

**РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ КАК ФАКТОРОВ РИСКА
НЕУДАЧ ЭТИОТРОПНОЙ ТРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Богатикова А.И., Коломиец В.М.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Курск, России.

✓ **Резюме**

В публикации представлены результаты этиотропной терапии больных туберкулезом, как факторы риска ее неудач, определяли отдельные генетические маркеры и условия внешней среды. В ходе исследования обосновывается необходимость тестирования больных туберкулезом для определения полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью прогнозирования риска неудач их этиотропной терапии.

Ключевые слова. Генетические маркеры; этиотропная терапия; туберкулез.

**ГЕНЕТИК ТЕСТ НАТИЖАЛАРИ СИЛ КАСАЛЛИГИ ЭТИОТРОПИК ТЕРАПИЯСИ
МУВАФАҚИЯТСИЗЛИГИ ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ АНИҚЛАШ УСУЛИ СИФАТИДА**

Богатикова А.И., Коломиец В.М.

Курск давлат тиббиёт университети, Курск, Россия.

✓ **Резюме**

Мақолада сил касаллиги билан озриган беморларнинг этиотропик терапияси натижалари, унинг муваффақиятсизлиги учун хавф омиллари, аниқланган индивидуал генетик белгилар ва атроф-муҳит шароитлари келтирилган. Тадқиқот жараёнида ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генларининг полиморфизмини аниқлаш учун сил касаллиги билан озриган беморларни текшириш зарурати, уларнинг этиотропик терапиясининг муваффақиятсизлик хавфини тахмин қилиш учун асосланади.

Калит сўзлар: генетик белгилар, этиотропик терапия, сил касаллиги

**THE RESULTS OF GENETIC TESTING AS RISK FACTORS FOR THE FAILURE OF
ETIOTROPIC THERAPY OF TUBERCULOSIS**

Bogatikova A.I., Kolomiets V.M.

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Kursk

✓ **Resume**

The publication presents the results of etiotropic therapy of tuberculosis patients, as risk factors for its failures, determined by individual genetic markers and environmental conditions. The study substantiates the need to test tuberculosis patients to determine the polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzymes in order to predict the risk of failure of their etiotropic therapy.

Keywords. Genetic markers; etiotropic therapy; tuberculosis.

Актуальность

Туберкулез (ТБ) относится мульти факториальным заболеванием к (МФЗ), которые представляют собой самую многочисленную и разнообразную группу болезней, составляющую более 90% от всей соматопатологии человека, в современных популяциях именно для них характерны

высокие темпы роста заболеваемости, смертности и инвалидизации трудоспособного населения с выраженными экономическими издержками [10].

Доказано, что в основе возникновения МФЗ лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов, а в

формирование предрасположенности к мульти факториальной патологии вовлечены различные полиморфные гены [6,9]. Если рассматривать результаты генетических исследований при Тб, как МФЗ, то очевидна необходимость выявления прежде всего генетических маркеров, обуславливающих состояние организма и его способности к образованию адаптивного иммунитета [1,2].

Сейчас в решении проблем социально значимого инфекционного заболевания ТБ, продолжает оставаться приоритетной необходимостью ликвидации источника инфекции, т.е. повышение эффективности лечения. Следовательно, повышается значение исследований по экологической генетике для идентификации в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде, в том числе в данном разрезе к воздействию препаратов, используемых в этиотропной терапии ТБ [4]. Именно полиморфные гены ФБК являются наиболее подходящими генетическими маркерами для экогенетических исследований МФЗ, так как их экспрессия, в отличие от других классов генов, непосредственно регулируется влияниями средовых факторов химической природы [3,8]. Постепенно накапливается информация о наиболее изученных полиморфных вариантах генов ФБК и влиянии отдельных генов на формирование нежелательных побочных эффектов и низкий ответ на антибактериальные препараты и их ассоциации, но такой фармакогенетический подход к выбору наиболее эффективных и безопасных противотуберкулезных препаратов для лечения ТБ представлен практически в единичных исследованиях [5,7,10].

Цель исследования: оценить значение и степень влияния отдельных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков на эффективность лечения ТБ.

Материал и методы

Наблюдали 337 больных различными формами ТБ легких, в том числе 60 (17,84%) женского и 277 (82,16%) мужского пола. Большинство больных были в возрасте 40-49 (25,52%) и 50-59 (27,60%) лет, преимущественно диагностировали инфильтративный (36,50%), диссеминированный (34,72%) и фиброзно-кавернозный (20,18%) формы ТБ легких.

Все больные были обследованы и принимали этиотропную терапию в соответствии с федеральными стандартами, утвержденными приказом МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 г. При анализе результатов учитывали возможность сопряженного воздействия и других факторов риска, как злоупотребление психотропными веществами и алкоголем, степень социальной дезадаптации, сопутствующие заболевания и другие. Эффективность лечения учитывали после окончания интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ) по общепринятым критериям – прекращение бактериовыделения, положительная динамика морфологических изменений по данным лучевых методов обследования (ЛМО), степень ликвидации симптомов интоксикационного и грудного синдромов. Исследование выполнено на выборке пациентов, принимавших ИФ ОКЛ по первому (N=176) и четвертому режимам химиотерапии (N=83). При выборе методов определения индикаторов-маркеров генетической идентификации исходили из того, что в формировании генетической компоненты подверженности патогенетически самостоятельным нозологическим формам МФЗ существенная роль принадлежит полиморфизму генов системы детоксикации и прежде всего генов ФБК [3]. Делеционный полиморфизм генов GSTM, GSTT и CYP2E1 определяли аллель-специфичной ПЦР, а полиморфизмы генов NAT2 определяли ПДРФ анализом после проведения ПЦР и ферментативного гидролиза необходимыми эндонуклеазами рестрикции.

Результат и обсуждение

При анализе влияния полиморфизмов генов ФБК на эффективность этиотропной терапии по первому режиму (РЛ1), оцененной по клинической картине после ИФ ОКЛ, какой либо ассоциации между полиморфизмом исследованных генов ФБК с положительной динамикой исчезновения клинической симптоматики не выявлено. Если же оценивали эффективность лечения по прекращению бактериовыделения путем исследования мокроты методом люминисцентной бактериоскопии (ЛБМ)), то выявлена высокая эффективность режима РЛ1 у пациентов с экспрессионным генотипом E/E GSTM1 (OR=2.79 95%CI 1.32-5.90, P=0.005). Указанная ассоциация сохранялась и после коррекции с учетом таких факторов риска, как

по полу, возраст, курение и употребление алкоголя (ДФР) (adjOR=2.83 95% CI 1.28-6.26, P=0.008). Кроме того, высокая эффективность режима РЛ1 наблюдалась и у пациентов с гомозиготным генотипом дикого типа - 1293G/G CYP2E1 (OR=0.32 95% CI 0.12-0.85, P=0.025), но указанная ассоциация не достигла принятого в исследовании статистического уровня значимости после коррекции с учетом ДФК (P=0.055). В тоже время при оценке эффективности РЛ1, оцененной по результатам исследования бактериыведения методом посева, высокая эффективность режима РЛ1 наблюдалась у пациентов с экспрессионным генотипом E/E гена GSTM1 (OR=2.03 95% CI 1.0-4.13, P=0.046). Указанная ассоциация сохранялась и после коррекции с учетом влияния ДФР (adjOR=2.14 95% CI 1.01-4.53, P=0.044).

Частота полиморфизмов исследованных генов ФБК не ассоциировались и с динамикой изменений в легких по данным ЛМО у пролеченных как РЛ1, так и РЛ4 режимом этиотропной терапии.

Проведен анализ возможной взаимосвязи полиморфизмов генов ФБК с устойчивостью возбудителя (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). И такой ассоциации так же не установлено. В то же время определялась такая ассоциация с риском развития побочных реакций при назначении им ПТП. Так, наиболее высокая вероятность риска развития побочных реакций ассоциировалась с полиморфизмом G590A гена NAT2 (OR=0.39 95% CI 0.14-1.04, P=0.051). Указанная ассоциация сохранялась и после коррекции с учетом ДФР (adjOR=0.36 95% CI 0.13-0.98, P=0.038). Других ассоциаций ДНК – полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций при назначении ПТП у больных туберкулезом органов дыхания выявлено не было.

Заключение

Выявление ассоциации полиморфизмов отдельных генов ФБК (как фактора риска неудач этиотропной терапии) у больных туберкулезом и эффективности лечения обуславливает необходимость их медико-генетического консультирования с целью

использования полученных результатов, по показаниям, для коррекции режимов этиотропной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Babushkina N.P. Mnogofaktornyye zabolovaniya i prodolzhitel'nost' zhizni. / Med. genetika. -2015. №2. S.14.
2. Bragina Ye.Yu., Tiys Ye.S., Freydin M.B., Koneva L.A., Ivanisenko V.A., Puzyrev V.P. Obshchiye geneticheskiye faktory razvitiya bronkhial'noy astmy i tuberkuloza. //Med. genetika. -2015. №2. S.29-30.
3. Polonikov A.V. Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i ikh kompleksnoye vliyaniye na predraspolozhennost' k mul'tifaktorial'nyim zabolovaniyam. /Avtoref. diss. dokt., M., 2006. 38 s.
4. Solovenchuk L.L. Geneticheskiye aspekty adaptatsii cheloveka k eks-tremal'nyim usloviyam sredy /Nasledstvennost' cheloveka i okruzhayushchaya sreda. M.: Nauka, 1992. - Vyp. 2. - S.35-54.
5. Choi R, Jeong BH, Koh WJ, Lee SY. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. //Ann Lab Med. 2017 Mar;37(2):97-107.
6. Cooper RS. Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease //Ann. Intern. Med. 2003. - Vol.139. - P.437-440
7. Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. Pharmacogenomics. 2014 Apr;15(5):601-7.
8. Nebert D.W., Carvan M.J. Ecogenetics: from biology to health //Toxi-col. Indust. Hlth. 1997. - Vol.13. -P.163-192.
9. Risch N.J. Searching genetic determinants in the new millennium // Na-ture. -2000. Vol.405. - P.847-856.
10. Weiss K.M., Terwilliger J.D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? // Nat. Genet. 2000. - Vol.26. - P. 151-157.

Поступила 09.10.2021