапии. Наиболее продолжительно сохранялись проявления поражения опорно-двигательного аппарата, астенический синдром и остаточные признаки лимфопролиферативной реакции. Обращала на себя внимание тенденция к более длительному сохранению указанных симптомов у пациентов — носителей **ТТ-генотипа**, тогда как у больных с **СС-генотипом** клиническое улучшение наступало несколько быстрее.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ВЫВОДЫ

1. Полиморфизм **C3435T** гена **ABCB1 (MDR1)** у обследованных больных бруцеллёзом характеризовался преобладанием **ТТ-генотипа (50,8%)**, тогда как **СТ-** и **СС-генотипы** встречались у **29,5%** и **19,7%** пациентов соответственно.
2. Клиническая картина острого бруцеллёза у пациентов с различными генотипами **MDR1** характеризовалась сходной структурой клинических проявлений с преобладанием интоксикационного, лимфопролиферативного и остеоартикулярного синдромов. Существенных различий в клинической картине дебюта заболевания между генотипическими группами не выявлено.
3. Проведение стандартной комбинированной антибактериальной терапии сопровождалось положительной клинической динамикой у пациентов всех исследуемых групп. Наиболее медленно регрессировали проявления поражения опорно-двигательного аппарата, астенический синдром и остаточные признаки лимфопролиферативной реакции.

Список использованной литературы

1. Исаева Н.З. CYP2C19 BA MDR1 генлари полиморфизмларива уларнинг фармакотерапевтик ахамияти// Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS) №1,3 C112-118 <https://cyberleninka.ru/article/n/cyp2c19-va-mdr1-genlari-polimorfizmlariva-ularning-farmakoterapevtik-a-amiyati>
2. Миррахимова Н.М. Клинико-иммунологические основы формирования различных исходов острого бруцеллеза и разработка раннего прогнозирования и предупреждения хронического патологического процесса// Дисс. ...канд.мед.наук 14.00.10.- 2018.-125 с. <https://www.google.com/search>
3. Ожгихин С.Н., Калимуллина Д.Х., Валеева Э.Д., Савицкая Т. В. Полиморфизм генов MDR1, MTHFR, GSTM1, GSTT1 и предрасположенность к развитию острого лейкоза у детей //Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2023. – № 2. – С. 68-77 <https://elib.bsu.by/handle/123456789/299665>
4. Охапкина В.Ю., Пяткова Н.В., Павлов Д.Л., Суслопаров А.А. Эпидемическая опасность бруцеллеза в современных условиях. //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.- 2016.-15(3).-С.15-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-15-22>
5. Курбангулов И.Р. Полиморфный вариант C3435T гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 у больных с трансплантированной почкой //Ж.Урология и нефрология. Спецвыпуск «Избранные вопросы нефрологии», Эффективная фармакотерапия.- 2015.-№ 6.-С. 1-19 https://umedp.ru/articles/polimorfnyy_variant_s3435t_gena_mnozhestvenno
6. Пономаренко Д.Г., Скударева О.Н., Хачатурова А.А., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Даурова А.В., Германова А.Н., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Бруцеллез: тенденции развития ситуации в мире и прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. //Проблемы особо опасных инфекций. 2022;(2):36-45. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-2-36-45>
7. Рохлина Ф.В., Новик Г.А., Калинина Н.М., Бычкова Н.В., Филиппова Ю.Н., Зарайский М.И. Влияние полиморфизма C3435T гена MDR1 на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита//Педиатрическая фармакология.- 2013.-№10.- С.46–51 <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-mnozhestvennoy-lekar>
8. Ташенова А.И., Кулес В.Г. Полиморфизм гена MDR1, кодирующий гликопротеин-P и развитие серьезных нежелательных побочных реакций при применении блокаторов медленных кальциевых каналов. //Биомедицина.-2010;1(2):65-69. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-gena-mdr1-reaktsiy-pri-primenenii>
9. Фарманова М.А., Зайниддинова М. Клинико-эпидемиологические аспекты



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

хронического бруцеллеза // Central asian journal of medical and natural sciences. – 2021. С. 70-75.

10. Ashurova D.T., Abdurakhmanova N.N., Yadgarova N.D., Shukurova E.B., Yusupova G.K. Analysis of the association of the rs1045642 polymorphism of the *mdr1* gene with the development of myeloproliferative diseases // Journal of Biomedicine and Practice. -2021.- vol. 6, issue 3.-P.339-344 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-51>

11. Balram C., Sharma A., Sivathasan C., Lee E.J. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphisms in an Asians population: phenotypic- genetic correlates // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003.- Vol. 56.- № 1.- P. 78–83. [https:// doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01820.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01820.x) .

12. Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine // Br. J. Clin. Pharmacol. -2002. -Vol. 53. № 5. -P. 526–534; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1874364/>

13. Cizmarikova M., Wagnerova M., Schonova L. et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome// The Pharmacogenomics Journal. 2010; 10: 62–69. [https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752884/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752884/) DOI: [10.1038/tpj.2009.41](https://doi.org/10.1038/tpj.2009.41)

14. Mortia N., Yasumori T., Nakayama K. Human MDR1 polymorphism: G2677T and C3435T have no effect on MDR1 transport activities //Biochem. Pharmacol. Jun.-2003.- 11 (65).-P. 1843-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12781336/>

15. Sills G. J., Mohanraj R., Butler E. et al. Lack of Association between the C3435T Polymorphism in the Human Multidrug Resistance (MDR1) Gene and Response to Antiepileptic Drug Treatment. Epilepsia. 2005; 46 (5): 643–647. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2005.46304.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.46304.x) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857428/>