

## Влияние полиморфизма гена *MDR1* (*ABCB1*) на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких

\*М. А. АЛЫМЕНКО<sup>1,2,5</sup>, Р. Ш. ВАЛИЕВ<sup>1</sup>, Н. Р. ВАЛИЕВ<sup>1</sup>, И. Н. ТРАГИРА<sup>3</sup>,  
А. В. ПОЛОНИКОВ<sup>4</sup>, Н. П. БАЛОБАНОВА<sup>5</sup>, А. В. БАТИЩЕВ<sup>5</sup>, В. М. КОЛОМИЕЦ<sup>4</sup>,  
Г. С. МАЛЬ<sup>4</sup>, С. Н. ВОЛКОВА<sup>6</sup>, В. В. КОЗЛОВ<sup>7</sup>, Е. И. СУСЛИКОВА<sup>8</sup>, Е. В. ПОПОВА<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Курская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия

<sup>5</sup> НОУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Курская государственная сельскохозяйственная академия им. Иванова», Курск, Россия

<sup>7</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

<sup>8</sup> ФБУЗ «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер», Курск, Россия

<sup>9</sup> БУЗ ВО Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия

## The effect of Polymorphism of the *MDR1* (*ABCB1*) Gene on the Risk of Hepatotoxic Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis

\*MAXIM A. ALYMENKO<sup>1,2,5</sup>, RAVIL SH. VALIEV<sup>1</sup>, NAIL R. VALIEV<sup>1</sup>, IRINA N. TRAGIRA<sup>3</sup>,  
ALEXEY V. POLONIKOV<sup>4</sup>, NATALYA P. BALOBANOVA<sup>5</sup>, ALEXANDER V. BATISHCHEV<sup>5</sup>,  
VLADISLAV M. KOLOMIETS<sup>4</sup>, GALINA S. MAL<sup>4</sup>, SVETLANA N. VOLKOVA<sup>6</sup>,  
VASILIY V. KOZLOV<sup>7</sup>, ELENA I. SUSLIKOVA<sup>8</sup>, ELIZAVETA V. POPOVA<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia

<sup>5</sup> Moscow Financial and Industrial University «Synergy», Moscow, Russia

<sup>6</sup> Kursk State Agricultural Academy named after Ivanova, Kursk, Russia

<sup>7</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>8</sup> Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Kursk, Russia

<sup>9</sup> Regional Children's Clinical Hospital No. 2, Voronezh, Russia

### Резюме

В последнее время отмечается снижение эффективности лечения больных туберкулёзом из-за появления нежелательных реакций на противотуберкулёзные лекарственные препараты. Особенно большую роль в проведении противотуберкулёзной терапии играют гепатотоксические реакции, и врачу фтизиатру нередко приходится сталкиваться с отменой ряда противотуберкулёзных препаратов. Цель исследования — исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2* (590G>A) (rs1799930), *CYP2E1* (9896C>G) (rs2070676), *ABCB1* (3435T>C) (rs1045642), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D)) с риском развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких. Методы исследования. Для прогнозирования вероятности возникновения гепатотоксических реакций при проведении специфической противотуберкулёзной терапии использовался метод логистического регрессионного анализа. Результаты. Была получена 1 статистически значимая модель, которая отражает ассоциацию с гепатотоксическими реакциями на противотуберкулёзные препараты генотипов TC или TC гена (аллель T) *ABCB1* (rs1045642). Заключение. Таким образом, фармакогенетическое тестирование, использованное в нашем исследовании, позволяет выявить группы риска больных туберкулёзом лёгких по вероятности возникновения гепатотоксических реакций, что возможно в будущем обеспечит индивидуализированный подход к лечению данных пациентов.

**Ключевые слова:** ферменты биотрансформации ксенобиотиков; побочное действие противотуберкулёзных препаратов; гепатотоксичность; метод логистического регрессионного анализа

**Для цитирования:** Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Трагира И. Н., Полоников А. В., Маль Г. С., Волкова С. Н., Козлов В. В., Сусликова Е. И., Попова Е. В. Влияние полиморфизма гена *MDR1* (*ABCB1*) на риск развития гепатотоксических

© Коллектив авторов, 2023

\*Адрес для корреспонденции: ул. Муштари, д. 11, КГМА, г. Казань, Россия, 420012. E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

© Team of Authors, 2023

\*Correspondence to: 11 Mushtari st., Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia.  
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

реакций у больных туберкулёзом лёгких. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68: 7–8: 62–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>.

## Abstract

Currently, a decrease is seen in the effectiveness of treatment in patients with tuberculosis due to the appearance of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. Hepatotoxic reactions play an especially important role in anti-tuberculosis therapy, and phthisiologists often have to deal with the cancellation of a number of anti-tuberculosis drugs. *The aim of the study* was to investigate the relationship of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation metabolizing enzymes (NAT2 (590G>A (rs1799930)), CYP2E1 (9896C>G (rs2070676)), ABCB1 (3435T>C (rs1045642)), GSTM1 (E/D), GSTT1 (E/D) with the risk of hepatotoxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis. *Material and methods.* The logistic regression analysis method was used to predict the probability of hepatotoxic reactions during specific anti-tuberculosis therapy. *Results:* 1 statistically significant model was obtained, which reflects the association with hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs of the TS genotypes or the TS gene (T allele) ABSV1 (rs1045642). *Conclusion.* Pharmacogenetic testing used in the study allows us to identify risk groups of patients with pulmonary tuberculosis according to the likelihood of hepatotoxic reactions, which may provide an individualized approach to the treatment of these patients in the future.

**Keywords:** *Enzymes of xenobiotic biotransformation; side effect of anti-tuberculosis drugs; hepatotoxicity; logistic regression analysis method*

**For citation:** Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Tragira I. N., Polonikov A. V., Mal G. S., Volkova S. N., Kozlov V. V., Suslikova E. I., Popova E. V. The effect of Polymorphism of the MDR1 (ABCB1) Gene on the risk of Hepatotoxic Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68: 7–8: 62–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>.

## Введение

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в настоящее время стабилизирована благодаря усилиям ряда структур, а также внедрению современных методов диагностики и лечения, повышения информированности населения, своевременного выявления и диагностики туберкулёза лёгких в общеврачебной сети, работе врачей-фтизиатров в очагах туберкулёза и т. д. [1–3].

В последнее время отмечается снижение эффективности лечения больных туберкулёзом из-за появления нежелательных реакций на противотуберкулёзные лекарственные препараты. Особенно большую роль в проведении противотуберкулёзной терапии играют гепатотоксические реакции и врачу фтизиатру нередко приходится сталкиваться с отменой ряда противотуберкулёзных препаратов и их заменой на менее эффективные и более дорогостоящие резервные [4]. Это приводит к увеличению сроков бактериовыделения и длительности химиотерапии. В случае отсутствия лекарственной устойчивости на препараты 1 ряда в схему лечения включаются изониазид и рифампицин как наиболее эффективные [4].

Следует отметить, что при лечении больных туберкулёзом используется комплексная противотуберкулёзная терапия, включающая несколько специфических препаратов, и выявить на какой именно препарат возникли нежелательные реакции, достаточно сложно.

В настоящее время известно, что фармакокинетика изониазида и рифампицина взаимосвязана с фенотипом ацетилирования [3, 4]. Высокая концентрация в крови характерна для медленных ацетиляторов, низкая — для быстрых [5].

Метаболизм противотуберкулёзных препаратов функционирует благодаря ацетилированию (NAT2), окислению (CYP2E1) и конъюгации (GST) [6].

Ген *ABCB1* (*MDR1*) расположен в локусе 7q21.12 и состоит из 29 экзонов. Р-гликопротеин является АТФ-зависимым мембранным транспортёром, обеспечивающим экспорт ксенобиотиков из клеток [7].

Аденозинтрифосфат (АТФ) — связывающая кассета *B1* (*ABCB1*) является мембранным транспортёром, который кодируется геном *ABCB1*, играет важную роль в АТФ-зависимом поглощении и выведении внеклеточных соединений и ксенобиотиков в клетки и из клеток [8, 9].

В настоящее время наиболее изученным является полиморфизм *C 3435T* гена *ABCB1*. В результате мутаций данного гена происходит уменьшение экспрессии гликопротеина Р на поверхности клетки, что проявляется нарушением выведения лекарственных средств [10].

Полиморфизмы *ABCB1* определяют фактор риска, эффективность и токсичность некоторых методов лечения. В частности, ген *ABCB1 C1236T* (rs1128503) и/или *C3435T* (rs1045642) вовлечён в такие заболевания, как туберкулёз, рак, незначительный ишемический инсульт, хроническое заболевание печени и психическое здоровье [11–12].

Таким образом, на сегодняшний день сведения о влиянии полиморфизмов генов *ABCB1* на эффективность противотуберкулёзной терапии противоречивы, что диктует необходимость проведения исследований в данном направлении, которые обеспечат персонализированный подход к лечению больных туберкулёзом лёгких.

Цель исследования — исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков

(*NAT2* (590G>A (rs1799930), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) с риском развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких.

## Материал и методы

Группа исследования представлена 212 впервые выявленными больными туберкулёзом лёгких в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Критериями исключения из исследования явились — пациенты с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-лёгочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

В исследовании преобладали лица мужского пола — 165 (77,8%) человек. Средний возраст больных, включённых в исследование, составил 46,4 года.

Лекарственные препараты изониазид, рифампицин, этамбутол и паразинамид были включены в схемы лечения больных туберкулёзом лёгких.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулёз лёгких, который установлен в 40,3% наблюдений. На втором месте диагностировался диссеминированный туберкулёз — 35,2%, в 19,7% случаев определяли фиброзно-кавернозный и в 4,8% — очаговый туберкулёз лёгких.

Эти 212 пациентов были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких: 86 пациента имели гепатотоксические реакции на противотуберкулёзные препараты, у 126 пациентов — данные реакции отсутствовали.

Переносимость специфической химиотерапии оценивали по клинической картине гепатотоксических реакций и лабораторным показателям (содержание АЛТ и АСТ, уровень билирубина).

Генотипирование пациентов туберкулёзом лёгких проводилось в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетических исследований у 212 человек была взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: (*NAT2* (590G>A (rs1799930), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D)).

Постановка проводилась согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путём случайного «слепого» отбора 212 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР-РВ (по 1-й ПЦР-плашке для каждого SNP). Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100% воспроизводимость результатов.

На первом этапе исследования изучалась частота и степень выраженности гепатотоксических реакций на противотуберкулёзные препараты, а также определение мутаций в олигонуклеотидных последовательностях генов кандидатов и поиск корреляционных связей между генотипом пациента и частотой гепатотоксических нежелательных побочных реакций.

На втором этапе проводился поиск ассоциаций генов ФБК с наличием гепатотоксических реакций методом отношения шансов.

На третьем этапе проводилось построение моделей логистической регрессии с поочерёдным включением каждого

предиктора. Построение логистической регрессионной модели осуществляли методом пошагового включения прогностических факторов с оценкой значения коэффициента детерминации  $R^2$ , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной.

Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия  $\chi^2$ . При значении  $p < 0,05$  гипотеза о незначимости модели отвергалась.

Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера–Лемешев. При  $p > 0,05$  принималась гипотеза о согласованности модели. Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины  $\exp(b)$ . При положительном коэффициенте  $b$ ,  $\exp(b)$  больше 1, что указывает на повышение шансов наступления прогнозируемого события. Если коэффициент  $b$  отрицательный,  $\exp(b)$  меньше 1, то шансы наступления события снижаются.

Чувствительность и специфичность предикторов оценивали при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC.

Уравнение логистической регрессии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}}$$

где  $p$  — вероятность прогнозируемого события;  $e$  — основание натурального логарифма (2,72);  $b_0$  — константа модели;  $b_1$  — коэффициент при предикторной переменной  $x_1$ , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных;  $n$  — порядковый номер предиктора, включённого в уравнение.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistika 26.

## Результаты исследования

В ходе проведённого исследования гепатотоксические реакции отмечались у 86 впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких (40,6%) до 1 мес. от начала лечения. Среди мужчин частота гепатотоксических реакций составила 83,3%, у женщин — 16,7%. У 10,24% пациентов гепатотоксические реакции отмечались в виде повышения уровня АЛТ и АСТ в 2 и более раза.

Гепатотоксические реакции у 86,5% пациентов купировались дополнительным назначением гепатопротекторов и не потребовали отмены противотуберкулёзных препаратов. У 3,48% пациентов гепатотоксические реакции потребовали отмены рифампицина и (или) изониазида, изменения схемы лечения и назначения гепатопротекторов. В качестве гепатопротекторов использовали Карсил (МНН — расторопши пятнистой плодов экстракт), Лив52, Ремаксол (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота), препараты урсодезоксихолиевой кислоты, Эсенциале, Фосфоглив (фосфолипиды + глицерриновая кислота).

В ходе проведённого исследования на первом этапе был проведён поиск корреляционных связей полиморфизмов генов ФБК с гепатотоксическими реакциями у больных туберкулёзом лёгких (табл. 1).

**Таблица 1. Корреляционные взаимосвязи полиморфизмов генов ФБК с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких**

**Table 1. Correlation between polymorphisms of the xenobiotic biotransformation enzyme genes and the presence of hepatotoxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis**

Генотипы (аллели)	Корреляционная связь
<i>GSTM</i> (1-EE, 2-DD)	-0,024
<i>GSTT</i> (1-DD, 2-EE)	+0,026
<i>NAT2</i> (1-GG, 2-GA, 3-AA)	<b>+0,23*</b>
<i>ABCB1</i> (1-TT, 2-TC, 3-CC)	<b>+0,10*</b>
<i>CYP2E1</i> (1-CC, 2-CG, 3-GG)	+0,106
<i>ABCB1</i> (C)	+0,099
<i>ABCB1</i> (T)	<b>+0,313*</b>
<i>NAT2</i> (G)	-0,027
<i>NAT2</i> (A)	+0,040

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ .

**Note.** \* —  $P < 0.05$ .

Проведённый корреляционный анализ показал, что отмечается статистически значимая слабая корреляционная связь полиморфизма гена *NAT2* (590G>A (rs1799930), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642), а также аллеля гена *ABCB1* (T) с наличием гепатотоксических реакций — (+0,23, +0,1 и +0,313), соответственно (см. табл. 1). По другим полиморфизмам генов ФБК также были выявлены корреляционные связи с наличием гепатотоксических реакций, однако они носили очень слабый корреляционный характер и были статистически не значимы (см. табл. 1).

На втором этапе исследования был проведён анализ ассоциаций полиморфизмов генов ФБК с наличием гепатотоксических реакций в рамках модели кодоминирования и доминирования (табл. 2).

**Таблица 2. Ассоциация генотипов ФБК с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких**

**Table 2. Association of xenobiotic biotransformation enzyme genotypes with the presence of hepatotoxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis**

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Генотипы	Частоты генотипов, n (%)				P-уровень	OR (95%CI) <sup>1</sup>
			Наличие гепатотоксических реакций		Отсутствие гепатотоксических реакций			
			N	%	N	%		
GSTM1	E/D	EE	40	46,5	43	34,1	0,07	1,00
		DD	46	53,5	83	65,9		0,6 (0,34–1,04)
GSTT1	E/D	EE	75	87,2	113	89,7	0,74	1,00
		DD	11	12,8	13	10,3		1,27 (0,54–3,00)
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG	34	39,5	70	55,6	0,039	1,00
		GA	45	52,3	46	36,5		1,91 (1,1–3,34)
		AA	7	8,1	10	7,9		1,91 (1,09–3,33)
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC	79	91,9	119	94,4	0,64	1,00
		CG	7	8,1	7	5,6		1,51 (0,51–4,46)
		GG	0	0	0	0		1,51 (0,51–4,46)
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TT	13	15,1	41	32,5	0,0001	1,00
		TC	53	61,6	55	43,7		2,71 (1,35–5,44)
		CC	20	23,3	30	23,8		2,07 (1,19–3,63)

**Примечание.** <sup>1</sup> Отношения шансов и 95% доверительные интервалы для ассоциаций генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с риском развития лёгочного туберкулёза (кодоминантная модель).

**Note.** <sup>1</sup> Odds ratios and 95% confidence intervals for associations of genotypes of xenobiotic biotransformation enzymes with risk of development.

В рамках модели кодоминирования (см. табл. 2) были получены статистически значимые ассоциации генотипов *TC* гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) и *GA* гена *NAT2* (590G>A (rs1799930)) в 61,6 и 52,3%, соответственно, с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,039$ ). По другим полиморфизмам генов ФБК также были выявлены ассоциативные связи с наличием гепатотоксических реакций, однако они не носили статистически значимый характер (см. табл. 2).

В рамках модели доминирования была получена статистически значимая ассоциация генотипов «TT+CC» гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких в 61,6% ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Следует отметить, что полиморфизм гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) статистически значимо коррелирует и ассоциируется с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких в рамках модели кодоминирования и доминирования, представлялось интересным построить логистическую регрессионную модель для данного полиморфизма, отражающую ассоциацию к гепатотоксическим реакциям на противотуберкулёзные препараты.

В ходе проведения логистического регрессионного анализа была получена 1 статистически значимая модель.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1,003 + 0,564x)}}$$

где  $p$  — вероятность появления нежелательных реакций;  $x$  — генотип *TT* или *TC* гена *ABCB1*



**Таблица 3.** Ассоциация генотипов ФБК с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких в рамках модели доминирования

**Table 3.** Association of xenobiotic biotransformation enzyme genotypes with the presence of hepatotoxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis within the framework of the dominance model

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Генотипы	Частоты генотипов, n (%)				P-уровень	OR (95%CI) <sup>1</sup>
			Наличие гепатотоксических реакций		Отсутствие гепатотоксических реакций			
			N	%	N	%		
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TC	53	61,6	55	43,7	0,01	1,0 1,95 (1,08–3,5)
		TT+CC	33	38,4	71	56,3		
NAT2	590G>A (rs1799930)	GA	45	52,3	70	55,6	0,64	1,0 1,27 (0,54–3,00)
		DD	11	12,8	13	10,3		

**Примечание.** <sup>1</sup> Отношения шансов и 95% доверительные интервалы для ассоциаций генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с риском развития.

**Note.** <sup>1</sup> Odds ratios and 95% confidence intervals for associations of genotypes of xenobiotic biotransformation enzymes with risk of development.

**Таблица 4.** Регрессионная модель формирования гепатотоксических реакций в зависимости от наличия генотипов TT или TC гена ABCB1

**Table 4.** Regression model of the formation of hepatotoxic reactions depending on the presence of TT or TS genotypes of the ABCB1 gene

Предикторы	Коэффициент регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда $\chi^2$	Значимость (p)	OR	95% Доверительный интервал для OR	
						Нижняя	Верхняя
ABCB1 (T) (генотипы TT или TC)	0,564	0,281	4,037	0,045	1,758	1,014	3,049
Константа	–1,003	0,249	16,204	<0,001	0,367		

(есть — 1, нет — 0), Модель является статистически значимой ( $p=0,040$ ;  $\chi^2=4,227$ ).

Данная модель отражает ассоциацию с гепатотоксичностью противотуберкулёзных препаратов генотипов TC или TC гена (аллель T) (ABCB1) (rs1045642) (табл. 4).

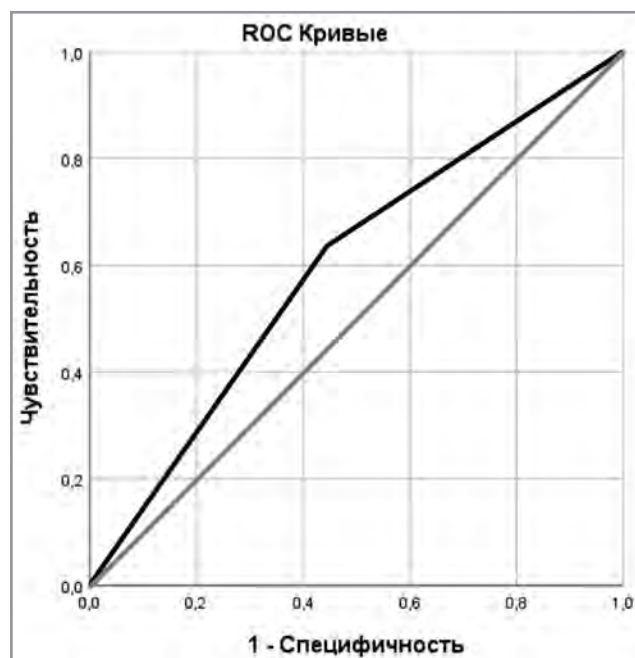
Специфичность модели — 100%, общее число корректных предсказаний — 63,9%. Показатель AUC =  $0,596 \pm 0,032$ ,  $p=0,004$  (рисунок).

В ходе построенной логистической регрессионной модели было выявлено, что наличие генотипов TT или TC (аллель T) гена ABCB1 (3435T>C (rs1045642)) статистически значимо увеличивает риск гепатотоксических реакций при приёме противотуберкулёзных препаратов.

## Обсуждение

В настоящее время отмечается большое число гепатотоксических реакций у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких на противотуберкулёзные препараты, что безусловно требует отмены препаратов первого ряда, особенно рифампицина и изониазида.

Отмена данных препаратов приводит к удлинению сроков проведения интенсивной фазы химиотерапии, включению менее эффективных противотуберкулёзных препаратов, таких как парааминосалициловая кислота (ПАСК), тиацетазона и других, и возможным формированием лекарственной устойчивостью на противотуберку-



ROC-кривая логистической регрессионной модели развития гепатотоксических реакций в зависимости от наличия генотипов TT или TC гена ABCB1.

ROC curve of a logistic regression model for the development of hepatotoxic reactions depending on the presence of TT or TS genotypes of the ABCB1 gene.

лёзные препараты. В настоящее время назначение противотуберкулёзных препаратов больным туберкулёзом происходит на основе массы пациента,

без учёта степени ацетилирования и генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков, что ведёт порой у медленных ацетиляторов к появлению побочных реакций на противотуберкулёзные препараты, а у быстрых — к формированию лекарственной устойчивости и снижению эффективности лечения. Всё вышеизложенное свидетельствует о необходимости назначения противотуберкулёзных препаратов, исходя из результатов фармакогенетического тестирования пациентов.

Р-гликопротеин является продуктом гена *MDR1* и осуществляют транспорт веществ из клетки, физиологическая роль которого заключается в защите клеток от токсических соединений, однако функциональная и клиническая значимость вариантов полиморфизмов этого гена до конца не понятна.

В настоящее время недостаточно изучены механизмы, снижающие накопление противотуберкулёзных препаратов в области туберкулёзного воспаления за счёт активности специальных белков-экспортёров клеток организма человека. Особую роль среди таких белков-экспортёров играют «белки множественной лекарственной устойчивости» и их наиболее яркий представитель — Р-гликопротеин, кодируемый геном *MDR1* [13].

Таким образом, полиморфизмы генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков влияют на активность данных ферментов и выведение препаратов из организма. Фармакогенетическое тестирование, использованное в нашем исследовании, позволяет выявить группы риска больных туберкулёзом лёгких по вероятности возникновения гепатотоксических реакций, что возможно в будущем обеспечит индивидуализированный подход к лечению данных пациентов и станет предметом наших дальнейших исследований.

## Выводы

1. В ходе проведённого исследования гепатотоксические реакции отмечались у 86 впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких (40,6%) до 1 месяца от начала лечения. Среди мужчин частота гепатотоксических реакций составила 83,3%, у женщин — 16,7%.

2. 3,48% пациентов с гепатотоксическими реакциями потребовали отмены рифампицина и (или) изониазида, изменения схемы лечения и назначения гепатопротекторов.

3. Установлена статистически значимая слабая корреляционная связь полиморфизма гена *NAT2* (590G>A (rs1799930), *ABCB1* (3435T>C

(rs1045642), а также аллеля гена *ABCB1* (*T*) с наличием гепатотоксических реакций — (+0,23, +0,1 и +0,313), соответственно.

4. Были выявлены корреляционные связи с наличием гепатотоксических реакций по другим полиморфизмам генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, однако они носили очень слабый корреляционный характер и были статистически не значимы.

5. В рамках модели кодминирования были получены статистически значимые ассоциации генотипов TC гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) и GA гена *NAT2* (590G>A (rs1799930)) в 61,6 и 52,3%, соответственно, с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких ( $p<0,0001$ ;  $p=0,039$ ).

6. По другим полиморфизмам генов ФБК также были выявлены ассоциативные связи с наличием гепатотоксических реакций, однако они не носили статистически значимый характер.

7. В рамках модели доминирования была получена статистически значимая ассоциация генотипов «TT+CC» гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) с наличием гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких в 61,6% ( $p<0,01$ ).

8. Обнаружены ассоциативные связи с наличием гепатотоксических реакций по другим полиморфизмам генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, однако они не носили статистически значимый характер.

9. На основе построения логистической регрессионной модели выявлено, что риск развития гепатотоксических реакций на противотуберкулёзные препараты статистически значимо связан с генотипами TC и TT (аллель T) гена *ABCB1* 3435T>C (rs1045642).

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов, которые могут повлиять на результаты или интерпретацию их рукописи.

**Участие авторов.** Концепция, дизайн исследования и написание текста статьи — Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А. В., Попова Е. В.; сбор и обработка материала — Алыменко М. А., Трагира И. Н., Сусликова Е. И.; статистическая обработка данных — Алыменко М. А., Волкова С. Н., Козлов В. В.; редактирование и формирование заключительного варианта публикации — Валиев Р. Ш., Маль Г. С.; ответственность за целостность всех частей статьи — Валиев Р. Ш.

## Литература/References

1. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. Российский международный журнал. 2021; 3: 24–26. [Afanasyev E.I., Russkikh O.E. Modern trends in the epidemiology of tuberculosis

and HIV infection in the world and in the Russian Federation. Russian International Journal. 2021; 3: 24–26. (in Russian)]

2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Глобальные отчёты Всемирной организации здравоохранения по туберкулёзу. Формирование и интерпретация. Туберкулёз и болезни лёгких.

- 2017; 95 (5): 7–16. [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E. etc. Global reports of the World Health Organization on Tuberculosis. Formation and interpretation. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017; 95 (5): 7–16. (in Russian)]
3. Иванова Д.А., Борисов Е.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении больных туберкулёзом лёгких. Туберкулёз и болезни лёгких. 2017; 95 (6): 22–29. [Ivanova D.A., Borisov E.E. Spectrum and risk factors of undesirable adverse reactions in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017; 95 (6): 22–29. (in Russian)]
  4. Казаков А.В., Можоккина Г.Н., Аксенова В.А. Влияние генетического полиморфизма генов ферментов, ответственных за биотрансформацию противотуберкулёзных препаратов на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (5–6): 20–25. [Kazakov A.V., Mozhokina G.N., Aksenova V.A. Effect of genetic polymorphism of the enzyme genes responsible for biotransformation of antituberculous drug on the risk of hepatotoxic reaction in patients with tuberculosis. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 63 (5–6): 20–25. (in Russian)]
  5. Галкина К.Ю. Определение типа ацетилирования у больных туберкулёзом лёгких. Научные труды: к 80-летию со дня рождения академика РАМН В.И. Литвинова. М.: 2021; 543–553. [Galkina K.Yu. Determination of the type of acetylation in patients with pulmonary tuberculosis. Scientific works: to the 80<sup>th</sup> anniversary of the birth of Academician V.I. Litvinov of the Russian Academy of Medical Sciences. Moscow: 2021; 543–553. (in Russian)]
  6. Соколова Г.Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулёза лёгких (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук, в виде научного доклада. М.: 2000. [Sokolova G.B. Individualized chemotherapy of pulmonary tuberculosis (experimental clinical study): Dis. ... Doctor of Medical Sciences, in the form of a scientific report. — M.: 2000. (in Russian)]
  7. Wang D., Johnson A.D., Papp A.C., Kroetz D.L., Sadée W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR 1, ABCB 1) variant 3435C>T affects mRNA stability. Pharmacogenet Genomics. 2005; 15(10): 693–704.
  8. Mooij M.G., Nies A.T., Knibbe C.A., Schaeffeler E., Tibboel D., Schwab M. et al. Development of human membrane transporters: drug disposition and pharmacogenetics. Clin Pharmacokinet. 2016; 55 (5): 507–24. doi: 10.1007/s40262-015-0328-5.
  9. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. PLoS One. 2012; 7 (10): e47769. doi: 10.1371/journal.pone.0047769.
  10. Canaparo R., Finnstrom N., Serpe L. et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007 Nov; 34 (11): 1138–1144. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04691.x.
  11. Belmonte C., Ochoa D., Roman M., Saiz-Rodriguez M., Wojnicz A., Gomez-Sanchez C.I. et al. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on pharmacokinetics and safety of aripiprazole in healthy volunteers. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 122 (6): 596–605. doi: 10.1111/bcpt.12960. Epub 2018 Feb 22.
  12. Полоников А.В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: дисс... доктора медицинских наук: 03.00.15. М.: 2006; 442. [Polonikov A.V. Polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzymes and their complex effect on predisposition to multifactorial diseases: diss... Doctors of Medical Sciences: 03.00.15. Moscow: 2006' 442. (in Russian)]
  13. Павлова Е.Н., Ерохина М.В., Рыбалкина Е.Ю. и др. Влияние рифампицина на индукцию активности MDR1/P-gp в провоспалительных макрофагах человека. Антибиотики и химиотер. 2022; 67 (3–4): 16–22. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-16-22>. [Pavlova E.N., Erokhina M.V., Rybalkina E.Yu., etc. The effect of rifampicin on the induction of MDR1/P-gp activity in human proinflammatory macrophages. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67 (3–4): 16–22. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-16-22>. (in Russian)]

## Информация об авторах

Альменко Максим Алексеевич — к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия; аналитик ФИАЦ ММБР ФГБУ «ЦСП» ФМБА России отдела прогнозирования и оценки биологических рисков; доцент кафедры общей биологии и фармации, Медицинский факультет НОУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия. SPIN-код автора: 7833-4640. ORCID ID: 0000-0001-7341-3648. Scopus Author ID: 57189520353. ResearcherID: HGC-7298-2022

Валиев Равиль Шамилович — д. м. н., профессор, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, Заслуженный врач России и Республики Татарстан, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия. SPIN-код: 4028-4329. AuthorID: 784016. Scopus Author ID: 7103235075. ORCID ID 0000-0001-8353-8655

Валиев Наиль Равилович — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия. SPIN-код: 4696-2770. AuthorID: 784210. Scopus Author ID 22939704300. ORCID ID: 0000-0002-6702-6243

## About the authors

Maxim A. Alymenko — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia; Analyst at the Department of Forecasting and Assessment of Biological Risks, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor of the Department of General Biology and Pharmacy, Faculty of Medicine, Moscow Financial and Industrial University «Syn-ergy», Moscow, Russia. Author SPIN: 7833-4640. ORCID ID: 0000-0001-7341-3648. Scopus Author ID: 57189520353. ResearcherID: HGC-7298-2022

Ravil Sh. Valiev — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Phthisiologist of the Volga Federal District, Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia. SPIN code: 4028-4329. AuthorID: 784016. Scopus Author ID: 7103235075. ORCID ID: 0000-0001-8353-8655

Naile R. Valiev — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia. SPIN code: 4696-2770. AuthorID: 784210. Scopus Author ID: 22939704300. ORCID ID: 0000-0002-6702-6243



*Трагира Ирина Николаевна* — главный инфекционист ЦФО, руководитель Центра общей инфектологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6370-779X

*Полоников Алексей Валерьевич* — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия. WoS Researcher ID: R-7537-2016. Scopus Author ID: 6506508435. ORCID ID: 0000-0001-6280-247X. eLIBRARY SPIN-код: 6373-6556

*Балобанова Наталья Петровна* — к. б. н., заведующая кафедрой общей биологии и фармации, Медицинский факультет НОУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1946-1379. SPIN-код: 2322-3924. Author ID: 57216767411. Scopus ID: 57208336716

*Батищев Александр Витальевич* — к. э. н., доцент, заведующий кафедрой искусственный интеллект и анализ данных, НОУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4872-0608. Researcher ID: ADD-4751-2022. eLibrary AuthorID: 531377. SPIN-код: 7959-6220

*Коломиец Владислав Михайлович* — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук. ORCID ID: 0009-0002-2042-4460. Scopus Author ID: 594235

*Маль Галина Сергеевна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей фармакологией ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия. WoS Researcher ID: B-3601-2013. Scopus Author ID: 6506311464. ORCID ID: 0000-0003-2723-781X. eLIBRARY SPIN-код: 4371-7708

*Волкова Светлана Николаевна* — д. ф.-т. н., профессор, заведующая кафедрой физико-математических дисциплин и информатики ФГБОУ ВО Курская ГСХА им. Иванова, Курск, Россия. eLIBRARY SPIN-код: 9040-6694. ORCID ID: 0000-0002-7247-2432

*Козлов Василий Владимирович* — к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н. А. Семашко, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия. SPIN-code: 7703-0013. ORCID ID: 0000-0002-2389-3820. Researcher ID: B-2647-2017. Scopus Author ID: 57191536076

*Сусликова Елена Ивановна* — заведующая 1 терапевтическим отделением ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Курская обл., д. Щетинка, Россия. ORCID: 0009-0006-6791-3551. Researcher ID: IAL-9418-2023

*Попова Елизавета Владимировна* — врач-педиатр БУЗ ВО Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия. ORCID ID: 0009-0002-3342-7329

*Irina N. Tragira* — Chief infectious disease specialist of the Central Federal District, Head of the Center for General Infectology of the National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6370-779X.

*Alexey V. Polonikov* — D. Sc. in Medicine, Professor, Director of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. WoS Researcher ID: R-7537-2016. Scopus Author ID: 6506508435. ORCID ID: 0000-0001-6280-247X. eLIBRARY SPIN code: 6373-6556

*Natalya P. Balobanova* — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Head of the Department of General Biology and Pharmacy, Faculty of Medicine, Moscow Financial and Industrial University «Synergy», Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1946-1379. SPIN-code: 2322-3924. Author ID: 57216767411. Scopus ID: 57208336716

*Alexander V. Batishchev* — Ph. D. in Economics, Associate Professor, Head of the Department of Artificial Intelligence and Data Analysis, Moscow Financial and Industrial University «Synergy», Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4872-0608. Researcher ID: ADD-4751-2022. eLibrary AuthorID: 531377. SPIN-код: 7959-6220

*Vladislav M. Kolomiets* — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. ORCID ID: 0009-0002-2042-4460. Scopus Author ID: 594235

*Galina S. Mal* — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of General Pharmacology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. WoS Researcher ID: B-3601-2013. Scopus Author ID: 6506311464. ORCID ID: 0000-0003-2723-781X. eLIBRARY SPIN code: 4371-7708

*Svetlana N. Volkova* — D. Sc. in Physical and Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Physical and Mathematical Disciplines and Computer Science, Kursk State Agricultural Academy named after Ivanova, Kursk, Russia. eLIBRARY SPIN: 9040-6694. 7. ORCID: 0000-0002-7247-2432

*Vasilii V. Kozlov* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare named after N. A. Semashko, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. SPIN code: 7703-0013. ORCID: 0000-0002-2389-3820. Researcher ID: B-2647-2017. Scopus Author ID: 57191536076

*Elena I. Suslikova* — Head of the 1<sup>st</sup> Therapeutic Department of the Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Kursk region, Shchetinka village, Russia. ORCID ID: 0009-0006-6791-3551. Researcher ID: IAL-9418-2023

*Elizaveta V. Popova* — pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital No. 2, Voronezh, Russia. ORCID ID: 0009-0002-3342-7329