

Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б. Н. Ельцина

Ошский государственный университет

Диссертационный совет Д 14.20.608

На правах рукописи
УДК 615.036.6

Ахметова Аида Алдановна

**ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D
В ПОПУЛЯЦИИ КАЗАХСТАНА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2022

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Научный руководитель: **Кукес Владимир Григорьевич**
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней федеральной государственной автономной образовательной организации высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Официальные оппоненты: **Зиганшина Лилия Евгеньевна**
доктор медицинских наук, профессор,
директор Кокрейн Россия, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанского государственного медицинского университета

Мусаева Дильфуза Махмудовна
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института им. Абу Али ибн Сино

Ведущая организация: НАО «Медицинский университет Семей», кафедра фармакологии (071400, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103).

Защита диссертации состоится 11 марта 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.20.608 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызско-Российском Славянском университете им. Б. Н. Ельцина и Ошском государственном университете по адресу: 720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44, в конференц-зале, идентификатор доступа к защите диссертации в режиме онлайн <https://vc1.vak.kg/b/142-slq-yyq-dbn>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина, (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44) и Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте <http://vak.kg>.

Автореферат разослан « » февраля 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Т. С. Сабилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Туберкулез остается серьезной проблемой общественного здравоохранения и одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 9-10 миллионов новых случаев заражения туберкулезом легких. Рост заболеваемости, в первую очередь, вызван ухудшением социально-экономического уровня жизни значительной части населения, качества медицинского обслуживания, а также миграцией населения, появлением лиц без определенного места жительства [World Health Organization, 2020].

Витамин D играет не малую роль в борьбе с инфекцией и может быть эффективным средством против туберкулеза. Имеется много исследований, прежде всего, зарубежных авторов, в которых доказывается неблагоприятное воздействие на организм недостаточности витамина D, когда кроме классической его функции - как регулятора фосфорнокальциевого обмена активно исследуются внекостные проявления дефицита витамина D [Wu H., 2018; Junaid K., 2019; Ganmaa D., 2020].

За последние годы были открыты и собраны убедительные сведения о его роли во многих других биологических процессах, в том числе и в регуляции функций иммунной системы. Рассматриваются перспективы использования препаратов витамина D для профилактики инфекций дыхательных путей (грипп, пневмония, ТБ), хронического бронхита, подавления избыточного воспаления при инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) и вирусом гриппа А (H1N1). В настоящее время активно изучается витамин D и его роль в различных патологических процессах. Витамин D регулирует уровни противовоспалительных цитокинов в ответ на бактериальную инфекцию, кальцитриол снижает активность приобретенного иммунитета и усиливает активность врожденного. Именно поэтому растет интерес к количественной оценке и пониманию механизмов обмена витамина D в организме человека. Распространенность полиморфизма гена рецепторов витамина D (*VDR*) имеет расово-этнические различия. В одной популяции преобладают одни аллельные варианты, в другой популяции – другие. *VDR* привлек наше внимание в качестве гена - кандидата в связи с тем, что описан ряд полиморфизмов данного гена, влияющих на опосредованные рецептором эффекты витамина D₃ [Huang S. J., 2016; Jaimni V., 2021].

Поскольку в изучение полиморфизма гена рецептора витамина D до сих пор не проводилось, актуальным является изучение полиморфизма гена к рецептору витамина D в популяции коренного населения Казахстана. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями. Диссертационная работа является инициативной.

Цель исследования. Поиск ассоциации полиморфизма гена *VDR* в Республике Казахстан и оценка влияния генетических факторов на прогрессию тяжести течения патогенного воздействия туберкулезной инфекции, а также проверка эффективности добавления витамина D в курс лечения пациентов с туберкулезом легких по отношению улучшения клинического результата.

Задачи исследования:

1. Определить частоту полиморфизма гена рецептора витамина D в популяции коренных жителей Республики Казахстан.
2. Проанализировать распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена рецептора витамина D.
3. Оценить влияние вариабельности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена рецептора витамина D на прогрессию тяжести течения патогенного воздействия туберкулезной инфекции у коренных жителей Республики Казахстан.
4. Провести рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния включения витамина D в схему лечения пациентов с туберкулезом легких среди коренных жителей Республики Казахстан.

Научная новизна полученных результатов. Впервые по результатам генетического тестирования изучено распределение генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*, кодирующего рецептора витамина D, в популяции коренных жителей Республики Казахстан. Была выявлена связь между генотипами *ApaI* и уровнем заболеваемости туберкулезом. Был установлено, что присутствие аллеля *ApaI* (rs7975232) (A) в гене *VDR* значительно снижает риск развития туберкулеза.

Результаты генетического анализа выявили достоверные отличия между казахской и русской популяциями по частоте генотипов *FokI* ($\chi^2=34,7$; $P<0,001$) и *BsmI* ($\chi^2=11,32$; $P<0,004$) полиморфизма гена *VDR* среди больных туберкулезом легких.

Индивиды, обладающие генотипами C/C *FokI* (rs10735810) и C/C *ApaI* (rs7975232) статистически значимо чаще встречались в группе больных туберкулезом с объемом поражения легочной ткани более доли, что позволяет говорить о вкладе C аллеля полиморфизмов *FokI* (rs10735810) и *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* в увеличение зоны поражения при заболевании туберкулезом легких.

Впервые в Республике Казахстан установлено, что включение витамина D в стандартную схему медикаментозной терапии не оказывали существенного влияния на результат лечения туберкулеза. Полученные в проведенном

РКИ данные обосновывают необходимость проведения дальнейших испытаний, исследующих прием более высоких, возможно, ежедневных доз витамина D с целью оценки его эффективности как агента для улучшения иммунного статуса для профилактики латентной туберкулезной инфекции.

Практическая значимость полученных результатов. Результаты генетического тестирования позволили изучить распределение генотипов полиморфных маркеров гена *VDR*, кодирующего рецепторы витамина D, в популяции коренных жителей Республики Казахстан. Результаты работы вносят вклад в общее представление о генетических основах предрасположенности к туберкулезу. Впервые получены статистические оценки частот аллелей и генотипов исследуемых ДНК- локусов у больных туберкулезом легких.

Проведенное исследование позволило оценить генетические факторы, полиморфизмов гена рецептора витамина D, как фактора снижения активности естественного иммунитета к туберкулезной инфекции и степени патологической активности *M.tuberculosis* в организме человека и непосредственное влияние использования витамина D в терапевтических целях при лечении туберкулеза среди популяции Республики Казахстан.

Дальнейшие исследования в этом направлении дадут возможность установить причинные связи между движущими факторами риска, определяющими заболеваемость туберкулеза в различных географических районах внутри страны и обосновать эффективные стратегии борьбы с туберкулезом. Внедрение подходов, основанных на персонализированной медицине, в систему текущего эпидемиологического надзора позволит определить рациональные пути и меры борьбы с эпидемией и повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Научные результаты внедрены на кафедре клинической фармакологии Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова (акт внедрения от 11 ноября 2020 года).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Существует ассоциативная зависимость между определенным генотипом полиморфного маркера *FokI* гена *VDR*, кодирующего рецепторы витамина D, у пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц в популяции коренных жителей Республики Казахстан.

2. Более массивные и тяжелые туберкулезные поражения легких встречаются у реципиентов, обладающих генотипами *C/C FokI* (rs10735810) и *C/C ApaI* (rs7975232).

3. Включение витамина D в исследуемых дозах в схему лечения пациентов с ТБ легких среди коренных жителей Республики Казахстан не оказало существенного влияния на результат лечения туберкулеза, как у пациентов с исходным дефицитом холекальциферола, так и без него.

Личный вклад соискателя: участие в разработке плана, целей и задач исследования, выполнение основных этапов диссертационной работы: анализ и обобщение данных научной литературы по теме исследования, сбор и обработка фактического материала, анализ, обобщение, интерпретация данных собственных исследований, написание статей и окончательное оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии персонализированной медицины» (Москва, 14 апреля 2017 г.). Работа награждена дипломом за перспективный проект, направленный на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.

Основные положения диссертации отражены в 9 научных статьях, опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертации. Все публикации соответствуют теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы, отражающей результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 23 источника на русском языке, 223 источника на английском языке и приложения. Работа иллюстрирована 3 формулами, 39 таблицами и 19 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В первой главе «Обзор литературы» показано, что, несмотря на то, что иммунная система быстро реагирует на присутствие *M. tuberculosis* в организме, этот возбудитель имеет ряд механизмов, которые способствуют защите от макрофагов, а также размножению в них. Витамин D играет важную роль в иммунной реакции на *M. tuberculosis*, стимулируя как формирование фаголизосом, так и выработку антимикробного пептида LL-37, который оказывает непосредственное бактерицидное иммунорегуляторное действие. Имеющиеся литературные данные не позволяют сделать однозначные выводы о взаимосвязи между различными полиморфизмами *VDR* и восприимчивостью к туберкулезу (ТБ) и ответу на лечение. Тем не менее, эти данные представляют значительный интерес, поскольку они могли бы способствовать выявлению групп риска, а также разработке новых методов лечения. Необходимо проведение дополнительных исследований с достаточной статистической мощностью для выявления связи между полиморфизмами в гене *VDR* и восприимчивостью к ТБ. В этих исследованиях должна быть оценена распространенность некоторых генотипов

среди различных этнических групп, других генов, связанных с метаболизмом витамина D и влияние каждого из них на восприимчивость к заболеванию. Неоднозначность выводов, полученных в современных исследованиях, подчеркивает острую необходимость лучше оценить статус витамина D в этих популяциях.

Глава 2 «Материалы и методы исследования»

2.1. Формирование групп исследования. Общее количество генетически обследованных составляет 200 человек, средний возраст составил $36,7 \pm 13,2$ лет.

Объект исследования: в исследовании по генотипированию участвовали 200 добровольцев, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании - 24 пациента с ТБ.

Для проведения генетического исследования было сформировано две группы. В основную группу включили 106 пациентов, в анамнезе которых присутствует заболевание ТБ легких. *Критерии включения:* коренные жители, проживающие на территории Республики Казахстан, возраст – старше 18 лет и выше, пол – мужчины и женщины, заболевание – ТБ легких. В контрольную группу было включено 94 человека, это были здоровые люди, в анамнезе которых ТБ легких отсутствовал. *Критерии включения:* коренные жители, проживающие на территории Республики Казахстан, возраст – старше 18 лет и выше, пол – мужчины и женщины. *Критерии не включения:* лица, не являющиеся коренными жителями РК.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 24 пациента. Из них 14 принимали исследуемое лекарственное средство и 10 принимали плацебо. Критериями включения в исследование были либо диагностика ТБ с помощью исследования мокроты (микроскопия мазка, культуры не было), либо клинические критерии ВОЗ, возраст 18 лет и более, а также проживание на исследуемой территории Республика Казахстан.

Взятие биоматериала было проведено согласно нормам биоэтики с подписанием пациентами информированного согласия на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике Первого Московского государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова от 15.07.2015 года (прокол №07-15).

Предмет исследования: распределение генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*; влияние приема витамина D на эффективность комбинированной химиотерапии ПТП.

Холекальциферол – раствор для приема внутрь, масляный, 0,5 мг/мл. По 10 мл препарата во флаконе коричнево-оранжевого светозащитного стекла. 1 мл раствора (40 капель) содержит: Холекальциферол - 0,500 мг (соответствует 20 000 МЕ витамина D₃). Производитель: Merck KGaA, Дармштадт, Германия.

Плацебо (пустышка) – растительное масло без холекальциферола 10 мл во флаконе коричнево-оранжевого светозащитного стекла.

Холекальциферол и плацебо испытуемые принимали внутрь. Пациенты, включенные в исследование, получали 100 000 МЕ холекальциферола или плацебо сразу после включения в исследование, затем через 5 месяцев и через 8 месяцев после включения в исследование. Следовательно, пациенты, завершившие лечение, получили в общей сложности 300 000 МЕ холекальциферола или три дозы плацебо.

2.2. Методы исследования полиморфизмов гена VDR. Генетическое исследование проводили методами ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) с использованием рестриктаз *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, *Cdx2* и метод аллель-специфичной ПЦР (*Cdx2*). Забор крови проводился в «Национальном центре проблем туберкулеза» (Алматы, Республика Казахстан). На момент проведения исследования в медицинском учреждении проходили лечение пациенты из разных регионов Казахстана. После забора крови образцы тщательно перемешивались с реактивом во избежание образования сгустков крови. Образцы крови замораживались при температуре -200С, транспортировались из города Алматы (Казахстан) в город Москва (Россия) в специальном герметичном контейнере с хладоэлементами. Анализы клинического материала проводили в отделе Персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии научного Центра экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.3. Методы исследования: фармакогенетические, биохимические, клинические, иммунологические, микробиологические и статистические.

Конфиденциальность исследования. Имя и фамилия участников исследования были известны только врачу и медсестре-исследователю. При регистрации данных в медицинских документах использовались коды. Сведения, идентифицирующие личность, сохранялись в тайне и могли быть раскрыты только в пределах, установленных законодательством РК. Данные исследования были строго конфиденциальными. Для проверки исследования доступ к документам предоставлялся аудиторам, представителям этической комиссии и уполномоченных органов, при этом конфиденциальность данных и анонимность участников исследования не нарушалось. При публикации результатов исследования анонимность была сохранена.

2.4. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере на основе процессора Intel Pentium 4 с помощью компьютерного пакета статистических программ «INSTAT» и пакета прикладных программ Microsoft Office Word 2007 (Microsoft Excel 2007).

Статистическая обработка результатов проводилась также с использованием программы Graph Pad In Stat 3.10 (<https://www.graphpad.com>) и с использованием программы «Ген-эксперт».

Были проведены сравнение частот аллелей и генотипов с использованием критерия χ^2 и проверка соблюдения в выборках закона Харди-Вайнберга.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Представлен анализ результатов генетических исследований по изучению гена *VDR*, который расположен в 12-й хромосоме (сегмент q13–14) и образован 60 тыс. пар нуклеотидов. В нашем исследовании мы пытались установить, существует ли связь между полиморфизмами гена *VDR* и вероятностью возникновения ТБ, а также есть ли связь между риском возникновения ТБ и наличием определенных аллелей либо целых гаплотипов. Были проведены исследования по 5 полиморфизмам – *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*.

3.1. Распределение генотипов по полиморфизму гена *FokI* (rs10735810).

Аллель *C* встречается в основной группе с частотой 71,7%, в контрольной – 69,1%. Аллель *T* встречается в основной группе с частотой 28,3%, в контрольной – 30,9%. В основной группе (с туберкулезом) было 60 (56,6%), 32 (30,2%) и 14 (13,2%) генотипов, в контрольной группе (здоровые) 44 (46,8%), 36 (44,7%) и 8 (8,5%) генотипов для *C/C*, *C/T* и *T/T* соответственно. Анализ не выявил значимых различий распределения генотипов между этими двумя группами ($\chi^2_{\text{эмп}} = 4.747, p > 0,05$).

Несмотря на то, что есть разница в активности белка в зависимости от генотипа полиморфизма *FokI*, не было обнаружено влияния данного полиморфизма на вероятность заболевания туберкулезом. Возможно, повышение активности белка в связи с наличием генотипа *T* полиморфизма *FokI* является недостаточным для повышения резистентности организма к туберкулезу.

Анализ распределения частот генотипов *FokI* полиморфизма гена *VDR* между больными ТБ легких различной этнической принадлежности выявил достоверные отличия между казахами и русскими ($\chi^2=34,7$; $P<0,001$) и между русскими и башкирами ($\chi^2=15,97$; $P<0,0001$) (табл. 3.8). Частота аллеля *VDR C/T* у больных русской этнической принадлежности встречалась чаще (71,1%), чем у больных башкирской этнической принадлежности (35,3%, $P<0,01$).

Таблица 3.8 – Анализ сравнения частот генотипов *FokI* полиморфизма гена *VDR* между больными туберкулезом легких различной этнической принадлежности

№	Группы больных ТБ легких	χ^2 (P)		
		Русские	Татары	Башкиры
1.	Больные казахского происхождения	34,7 (0,001)	12,6 (0,002)	2,5 (0,28)
2.	Больные русского происхождения	-	4,39 (0,12)	15,97 (0,000)
3.	Больные татарского происхождения	-	-	5,80 (0,05)

3.2. Распределение генотипов по полиморфизму гена *BsmI* (rs1544410).

Аллель *A* встречается в основной группе с частотой 16%, в контрольной – 20,2%. Аллель *G* встречается в основной группе с частотой 84%, в контрольной – 79,8%. В основной группе (с туберкулезом) было 4 (3,8%), 26 (24,5%) и 76 (71,7%) генотипов, в контрольной группе (здоровые) 6 (6,4%), 26 (27,7%) и 62 (65,9%) генотипов для *A/A*, *G/A* и *G/G* соответственно. Анализ не выявил значимых различий распределения генотипов между этими двумя группами ($\chi^2_{\text{Эмп}} = 0.676$, $p > 0,05$).

Приведенные данные указывают на то, что генотип *G/G* отвечает за более высокую продукцию витамина D, что приводит к увеличению содержания кальция в костной ткани, что и объясняет снижение риска переломов и повышение МПК. Однако, в нашем исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по уровню заболеваемости туберкулезом в зависимости от наличия генотипа.

Анализ распределения частот генотипов *BsmI* полиморфизма гена *VDR* между больными ТБ различной этнической принадлежности выявил достоверные отличия между казахами и русскими ($\chi^2 = 11,32$; $P < 0,004$) и остальными этническими группами кроме африканцев (табл. 3.13).

Таблица 3.13 – Анализ гетерогенности популяций по частотам генотипов полиморфного локуса *BsmI* гена *VDR*

№	Группы больных ТБ легких	χ^2 (P)			
		Русские	Иранцы	Африканцы	Европейцы
1.	Казахи	14,13 (0,001)	65,98 (0,001)	2,97 (0,22)	88,7 (0,001)
2.	Русские	-	10,44 (0,006)	9,01 (0,01)	34,5 (0,001)
3.	Иранцы	-	-	78,1 (0,001)	15,7 (0,001)
4.	Африканцы (Гвинея, Гамбия)	-	-	-	96,3 (0,001)

3.3. Распределение генотипов по полиморфизму гена *ApaI* (rs7975232).

Аллель *A* встречается в основной группе с частотой 29,2%, в контрольной – 41,5%. Аллель *C* встречается в основной группе с частотой 70,8%, в контрольной – 58,5%. В основной группе (с туберкулезом) было 10 (9,4%), 42 (39,6%) и 54 (51%) генотипов, в контрольной группе (здоровые) 12 (12,8%), 54 (57,4%) и 28 (29,8%) генотипов для *A/A*, *C/A* и *C/C* соответственно. Данные, представленные в табл. 3.16 демонстрируют существенную ассоциацию между распространенностью аллеля *A* и большей устойчивостью к заболеванию туберкулезом. Следовательно, присутствие *ApaI* (rs7975232) аллеля (*A*) в гене *VDR* значительно снижает риск развития ТБ. Анализ выявил значимые различия распределения генотипов между этими двумя группами ($\chi^2_{\text{Эмп}} = 9.24$, $p = 0,01$).

Таблица 3.16 – Распределение генотипов по полиморфизму гена *ApaI* (rs7975232) у пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц

Генотип	Количество испытуемых (n = 200)		χ^2	P
	Основная группа (n = 106)	Контрольная группа (n = 94)		
A/A	10	12	9,24	0,01*
C/A	42	54		
C/C	54	28		
M \pm δ	35,33 \pm 22,74	31,33 \pm 21,20		

3.4. Распределение генотипов по полиморфизму гена *TaqI* (rs731236). Аллель *C* встречается в основной группе с частотой 13,2%, в контрольной – 18,1%. Аллель *T* встречается в основной группе с частотой 86,8%, в контрольной – 81,9%. В основной группе (с туберкулезом) было 2 (1,9%), 24 (22,6%) и 80 (75,5%) генотипов, в контрольной группе (здоровые) 6 (6,4%), 22 (23,4%) и 66 (70,2%) генотипов для *C/C*, *C/T* и *T/T* соответственно. Анализ не выявил значимых различий распределения генотипов между этими двумя группами ($\chi^2_{\text{Эмп}} = 0.417$, $p > 0,05$). В исследовании не было обнаружено связи между генотипом *TaqI* и уровнем заболеваемости ТБ. Также не обнаружено отличий в расположении частот генотипов анализируемого полиморфного локуса при сравнении больных различной этнической принадлежности друг с другом.

3.5. Распределение генотипов по полиморфизму гена *Cdx2* (rs11568820). Аллель *G* встречается в основной группе с частотой 80,2%, в контрольной – 78,7%. Аллель *A* встречается в основной группе с частотой 19,8%, в контрольной – 21,3%. В основной группе (с туберкулезом) было 72 (67,9%), 26 (24,5%) и 8 (7,6%) генотипов, в контрольной группе (здоровые) 62 (66%), 24 (25,5%) и 8 (8,5%) генотипов для *G/G*, *G/A* и *A/A* соответственно. Анализ не выявил значимых различий распределения генотипов между этими двумя группами ($\chi^2_{\text{Эмп}} = 0,107$, $p > 0,05$).

В исследовании не было обнаружено связи между генотипами полиморфизма *Cdx2* и резистентностью организма к туберкулезу, однако это может быть обусловлено тем, что для данного полиморфизма играет роль уровень кальция в организме и необходимо проводить дальнейшее

исследование влияния генотипов полиморфизма *Cdx2* на резистентность к туберкулезу в зависимости от уровня кальция в организме.

В исследовании не было обнаружено связи между генотипами *TaqI* и уровнем заболеваемости туберкулезом, но при этом была выявлена связь между генотипами *ApaI* и уровнем заболеваемости туберкулезом. Был установлено, что присутствие *ApaI* (rs7975232) аллеля (A) в гене *VDR* значительно снижает риск развития туберкулеза. Вероятное объяснение этого может быть связано с тем, что полиморфизмы *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* локализованы в 3'-регуляторной области гена *VDR*, что дает возможность выделять их в один гаплотип. Участок 3'UTR гена *VDR* вовлечен в регуляцию экспрессии, в первую очередь, за счет регуляции стабильности мРНК. Следовательно, влияние на устойчивость к туберкулезу могут оказывать не отдельные полиморфизмы, а гаплотипы, включающие все три полиморфизма. Так, представляется интересным анализ таких гаплотипов, как *GAT* и *ACC* и сравнение уровня заболеваемости в группах с различными гаплотипами, выделенными из описанных трех полиморфизмов.

Результаты генетического анализа выявили достоверные отличия между казахской и русской популяциями по частоте генотипов *FokI* ($\chi^2=34,7$; $P<0,001$) и *BsmI* ($\chi^2=11,32$; $P<0,004$) полиморфизма гена *VDR* среди больных ТБ легких. Это может быть связано с существованием определенных межпопуляционных различий аллельных частот изучаемых генов, поскольку каждый этнос имеет длительную историю становления и развития.

Можно предположить, что аллельные варианты проанализированных генотипов могут оказывать влияние на структуру рецептора витамина D, который в свою очередь обладает способностью активировать макрофаги и угнетать рост микобактерии туберкулеза.

Далее был проведен поиск ассоциаций различных полиморфизмов с объемом поражения легкого при туберкулезе. Исследуемая выборка пациентов со вторичным туберкулезом легких была разделена на две группы в зависимости от объема поражения. Первую группу составили больные с ограниченным по протяженности туберкулезным процессом (не более одной доли). Вторую группу составили больные с распространенной формой заболевания (объем поражения – больше доли). Как видно из табл. 3.30., в группе больных туберкулезом с объемом поражения легочной ткани более доли статистически значимо чаще, чем в выборке пациентов с туберкулезом с поражением легкого менее доли, регистрировали индивидов, обладающих генотипами *C/C FokI* (rs10735810) и *C/C ApaI* (rs7975232).

Таблица 3.30 – Частота аллелей в группах больных туберкулезом с разным объемом поражения легочной ткани и сравнение между ними

Полиморфизм	Генотип	Количество испытуемых (n = 106)		χ^2	P
		Одна доля и менее доли (n = 68)	Две и более долей (n = 38)		
<i>FokI</i> (rs10735810)	<i>C/C</i>	0,5294	0,6316	8,358	p<0,05
	<i>C/T</i>	0,2941	0,3158		
	<i>T/T</i>	0,1765	0,0526		
<i>BsmI</i> (rs1544410)	<i>A/A</i>	0,0588	0,0000	1,322	p>0,05
	<i>G/A</i>	0,2647	0,2105		
	<i>G/G</i>	0,6765	0,7895		
<i>ApaI</i> (rs7975232)	<i>A/A</i>	0,1471	0,0000	8,458	p<0,05
	<i>C/A</i>	0,4118	0,3684		
	<i>C/C</i>	0,4412	0,6316		
<i>TaqI</i> (rs731236)	<i>C/C</i>	0,0294	0,0000	3,29	p>0,05
	<i>C/T</i>	0,2647	0,1579		
	<i>T/T</i>	0,7059	0,8421		
<i>Cdx-2</i> (rs11568820)	<i>G/G</i>	0,6471	0,7368	2,256	p>0,05
	<i>G/A</i>	0,2647	0,2105		
	<i>A/A</i>	0,0882	0,0526		

Таким образом, можно говорить о вкладе *C* аллеля полиморфизмов *FokI* (rs10735810) и *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* в увеличение зоны поражения при заболевании туберкулезом легких. Хотя полиморфизм *FokI* (rs10735810) гена *VDR* не проявил связь с туберкулезом, его "мутантный" аллель негативно влиял на течение возникшего заболевания, обуславливая распад ткани легкого и увеличивая объем поражения.

3.6. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования пациентов с ТБ легких на месте демографического наблюдения в Республике Казахстан. Для участия в КИ были отобраны 24 пациента: 14 пациентов вошли в 1 группу и сразу после включения в КИ получили первую дозу изучаемого ЛП - 100 000 МЕ

холекальциферола, во вторую группу вошли 10 пациентов, которые сразу после включения в исследование получили плацебо.

Исходные характеристики, включая средний возраст, ИМТ, тип ТБ легких, исходные показатели CD4⁺ Т-лимфоцитов (CD4), исходные концентрации витамина D, показатели тяжести ТБ у пациентов, получавших витамин D, и пациентов, получавших плацебо, существенных отличий не имели. Базовые характеристики для выбывания анализировались отдельно и существенно не отличались от показателей с полным наблюдением.

Неблагоприятные события. Мониторинг безопасности проводимых вмешательств осуществлялся на протяжении всего исследования. Учитывались симптомы, о которых спрашивали в рамках сбора первичного анамнеза, поскольку сведения о побочных эффектах (ПЭ) чаще всего сообщались пациентами при включении в исследование, в это время 6 пациентов из 24 сообщили об одном из симптомов до получения исследуемого препарата. Это означает, что данные ПЭ были связаны с приемом ПТП.

При мониторинге безопасности включения витамина D в схему комбинированной терапии ТБ, особое внимание уделяли ПЭ, связанным с возможной гиперкальциемией: тошнота, рвота, чрезмерная жажда, анорексия, симптомы камней в почках и смутность сознания. Через 2 месяца только 2 пациента сообщили о ПЭ - чрезмерной жажде: 1 из 14 (7,1%) сообщили о ПЭ в группе витамина D и 1 из 10 (1%) в группе плацебо ($P = 0,31$).

Мы измеряли концентрацию кальция в сыворотке крови у 12 пациентов через 2 месяца, и у 12 пациентов - через 8 месяцев лечения. Если после первого промежуточного анализа концентрации кальция в контрольных образцах, взятых через 2 месяца, гиперкальциемия не выявлялась, пациенты 1 группы получали очередные дозы витамина D через 5 и 8 месяцев.

Через 2 месяца лечения, уровень кальция сыворотки крови, скорректированного на альбумин, у первых 12 пациентов был 2,05 ммоль / л (95% доверительный интервал [ДИ], 1,98-2,12) для группы, получавшей витамин D, и 2,09 (95% ДИ, 2,01-2,17) для группы плацебо.

У одного пациента из 1 группы был превышен контрольный диапазон значений кальция сыворотки крови, обработанной альбумином (2,93 ммоль / л) и у двоих пациентов во 2 группе (плацебо) значения кальция сыворотки, обработанной альбумином, составляли 2,92-3,02 ммоль / л.

Через 8 месяцев средние значения кальция в сыворотке крови, обработанной альбумином, были несколько выше (2,17 против 2,19 ммоль / л), но случаев признаков гиперкальциемии обнаружено не было.

Первичный результат. Изменения в баллах ТБ шкалы и времени заболевания до клинического улучшения (снижение класса степени тяжести) были одинаковыми в обеих группах.

Образцы мокроты получали каждую вторую неделю от всех пациентов, но показатели конверсии мокроты не отличались в обеих группах среди 16 пациентов с положительным мазком.

Были проанализированы также показатели массы тела пациентов и изменения количества CD4. Средний показатель набора веса тела на 8-ом месяце лечения составил 5,9 кг или 11,1% в группе, получавшей витамин D, и 5,7 кг или 11,8% в группе плацебо ($P = 0,9$). У 8 из 14 пациентов (57%), получавших витамин D, прибавка в весе составила более 10%. В группе плацебо 50% пациентов (5 из 10) получали прибавку массы тела более 10% ($P = 0,48$).

Средний показатель CD4 на 8 месяце наблюдения был выше, чем при включении в исследование, но не имел существенных отличий в двух группах лечения. В группе пациентов, получавших витамин D, 9 пациентов имели среднее количество CD4 592 клеток / мл (95% ДИ, 513-671), а в группе плацебо 9 пациентов имели среднее количество CD4 635 клеток / мл (95% ДИ, 556-714).

Парные показатели CD4 в обеих группах на 8 месяце наблюдения, были доступны у 13 пациентов. Среди 7 пациентов, получавших витамин D, наблюдалось среднее увеличение количества CD4 на 50 клеток / мл (95% ДИ, 257-158), а в группе плацебо - среднее падение на 6 клеток / мл (95% ДИ, 2109 до 95).

В течение 12-месячного периода наблюдения было зарегистрировано 2 летальных исхода от всех причин, 1 из 14 (7,1%) в группе витамина D и 1 из 10 (10%) в группе плацебо.

Стратифицированный анализ: недостаточность витамина D.

Поскольку фармакологические эффекты назначения витамина D могут наблюдаться только у пациентов с его недостаточностью, мы оценивали результаты включения в схему комплексной терапии пациентов витамина D в этих двух группах отдельно в аналитическом, а не предварительном анализе.

Установлено, что в начале лечения средние показатели по ТБ шкале у пациентов различались в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови, хотя и незначительно. Так, у 18 пациентов с ТБ легких с нормальным уровнем витамина D средний показатель по Шкале ТБ легких составил 6,5 (95% ДИ, 6,2-6,8) по сравнению с 5 пациентами с ТБ легких с VDI (дефицитом витамина D), имеющих средний балл по Шкале ТБ легких 6,8 (95% ДИ, 6,5-7,1), а у 2 пациентов с ТБ легких с VDI - 7,1 (95% ДИ, 6,3-7,9).

Показатели Шкалы ТБ легких в конце лечения уже имели значительные различия в зависимости от уровня витамина D у пациентов в начале лечения. Так, у 11 пациентов из 17 больных с легочным ТБ, имевших в начале лечения нормальный статус витамина D, средний балл по Шкале ТБ легких на 8 месяце

наблюдения составил 0,7 (95% ДИ, 0,5-0,9), а у 5 пациентов с исходным VDI – 1,3 (95% ДИ, 1,0 -1,6). При этом у пациентов с исходным VDI показатель Шкалы ТБ легких был незначительно ниже, чем на 8-ом месяце лечения: среди 5 пациентов, получавших витамин D, средний балл составлял 1,1 (95% ДИ, 0,8-1,4) по сравнению с 1,4 (95% ДИ, 1,0-1,9) среди 4 пациентов, получавших плацебо ($P = 0,21$).

Статус витамина D на 2-ом и 8-ом месяцах лечения. Статус витамина D оценивали через 2 и 8 месяцев наблюдения. Исследования проводились через 2 месяца после введения первой дозы витамина D при включении пациента в исследование и через 3 месяца после введения второй дозы.

Через 2 месяца наблюдения было доступно 17 образцов для анализа, и на 8-м месяце - 12 образцов. В обоих случаях было выявлено увеличение в сыворотке крови концентрации 25 (ОН) D₃ – промежуточного продукта метаболизма витамина D, у 12 пациентов с парными образцами при включении, и через 2 и 8 месяцев.

В группе пациентов, получавших витамин D, концентрация 25 (ОН) D₃ в сыворотке крови через 2 месяца значительно увеличивалась с 78 нмоль / л (95% ДИ, 75-81) до 103 нмоль / л (95% ДИ, 99-108), а к концу 8 месяца наблюдения этот показатель практически не изменялся, и составлял 102 (95% ДИ, 94-102).

Увеличение концентрации 25 (ОН) D₃ также имело место и в группе плацебо: среднее значение концентрации 25 (ОН) D₃ через 2 месяца увеличилось до 105 нмоль / л (95% ДИ, 99-110). Однако к исходу 8 месяца наблюдения этот показатель снизился несколько больше, чем в группе пациентов, получавших витамин D, и составил 95 нмоль / л (95% ДИ, 89-102).

Соотношение количества пациентов с VDD (без дефицита) / VDI (с дефицитом) до включения в исследование, через 2 и 8 месяцев наблюдения, существенных различий между экспериментальной группой и группой плацебо не имело.

Установлено, что в группе плацебо рост уровня витамина D в сыворотке был менее выражен. У пациентов экспериментальной группы в конце срока наблюдения было отмечено увеличение концентрации витамина D в сыворотке крови. Среди пациентов с исходной недостаточностью витамина D: у пациентов с концентрацией 25 (ОН) D₃ менее 75 нмоль / л она увеличилась с 60 нмоль / л (95% ДИ, 57-63) до 102 нмоль / л (95% ДИ, 93-110), тогда как в группе плацебо - с 60 нмоль / л (95% ДИ, 57-63) до 95 нмоль / л (95% ДИ, 85-106).

Из приведенных данных следует, что полученные данные не выявили существенных дифференциальных эффектов от включения в схему лечения ТБ легких витамина D в изучаемой дозировке как у субъектов с исходной недостаточностью витамина D, так и у пациентов без его дефицита.

Таким образом, на основании анализа клинических конечных точек нашего исследования (смертность, изменения в баллах ТБ шкалы, снижение класса степени тяжести заболевания) и «суррогатных» показателей (масса тела, показатели конверсии мокроты, уровень содержания 25 (ОН) D₃ в сыворотке крови, количество лимфоцитов CD4) между группой пациентов, получавших витамин D и группой плацебо статистически значимых различий не выявлено.

При этом необходимо отметить, что при оценке результатов этого небольшого РКИ следует учитывать, что пациенты, включенные в РКИ, могут иметь потенциальные отличия от генеральной совокупности. Кроме того, поскольку измерение количества витамина D дорогостоящая процедура и требует специального лабораторного оборудования, маловероятно, что измерение витамина D у всех пациентов с ТБ легких будет рутинным в условиях нехватки ресурсов. Наша цель состояла в том, чтобы испытать лечебный потенциал витамина D в таких условиях, чтобы определить, является ли назначение витамина D полезным для пациентов с ТБ легких в рамках ресурсов пульмонологической и фармацевтической областей.

Как было показано выше, применяемые в настоящем исследовании дозы витамина D не оказывали длительного воздействия на уровни витамина D у пациентов, которые его получали. Мы полагаем, что отсутствие эффекта в нашем случае может быть связано с применением субоптимальной дозы или субоптимальным интервалом приема исследуемого препарата.

Вывод о том, что уровни витамина D оказались выше через 2 месяца наблюдения как в группе лечения, так и в группе плацебо, является любопытным и неожиданным. Период полувыведения для одной большой дозы витамина D составляет 2 месяца, и поскольку образцы для анализов не были доступны ранее, разница может быть выявлена сразу после добавления витамина D в схему лечения ТБ. Большая доля пациентов имела нормальный уровень витамина D перед медикаментозным вмешательством, и, если бы указанная доза была субоптимальной даже для пациентов с неопределенностью, разница между группами не проявилась бы через 2 месяца. Предшествующих нашему исследованию данных о повторных измерениях витамина D в ходе стандартного лечения туберкулеза нет, а, следовательно, повышение уровня витамина D через 2 месяца может быть нормальным явлением. Это можно объяснить и тем, что пациенты с диагнозом туберкулез, в интенсивной фазе лечения получают лучшую долю питания семьи, чтобы компенсировать их болезнь. В нашем опыте пациенты с ТБ легких находились на диете, богатой мясом и яйцами, что само по себе способствует увеличению поступления в организм витамина D с пищевыми продуктами.

Кроме того, увеличение уровня витамина D может быть связано и с влиянием солнечного излучения на естественный синтез витамина D. Однако этот вопрос в нашем исследовании предметом исследования не являлся. В то же время имеются сообщения о том, что активный синтез 25 (ОН) D₃ из негидроксилированного витамина D макрофагами, которые больше не занимают микобактерии, может быть возможным дополнительным механизмом для увеличения концентрации витамина D в сыворотке крови у пациентов из группы плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Частота встречаемости полиморфизма гена рецептора витамина D популяции Казахстана: по *FokI*: пациенты с ТБ: C/C –0,566, C/T –0,302, T/T – 0,132; в группе здоровых лиц: C/C –0,468, C/T –0,447, T/T –0,085. по *BsmI* пациенты с ТБ: A/A – 0,038, A/G –0,245, G/G –0,717; в группе здоровых лиц: A/A – 0,064, A/G –0,277, G/G –0,660. по *ApaI* пациенты с ТБ: A/A –0,038, C/A – 0,245, C/C –0,717; в группе здоровых лиц: A/A –в 0,064, C/A –0,277, C/C –0,660. по *TaqI* пациенты с ТБ: C/C –0,019, C/T –0,226, T/T –0,755; в группе здоровых лиц: C/C – 0,064, C/T –0,234, T/T –0,702. по *Cdx2* пациенты с ТБ: G/G –0,679, G/A –0,245, A/A –0,075; в группе здоровых лиц: G/G –0,660, G/A –0,255, A/A – 0,085.

2. При сравнении полиморфизмов гена рецептора витамина D между группами пациентов с ТБ легких и здоровых лиц выявлены статистически значимые различия по полиморфизму *ApaI* (rs7975232). Соответственно, присутствие аллеля *ApaI* (rs7975232) (A) в гене *VDR* значительно снижает риск развития туберкулеза. Анализ выявил значимые различия распределения генотипов между этими двумя группами.

3. Для каждого полиморфизма были рассчитаны частоты аллелей и генотипы полиморфных локусов гена рецептора витамина D: по *FokI*: Аллель C встречается в основной группе с частой 71,7%, в контрольной – 69,1%. Аллель T встречается в основной группе встречается с частой 28,3%, в контрольной – 30,9%. по *BsmI*: в основной группе аллель A – частота 16%, в контрольной – 20,2%. В основной группе аллель G встречается с частой 84%, в контрольной – 79,8%. по *ApaI* в основной группе аллель A – частота 29,2%, в контрольной – 41,5%. В основной группе аллель C встречается с частой 70,8%, в контрольной – 58,5%. по *TaqI* в основной группе аллель C встречается с частой 13,2%, в контрольной – 18,1%. В основной группе аллель T встречается с частой 86,8%, в контрольной – 81,9%. по *Cdx-2* в основной группе аллель G встречается с частой 80,2%, в контрольной – 78,7%. В основной группе аллель A встречается с частой 19,8%, в контрольной – 21,3%.

4. По итогам оценки влияния вариабельности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена рецептора витамина D на прогрессию тяжести течения туберкулезной инфекции у жителей Республики Казахстан, установлено, что более массивные и тяжелые туберкулезные поражения легких встречались у реципиентов, обладающих генотипами *C/C FokI* (rs10735810) и *C/C ApaI* (rs7975232). Таким образом, можно говорить о вкладе *C* аллеля полиморфизмов *FokI* (rs10735810) и *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* в увеличение зоны поражения при заболевании туберкулезом легких.

5. По итогам проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния включения витамина D в схему лечения пациентов с ТБ легких среди коренных жителей Республики Казахстан, установлено, что применяемые в настоящем исследовании дозы витамина D не оказывали существенного влияния на результат лечения ТБ, как у пациентов с исходным дефицитом холекальциферола, так и без него.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

Изучение влияния молекулярно-генетических факторов на патологию человека является основой современной персонифицированной медицины, поскольку дает возможность прогнозировать развитие ряда заболеваний, характер их течения и риск возможных осложнений.

С учетом полученных результатов рекомендуем дополнить процесс диагностики и выбора схемы лечения ТБ легких у жителей Республики Казахстан, проведением генетического анализа, ориентированного на выявление ассоциации полиморфизма *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *Cdx2* полиморфизмов гена к рецептору витамина D, и в особенности наличия у реципиентов генотипов *C/C FokI* (rs10735810) и *C/C ApaI* (rs7975232). Это позволит не только более точно подбирать максимально эффективную схему лечения ТБ, но и выявлять среди общей массы людей, в анамнезе которых отмечается туберкулез, именно тех пациентов, у которых прогрессия и активность патогенного воздействия *M. Tuberculosis*, будет максимально быстрой и агрессивной, что требует особого подхода к их лечению.

Несмотря на то, что положительный терапевтический эффект холекальциферола при лечении ТБ легких отмечался рядом исследователей, результаты проведенного ограниченного плацебо-контролируемого РКИ не выявили клинической эффективности применения изучаемой суммарной дозы витамина D (300 000 МЕ) в рамках 12-ти месячного курса лечения пациентов с ТБ легких, что требует дальнейшего изучения модификации дозировок и продолжительности курса лечения витамином D у больных туберкулезом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ахметова, А. А.** Частота полиморфизм гена рецептора витамина [Текст] / А. А. Ахметова, М. М. Мухамедова // Врач-Аспирант – 2014. – № 6.1(67). – С. 135-142. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23164576>
2. **Ахметова, А. А.** Суицидальное поведение как побочный эффект фармакотерапии циклосерином у больных туберкулезом [Электронный ресурс] / М. М. Мухамедова, А. А. Ахметова // Modern Research of Social problems. – 2015. - № 4 – С. 511-523. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsidalnoe-povedenie-kak-pobochnyy-effekt-farmakoterapii-tsikloserinom-u-bolnyh-tuberkulezom/viewer>
3. **Ахметова, А. А.** Рецептор витамина D (VDR) в аспекте клинической фармакологии [Текст] / А. А. Ахметова // Врач-Аспирант – 2015. – № 5.2(72). – С. 229-236. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25443687>
4. **Ахметова, А. А.** Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) у казахского населения [Текст] / А. А. Ахметова // Врач-Аспирант – 2015. – № 1(74). – С. 55-61. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25443752>
5. **Ахметова, А. А.** Ассоциация полиморфизма гена VDR с заболеваемостью туберкулезом у казахов [Text] / А. А. Ахметова // Журнал прикладной фармакологии и персонализированной фармакотерапии Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия – 2017. – № 1-2. – С. 7-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36650033>
6. **Ахметова, А. А.** Влияние йодсодержащих препаратов на показатели функции щитовидной железы при туберкулезе [Текст] / М. В. Ланкина, Г. К. Ахметова, Д. Д. Жиенбаева и др. // Материалы к международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии – 2014. – С. 108-111.
7. **Ахметова, А. А.** Полиморфизм FOKI, TAQI, BSMI, APAI и CDX2 рецептора витамина Д (VDR) с восприимчивостью к туберкулезу легких: сравнительный анализ [Текст] / А. А. Ахметова // Вестник КГМА имени И. К. Ахунбаева. – 2018. – № 4. – С. 17-23. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36650033>
8. **Ахметова, А. А.** Лечение витамином D при заболевании туберкулеза легких [Текст] / А. А. Ахметова / Инновации. Наука. Образование – 2021 - № 25. – С. 1320-1324. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44677951>
9. **Ахметова А. А.** Оценка влияния генетических факторов на тяжесть течения туберкулезной инфекции [Текст] / А. А Ахметова // Инновации. Наука. Образование – 2017. – № 26. – С. 1798-1804. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44749268>

Ахметова Аида Алдановнанын «Казакстан Республикасынын популяциясында D витамин рецепторунун ген полиморфизминин жыштыгы» деген темасындагы 14.03.06 - фармакология жана клиникалык фармакология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациялык ишинин

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: Казакстан Республикасы, кургак учук микобактериясы, өпкө кургак учугу, D витамини, витамин D кабылдагычы ген, полиморфизм, *VDR*, *BsmI*, *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *Cdx2*.

Изилдөөнүн объектиси: генотиптештирүү боюнча изилдөөгө 200 ыктыярчы катышкан, Кош сокур плацебо-контролдонуучу изилдөөгө - Ку менен 24 бейтап.

Изилдөөнүн предмети: бөлүштүрүү генотипа полиморфных маркерів *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* гена *VDR*; таасири кабыл D витамининин натыйжалуулугу комбинирленген химиотерапии ПТП.

Изилдөөнүн максаты: Казакстан Республикасындагы ген *VDR* полиморфизм бирикмеси издөө. Кургак учук инфекциясынын патогендик таасиринин оорчулугунун прогнозунун таасирине баа берүү, ошондой эле клиникалык натыйжага жакшыртуу боюнча өпкө кургак учук менен ооруган бейтаптарды дарылоо курсуна D витамин кошуунун натыйжалуулугун текшерүү.

Изилдөө ыкмалары: фармакогенетикалык, биохимиялык, клиникалык, иммунологиялык, микробиологиялык жана статистикалык.

Алынган жыйынтыктары жана алардын илимий жаңылыгы. Генетикалык тестирилөөнүн натыйжасы боюнча биринчи жолу Казакстан Республикасынын түпкү тургундарынын популяциясында D витамин рецепторун басуучу *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* ген *VDR* генотипин бөлүштүрүүнү иликтенген. *ApaI* генотиптери жана кургак учук ооруларынын ортосунда байланыш аныкталган. (A) ген *VDR* генындагы *ApaI* аллендин (rs7975232) болушу байкалаарлык кургак учуктун өнүгүү коркунучун төмөндөтөт.

Өпкө КУ менен ооруган бейтаптарды медикаментоздук терапиянын стандарттык схемасына витамин D кошуунун таасирин изилдөөнүн натыйжалары 12 айлык дарылоо курсунун алкагында витамин D (300 000 ME) изилденген суммалык дозасын колдонуунун клиникалык натыйжалуулугун аныктаган эмес.

Колдонуу даражасы жана колдонуу чөйрөсү. Жүргүзүлгөн изилдөө витаминдин D рецепторун тазалаган *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* ген

генотиптеринин бөлүштүрүлүшүнө жараша КР жашоочуларынын организмдеги кургак учук инфекциясына жана анын патологиялык активдүүлүгүнө карата организмдин иммундук жоопынын төмөндөө факторунун бар экендигин баалоого мүмкүндүк берди.

Колдонулуучу тармактар: клиникалык фармакология, фтизиатрия.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ахметовой Аиды Алдановны на тему: Частота полиморфизма гена рецептора витамина D в популяции Республики Казахстан» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология

Ключевые слова: Республика Казахстан, микобактерия туберкулеза, туберкулез легких, витамин D, ген рецептора витамина D, полиморфизм, *VDR*, *BsmI*, *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *Cdx2*.

Объект исследования: в исследовании по генотипированию участвовали 200 добровольцев, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании - 24 пациента с ТБ.

Предмет исследования: распределение генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*; влияние приема витамина D на эффективность комбинированной химиотерапии ПТП.

Цель исследования: поиск ассоциации полиморфизма гена *VDR* в Республике Казахстан. Оценка влияния генетических факторов на прогрессию тяжести течения патогенного воздействия туберкулезной инфекции, а также проверка эффективности добавления витамина D в курс лечения пациентов с туберкулезом легких по отношению улучшения клинического результата.

Методы исследования: фармакогенетические, биохимические, клинические, иммунологические, микробиологические и статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые по результатам генетического тестирования изучено распределение генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*, кодирующего рецептора витамина D, в популяции коренных жителей Республики Казахстан. Была выявлена связь между генотипами *ApaI* и уровнем заболеваемости туберкулезом. Установлено, что присутствие аллеля *ApaI* (rs7975232) (A) в гене *VDR* значительно снижает риск развития туберкулеза.

Результаты исследования влияния включения витамина D в стандартную схему медикаментозной терапии у пациентов с ТБ легких не выявили клинической эффективности применения изучаемой суммарной дозы витамина D (300 000 ME) в рамках 12-ти месячного курса лечения.

Степень использования и область применения. Проведенное исследование позволило оценить наличие фактора снижения иммунного ответа организма относительно туберкулезной инфекции и степени ее патологической активности в организме, у жителей РК, в зависимости от распределения генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*, кодирующего рецептора витамина D.

Область применения: клиническая фармакология, фтизиатрия.

ABSTRACT

of the dissertation of Akhmetova Aida Aldanovna on the topic: The frequency of polymorphism of the vitamin D receptor gene in the population of the Republic of Kazakhstan "for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.03.06 - pharmacology and clinical pharmacology

Keywords: Republic of Kazakhstan, Mycobacterium tuberculosis, pulmonary tuberculosis, vitamin D, vitamin D receptor gene, polymorphism, *VDR*, *BsmI*, *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *Cdx2*.

Study object: 200 volunteers participated in random double-blind placebo-controlled trial, and 24 patients with TB.

Subject of study: distribution of the genotype of polymorphic markers *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* and *Cdx2* of the *VDR* gene; the effect of vitamin D intake on the effectiveness of combination chemotherapy for anti-TB drugs.

Purpose of the study: to search for the association of *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *Cdx2* polymorphisms of the gene to the vitamin D receptor. Evaluation of the impact of genetic factors on the progression of the severity of the pathogenic effects of tuberculosis infection, as well as testing the effectiveness of vitamin D supplementation in treatment of patient with pulmonary tuberculosis regarding health outcome improvement.

Research methods: pharmacogenetic, biochemical, clinical, immunological, microbiological and statistical.

Obtained results and their novelty. For the first time, the distribution of the genotype of polymorphic markers *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* and *Cdx2* of the *VDR* gene encoding the vitamin D receptor in the population of indigenous people of the Republic of Kazakhstan was studied based on the results of genetic testing. A link was found between *ApaI* genotypes and the incidence of tuberculosis. It was concluded that the presence of the *ApaI* (rs7975232) (A) allele in the *VDR* gene significantly reduces the risk of tuberculosis.

The results of the study of the effect of the inclusion of vitamin D in the standard drug therapy for patients with pulmonary TB did not reveal the clinical

effectiveness of the studied total dose of vitamin D (300,000 IU) within the 12-month course of treatment.

Utilization and domain of usage. The study made it possible to assess the presence of a factor reducing the immune response of the body relative to tuberculosis infection and the degree of its pathological activity in the body, in the among of the Republic of Kazakhstan residents, depending on the spreading of the genotype of polymorphic markers *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* and *Cdx2* of the VDR gene encoding the vitamin D receptor.

Domain of usage: clinical pharmacology, phthisiology.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 100 экз.