

Влияние полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть течения муковисцидоза и риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию

Новоселова О.Г., Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Зинченко Р.А.

ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Тяжесть клинических проявлений муковисцидоза может быть обусловлена действием генов-модификаторов. Выяснение причин неэффективности терапии и нежелательных побочных реакций, определение факторов риска позволит улучшить прогноз для данной категории больных. Исследованы ассоциации 18 полиморфных вариантов 10 генов ферментов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков: *CYP2C9* (с.430C>T, с.1075A>C), *CYP2C19* (с.681G>A), *CYP2D6* (1846G>A), *CYP3A4* (с.392C>T), *GSTT1* (del), *GSTM1* (del), *GSTP1* (с.313A>C), *GCLC* (TVR GAG, с.-129C>T), *GCLM* (с.-588C>T), *NAT2* (с.282C>T, с.341T>C, с.434A>C, с.481C>T, с.590G>A, с.845A>C, с.857G>A) с тяжестью клинических проявлений муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, биотрансформация ксенобиотиков, ассоциация с клиническими проявлениями.

Для цитирования: Новоселова О.Г., Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Зинченко Р.А. Влияние полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть течения муковисцидоза и риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 64-65.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65

Автор для корреспонденции: Новоселова О.Г.; e-mail: Ignovoselova@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при частичном финансировании гранта РФФИ №20-015-00061 и в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Association of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes and glutathione metabolizing genes with clinical course of cystic fibrosis, antimicrobial therapy efficacy and adverse reactions

Novoselova O.G., Kondratieva E.I., Petrova N.V., Sherman V.D., Voronkova A.Y., Zinchenko R.A.

Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str. 1, Moscow, 115522, Russian Federation

CF clinical variability could be associated with interaction of modifier genes. Clarification of the causes of treatment failure and adverse reactions, prediction of risk factors could improve the outcome of therapy. Association of 18 polymorphic variants of 10 genes of xenobiotic biotransformation: *CYP2C9* (с.430C>T, с.1075A>C), *CYP2C19* (с.681G>A), *CYP2D6* (1846G>A), *CYP3A4* (с.392C>T), *GSTT1* (del), *GSTM1* (del), *GSTP1* (с.313A>C), *GCLC* (TVR GAG, с.-129C>T), *GCLM* (с.-588C>T), *NAT2* (с.282C>T, с.341T>C, с.434A>C, с.481C>T, с.590G>A, с.845A>C, с.857G>A) with severity of clinical manifestations were analyzed in 333 CF patients.

Key words: cystic fibrosis, xenobiotic biotransformation, association with severity of clinical manifestations.

For citation: Novoselova O.G., Kondratieva E.I., Petrova N.V., Sherman V.D., Voronkova A.Y., Zinchenko R.A. Association of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes and glutathione metabolizing genes with clinical course of cystic fibrosis, antimicrobial therapy efficacy and adverse reactions. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 64-65. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65

Corresponding author: Novoselova O.G.; e-mail: Ignovoselova@gmail.com

Funding. Supported by RFBR grant №20-015-00061 and the state task of the Ministry of Ministry of Science and Higher Education of Russia.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание (заболеваемость в РФ 1:10 498 новорожденных) [1], обусловленное мутациями ге-

на *CFTR*, приводящими к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал. Нарушение хлорного канала *CFTR* изменяет свойство секрета, продуциру-

евого железами многих органов (легких, печени, тонкого кишечника, поджелудочной железы, тестикул). В респираторном тракте, продукция густой слизи приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и хроническому бактериальному инфекционному процессу. Тяжесть клинических проявлений МВ обусловлена действием большого числа факторов: типом мутаций гена *CFTR*, влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительного и отрицательного эффектов от терапии [2]. Больные МВ представляют собой одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных, и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз течения заболевания.

Цель исследования: изучить взаимосвязь полиморфных вариантов генов 1 и 2 фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть клинических проявлений МВ, развитие и частоту нежелательных побочных реакций (НПР) на АБТ.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились образцы ДНК 333 пациентов с МВ (223 — из РФ, 110 — из Республики Беларусь). Соотношение по полу 0,51м: 0,49ж (170:163). Средний возраст — $10,07 \pm 7,51$ лет ($0,42 \div 40,35$). Дизайн исследования — случай-контроль. Согласно критериям включения сформированы группы: с учетом спирометрических показателей (объем форсированного выдоха в 1 секунду, ОФВ1, % от должного), наличия осложнений (полипы передних пазух носа (ПППН), поражения печени (жировой гепатоз, фиброз, цирроз), муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета (МВЗСД)); микрофлоры дыхательного тракта: хроническая колонизация *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, нетуберкулезные микобактерии, грамотрицательная микрофлора; количества курсов внутривенной АБТ в год и НПР. Оценка ассоциаций полиморфных вариантов генов с течением заболевания, эффективностью АБТ, развитием и частотой НПР проводилась в общей выборке и с учетом пола, возраста (в группах: 0–10 лет, 10–18 лет, старше 18 лет), генотипа по гену *CFTR* (у пациентов, гомозиготных по мутации F508del, с «тяжелыми» и «мягкими» генотипами). Проведен клинико-анамнестический анализ данных историй болезни и амбулаторных карт 025/у-04 за 2010–2016 годы (Научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», заведующий отделом д.м.н., профессор Кондратьева Е.И.) и данных Национального регистра муковисцидоза РФ 2010–2015 г.

Молекулярно-генетический анализ проводился на тотальной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной

крови. Изучение полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков проводили методом ПЦР и последующего ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) или ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных) анализа. Гены и полиморфные варианты, выбранные для исследования: 1-ая фаза: *CYP2C9* (с.1075A>C, с.430C>T), *CYP2C19* (с.681G>A; с.636G>A), *CYP2D6* (с.1846G>A), *CYP3A4* (с.1334T>C; с.-392C>T); 2-ая фаза: делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1*; *GSTP1* (с.313A>G); *GCLC* (TNR(GAG), с.-129C>T); *GCLM* (с.-588C>T); *NAT2* (с.191G>A, с.282C>T, с.341T>C, с.434A>C, с.481C>T, с.590G>A, с.803A>G, с.845A>C, с.857G>A).

Результаты

Выявлены ассоциации между: степенью снижения функции легких и генотипами по генам *CYP2C9* (с.1075A>C), *CYP2C9* (с.1075A>C), *CYP3A4* (с.-392C>T), *CYP2D6* (1846G>A), *NAT2* (с.282C>T, с.803A>G), *GSTT1*, *GSTM1*; риском колонизации респираторного тракта высоко-патогенной микрофлорой — *CYP2D6* (1846G>A), *GCLC* (с.-129C>T); частотой бронхо-легочных осложнений — *CYP3A4* (с.-392C>T), *CYP2D6* (1846G>A), *NAT2* (с.845A>C), *GCLC* (с.-129C>T); риском НПР на АБТ — *NAT2* (с.481C>T, с.803A>G); потребностью в противовоспалительной терапии (ГКС и азитромицин) — *CYP2C19* (с.681G>A), *CYP3A4* (с.-392C>T), *CYP2D6* (1846G>A), *NAT2* (с.857G>A), *GSTT1*, *GSTM1*, *GCLC* (с.-129C>T); частотой ПППН — *NAT2* (с.282C>T); поражением печени — *GSTM1*; МВЗСД — *CYP2C9* (с.430C>T, с.1075A>C), *GSTT1*.

Таким образом, выявлены значимые ассоциации между тяжестью течения МВ и полиморфными вариантами генов биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона.

Литература

1. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Капранов Н.И. (под редакцией). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.
2. López-Causapé C. Rojo-Molinero E., Macià M.D., Oliver A. The problems of antibiotic resistance in cystic fibrosis and solutions. Expert Rev Respir Med.2015; 9 (1):73–88.

References

1. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Kapranov N.I. (edited by). Registr bolnyh mukoviscidozom v Rossiyskoy Federacii [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation.] 2017.— M: Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2019, 68 pp. (In Russ.)
2. López-Causapé C. Rojo-Molinero E., Macià M.D., Oliver A. The problems of antibiotic resistance in cystic fibrosis and solutions. Expert Rev Respir Med.2015; 9 (1):73–88.