

Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к туберкулезу легких с учетом гендерных особенностей

М.А. Алыменко^{1,5}, Р.Ш. Валиев¹, Н.Р. Валиев¹, А.В. Полоников², В.М. Коломиец²,
И.Н. Трагира³, В.А. Рагулина², Г.С. Маль², Е.В. Попова⁴, Н.П. Балобанова⁵,
А.В. Батищев⁵

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

420012, г. Казань, ул. Муштары, 11

² Курский государственный медицинский университет Минздрава России

305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней Минздрава России

127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

⁴ Областная детская клиническая больница № 2

394068, г. Воронеж, ул. 45-й Стрелковой Дивизии, 64

⁵ Московский финансово-промышленный университет «Синергия»

125190, г. Москва, Ленинградский пр., 80б, корп. 4

Резюме

Цель исследования – изучить восприимчивость к туберкулезу легких у мужчин и женщин в зависимости от полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D). **Материал и методы.** В исследование включено 335 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет (212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и 123 человека с хроническим туберкулезом легких, получающих интенсивную фазу химиотерапии). Контрольную группу составили относительно здоровые лица, не имеющие хронических заболеваний. Генотипирование полиморфизмов *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) и протяженных делеций *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) выполняли с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Установлено, что генотип EE гена *GSTT1*, выявляемый у 89,1 % мужчин, статистически значимо ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких, в то время как генотип DD гена *GSTT1* (10,9 % случаев) – с пониженной. Аналогичная тенденция отмечается у женщин: наибольшая восприимчивость к туберкулезу легких характера для генотипа EE гена *GSTT1* (87,2 %), наименьшая – для генотипа DD (12,8 %). **Выводы.** Целесообразно внедрить в практику врача-фтизиатра генотипирование генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью разработки мероприятий по повышению эффективности профилактики и лечения больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, аллельный полиморфизм, генетическая предрасположенность, мультифакториальные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Алыменко М.А., e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Для цитирования: Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Полоников А.В., Коломиец В.М., Трагира И.Н., Рагулина В.А., Маль Г.С., Попова Е.В., Балобанова Н.П., Батищев А.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к туберкулезу легких с учетом гендерных особенностей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):204–210. doi: 10.18699/SSMJ20240120

Association of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis, taking into account gender features

M.A. Alymenko^{1,5}, R.Sh. Valiev¹, N.R. Valiev¹, A.V. Polonikov², V.M. Kolomiets², I.N. Tragira³, V.A. Ragulina², G.S. Mal², E.V. Popova⁴, N.P. Balobanova⁵, A.V. Batishchev⁵

¹ Kazan State Medical Academy –

Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Mushtari st., 11

² Kursk State Medical University of Minzdrav of Russia

305004, Kursk, Karla Marksa st., 3

³ National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of Minzdrav of Russia
127473, Moscow, Dostoevskogo st., 4, bldg. 2

⁴ Regional Children's Clinical Hospital № 2

394068, Voronezh, 45-y Strelkovoy Divizii st., 64

⁵ Moscow Financial and Industrial University «Synergy»

125190, Moscow, Leningradsky ave., 80b, bldg. 4

Abstract

Aim of the study was to investigate susceptibility to pulmonary tuberculosis in men and women depending on polymorphism 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). **Material and methods.** The study included 335 patients with pulmonary tuberculosis aged 18 to 65 years (212 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and 123 people with chronic pulmonary tuberculosis receiving intensive phase of chemotherapy). Statistical data processing was carried out on a personal computer using IBM SPSS Statistics 26 and MS Excel 2013 software packages. The control group consisted of relatively healthy individuals without chronic diseases. Genotyping of polymorphisms NAT2 (590G>A (rs1799930)), CYP2E1 (9896C>G (rs2070676)), ABCB1 (3435T>C (rs1045642)) and extended deletions GSTM1 (E/D), GSTT1 (E/D) was performed using real time PCR. **Results.** It has been established that the genotype EE of GSTT1 gene identified in 89.1 % men was statistically significantly associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis, while the genotype DD of the GSTT1 gene (10.9 % cases) was associated with reduced susceptibility. A similar trend is observed in women: the greatest susceptibility to pulmonary tuberculosis is characteristic for the genotype EE GSTT1 gene (87.2 %), the least (12.8 %) – for the DD genotype. **Conclusions.** It is advisable to introduce genotyping of genes of xenobiotic biotransformation enzymes into the practice of a phthysiologist in order to develop measures to improve the effectiveness of prevention and treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, xenobiotic biotransformation enzymes, allelic polymorphism, genetic predisposition, multifactorial diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Alymenko M.A., e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Citation: Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Valiev N.R., Polonikov A.V., Kolomiets V.M., Tragira I.N., Ragulina V.A., Mal G.S., Popova E.V., Balobanova N.P., Batishchev A.V. Association of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis, taking into account gender features. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):204–210. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240120

Введение

В настоящее время контроль за распространением туберкулеза все еще является одной из приоритетных задач мирового здравоохранения [1]. Развитие туберкулеза легких является сложным многокомпонентным процессом, включающим внешние (средовые) и внутренние (иммунные и генетические) факторы пациента и микробного

агента [2]. Туберкулез принято рассматривать как болезнь, на которую сильное влияние оказывают такие факторы, как размер доходов, образование, занятость, брачный статус. К факторам внешнего воздействия, которые вызывают фенотипические проявления, относятся курение, употребление алкоголя и высокое число социальных контактов, что характерно для мужчин [3, 4]. Большинство эпидемиологических исследований показало,

что мужской пол является фактором риска развития инфекционных заболеваний. Следовательно, женщины демонстрируют более высокую способность распознавать патогенные микроорганизмы, задействовать больше врожденных иммунных клеток и запускать более сильные адаптивные иммунные реакции, чем мужчины [5–8].

Ферменты биотрансформации ксенобактериальных (ФБК) представляют собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию экзо- и эндогенных факторов. Предполагается, что генетически детерминированные различия в скорости деградации различных субстратов ФБК могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний, в том числе к туберкулезу легких [9, 10]. Функционирование данной системы осуществляется за счет взаимодействия более чем 200 различных ферментов. Особую актуальность приобретает исследование системы генов ФБК, поскольку кодируемые ими энзимы осуществляют метаболизм многочисленных эндогенных веществ, в частности медиаторов воспаления [11].

С развитием молекулярно-генетических технологий началась эра ассоциативных исследований, заключающаяся в поиске зависимости между полиморфными вариантами различных генов-кандидатов и исследуемым фенотипом методом «случай – контроль». Этот подход позволил обнаружить ассоциации развития туберкулеза с множеством генов, однако результаты во многом противоречивы [12]. Установлено, что генотип *del/del* (D/D) гена *GSTM1* связан с наибольшей восприимчивостью к заболеванию туберкулезом легких, тогда как носительство генотипа *del/del* (D/D) гена *GSTT1* – с пониженной восприимчивостью к данному заболеванию [13].

Все вышеизложенное определяет актуальность изучения роли полиморфных вариантов генов системы ФБК в механизмах формирования и развития туберкулеза легких, оценки гендерного риска восприимчивости к данному заболеванию. Цель исследования – изучить восприимчивость к туберкулезу легких у мужчин и женщин в зависимости от полиморфизма генов ФБК: *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D).

Материал и методы

В исследование включено 335 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет (212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и 123 человека с хроническим туберкулезом легких, проходящих стационарный курс ин-

тенсивной фазы химиотерапии), в том числе 257 (76,7 %) мужчин и 78 (23,3 %) женщин. Средний возраст больных составил 46,4 года. В контрольную группу вошли относительно здоровые лица, не имеющие хронических заболеваний. Критериями исключения из исследования служило наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания). В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких, который установлен в 40,3 % наблюдений. На втором месте диагностировался диссеминированный туберкулез (35,2 %), в 19,7 % случаев определяли фиброзно-кавернозный, в 4,8 % – очаговый туберкулез легких.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 04/05 от 27.05.2021).

В рамках настоящего исследования проанализированы полиморфные варианты генов ФБК (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D)), которые могли повлиять на восприимчивость к туберкулезу легких. Использовалась гомогенная по этническому составу выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области. Для формирования контрольной группы включены данные генотипирования интересующих полиморфизмов у относительно здоровых добровольцев в рамках ранее проведенных исследований. Генотипирование пациентов туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 (DiaSorin, США) из цельной крови (на станции NorDiag Arrow, Promega, США). Далее проводили постановку ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) и протяженных делеций *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования

ния осуществляли путем случайного «слепого» отбора 335 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов (по одной ПЦР-плашке для каждого полиморфизма). Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100%-ю воспроизводимость результатов.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации аллелей и генотипов изученных ДНК-маркеров с предрасположенностью к туберкулезу легких оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия 2 (df = 1) и отношения шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (95 % ДИ).

Результаты

Для полиморфизмов *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) представлены данные по ассоциациям генотипов в рамках тестирования кодоминантной генетической модели. Установлено, что у мужчин с туберкулезом легких чаще встречается носительство генотипа DD гена *GSTM1*, чем генотипа EE, генотипа EE гена *GSTT1* относительно генотипа DD, генотипа TC гена *ABCB1* относительно генотипа CC (табл. 1). По частоте встречаемости генотипов других генов ФБК (*NAT2*, *CYP2E1*) различий не

обнаружено. В других генетических моделях статистически значимых ассоциаций отдельных полиморфизмов не выявлено.

У женщин с туберкулезом легких генотип EE гена *GSTT1* встречался чаще, чем генотип DD, генотип CC гена *CYP2E1* – чаще, чем генотип CG, генотип TC гена *ABCB1* – чаще, чем генотип TT (табл. 2). При тестировании других генетических моделей (модель доминирования) выявлено, что отдельные полиморфизмы генов ФБК статистически значимо чаще встречаются у женщин с туберкулезом легких, в частности генотип «TC+CC» полиморфизма гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) в 78,2 % случаев ассоциирован с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких (ОШ = 1,89, 95 % ДИ 1,01–3,5, $p = 0,04$), в то время как генотип TT – с наименьшей (21,8 %, ОШ = 1,89, 95 % ДИ 1,01–3,5, $p = 0,04$).

Для интерпретации выявленных генотипических взаимосвязей было выполнено функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов, ассоциированных с предрасположенностью к туберкулезу с использованием биоинформатических ресурсов портала eQTGen consortium (<https://www.eqtgen.org/cis-eqtls.html>). Согласно данным портала eQTGen consortium, аллель rs2070676G ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии гена *CYP2E1* ($Z = 8,0485$, $FDR < 0,0001$), тогда как аллель rs1045642C ассоциирован с пониженной экспрессией гена *MDR1* ($Z = -5,1242$, $FDR = 0,001$).

Таблица 1. Частота встречаемости генотипов ФБК у мужчин, больных туберкулезом легких

Table 1. The frequency of occurrence of the genotypes of the xenobiotic biotransformation enzymes in men with pulmonary tuberculosis

Ген	Генотип	Частота генотипа				<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)
		Больные туберкулезом (n = 257)		Контрольная группа (n = 573)			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
<i>GSTM1</i> (E/D)	EE	114	44,4	302	52,7	0,04	1,0
	DD	143	55,6	271	47,3		1,37 (1,2–1,84)
<i>GSTT1</i> (E/D)	EE	229	89,1	475	82,9	0,02	1,0
	DD	28	10,9	98	17,1		0,6 (0,38–0,94)
<i>NAT2</i> (590G>A (rs1799930))	GG	123	47,9	279	48,5	0,7	1,0
	GA	117	45,5	232	42,1		1,06 (0,79–1,42)
	AA	17	6,6	62	9,4		1,24 (0,92–1,67)
<i>CYP2E1</i> (9896C>G (rs2070676))	CC	236	91,8	536	93,5	0,51	1,0
	CG	21	8,2	37	6,5		1,2 (0,69–2,09)
	GG	–	–	–	–		1,2 (0,69–2,09)
<i>ABCB1</i> (3435T>C (rs1045642))	TT	63	24,5	190	33,2	0,02	1,0
	TC	132	51,4	255	44,5		1,5 (1,07–2,09)
	CC	62	24,1	128	22,3		1,24 (0,93–1,67)

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов ФБК у женщин, больных туберкулезом легких
Table 2. Frequency of occurrence of genotypes of xenobiotic biotransformation enzymes in women with pulmonary tuberculosis

Ген	Генотип	Частота генотипа				p	ОШ (95 % ДИ)
		Больные туберкулезом (n = 78)		Контрольная группа (n = 180)			
		n	%	n	%		
GSTM1 (E/D)	EE	33	42,3	89	49,4	0,29	1,0
	DD	45	57,7	91	50,6		1,33 (0,78–2,28)
GSTT1 (E/D)	EE	68	87,2	104	57,8	<0,0001	1,0
	DD	10	12,8	76	42,2		0,2 (0,1–0,42)
NAT2 (590G>A (rs1799930))	GG	35	44,9	80	44,4	0,95	1,0
	GA	37	47,4	90	50,0		0,98 (0,53–1,54)
	AA	6	7,7	10	5,6		0,9 (0,53–1,54)
CYP2E1 (9896C>G (rs2070676))	CC	73	93,6	115	64,3	<0,0001	1,0
	CG	5	6,4	65	35,7		0,12 (0,05–0,32)
	GG	–	–	–	–		–
ABCBI (3435T>C (rs1045642))	TT	17	17,3	62	34,4	0,04	1,0
	TC	39	50,0	81	45,0		1,89 (1,01–3,5)
	CC	22	32,7	37	20,6		1,22 (0,72–2,08)

Обсуждение

Общеизвестно, что туберкулез является мультифакториальным заболеванием. Восприимчивость к туберкулезу легких обуславливают такие средовые факторы, как курение, потребление алкоголя и социальные контакты [4]. Частота выявляемости этих факторов риска гораздо выше у мужчин, чем у женщин, что обуславливает большую вероятность у них заболеваемости туберкулезом легких. В формировании восприимчивости к туберкулезу легких большая роль отводится генетическим факторам [2]. Так, количество новых генов-кандидатов восприимчивости к туберкулезу легких постоянно увеличивается.

Выявленные нами ассоциации полиморфных вариантов генов ФБК с риском развития туберкулеза легких демонстрируют причастность системы детоксикации ксенобиотиков к детерминации восприимчивости к болезни. По всей видимости, нарушение обезвреживания (ферменты GSTT1 и CYP2E1) и выведения (мембранный транспортер ABCBI) токсичных ксенобиотиков из клеток, особенно формирующихся при экспозиции организма табачным дымом и при злоупотреблении алкоголем, создают условия для увеличения цитотоксичности иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании резистентности к микобактерии туберкулеза. Таким образом, генетически детерминированные различия в скорости деградации различных экзогенных и эндогенных веществ с учетом гендерных различий могут лежать в основе разной восприимчивости к тубер-

кулезу легких, что имеет клиническое значение при разработке программ по профилактике, раннему выявлению и лечению данного заболевания.

Выводы

1. Генотип DD гена *GSTT1* ассоциирован с пониженной восприимчивостью к туберкулезу легких у мужчин (10,9 %; ОШ = 0,6, 95 % ДИ 0,38–0,94, $p = 0,02$) и женщин (12,8 %; ОШ = 0,2, 95 % ДИ 0,1–0,42, $p < 0,0001$).

2. Генотип EE гена *GSTT1* ассоциирован с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких как у мужчин (89,1 %; ОШ = 0,6, 95 % ДИ 0,38–0,94, $p = 0,02$), так и у женщин (87,2 %; ОШ = 0,2, 95 % ДИ 0,10–0,42, $p < 0,0001$).

3. Полученные результаты свидетельствуют, что наличие определенных генотипов ФБК оказывает значительное влияние на восприимчивость к возникновению туберкулеза легких у лиц мужского и женского пола.

4. Результаты проведенного исследования могут быть внедрены в практическое здравоохранение с целью разработки программ по профилактике, раннему выявлению и лечению туберкулеза легких.

Список литературы

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч. 1. Заболеваемость и

распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(6):9–21. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

2. Заклязьминская Е.В. Генетические детерминанты инфекционных заболеваний. *Клин. и эксперим. хирургия*. 2016;(2):18–24.

3. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: role of socio-economic and cultural factors. *Tuber. Lung Dis.* 1996;77(5):391–400. doi: 10.1016/S0962-8479(96)90110-0

4. Holmes C.B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998;2(2):96–104.

5. Являнская О.С., Рыжова А.С. Половой диморфизм и гендер при инфекционных заболеваниях. Обзор литературы. *Научный электронный журнал Меридиан*. 2022;(3):1–5.

6. Schröder J., Kahlke V., Staubach K.H., Zabel P., Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch. Surg.* 1998;133(11):1200–1205. doi: 10.1001/archsurg.133.11.1200

7. Torcia M.G., Nencioni L., Clemente A.M., Civitelli L., Celestino I., Limongi D., Fadigati G., Perissi E., Cozzolino F., Garaci E., Palamara A.T. Sex differences in the response to viral infections: TLR8 and TLR9 ligand stimulation induce higher IL10 production in males. *PloS One*. 2012;7(6):e39853. doi: 10.1371/journal.pone.0039853

8. Yamamoto Y., Saito H., Setogawa T., Tomioka H. Sex differences in host resistance to mycobacterium marinum infection in mice. *Infect. Immun.* 1991;59(11):4089–4096. doi: 10.1128/iai.59.11.4089-4096.1991

9. Вавилин И.А., Макарова С.И., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой. *Генетика*. 2002;38(4):539–545.

10. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Гавалов С.М., Рябова О.А., Часовникова О.Б., Гуткина Н.И. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа. *Вестн. РАМН*. 2000;(12):36–41.

11. Корецкая Н.М., Наркевич А.А., Наркевич А.Н. Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2014;(1):77–80. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-77-80

12. Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Ан А.Р., Пузырев В.П. Поиск генов подверженности туберкулезу с использованием результатов полногеномного исследования болезни Крона. *Бюл. сиб. мед.* 2013;12(3):61–68.

13. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Полоников А.В., Голубева Т.Н., Василевская А.П., Мирош-

ник Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):17–24. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22

References

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. P.1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):9–21. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

2. Zaklyazminskaya E.V. Genetic determinants of the infection diseases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika Borisa Vasil'yevicha Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2016;(2):18–24. [In Russian].

3. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: role of socio-economic and cultural factors. *Tuber. Lung Dis.* 1996;77(5):391–400. doi: 10.1016/S0962-8479(96)90110-0

4. Holmes C.B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998;2(2):96–104.

5. Yavlyanskaya O.S., Ryzhova A.S. Sexual dimorphism and a gender in infectious diseases. Overview of literature. *Nauchnyy elektronnyy zhurnal Meridian = Scientific electronic journal Meridian*. 2022;(3):1–5. [In Russian].

6. Schröder J., Kahlke V., Staubach K.H., Zabel P., Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch. Surg.* 1998;133(11):1200–1205. doi: 10.1001/archsurg.133.11.1200

7. Torcia M.G., Nencioni L., Clemente A.M., Civitelli L., Celestino I., Limongi D., Fadigati G., Perissi E., Cozzolino F., Garaci E., Palamara A.T. Sex differences in the response to viral infections: TLR8 and TLR9 ligand stimulation induce higher IL10 production in males. *PloS One*. 2012;7(6):e39853. doi: 10.1371/journal.pone.0039853

8. Yamamoto Y., Saito H., Setogawa T., Tomioka H. Sex differences in host resistance to mycobacterium marinum infection in mice. *Infect. Immun.* 1991;59(11):4089–4096. doi: 10.1128/iai.59.11.4089-4096.1991

9. Vavilin I.A., Makarova S.I., Lyakhovich V.V., Gavalov S.M. Polymorphic genes of xenobiotic-metabolizing enzymes associated with predisposition to bronchial asthma in hereditarily burdened and nonburdened children. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2002;38(4):539–545. [In Russian].

10. Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Makarova S.I., Gavalov S.M., Ryabova O.A., Chasovnikova O.B.,

Gutkina N.I. A role of enzymes of biotransformation of xenobiotics in predisposition to bronchial asthma and forming of features of its clinical phenotype. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;12:36–41. [In Russian].

11. Koretskaya N.M., Narkevich A.A., Narkevich A.N. Gender features of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2014;(1):77–80. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-77-80

12. Rudko A.A., Freydin M.B., Bragina E.Yu., An A.R., Puzyryov V.P. Search of tuberculosis sus-

ceptibility genes using the results of genome-wide association study of Crohn's disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(3):61–68. [In Russian].

13. Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Polonikov A.V., Golubeva T.N., Vasilevskaya A.P., Miroshnik E.V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):17–24. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22

Сведения об авторах:

Алыменко Максим Алексеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7341-3648, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Валиев Равиль Шамилович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8353-8655, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Валиев Наиль Равилевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6702-6243, e-mail: nailvaliev@yandex.ru

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6280-247X, e-mail: polonikov@rambler.ru

Коломиец Владислав Михайлович, д.м.н., проф., e-mail: vladcom@mail.ru

Трагира Ирина Николаевна, ORCID: 0000-0001-6370-779X, e-mail: habicheva72@mail.ru

Рагулина Вера Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9461-9255, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Маль Галина Сергеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2723-781X, e-mail: mgalina.2013@mail.ru

Попова Елизавета Владимировна, ORCID: 0009-0002-3342-7329, e-mail: elizabethvromanov@gmail.com

Балобанова Наталья Петровна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1946-1379, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru

Батищев Александр Витальевич, к.э.н., ORCID: 0000-0003-4872-0608, e-mail: bat-a-v@yandex.ru

Information about the authors:

Maksim A. Alymenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7341-3648, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Ravil Sh.Valiev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8353-8655, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Nail R. Valiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6702-6243, e-mail: nailvaliev@yandex.ru

Alexey V. Polonikov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6280-247X, e-mail: polonikov@rambler.ru

Vladislav M. Kolomiets, doctor of medical sciences, professor, e-mail: vladcom@mail.ru

Irina N. Tragira, ORCID: 0000-0001-6370-779X, e-mail: habicheva72@mail.ru

Vera A. Ragulina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9461-9255, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Galina S. Mal, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2723-781X, e-mail: mgalina.2013@mail.ru

Elizaveta V. Popova, ORCID: 0009-0002-3342-7329, e-mail: elizabethvromanov@gmail.com

Natalia P. Balobanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1946-1379, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru

Alexandr V. Batishchev, candidate of economics sciences, ORCID: 0000-0003-4872-0608, e-mail: bat-a-v@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.05.2023

После доработки 29.10.2023

Принята к публикации 26.12.2023

Received 14.05.2023

Revision received 29.10.2023

Accepted 26.12.2023