

Ассоциация генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к торпидно-текущему туберкулезу легких

М.А. Алыменко^{✉1,2}, Р.Ш. Валиев¹, Н.Р. Валиев¹, Н.П. Балобанова², А.В. Батищев², И.Н. Трагира³, В.А. Липатов⁴, А.В. Полоников⁴, В.М. Коломиец⁴, С.Н. Волкова⁵, Г.С. Маль⁴, В.А. Рагулина⁴

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Курский государственный аграрный университет им. И.И. Иванова», Курск, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время известно, что туберкулез легких (ТЛ) является мультифакториальным заболеванием, в формировании которого определенную роль играют как факторы внешней среды, так и генетические факторы.

Цель. Провести ассоциацию генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков – ФБК: *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D) с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ.

Материалы и методы. В исследование включили 123 человека с торпидно-текущим ТЛ. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs.

Результаты. Показана ассоциация полиморфизмов генов ФБК с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ, в том числе к определенным клиническим формам ТЛ.

Заключение. Установлено, что необходимо внедрение результатов генотипирования ФБК в практику врача-фтизиатра с целью формирования групп риска больных ТЛ, у которых имеется вероятность восприимчивости к данному заболеванию, что, возможно, в будущем обеспечит индивидуализированный подход к профилактике и лечению данных пациентов.

Ключевые слова: ферменты биотрансформации ксенобиотиков, хронический туберкулез легких, полиморфизм генов, восприимчивость

Для цитирования: Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Балобанова Н.П., Батищев А.В., Трагира И.Н., Липатов В.А., Полоников А.В., Коломиец В.М., Волкова С.Н., Маль Г.С., Рагулина В.А. Ассоциация генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к торпидно-текущему туберкулезу легких. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):193–198. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202659

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Алыменко Максим Алексеевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. общей биологии и фармации Университета «Синергия». E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Валиев Равиль Шамилович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. фтизиатр Приволжского федерального округа, засл. врач России и Республики Татарстан. E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Валиев Наиль Равилевич – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: nailvaliev@yandex.ru

Балобанова Наталья Петровна – канд. биол. наук, доц., зав. каф. общей биологии и фармации Университета «Синергия». E-mail: Balobanova.np@yandex.ru

Батищев Александр Витальевич – канд. экон. наук, доц., зав. каф. искусственного интеллекта и анализа данных Университета «Синергия». E-mail: bat-a-v@yandex.ru

Трагира Ирина Николаевна – рук. Центра общей инфектологии ФГБУ НМИЦ ФПИ, гл. инфекционист Центрального федерального округа. E-mail: habicheva72@mail.ru

Липатов Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. лаб. экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ, проректор по научной работе и инновационному развитию. E-mail: drli@yandex.ru

Полоников Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, проф., дир. научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: polonikov@rambler.ru

[✉] **Maxim A. Alymenko** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow Financial and Industrial University „Synergy“. E-mail: maxim.alymenko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7341-3648

Ravil Sh. Valiev – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ravil.valiev@tatar.ru; ORCID: 0000-0001-8353-8655

Nail R. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nailvaliev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6702-6243

Natalya P. Balobanova – Cand. Sci. (Biol.), Moscow Financial and Industrial University „Synergy“. E-mail: Balobanova.np@yandex.ru

Alexander V. Batishchev – Cand. Sci. (Econ.), Moscow Financial and Industrial University „Synergy“. E-mail: bat-a-v@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4872-0608

Irina N. Tragira – Department Head, National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases. E-mail: habicheva72@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6370-779X

Viacheslav A. Lipatov – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: drli@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6121-7412

Alexey V. Polonikov – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: polonikov@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6280-247X

Association of genotypes of biotransformation enzymes with susceptibility to chronic pulmonary tuberculosis

Maxim A. Alymenko^{✉1,2}, Ravil Sh. Valiev¹, Nail R. Valiev¹, Natalya P. Balobanova², Alexander V. Batishchev², Irina N. Tragira³, Viacheslav A. Lipatov⁴, Alexey V. Polonikov⁴, Vladislav M. Kolomiets⁴, Svetlana N. Volkova⁵, Galina S. Mal⁴, Vera A. Ragulina⁴

¹Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Moscow Financial and Industrial University „Synergy“, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

⁴Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

⁵Ivanov Kursk State Agrarian University, Kursk, Russia

Abstract

Background. Now it is well-known that the pulmonary tuberculosis is a multifactorial disease in which forming a certain role belongs as factors external the environment, and genetic to factors.

Aim. In this study, the association of genes of xenobiotic biotransformation enzymes: *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D) and *GSTT1* (E/D) with susceptibility to torpid pulmonary tuberculosis was carried out.

Materials and methods. 123 people suffering from torpid pulmonary tuberculosis were included in the study. Genomic DNA was isolated using Arrow Blood DNA 500 reagent kits from whole blood (at the NorDiag Arrow station). Next, the polymerase chain reaction was staged in real time using sets of reagents for SNPs genotyping.

Results. The study showed an association of gene polymorphisms of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to torpid pulmonary tuberculosis, including certain clinical forms of pulmonary tuberculosis.

Conclusion. During the conducted research it was established that implementation of results of genotyping of enzymes of biotransformation of xenobiotics in practice of the doctor of the phthisiatrician for the purpose of forming of risk groups of suffering from tuberculosis lungs which have a susceptibility probability to this disease that perhaps in the future will provide the individualized approach to prevention and treatment of these patients is necessary.

Keywords: enzymes of biotransformation of xenobiotics, chronic pulmonary tuberculosis, polymorphism of genes, susceptibility

For citation: Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, Balobanova NP, Batishchev AV, Tragira IN, Lipatov VA, Polonikov AV, Kolomiets VM, Volkova SN, Mal GS, Ragulina VA. Association of genotypes of biotransformation enzymes with susceptibility to chronic pulmonary tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):193–198. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202659

Введение

Туберкулез является распространенной инфекцией. По данным Всемирной организации здравоохранения, 1/3 населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза. Ежегодно им заболевают 10 млн человек, умирают 1,2 млн и еще 208 тыс. – от коинфекции туберкулез/ВИЧ [1].

На современном этапе большое внимание уделяют генетической предрасположенности к развитию ряда заболеваний, в том числе обусловленной воздействием опасных химических веществ на различные системы детоксикации.

Активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), в частности изоферментов цитохрома P450 и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), в возникновении нежелательных реакций при химиотерапии туберкулеза, в первую очередь гепатотоксических [2].

В настоящее время проводят исследования влияния полиморфизмов генов, регулирующих процессы биотрансформации, на развитие мультифакториальных заболеваний, которые могут быть спровоцированы действием

внутренних и внешних факторов, в том числе химическим воздействием. Несмотря на многочисленные исследования в области генетики инфекционных заболеваний, многие аспекты функционирования генов, определяющих развитие защитных реакций при внедрении патогена, остаются до конца не установленными [3, 4].

Имеющиеся данные о сложном механизме процессов биотрансформации и ее генетическом регулировании требуют уточнения ее роли в системе поддержания гомеостаза организма в сочетании с другими защитными механизмами.

Разнообразные токсические вещества и продукты их биотрансформации оказывают влияние на различные звенья иммунной системы, поэтому сведения об иммуотропных свойствах ксенобиотиков и защитной роли звеньев иммунитета в реализации токсических эффектов ксенобиотиков активно изучаются.

Исследованиями ряда ученых сформулирована концепция функционального единства механизмов иммунологического и химического гомеостаза, связанных с функциями печени и других барьерных органов. В процессе защиты организма от чужеродных химических соединений возни-

Коломиец Владислав Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: vllacom@mail.ru

Волкова Светлана Николаевна – д-р с.-х. наук, проф., зав. каф. физико-математических дисциплин и информатики ФГБОУ ВО «КГАУ им. И.И. Иванова». E-mail: volkova_47@mail.ru

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

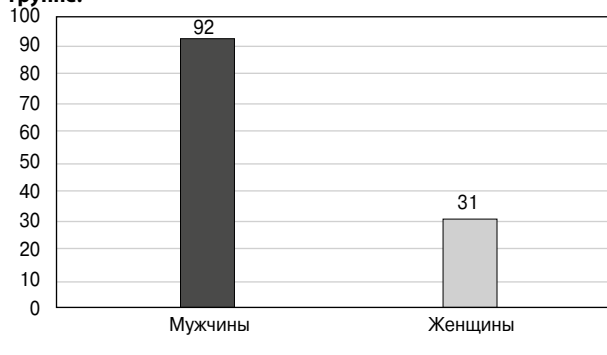
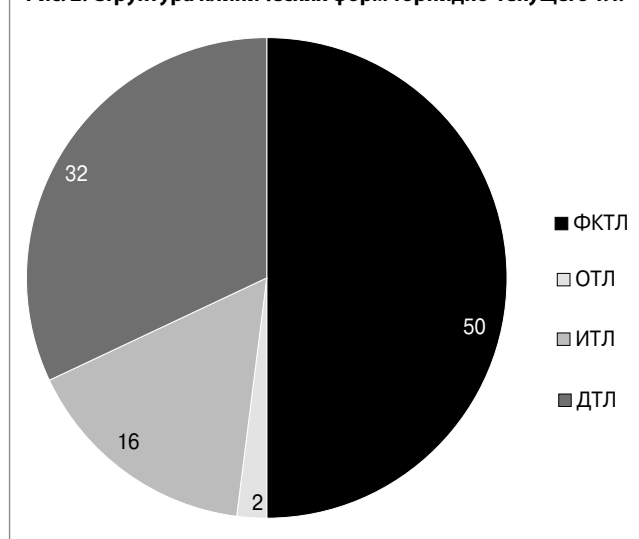
Рагулина Вера Алексеевна – канд. биол. наук, доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lev.ivanowa@yandex.ru

Vladislav M. Kolomiets – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: vllacom@mail.ru; ORCID: 0009-0002-2042-4460

Svetlana N. Volkova – D. Sci. (Agric.), Prof., Ivanov Kursk State Agrarian University. E-mail: volkova_47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7247-2432

Galina S. Mal – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: mgalina.2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2723-781X

Vera A. Ragulina – Cand. Sci. (Biol.), Kursk State Medical University. E-mail: lev.ivanowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9461-9255

Рис. 1. Распределение больных ТЛ по полу в исследуемой группе.**Рис. 2. Структура клинических форм торпидно-текущего ТЛ.**

кают сопряженные реакции двух типов: индукция синтеза микросомальных монооксигеназ печени и индукция синтеза специфических антител, связывающих ксенобиотики.

При воздействии ксенобиотиков зачастую выявляется нарушение специфического и неспецифического иммунитета. На отдельных производствах сенсибилизацию к производственным аллергенам отмечали практически у всех работников, она характеризовалась гиперчувствительностью замедленного, немедленного или смешанного типов [5].

Ксенобиотики и продукты их биотрансформации (в печени, легких, коже, лимфоцитах) оказывают прямое воздействие на иммунциты и их предшественники, вплоть до полипотентной стволовой кроветворной клетки. Некоторые обладают аллергенным действием (в качестве антигена – гаптена): взаимодействуют с белками крови и других тканей с образованием комплекса, который действует на иммунциты и другие клетки, участвующие в иммунной реакции [6].

Генотип *CYP1A1**I/*V полиморфного локуса Ile462Val гена *CYP1A1* является маркером пониженного риска развития инфильтративного туберкулеза легких – ИТЛ (отношение шансов – ОШ 0,39, 95% доверительный интервал 0,17–0,86), тогда как нулевой генотип *GSTM1**0/*0 гена *GSTM1* является фактором, предрасполагающим к развитию ИТЛ (ОШ 2,74; 95% доверительный интервал 1,66–4,52) [7].

Действие токсиканта вызывает нарушение клеточного иммунитета, а именно сбой в поглощении, переработке, представлении его с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II, такими как Th1-лимфоциты, продуцирующие интерферон γ и другие цитокины, предшественники Т-киллеров, регуляторные Т-лимфоциты. Кроме того, токсикант нарушает функцию Т-киллеров, осуществ-

ляющих цитотоксическую реакцию. Причиной вторичных (в том числе постинтоксикационных) иммунодефицитных состояний может быть повреждение структуры ДНК лимфоцитов и/или процессов репарации ДНК под влиянием ксенобиотиков и их метаболитов. Реализация иммунотоксического (иммунотропного) эффекта ксенобиотиков и их метаболитов разнообразна [8].

Прямое действие химических веществ на иммунную систему сочетается с опосредованным их влиянием через нервную и эндокринную системы на факторы неспецифической резистентности организма, морфофункциональные структуры специфического иммунитета.

На основании вышеизложенного представлялось интересным изучить влияние полиморфизмов генов ФБК на восприимчивость к торпидно-текущему ТЛ.

Цель – исследовать ассоциацию генотипов ФБК: *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D) с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ и его клиническим формам.

Материалы и методы

Группа исследования представлена 123 пациентами с торпидно-текущим ТЛ в возрасте от 18 до 65 лет, которые получали интенсивную фазу химиотерапии. Критерием исключения из исследования стали тяжелые сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

В ходе исследования соблюдены этические нормы и правила (протокол №04/05 от 27.05.2021 заседания Комитета по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО).

В группе преобладали лица мужского пола – 92 (74,8%) человека (рис. 1). Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 46,5 года.

В исследовании преобладал фиброзно-кавернозный ТЛ (ФКТЛ) – 50% и диссеминированный ТЛ (ДТЛ) – 32%, на долю ИТЛ и очагового ТЛ (ОТЛ) пришлось 16% и 2% соответственно (рис. 2).

Генотипирование пациентов проводили в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (Курск, Россия). Для проведения молекулярно-генетических исследований у 123 человек взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs): *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D). Постановку проводили согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путем случайного, «слепого», отбора 123 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР в режиме реального времени (по одной ПЦР-плашке для каждого SNP). Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100% воспроизводимость результатов. Ассоциации аллелей и генотипов с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ оценивали с помощью ОШ. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistica 26.

Результаты

В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что генотип del/del (D/D) гена *GSTM1* статистически значи-

Таблица 1. Частоты аллелей полиморфизмов генов ФБК у больных торпидно-текущим ТЛ в сравнении с европейской популяцией

Ген	Полиморфизм (rs ID)	Аллель	Частоты аллелей			Уровень значимости различий в частотах аллелей, p	
			больные торпидно-текущим туберкулезом (n=123)		контрольная группа (n=746)		европейская популяция (n=1006)
			n	Частота аллеля			
NAT2	590G>A (rs1799930)	G	123	0,711	0,757	0,718	
		A		0,289			0,243
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	C	123	0,947	0,971	0,872	
		G		0,053			0,029
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	T	123	0,496	0,543	0,518	
		C		0,504			0,457

Таблица 2. Распределение частот генотипов ФБК у жителей Курской области

Ген	Полиморфизм (rs ID)	Генотипы	Распределение генотипов		Уровень гетерозиготности ¹		r^2
			абс.	%	H_o	H_e	
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG	64	48,4	0,422	0,39	0,51
		GA	52	42,2			
		AA	7	9,4			
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC	110	0,947	0,053	0,10	0,63
		CG	13	0,053			
		TT	28	22,8			
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TC	66	53,7	0,537	0,50	0,13
		CC	29	23,6			

¹ H_o – наблюдаемая и H_e – ожидаемая гетерозиготность.²Достигнутый уровень значимости точного теста Фишера для равновесия Харди–Вайнберга.

мо ассоциировался с повышенным риском развития ТЛ, тогда как носительство генотипа del/del (D/D) гена *GSTT1* ассоциировано с пониженным риском развития этого заболевания, в то время как полиморфизм 3435T>C *ABCB1* (генотип TC) ассоциировался с повышенной восприимчивостью к ТЛ [9]. Мы проанализировали ассоциации аллельных вариантов генов ФБК и цитокинов с предрасположенностью к формированию деструкции в легочной ткани у больных с впервые выявленным ТЛ. Показано, что отсутствие деструктивных изменений в 89,5% случаев ассоциировалось с носительством генотипа EE (отсутствие делеции) гена *GSTM1* ($p<0,0001$), в то время как генотип DD (наличие делеции) гена *GSTM1* в 56,1% случаев статистически значимо ($p<0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких [9, 10].

Полученные результаты свидетельствуют, что носительство определенных генотипов ферментов метаболизма ксенобиотиков может оказывать существенное влияние на восприимчивость к возникновению ТЛ.

В исследуемой популяции проанализированы частоты аллелей 3 полиморфных вариантов генов ФБК. Использовали гомогенную по этническому составу популяционную выборку неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, общей численностью 869 индивидов. Данная выборка включала пациентов с торпидно-текущим ТЛ (n=123) и популяционную выборку относительно здоровых индивидов из биобанка НИИ генетической молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ (n=746), собранную за период с 2003 по 2017 г. в рамках проводившихся ранее генетико-эпидемиологических исследований различных мультифакториальных заболеваний.

В табл. 1 представлены частоты аллелей полиморфизмов генов ФБК и цитокинов у жителей Курской области в сравнении с европейской популяцией согласно данным dbSNP.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, частоты аллелей полиморфных вариантов генов *CYP2E1*, *NAT2* 590G>A (rs1799930) и *ABCB1* 3435T>C (rs1045642) сопоставимы с таковыми в европейских популяциях.

Распределение частот генотипов исследуемых генов и их соответствие популяционному равновесию Харди–Вайнберга проводили также в объединенной популяционной выборке Курской области. В табл. 2 представлены данные по распределению частот генотипов ФБК у жителей Курской области, которые показывают, что полиморфизм исследуемых генов ФБК у жителей Курской области характеризуется широким аллельным разнообразием – уровень наблюдаемой гетерозиготности варьировал от $H_o=0,053$ для полиморфизма 9896C>G (rs2070676) гена *CYP2E1* до $H_o=0,537$ для полиморфизма 3435T>C (rs1045642) гена *ABCB1*.

В табл. 3 представлены результаты анализа ассоциации генотипов ФБК с риском развития торпидно-текущего ТЛ у жителей Курской области. В ходе исследования выявлены статистически значимые ассоциации генотипа EE гена *GSTM1* с пониженной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ($p<0,0001$). Генотип CG 9896C>G (rs2070676) гена *CYP2E1* ассоциировался с повышенной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ($p=0,04$).

В дальнейшем стало интересно провести анализ ассоциации генотипов ФБК с формированием клинических форм торпидно-текущего ТЛ (табл. 4).

В ходе исследования показано, что генотип DD гена *GSTM1* статистически значимо ассоциируется с предрасположенностью к ИТЛ, ДТЛ, ФКТЛ, в то время как генотип EE данного гена ассоциирован с восприимчивостью к ИТЛ, ДТЛ, ФКТЛ. Генотип EE гена *GSTT1* статистически значимо ассоциирован с формированием ДТЛ, ФКТЛ, в то время как генотип DD данного гена – с ДТЛ и ФКТЛ (см. табл. 4). Генотип GG гена *CYP2E1* статистически значимо ассоциирован с формированием ДТЛ, ФКТЛ, в то время как генотип CC – с ДТЛ и ФКТЛ (см. табл. 4).

Заключение

Туберкулез, как и большинство инфекционных болезней, является мультифакториальным заболеванием. В формировании восприимчивости к ТЛ большую роль играют генетические факторы. Так, количество новых генетических кандидатов восприимчивости к ТЛ постоянно увеличивается

Таблица 3. Анализ ассоциации генотипов ФБК с предрасположенностью к торпидно-текущему ТЛ

Ген	SNP D	Генотип	Частоты генотипов				p-уровень
			больные торпидно-текущим ТЛ		контрольная группа		
			абс.	%	абс.	%	
GSTM1	E/D	EE	50	40,7	361	48,4	0,11
		DD	73	59,3	385	51,6	
GSTT1	E/D	EE	107	87,0	383	38,5	<0,0001
		DD	16	13,0	616	61,5	
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG	64	51,0	361	48,4	0,45
		GA	52	42,3	315	42,2	
		AA	7	5,7	70	9,4	
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC	110	89,4	703	94,4	0,04
		CG	13	10,6	41	5,5	
		GG	0	-	1	0,1	
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TT	28	22,8	223	29,9	0,13
		TC	66	53,7	364	48,8	
		CC	29	23,6	159	21,3	

Таблица 4. Ассоциация генотипов ФБК у больных торпидно-текущим ТЛ с предрасположенностью к определенным клиническим формам

Ген	SNP D	Генотип	Клинические формы ТЛ				Контрольная группа
			ОТЛ	ИТЛ	ДТЛ	ФКТЛ	
GSTM1	E/D	EE, абс.	1	5*	13*	20**	384
		%	50	25	35,7	42,4	51,5
		DD, абс.	1	15*	27*	41**	362
		%	50	75	64,3	57,6	48,5
GSTT1	E/D	EE, абс.	1	17	38*	41**	615
		%	100	88	95,7	75	82,4
		DD, абс.	1	3	2*	20**	131
		%	0	12	4,3	25	17,6
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG, абс.	1	8	20	35	361
		%	50	34,8	61,4	50	48,4
		GA, абс.	0	10	17	26	315
		%	0	52,2	31,8	50	42,2
		AA, абс.	1	2	3	0	70
%	50	13	6,8	0	9,4		
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC, абс.	1	3	9**	15**	223
		CG, абс.	0	12	20,5	28,8	29,9
		GG, абс.	1	13	22**	31**	364
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TT, абс.	100	72	59,1	42,3	48,8
		%	0	4	9	15	159
		TC, абс.	0	16	20,5	28,8	21,3
		%	2	20	30	53	703
		CC, абс.	0	0	10	8	42
%	0	0	0	0	1		

*p<0,05, **p<0,01.

ется. Предполагается, что генетические факторы участвуют в восприимчивости и устойчивости к микробным агентам. ФБК представляют собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию экзогенных и эндогенных веществ.

Таким образом, генетически детерминированные различия в скорости деградации различных экзогенных и эндогенных веществ могут лежать в основе разной восприимчивости к ТЛ, что может иметь клиническое значение при разработке программ по профилактике, раннему выявлению и лечению торпидно-текущего ТЛ.

Выводы

1. Частота вариантного аллеля 9896G полиморфизма rs2070676 гена CYP2E1 в 4 раза ниже в курской популяции в сравнении со средневропейской частотой аллеля. В то же время частоты аллелей полиморфных вариантов генов ФБК, таких как NAT2 590G>A (rs1799930) и ABCB1 3435T>C (rs1045642), сопоставимы с таковыми в европейских популяциях.
2. Полиморфизм исследуемых генов ФБК у жителей Курской области характеризуется широким аллельным разнообразием. Уровень наблюдаемой гетерозиготности

готности варьировал от $H_0=0,053$ для полиморфизма 9896C>G (rs2070676) гена *CYP2E1* до $H_0=0,537$ для полиморфизма 3435T>C (rs1045642) гена *ABCB1*.

3. Генотип EE гена *GSTM1* ассоциировался с пониженной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ($p<0,0001$).
4. Генотип CC гена 9896C>G (rs2070676) *CYP2E1* ассоциировался с повышенной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ($p=0,04$).
5. Генотип DD гена *GSTM1* статистически значимо ассоциируется с формированием ИТЛ, ДТЛ и ФКТЛ.
6. Генотип GG гена *CYP2E1* статистически значимо ассоциирован с формированием ДТЛ и ФКТЛ.
7. Целесообразно внедрить генотипирование ФБК в практику врача-фтизиатра с целью формирования групп риска больных ТЛ по вероятности восприимчивости к данному заболеванию, что, возможно, в будущем обеспечит индивидуализированный подход к профилактике и лечению данных пациентов и станет предметом наших дальнейших исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен на заседании Комитета по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО (№04/05 от 27.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (№04/05 dated 27.05.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

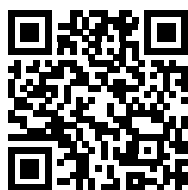
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2022 г. [Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022 g. (in Russian)].
2. Можожина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(4):6-12 [Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(4):6-12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12
3. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. *Профилактическая медицина*. 2019;22(3):26-30 [Belushkina NN, Chemezov AS, Pal'tsev MA. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(3):26-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192203126
4. Ozhegova DS, Freidin MB, Pusyrev VP. Using the bioinformatic tools to choose the SNPs with highly possible phenotypic effect. *Eur J Hum Gen*. 2008;16:397.
5. Рембовский В.Р., Могилёнок Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб. 2017 [Rembovskii VR, Mogilenkova LA. Protssesy detoksikatsii pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv na organizm. Saint Petersburg. 2017 (in Russian)].
6. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Соколова Н.А., и др. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. IV. Туберкулез. *Медицинский алфавит*. 2022;1(6):7-10 [Shcherbo SN, Shcherbo DS, Sokolova NA. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. IV. Tuberculosis. *Medical alphabet*. 2022;1(6):7-10 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-6-7-10
7. Юнусбаева М.М., Карунас А.С., Бикмаева А.Р., и др. Исследование полиморфных локусов ряда генов цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RA) и генов детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2008;(3):59-63 [Yunusbayeva MM, Karunas AS, Bikmaeva AR, et al. Genetic analysis of polymorphic loci of cytokine genes (TNFA, IL1B, IL1RA) and genes of detoxification (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2008;(3):59-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2008-0-3-59-63
8. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: монография. Саратов. 2007 [Zabrodskii PF, Mandych VG. Immunotoksikologija ksenobiotikov: monografiya. Saratov. 2007 (in Russian)].
9. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):25-30 [Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, et al. Association of Polymorphic Gene Variants of Xenobiotic Biotransformation Enzymes with Lung Tissue Destruction in Tuberculosis Patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30
10. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Полоников А.В., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):17-22 [Alymenko MA, Valiev RSh, Polonikov AV, et al. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):17-22 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU