



Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких

М. А. АЛЫМЕНКО^{1,4}, Р. Ш. ВАЛИЕВ¹, А. В. ПОЛОНИКОВ², Т. Н. ГОЛУБЕВА³, А. П. ВАСИЛЕВСКАЯ³,
Е. В. МИРОШНИК⁴

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывно-го профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, РФ

³ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» комитета здравоохранения Курской области, г. Курск, РФ

⁴Комитет здравоохранения Курской области, г. Курск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) с риском развития туберкулеза легких.

Материал и методы. В рамках исследования использовалась гомогенная по этническому составу популяционная выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, общей численностью 1 081 индивид.

Результаты. Генотип *del/del* (D/D) *GSTM1* ассоциировался с повышенным риском развития туберкулеза, тогда как носительство генотипа *del/del* (D/D) *GSTT1* было ассоциировано с пониженным риском развития болезни. Полиморфизм 3435T>C *ABCB1* (генотип TC) ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких в рамках модели кодоминирования, а генотипы TT+TC в рамках модели доминирования.

Ключевые слова: туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, аллельный полиморфизм генов, генетическая восприимчивость к туберкулезу легких

Для цитирования: Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Полоников А. В., Голубева Т. Н., Василевская А. П., Мирошник Е. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 17-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22>

Association of Polymorphic Gene Variants of Xenobiotic Biotransformation Enzymes with Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis

М. А. АЛЫМЕНКО^{1,4}, Р. Ш. ВАЛИЕВ¹, А. В. ПОЛОНИКОВ², Т. Н. ГОЛУБЕВА³, А. П. ВАСИЛЕВСКАЯ³,
Е. В. МИРОШНИК⁴

¹Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

²Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³Regional Clinical TB Dispensary, Kursk, Russia

⁴Kursk Regional Health Committee, Kursk, Russia

АБСТРАКТ

The objective: to investigate the relationship of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation metabolism enzymes (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) with the risk of pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. Within the framework of this study, a population sample of unrelated 1081 individuals of Slavic nationalities (mainly Russians) living in the territory of Kursk Oblast was used.

Results. The *del/del* (D/D) *GSTM1* genotype was associated with an increased risk of developing tuberculosis, while carrying the *del/del* (D/D) *GSTT1* genotype was associated with a lower risk of developing the disease. Polymorphism 3435T>C *ABCB1* (TC genotype) was associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis in the codominization model, while TT+TC genotypes had the same association in the dominance model.

Key words: pulmonary tuberculosis, xenobiotic biotransformation enzymes, gene allelic polymorphism, genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis

For citations: 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. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 17-22 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22>

Для корреспонденции:

Альменко Максим Алексеевич
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Correspondence:

Maksim A. Alymenko
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Открытие антигенов тканевой совместимости у человека HLA положило начало успешному развитию исследований по тканевой совместимости и распределению компонентов комплекса HLA в популяциях. В условиях экспедиций в ряде регионов России и странах постсоветского пространства проведены комплексные клинические, генетико-эпидемиологические и иммунологические исследования групп коренного населения с различной этнической принадлежностью и эпидемиологической ситуацией по туберкулезу [3]. Изучение распределения компонентов комплекса HLA среди здорового населения и у больных туберкулезом легких проведено в русской, татарской, узбекской, туркменской, молдавской, тувинской популяциях. Для каждой популяции обнаружены свои особенности в частотах встречаемости антигенов HLA и характерные для данной популяции ассоциации с восприимчивостью (или резистентностью) к туберкулезу легких [3].

С генетической точки зрения туберкулез, как и большинство инфекционных болезней, относится к мультифакториальным заболеваниям, возникающим в результате сложного взаимодействия большого числа генов с разнообразными факторами внешней среды. В связи с этим одни индивидуумы обладают эффективной врожденной устойчивостью к туберкулезной инфекции, тогда как другие подвержены развитию болезни при контакте с ее возбудителем [1, 5, 8].

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), как и все гены человека, характеризуются значительным полиморфизмом первичной нуклеотидной последовательности ДНК, которой определяются межиндивидуальные фенотипические различия в активности энзимов по обезвреживанию ксенобиотиков [9].

С позиции изучения вклада генотипа макроорганизма в развитие различных болезней, в том числе и туберкулеза, особую актуальность приобретает исследование системы генов метаболизма ксенобиотиков, поскольку ферментами этой системы осуществляется метаболизм не только большинства разнообразных по химической структуре экзогенных молекул, но и многочисленных эндогенных веществ, например медиаторов воспаления, маркером которых является и С-реактивный белок. Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Предполагается, что различия в скорости деградации различных субстратов ферментами метаболизма могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний [4, 11].

Известно, что большинство бронхолегочных заболеваний в той или иной степени связаны с развитием окислительного стресса. Эффективной защитой от различных токсикантов внешней среды, поступающих с вдыхаемым воздухом, служит система биотрансформации ксенобиотиков при согласованном функционировании защитных механизмов. Глутатион S-трансферазы – семейство ферментов, участвующих в метаболизме большого числа электрофильных ксенобиотиков через конъюгацию с глутатионом, а также в метаболизме ряда эндогенных субстратов (гормонов, липидов, простагландинов, лейкотриенов) [6].

Многочисленные исследования генов системы метаболизма ксенобиотиков показали связь с различными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и атопические заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, в том числе и туберкулез [2]. В ряде научных работ полиморфизмы генов ФБК ассоциировались с риском развития панкреатита и гипертонической болезни [10, 12].

Глутатионопосредованная детоксификация принимает непосредственное участие в защите организма от оксидативного стресса, что оправдывает изучение полиморфизма генов глутатион S-трансфераз в патогенезе различных патологических состояний, в том числе и при туберкулезе [2].

Цель исследования: исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) с восприимчивостью к заболеванию туберкулезом легких.

Материал и методы

В исследование включено 335 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 65 лет (212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и 123 – с хронически текущим туберкулезом легких, получающих интенсивную фазу химиотерапии в ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Курск). Контрольную группу составили 746 человек, относительно здоровых, не имеющих хронических заболеваний. Критерием невключения в исследование явилось наличие у пациентов тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Среди 335 больных туберкулезом легких мужчин было 76,7% (257 чел.), женщин – 23,3% (78 чел.). Средний возраст пациентов составил 46,4 года.

Структура клинических форм туберкулеза легких была следующей:

инфильтративный – у 135 (40,3%) пациентов, диссеминированный – у 118 (35,2%), фиброзно-кавернозный – у 66 (19,7%), очаговый – у 16 (4,8%) пациентов. В 38,7% случаев туберкулезный процесс выявлен активно при периодических флюорографических обследованиях, а в 61,3% – при обращении к врачу с жалобами, как правило, респираторного характера.

В рамках данного исследования использовалась гомогенная по этническому составу выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, которая включала пациентов с легочной формой туберкулеза ($n = 335$). Для формирования контрольной группы в исследование включены данные генотипирования интересующих полиморфизмов у относительно здоровых добровольцев ($n = 746$) из выполненного ранее исследования в Курском государственном медицинском университете [7]. Генотипирование пациентов с туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетической части работы были отобраны полиморфные варианты генов ФБК, которые наиболее часто исследовались в мире в качестве ДНК-маркеров в рамках фармакогенетических исследований. При этом были отобраны наиболее функционально значимые полиморфные локусы, которые на фенотипическом

уровне характеризуются значительными межиндивидуальными различиями в активности или экспрессии ферментов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов Statistica 10.0 Neural Nets и MS Excel 2013.

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

Результаты исследования

В исследуемой популяции проанализированы ассоциации аллельных вариантов генов ФБК с заболеванием туберкулезом легких (табл. 1). Установлено, что генотип *del/del (D/D) GSTM1* ассоциировался с наибольшей восприимчивостью к заболеванию туберкулезом легких, тогда как носительство генотипа *del/del (D/D) GSTT1* было ассоциировано с пониженной восприимчивостью к данному заболеванию. Выявленные ассоциации делеционных генотипов *GSTM1* (OR = 1,33, 95% CI 1,03-1,72) и *GSTT1* (OR = 0,60, 95% CI 0,4-0,87) с туберкулезом оставались статистически значимыми после коррекции по полу, возрасту и курению ($p = 0,01$ для обоих генотипов).

В табл. 2 для полиморфизмов *NAT2 590G>A* (rs1799930), *CYP2E1 -1293G>C* (rs3813867) и

Таблица 1. Влияние ассоциации генотипов ФБК на заболевание туберкулезом легких у жителей Курской области

Table 1. The impact of association of XBE genotypes on the development of pulmonary tuberculosis in residents of Kursk Oblast

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Генотипы	Частоты генотипов, n (%)				P-уровень	OR (95% CI) ¹
			больные туберкулезом ($n = 335$)		контрольная группа ($n = 746$)			
			абс.	%	абс.	%		
<i>GSTM1</i>	E/D	EE	149	44,5	385	51,6	0,03	1,00
		DD	186	55,5	361	48,4		1,33 (1,03-1,72)
<i>GSTT1</i>	E/D	EE	298	89,0	616	82,6	0,01	1,00
		DD	37	11,0	130	17,4		0,60 (0,4-0,87)
<i>NAT2</i>	590G>A (rs1799930)	GG	158	47,2	362	48,5	0,18	1,00
		GA	158	47,2	314	42,1		1,23 (0,95-1,59)
		AA	19	5,7	70	9,4		0,58 (0,34-0,98)
<i>CYP2E1</i>	9896C>G (rs2070676)	CC	311	92,8	703	94,2	0,37	1,00
		CG	24	7,2	42	5,6		1,29 (0,77-2,17)
		GG	0	0,0	1	0,1		-
<i>ABCB1</i>	3435T>C (rs1045642)	TT	80	23,9	223	29,9	0,04	1,00
		TC	172	51,3	364	48,8		1,11 (0,86-1,43)
		CC	83	24,8	159	21,3		1,22 (0,9-1,65)

Примечание: ¹ – отношения шансов и 95%-ные доверительные интервалы для ассоциаций генотипов ФБК с риском развития легочного туберкулеза (кодоминантная модель)

Таблица 2. Влияние ассоциации генотипов ФБК на восприимчивость к туберкулезу легких у жителей Курской области в рамках модели доминирования

Table 2. The impact of association of XBE genotypes on susceptibility to pulmonary tuberculosis in residents of Kursk Oblast within the dominance model

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Генотипы	Частоты генотипов, n (%)				Р-уровень	OR (95% CI) ¹
			больные туберкулезом (n = 335)		здоровые (n = 746)			
			абс.	%	абс.	%		
ABCВ1	3435Т>С (rs1045642)	ТС	80	23,9	364	48,8	0,04	1,36 (1,01-1,83)
		ТТ+СС	255	76,1	382	51,2		

Примечание: ¹ – отношения шансов и 95%-ные доверительные интервалы для ассоциаций генотипов ФБК с риском развития легочного туберкулеза (доминантная модель)

ABCВ1 3435Т>С (rs1045642) представлены данные по ассоциациям генотипов в рамках тестирования кодоминантной генетической модели.

Как видно из табл. 1, указанные полиморфизмы не показали статистически значимых различий при тестировании кодоминантной модели, за исключением полиморфизма 3435Т>С ABCВ1 (генотип ТС), который ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких (OR = 1,11, 95% CI 0,86-1,43; $p = 0,04$).

Однако при тестировании других генетических моделей было выявлено, что отдельные полиморфизмы могут быть ассоциированы с восприимчивостью к туберкулезу легких (табл. 2). В частности, установлено, что полиморфизм 3435Т>С гена ABCВ1 был ассоциирован с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких в рамках модели доминирования (OR = 1,36, 95% CI 1,01-1,83, $p = 0,04$).

Таким образом, одним из предполагаемых функциональных механизмов, лежащих в основе полученных ассоциаций генотипов, может быть участие белковых продуктов соответствующих генов в метаболизме эндогенных ксенобиотиков, в том числе многочисленных медиаторов воспалительных реакций, поскольку метаболизм ксенобиотиков через

глутатион-опосредованную детоксикацию играет важную роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков, в формировании резистентности к лекарственным препаратам и предотвращении поломок ДНК.

Выводы

1. Наличие определенных генотипов ферментов метаболизма ксенобиотиков может оказывать существенное влияние на восприимчивость к развитию туберкулеза легких.

2. Проведенные исследования влияния ассоциации генотипов ФБК на вероятность развития туберкулеза легких у жителей Курской области показали, что генотип *del/del (D/D) GSTM1* ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких, тогда как носительство генотипа *del/del (D/D) GSTT1* ассоциировано с пониженной восприимчивостью к данной болезни.

3. Полиморфизм 3435Т>С ABCВ1 (генотип ТС) ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких в рамках модели кодоминирования, а генотипы ТТ+ТС – в рамках модели доминирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактическая медицина. – 2019. – № 3. – С. 26-29.
2. Брагина Е. Ю. Сравнительный анализ структуры наследственной компоненты подверженности к бронхиальной астме и туберкулезу по генам ферментов метаболизма ксенобиотиков: Дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – Томск, 2005. – 140 с.
3. Гергерт В. Я., Валиев Р. Ш., Чуканова В. П., Поспелов Л. Е., Маленко А. Ф., Валиев Н. Р. Распределение антигенов комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в татарской популяции // Пробл. туб. – 2004. – № 8. – С. 45-46.
4. Землякова М. А., Кольдибекова Ю. В. Современные подходы к оценке нарушений метаболизма ксенобиотиков при поступлении в организм из внешней среды // Экология человека. – 2012. – Т. 8. – С. 8-13.

REFERENCES

1. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2019, no. 3, pp. 26-29. (In Russ.)
2. Bragina E.Yu. *Sravnitelny analiz struktury nasledstvennoy komponenty podverzhennosti k bronkhialnoy astme i tuberkulezu po genam fermentov metabolizma ksenobiotikov*. Diss. kand. biol. nauk. [Comparative analysis of genetic predisposition structure to asthma and tuberculosis as per enzyme genes of xenobiotics metabolism. Cand. Diss.]. 03.00.15. Tomsk, 2005, 140 p.
3. Gergert V.Ya., Valiev R.Sh., Chukanova V.P., Pospelov L.E., Malenko A.F., Valiev N.R. Distribution of HLA complex of antigens in tuberculosis patients and those healthy in the tatar population. *Probl. Tub.*, 2004, no. 8, pp. 45-46. (In Russ.)
4. Zemlyakova M.A., Koldibekova Yu.V. Modern approaches to the assessment of metabolic disorders of xenobiotics when they enter the host from the external environment. *Ekologiya Cheloveka*, 2012, vol. 8, pp. 8-13. (In Russ.)

5. Коненков В. И., Смольникова М. В. Полиморфизм промоторных регионов генов IL4 и 10 и фактора некроза опухолей α у ВИЧ-инфицированных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 4. – С. 449-451.
6. Меньшикова Е. Б., Зеньков Н. К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 3 (109). – С. 174-179.
7. Полоников А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: Дисс. ... д-ра мед. наук: 03.00.15. – М., 2006. – 442 с.
8. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Кучер А. Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
9. Чурносов М. И., Полякова И. С., Пахомов С. П., Орлова В. С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // Научные ведомости Белгородского университета. – 2011. – № 16. – С. 223-228.
10. Bushueva O. Yu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension // Research Results in Biomedicine. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 447-456. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1.
11. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2012. – Vol. 44. – P. 257-265.
12. Samgina T. A. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis // Research Results in Biomedicine. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 143-148. Russian]. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4.
5. Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Polymorphism of the promoter regions of the IL4 and 10 genes and tumor necrosis factor α in HIV-infected people. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2002, vol. 133, no. 4, pp. 449-451. (In Russ.)
6. Menshikova E.B., Zenkov N.K. Modern approaches to the analysis of oxidative stress, or how to measure the immeasurable. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2016, vol. 1, no. 3 (109), pp. 174-179. (In Russ.)
7. Polonikov A.V. *Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i ikh kompleksnoye vliyaniye na predraspolozhennost k multifaktorialnym zabolevaniyam: Diss. dokt. med. nauk.* [Polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzyme and their complex effect on predisposition to multifactorial diseases. Doct. Diss.]. 03.00.15. Moscow, 2006, 442 p.
8. Puzyrev V.P., Freydin M.B., Kucher A.N. *Geneticheskoye raznoobrazie narodonaseleniya i bolezni cheloveka.* [Genetic diversity of the population and human diseases]. Tomsk, Pechatnaya Manufactura Publ., 2007, 320 p.
9. Churnosov M.I., Polyakova I.S., Pakhomov S.P., Orlova V.S. Molecular and genetic mechanisms of biotransformation of xenobiotics. *Nauchnyye Vedomosti Belgorodskogo Universiteta*, 2011, no. 16, pp. 223-228. (In Russ.)
10. Bushueva O.Yu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*, 2020, vol. 6, no. 4, pp. 447-456. doi: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1.
11. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2012, vol. 44, pp. 257-265.
12. Samgina T.A. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis. *Research Results in Biomedicine*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. 143-148. (In Russ.) doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11.

Альменко Максим Алексеевич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Валиев Равиль Шамилович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Полоников Алексей Валерьевич

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии.
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.
E-mail: polonikov@rambler.ru

ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» комитета здравоохранения Курской области, 305511, Курская обл., Курский р-н, д. Щетинка.
Тел.: 8 (4712) 34-45-06.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 11, Mushtari St. Kazan, 420012.

Maksim A. Alymenko

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Ravil Sh. Valiev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Phthisiosurgery Department,
Chief Phthisiologist of Volga Federal District,
Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan.
Email: ravil.valiev@tatar.ru

Aleksey V. Polonikov

Kursk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director of Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology.
3, Karla Marksa St.,
Kursk, 305000.
Email: polonikov@rambler.ru

Regional Clinical TB Dispensary,
Kursk Regional Health Committee,
Village of Schetinka, Kursky Raion, Kursk Region, 305511.
Phone: +7 (4712) 34-45-06.

Голубева Татьяна Николаевна
заместитель главного врача по
организационно-методической работе.
E-mail: okptdomo@mail.ru

Василевская Анна Павловна
врач-фтизиатр.
E-mail: lady-anna18@yandex.ru

Мирошник Елена Викторовна
Комитет здравоохранения Курской области,
ведущий консультант управления организации и развития
медицинской помощи.
305000, г. Курск, Красная площадь, д. 6.
Тел.: 8 (4712) 51-05-43.
E-mail: M526846@yandex.ru

Tatiana N. Golubeva
Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Email: okptdomo@mail.ru

Anna P. Vasilevskaya
Phthisiologist.
Email: lady-anna18@yandex.ru

Elena V. Miroshnik
Kursk Regional Health Committee,
Leading Consultant in the Department
of Medical Care Organization and Development.
6, Krasnaya Square, Kursk, 305000.
Phone: +7 (4712) 51-05-43.
Email: M526846@yandex.ru

Поступила 23.11.2021

Submitted as of 23.11.2021