

Исследование влияния полиморфизма генов *CYP3A5*, *CYP2B6* и *NAT2* на эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

Юнусбаева М. М.¹, Бородина Л. Я.², Билалов Ф. С.³, Шарипов Р. А.², Юнусбаев Б. Б.⁴

¹ — ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Россия, Уфа

² — ГБУЗ Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер, Россия, Уфа

³ — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Уфа

⁴ — Тартуский университет, лаборатория эволюционной геномики, Эстония, Тарту

Ключевые слова: полиморфизм генов; *CYP3A5*; *CYP2B6*; *NAT2*; туберкулёз; множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования:

Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Билалов Ф.С., Шарипов Р.А., Юнусбаев Б.Б. Исследование влияния полиморфизма генов *CYP3A5*, *CYP2B6* и *NAT2* на эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):26-27. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-26-27

Введение. Лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) — чрезвычайно сложный процесс, сопряжённый с низким показателем излечения и высокими показателями инвалидизации и смертности. Одной из возможных причин недостаточной эффективности лечения является индивидуальный фармакологический ответ пациента на противотуберкулёзные препараты (ПТП). Индивидуальный фармакологический ответ на лекарственные препараты зависит от целого ряда факторов, однако до 50 % неблагоприятных фармакологических ответов (развитие нежелательных реакций или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [1–3]. Большинство ПТП метаболизируются в печени посредством ферментов системы биотрансформации, которые кодируются генами, полиморфизм которых определяет фармакокинетику, фармакодинамику и эффективность препарата [2, 4].

Цель. Оценить эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от генотипа пациента по генам системы биотрансформации ПТП.

Материалы и методы. Мы провели генотипирование 16 полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP2E1* (инсерци-

онный полиморфизм), *CYP2B6* (*rs3745274*), *ABCB1* (*rs1128503*, *rs2032582*), *CYP3A4* (*rs4987161*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *CYP2C19* (*rs4244285*), *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*), *SLCO1B1* (*rs4149032*, *rs4149056*), делеционный полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* у больных МЛУ-ТБ ($N=250$) и здоровых доноров ($N=343$) Республики Башкортостан.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов 5 изученных полиморфных локусов генов *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP2B6* (*rs3745274*), *NAT2* (*rs1799930*, *rs1799931*) и *GSTM1*. Носители рискованных аллелей указанных выше полиморфизмов имели существенно более высокий риск развития МЛУ-ТБ ($p<0,05$). Далее мы провели сопоставление результатов молекулярно-генетического анализа полиморфных локусов *rs776746* гена *CYP3A5*, *rs3745274* гена *CYP2B6* и *rs1799930*, *rs1799931* гена *NAT2*, показавших ассоциацию с ТБ, с результатами лечения. Нами было обнаружено, что среди больных МЛУ-ТБ, не показавших положительной динамики лечения, достоверно чаще встречаются носители генотипов *CYP3A5**G/G и *CYP3A5**A/G. Риск развития отрицательной/неблагоприятной динамики в лечении МЛУ-ТБ у носителей данных генотипов составил 2,2 ($p=0,0003$; 95 % CI 1,4–3,3). Оценка взаимосвязи эффективности лечения МЛУ-ТБ с полиморфизмом *rs3745274* гена *CYP2B6*

не выявила достоверных ассоциаций. Генотипирование больных МЛУ-ТБ по полиморфным локусам *rs1799930* и *rs1799931* гена *NAT2* показало, что 35 и 48 % больных из нашей выборки являются «медленными» и «промежуточными» ацетиляторами. Среди больных МЛУ-ТБ с неблагоприятных исходом лечения достоверно чаще встречаются носители генотипов *NAT2 rs1799931*AA* и *rs1799931*AG*.

Риск развития отрицательной динамики в лечении МЛУ-ТБ у носителей данных генотипов составил 1,8 ($p=0,003$; 95 % CI 1,2-2,8).

Заключение. Таким образом, можно заключить, что полиморфизмы генов *CYP3A5 (rs776746)*, *CYP2B6 (rs3745274)* и *NAT2 (rs1799931)* являются маркерами риска развития МЛУ-ТБ и могут рассматриваться в качестве предикторов эффективности лечения.

Литература / References

1. Ваниев Э.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией // *Туберкулез и болезни легких*. — 2016. — Т.94. — №7. — С.56-60. [Vaniev EV, Vasilieva IA, Ergeshov AE, Bagdasaryan TR. Difficulties in managing the patient with multiple drug resistant tuberculosis and concurrent conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(7):56-60. (In Russ).]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-56-60.
2. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
3. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):289-295. DOI: 10.1080/03602530902843483.
4. Можоккина 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. — Т.94. — №4. — С.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 Russ).]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12.