

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОБЛАСТИ ПРОЦЕССИНГА P105/P50 NF-KB1 ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

А. В. Мейер [✉], Б. А. Тхоренко, Д. О. Имекина, А. П. Дутченко, Т. В. Пьянзова, К. Б. Карабчуков, М. Б. Лавряшина

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Туберкулез легких (ТБ) — социально значимое заболевание, общемировая проблема здравоохранения. NF-κB-сигнальный путь вовлечен в дифференциальную экспрессию генов, задействованных в иммунных реакциях и регулирующих воспаление в ответ на инфицирование. Целью исследования было изучить ассоциации с ТБ аллельных вариантов гена *NFKB1* по панели SNP (rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993), локализованных в зоне процессинга NF-κB1 p105→p50. Тотальную ДНК выделяли из образцов крови (метод фенол-хлороформной экстракции) пациентов, больных ТБ ($n = 93$), и группы популяционного контроля ($n = 96$) жителей Кемеровской области. Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени, обработку результатов — с использованием ресурсов программ Statistica, SNPStats, Arlequin. Проявлены этнические особенности ($p < 0,05$) русского населения Сибири (группа популяционного контроля) по частотам аллелей rs4648050 и rs4648051. Отмечено отличие ($p < 0,05$) генетического профиля выборки пациентов с туберкулезом легких от общемировой и европейской популяций по всему комплексу SNP, за исключением rs1609993. Показано различие ($p < 0,05$) аллельных частот rs4648068 между выборкой популяционного контроля и пациентов с туберкулезом легких. Установлена ассоциация с подверженностью туберкулезу легких для генотипов AA*rs4648055 (OR = 2,51; $p = 0,05$) и GG*rs4648068 (OR = 2,16; $p = 0,03$). Полученные результаты косвенно свидетельствуют о модифицирующем влиянии SNP, локализованных в зоне процессинга, в гене *NFKB1* и его возможном вкладе в баланс белков NF-κB1 p105/p50 и иммунный ответ на микобактериальную инфекцию.

Ключевые слова: *NFKB1*, генетический полиморфизм, туберкулез легких, транскрипционные факторы, воспаление

Финансирование: работа выполнена в рамках базового бюджетного источника финансирования работ государственного задания Минздрава РФ (Соглашение № 056-03-2023-050 от 17.01.2023).

Вклад авторов: А. В. Мейер, М. Б. Лавряшина — разработка концепции и дизайна исследования, подготовка и окончательное утверждение рукописи; Б. А. Тхоренко — генотипирование, статистический анализ, работа с базой данных; Д. О. Имекина — генотипирование, статистический анализ, техническое редактирование; А. П. Дутченко — поиск литературы, подготовка рукописи; Т. В. Пьянзова — организация исследования, сбор клинического и биологического материала, окончательное утверждение рукописи; К. Б. Карабчуков — сбор клинического анамнеза.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 301 от 08 февраля 2023 г.), проведено согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации ВМА; от всех пациентов получено добровольное письменное согласие на участие.

✉ **Для корреспонденции:** Алина Викторовна Мейер
ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия; shapo-alina@yandex.ru

Статья получена: 23.12.2024 **Статья принята к печати:** 06.02.2025 **Опубликована онлайн:** 19.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.004

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

GENETIC POLYMORPHISM OF THE NF-KB1 P105/P50 PROCESSING REGION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Meyer AV [✉], Thorenko BA, Imekina DO, Dutchenko AP, Pyanzova TV, Karabchukov KB, Lavryashina MB

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Pulmonary tuberculosis (TB) is a socially significant disease and a global challenge faced by public health. The NF-κB signaling pathway is involved in differential expression of the genes involved in immune responses and regulation of inflammation in response to infection. The study aimed to assess associations of the *NFKB1* allelic variants with TB based on the panel of SNPs (rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993) located within the NF-κB1 p105→p50 processing region. Total DNA was extracted from blood samples (phenol-chloroform extraction) of patients with TB ($n = 93$) and the population control group ($n = 96$) consisting of residents of the Kemerovo Region. Genotyping was performed by real-time PCR, and the results were processed using the resources of the Statistica, SNPStats, Arlequin software packages. Ethnic features ($p < 0.05$) of the Russian population of Siberia (population control group) were demonstrated based on the rs4648050 and rs4648051 allele frequencies. Differences ($p < 0.05$) of the genetic profile of the sample of patients with pulmonary tuberculosis throughout the entire SNP complex, except for rs1609993, were noted. We showed differences ($p < 0.05$) in the rs4648068 allelic frequencies between the population control sample and patients with pulmonary tuberculosis. The association with susceptibility to pulmonary tuberculosis was determined for genotypes AA*rs4648055 (OR = 2.51; $p = 0.05$) and GG*rs4648068 (OR = 2.16; $p = 0.03$). The findings are indirect evidence of modifying effects of the SNP located within the processing zone in the gene *NFKB1* and its possible contribution to the NF-κB1 p105/p50 protein balance and immune response to mycobacterial infection.

Keywords: *NFKB1*, genetic polymorphism, pulmonary tuberculosis, transcription factors, inflammation

Funding: the study was conducted within the framework of the basic budgetary funding source for project of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (agreement No. 056-03-2023-050 dated 17.01.2023).

Author contribution: Meyer AV, Lavryashina MB — developing the study concept and design, manuscript writing and final approval; Thorenko BA — genotyping, statistical analysis, working with the database; Imekina DO — genotyping, statistical analysis, technical editing; Dutchenko AP — search for literature, manuscript writing; Pyanzova TV — research management, clinical and biological material collection, final approval of the manuscript; Karabchukov KB — clinical history taking.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Kemerovo State Medical University (protocol No. 301 dated 08 February 2023) and conducted in accordance with the ethical principles stated in the WMA Declaration of Helsinki; the written informed consent to participation in the study was obtained from all patients.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alina V. Meyer
Voroshilov, 22a, Kemerovo, 650056, Russia; shapo-alina@yandex.ru

Received: 23.12.2024 **Accepted:** 06.02.2025 **Published online:** 19.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.004

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Туберкулез легких (ТБ) — острая общемировая проблема теоретической медицины и практического здравоохранения [1]. В ряде стран сохраняется высокий уровень заболеваемости и смертности, причиной которых являются лекарственная устойчивость возбудителя, высокая распространенность ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом, низкая приверженность пациентов к терапии, а также генетическая детерминированность особенностей ответа на инфекцию и терапию [2–5].

С целью изучения значения генетической компоненты проводят разноплановые исследования, в том числе анализ геномов *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) и организма-хозяина. Одним из направлений в этой области является поиск ассоциативных связей носительства определенных генотипических и аллельных вариантов генов со спецификой ответа организма человека на инфицирование *M. tuberculosis* и противотуберкулезную терапию. Несмотря на значительный объем накопленных данных [6–9], сохраняются неоднозначность и даже определенная противоречивость полученных результатов, что определяет необходимость продолжения исследований в данной области.

С учетом современных представлений о ключевых иммунных механизмах, обеспечивающих распознавание *M. tuberculosis* и последующую деструкцию патогена [10, 11], высокий интерес у научного сообщества вызывают внутриклеточные сигнальные пути и молекулярные каскады, вовлеченные в дифференциальную экспрессию генов, задействованных в иммунных реакциях и регулирующих воспаление как системную защитную реакцию организма [12–14]. К их числу относится NF- κ B-сигнальный путь, результатом активации которого является стимуляция воспаления через усиление биосинтеза провоспалительных факторов TNF α , IFN γ , IL6, IL8 и других цитокинов [15].

Транскрипционный фактор NF- κ B1 (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) представлен в клетке в виде полноразмерного белка-предшественника (p105) и его процессированной формы (p50). NF- κ B1/p50 в составе комплекса с p65 (RelA) является активатором транскрипции, а NF- κ B1/p105 в виде гомодимеров (либо вместе с ингибитором NF- κ B — I κ B) выступает в качестве репрессора данного процесса. Следовательно, модификация процессинга p105–p50 может влиять на направленность и эффективность NF- κ B-пути, а внутриклеточный баланс p105/p50 — определять адекватность ответа клеток на активирующие сигналы и, тем самым, вносить вклад в патогенез туберкулеза.

Посттрансляционный процессинг p105–p50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S в настоящее время рассматривают как основной механизм образования NF- κ B1/p50 [16]. Область эндопротеолиза имеет достаточную протяженность и включает аминокислотные остатки (AK) с 430 по 530. На геномном уровне данный регион охватывает область экзонов (E) E13 (403–433 AK) — E15 (499–546 AK) общей протяженностью 2771 пн. Цель настоящего исследования — изучение ассоциаций с туберкулезом легких аллельных вариантов гена *NFKB1* по панели SNP, локализованных в зоне процессинга NF- κ B1 p105→p50.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужила тотальная ДНК, выделенная из образцов крови пациентов ГБУЗ

«Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой» (ГБУЗ ККФПМЦ) (г. Кемерово) больных туберкулезом легких (группа «ТБ», $n = 93$) и группы популяционного контроля (группа «ПК», $n = 96$), представленной выборкой жителей г. Кемерово и Кемеровской области. В группу пациентов с туберкулезом легких вошло 74 мужчин и 19 женщин в возрасте 26–88 лет с впервые установленным диагнозом ($n = 78$) и рецидивом ($n = 15$). Клинические формы были представлены инфильтративным ($n = 49$), диссеминированным ($n = 23$), очаговым ($n = 6$), фиброзно-кавернозным ($n = 5$) туберкулезом легких, туберкулемой ($n = 7$), плевритом ($n = 3$). Обе группы формировались с учетом национальности (по самоопределению), демографических и анамнестических данных.

Критерии включения в группу ТБ: установленный диагноз впервые выявленного туберкулеза или рецидива заболевания; возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие ВИЧ-инфекции; наличие в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С (HCVAg) и гепатиту В (HBsAg); отказ от участия в исследовании. Всем пациентам проводили обследование в объеме, регламентированном действующими клиническими рекомендациями. Для верификации диагноза использовали комплекс клинических, лабораторных и инструментальных данных. Диагноз туберкулеза устанавливали центральной врачебной комиссией ГБУЗ ККФПМЦ. ДНК из биологических образцов выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование по rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 проводили методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе «Applied Biosystems QuantStudio 5» (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием коммерческих наборов («ДНК-Синтез», Россия). Согласно инструкции производителя программы амплификации включали следующие условия: первичная денатурация в течение 3 мин при температуре 95 °С; 40 циклов отжига праймеров при специфичной температуре для каждого полиморфизма (54–59 °С); элонгации цепи при температуре 72 °С и денатурации при температуре 95 °С. Состав смеси реагентов для амплификации: ДНК исследуемого образца — 1 мкл, Taq-ДНК-полимераза — 0,5 мкл, 10× буфер для Taq-ДНК-полимеразы — 2,5 мкл, смесь праймеров (прямой F, обратный R) — 2,5 мкл, раствор четырех dNTP — 1 мкл, флуоресцентно-меченные зонды TaqMan (FAM, VIC) — по 1 мкл, деионизированная вода — до общего объема смеси 25 мкл. Первичные результаты подвергнуты стандартной процедуре анализа с использованием ресурсов программ Statistica, SNPStats, Arlequin. Рассчитывали генотипические и аллельные частоты. Равновесие Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона (χ^2_{x-w}). Анализ ассоциативных связей полиморфных вариантов генов-кандидатов проводили на основе показателей отношения шансов (OR) с учетом доверительного интервала (CI) для отношения шансов (95% CI). Нулевую гипотезу отвергали при p -value меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ген *NFKB1* (HGNC:7794) локализован на 4q24, имеет протяженность 115 973 пн (GRCh38: CM000666.2 – 4: 102 501 330-102 617 302) и содержит 27 экзонов (E). Формирование панели SNP (Single Nucleotide Polymorphism) для исследования осуществляли с учетом: 1) локализации

Таблица 1. Характеристика исследованного комплекса SNP гена *NFKB1* (по данным Ensembl, <http://www.ensembl.org>)

RefSec	Локализация	Тип варианта	Позиция варианта (GRCh38)	Предковый аллель	Альтернативные варианты
rs4648050	I 12	SNV	102593584	T	A, C*, G
rs4648051	I 12	SNV	102593836	A	G*
rs4648055	I 12	SNV	102594156	G	A*, C
rs4648058	I 12	SNV	102594434	G	C*
rs4648068	I 14	SNV	102597148	A	G*
rs1609993	E 12	SNV	102593501	T	A, C*, G

Примечание: I — интрон, E — экзон, * — альтернативные варианты, анализируемые в настоящем исследовании.

SNP в зоне процессинга — в качестве таргетной выступала область экзонов E13-E15, а также примыкающих к ней интронов (I) — I12, I15; 2) частоты в популяции минорного аллеля (MAF) — не менее 0,1. Источником информации послужил геномный браузер Ensembl (<http://www.ensembl.org>), а также данные NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Общее число SNP в гене *NFKB1* составляет 41 781. Число SNP, встречающихся в популяциях с частотой минорного аллеля (MAF) более 0,1, равно 152. В результате отбора полиморфных вариантов в таргетной для исследования области I12-E13-I13-E14-I14-E15-I15 протяженностью 7325 пн (102 593 569–102 600 894 пн) выявлено пять вариантов, локализованных в интронах, и один — с экзонной локализацией. Характеристика сформированной SNP-панели представлена в табл. 1.

Данные, характеризующие частоты альтернативного аллеля по панели из шести SNP (rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993) в гене *NFKB1* у пациентов с ТБ и в группе ПК в сопровождении показателей равновесия генотипических частот (χ^2_{x-w}), а также данные о частотах альтернативного аллеля в общемировой (Global) и европейской (EUR) популяциях представлены в табл. 2.

Определение состояния равновесия частот генотипов в исследованных нами выборках показало следующее. Величины показателя χ^2_{x-w} в группе ПК свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений от равновесия Харди-Вайнберга по всей исследованной панели SNP в гене

NFKB1. В выборке пациентов с ТБ по двум SNP (rs4648068 и rs1609993) выявлено отклонение ($p < 0,05$) генотипических частот — χ^2_{x-w} составил 5,06 и 9,15 соответственно.

Для анализа специфики генофонда русских Сибири было проведено попарное сравнение частот аллелей rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* в исследованной нами выборке русских Кемеровской области (Кузбасс; группа ПК) с данными, известными для общемировой и европейской популяций. Полученные результаты отражают особенности генетического профиля русского населения Сибири в сравнении с общемировыми частотами и частотами, характерными для популяций Европы по rs4648050 ($p < 0,05$), а также в части сопоставления с общемировой популяцией по rs4648051 ($p < 0,05$). В отношении остальной части исследованных SNP аллельные частоты в группе ПК статистически значимо не отличались.

Сравнение характера распределения аллельных частот в выборке ТБ и в группе ПК выявило значимое отличие ($p < 0,05$) по rs4648068, для которого значение χ^2 составило 3,86. Обращает на себя внимание, что сравнение аллельных частот в выборке пациентов с ТБ с частотами общемировой и европейской популяции демонстрирует специфику по всему исследованному комплексу SNP, за исключением rs1609993. Это позволяет предположить, что увеличение объемов выборок позволит в перспективе выявить более широкий спектр значимых ассоциаций между изученными SNP и ТБ.

Таблица 2. Частоты альтернативных аллелей rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* в исследованных выборках, общемировой и европейской популяциях

SNP	Выборки	χ^2_{x-w}	Alt	$\chi^2_{ТБ}$	MAF «ALFA»		χ^2_{GLOBAL}	χ^2_{EUR}
					Global	EUR		
rs4648050	ПК	1,41	0,531	0,001	0,278	0,293	28,26	24,21
	ТБ	1,43	0,528				27,59	23,61
rs4648051	ПК	0,47	0,389	1,24	0,274	0,309	6,27	2,96
	ТБ	0,01	0,471				16,86	10,61
rs4648055	ПК	0,83	0,338	2,96	0,291	0,304	1,02	0,52
	ТБ	0,07	0,461				12,82	10,64
rs4648058	ПК	2,49	0,411	1,14	0,324	0,331	3,29	2,75
	ТБ	0,27	0,489				11,24	10,17
rs4648068	ПК	2,85	0,395	3,86	0,339	0,321	1,34	2,4
	ТБ	5,06	0,538				16,22	19,8
rs1609993	ПК	0,35	0,942	0,58	0,924	0,916	0,44	0,84
	ТБ	9,15	0,913				0,15	0,01

Примечание: χ^2_{x-w} — критерий для оценки равновесия Харди-Вайнберга; χ^2 — критерий для попарного сравнения частоты; Alt — частота альтернативного аллеля; MAF — частота минорного аллеля в общемировой популяции (Global) и европейской популяции (EUR), Индексы критерия χ^2 обозначают варианты попарного сравнения: ТБ — популяционного контроля с группой больных с ТБ; GLOBAL — обеих исследованных выборок с частотами в общемировой популяции; EUR — с частотами в европейской популяции. Полужирным шрифтом отмечены статистически значимые величины.

Таблица 3. Распределение генотипов rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* и показатели ассоциации с ТБ

SNP	Генотип	Частота %		Значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса (уровень значимости p)	Отношение шансов OR (95%-й доверительный интервал)
		ПК ($n = 96$)	ТБ ($n = 93$)		
rs4648050	ТТ	25	19,1	0,62 ($p = 0,43$)	0,70 (0,35–1,42)
	ТС	43,75	56,18	2,37 ($p = 0,12$)	1,64 (0,92–2,94)
	СС	31,25	24,72	0,67 ($p = 0,41$)	0,72 (0,37–1,37)
rs4648051	АА	38,94	27,58	2,14 ($p = 0,10$)	0,59 (0,32–1,11)
	АГ	44,22	50,58	0,50 ($p = 0,47$)	1,26 (0,70–2,25)
	ГГ	16,84	21,84	0,44 ($p = 0,50$)	1,38 (0,65–2,89)
rs4648055	ГГ	41,66	28,27	3,14 ($p = 0,07$)	0,552 (0,30–1,01)
	ГА	48,96	51,08	0,02 ($p = 0,88$)	1,08 (0,61–1,92)
	АА	9,38	20,65	3,86 ($p = 0,05$)	2,51 (1,07–5,89)
rs4648058	ГГ	38,54	27,47	2,10 ($p = 0,14$)	0,60 (0,32–1,12)
	ГС	40,62	47,25	0,58 ($p = 0,44$)	1,30 (0,73–2,33)
	СС	20,84	25,28	0,30 ($p = 0,58$)	1,28 (0,64–2,54)
rs4648068	АА	40,62	27,17	3,21 ($p = 0,07$)	0,54 (0,29–1,00)
	АГ	39,58	38,05	0,004 ($p = 0,94$)	0,93 (0,52–1,68)
	ГГ	19,8	34,78	4,60 ($p = 0,03$)	2,16 (1,11–4,18)
rs1609993	ТТ	0	3,27	1,44 ($p = 0,23$)	0
	ТС	11,46	10,87	0,01 ($p = 0,91$)	0,942 (0,38–2,33)
	СС	88,54	85,86	0,10 ($p = 0,74$)	0,786 (0,33–1,85)

Частоты генотипов rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* и результаты исследования ассоциации сформированной панели SNP с ТБ представлены в табл. 3.

Сравнение генотипических частот выявило статистически значимые отличия в отношении двух SNP — rs4648068 ($p = 0,03$) и rs4648055 ($p = 0,05$). По rs4648068, как отмечено выше, нами показаны значимые различия и по данным сопоставления частот аллелей. Исследование продемонстрировано повышенная частота гомозиготного варианта GG, в составе которого находится альтернативный аллель. Что касается rs4648055, то и в этом случае в выборке пациентов с ТБ отмечена более высокая частота гомозиготного генотипа, содержащего альтернативный аллель — АА. Оба генотипа GG*rs4648068 и AA*rs4648055 были отнесены к генотипам этиологической фракции, т. е. их носительство сопряжено с повышенной подверженностью к развитию ТБ при микобактериальном инфицировании. Исследованием установлена статистически значимая связь с ТБ генотипических вариантов AA*rs4648055 (OR = 2,51; $p = 0,05$) и GG*rs4648068 (OR = 2,16; $p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты сопоставления частот альтернативного аллеля с суммарными данными по проектам (ALFA dataset, <https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2020/03/26/alfa/>) (табл. 2) указывают на отличия значений, полученных настоящим исследованием для групп населения Сибирского региона, как относительно общемировых значений (Global), так и европеоидных популяций (EUR) по всему спектру исследованных SNP, за исключением rs1609993. Это свидетельствует об особенностях «генетического портрета» русского населения Сибири в отношении изученного комплекса, что необходимо учитывать при проведении метаанализа, организации ассоциативных исследований и определении спектра информативных биомаркеров ТБ.

В настоящем исследовании значимые ассоциативные связи с риском развития ТБ получены для интронных вариантов rs4648055, rs4648068 (табл. 3). При варианте rs4648055 альтернативный аллель А в гомозиготном состоянии повышает риск развития заболевания в два с половиной раза, а в отношении rs4648068 повышение рисков развития заболевания в два раза обусловлено наличием в генотипе альтернативного варианта аллеля Г в гомозиготном состоянии. Также можно отметить наличие тенденции к статистической значимости в отношении протективного эффекта мажорных генотипов GG*rs4648055 (OR = 0,55; $p = 0,07$) и AA*rs4648068 (OR = 0,54; $p = 0,07$).

Отметим, что литературные данные о вкладе rs4648055 и rs4648068 в развитие патологических состояний к настоящему времени немногочисленны и их результаты неоднозначны. В ряде работ сообщается об отсутствии значимых ассоциативных связей rs4648055 и rs4648068 с развитием таких патологических состояний, как рак легкого [17] и ишемическая болезнь сердца [18]. В то же время при исследовании рака головы и шеи у ВПЧ-инфицированных жителей Пакистана для rs4648068 установлена роль аллеля Г в гетеро- и гомозиготном состоянии в повышении риска развития онкологии [19]. При исследовании факторов риска развития рака желудка в популяции ханьцев значимые результаты установлены в отношении аллеля Г rs4648068 (OR = 1,43; $p = 0,0001$) [20]. Частоты распределения генотипов в контрольной группе составили АА — 27,71%, АГ — 53,58%, ГГ — 18,71%; в группе пациентов — 22,94%, 45,64%, 31,42%. Частота альтернативного аллеля Г в группе сравнения составила 0,455, а в группе с онкопатологией — 0,542, что сопоставимо с данными, полученными в настоящем исследовании для группы ТБ (0,538). Аналогичные результаты установлены при изучении вклада rs4648055 и rs4648068 в развитие рака яичников в китайской популяции, при этом значимые ассоциации выявлены также только в отношении аллеля Г rs4648068 (OR = 1,38; $p = 0,001$), частота которого в группе пациентов составила 0,532, а в группе сравнения — 0,454 [21].

ВЫВОДЫ

К основным результатам исследования можно отнести следующие. Во-первых, получены новые научные данные о частотах rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* у русских Сибири. Эти данные позволяют сделать заключение о специфике генетической структуры русского населения, которую необходимо учитывать при проведении ассоциативных исследований. Во-вторых, статистически достоверное отличие аллельных частот rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068 в выборке пациентов с туберкулезом легких от общемировых частот и частот, характерных для популяций Европы, свидетельствует о потенциальной информативной значимости сформированной панели SNP, что требует продолжения исследования. В-третьих, выявление ассоциаций между подверженностью ТБ и гомозиготными генотипами по альтернативному

аллелю в отношении rs4648055 и rs4648068 косвенно свидетельствует в пользу гипотезы о модифицирующем влиянии генетического полиморфизма — SNP, локализованных в зоне процессинга в гене *NFKB1*, и его возможном вкладе в эффективность процессинга p105→p50, баланс продуктов гена *NF-kB1* (p105/p50) и регуляцию экспрессии генов-мишеней. Это предположение требует дальнейшего изучения на основе анализа количественного содержания p105 и p50 с параллельным исследованием транскрипционной активности генов-мишеней данного транскрипционного фактора. Выявление и анализ особенностей молекулярных механизмов на популяционном и индивидуальном уровне не только детализируют представления о молекулярных механизмах патогенеза ТБ, но и способствуют совершенствованию диагностических процедур, в том числе с прогнозированием прогрессирования процесса, совершенствованию терапевтических стратегий и поиску путей разработки новых лекарственных препаратов.

Литература

1. Global Tuberculosis Report 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (30.11.2024).
2. Khan PY, Yates TA, Osman M, Warren RM, van der Heijden Y, Padayatchi N, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (3): e77–e88. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
3. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 943545. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943545.
4. Dohal M, Porvaznik I, Solović I, Mokry J. Advancing tuberculosis management: the role of predictive, preventive, and personalized medicine. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1225438. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1225438.
5. Shabani S, Farnia P, Ghanavi J, Velayati AA, Farnia P. Pharmacogenetic Study of Drugs Affecting Mycobacterium tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2024; 13 (2): 206–12. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_106_24.
6. Aravindan PP. Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis. *Lung India*. 2019; 36 (3): 244–52. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_146_15.
7. Abhimanyu Bose M, Giri A, Varma-Basil M. Comparative Genetic Association Analysis of Human Genetic Susceptibility to Pulmonary and Lymph Node Tuberculosis. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (1): 207. DOI: 10.3390/genes14010207.
8. Murugesan H, Sampath P, A VK, R S, Veerasamy A, Ranganathan U, et al. Association of CYP27B1 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis and vitamin D levels. *Gene*. 2024; 927: 148679. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148679.
9. Samimi R, Hosseinpanahi A, Zaboli R, Peymani A, Rouhi S, Ahmadi Gooraji S, et al. Prevalence of Vitamin D Receptor Genes Polymorphisms in People with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2024; 38: 32. DOI: 10.47176/mjiri.38.32.
10. Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology*. 2020; 225 (3): 151951. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.151951.
11. Wang Y, Shi Q, Chen Q, Zhou X, Yuan H, Jia X, et al. Emerging advances in identifying signal transmission molecules involved in the interaction between Mycobacterium tuberculosis and the host. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 956311. DOI: 10.3389/fcimb.2022.956311.
12. Stutz MD, Clark MP, Doerflinger M, Pellegrini M. Mycobacterium tuberculosis: Rewiring host cell signaling to promote infection. *J Leukoc Biol*. 2018; 103 (2): 259–68. DOI: 10.1002/JLB.4MR0717-277R.
13. Gallant J, Heunis T, Beltran C, Schildermans K, Bruijns S, Mertens I, et al. PPE38-Secretion-Dependent Proteins of *M. tuberculosis* Alter NF- κ B Signaling and Inflammatory Responses in Macrophages. *Front Immunol*. 2021; 12: 702359. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702359.
14. Bullen CK, Singh AK, Krug S, Lun S, Thakur P, Srikrishna G, et al. MDA5 RNA-sensing pathway activation by Mycobacterium tuberculosis promotes innate immune subversion and pathogen survival. *JCI Insight*. 2023; 8 (20): e166242. DOI: 10.1172/jci.insight.166242.
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016; 8 (3): 227–41. DOI: 10.1002/wsbm.1331.
16. Moorthy AK, Savinova OV, Ho JQ, Wang VYa-F, Vu D, Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006; 25 (9): 1945–56. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601081.
17. Liu CW, Wu LS, Lin CJ, Wu HC, Liu KC, Lee SW. Association of tuberculosis risk with genetic polymorphisms of the immune checkpoint genes PDCD1, CTLA-4, and TIM3. *PLoS One*. 2024; 19 (5): e0303431. DOI: 10.1371/journal.pone.0303431.
18. Guo XL, Liu XC, Su GB, Zhou CY, Cui QT. Association of NF- κ B1 gene polymorphisms with coronary artery disease in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15038072.
19. Sarwar S, Tareen MU, Sabir M, Sultan A, Malik SA. NF- κ B1 Intronic Region Polymorphisms as Risk Factor for Head and Neck Cancer in HPV-Infected Population from Pakistan. *Curr Mol Med*. 2022; 22 (1): 74–82. DOI: 10.2174/1566524021666210302144344.
20. Hua T, Qinsheng W, Xuxia W, Shuguang Z, Ming Q, Zhenxiang L, et al. Nuclear factor-kappa B1 is associated with gastric cancer in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (28): e279. DOI: 10.1097/MD.0000000000000279.
21. Chen LP, Cai PS, Liang HB. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (3): 8273–82. DOI: 10.4238/2015.July.27.15.

References

1. Global Tuberculosis Report 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (30.11.2024).
2. Khan PY, Yates TA, Osman M, Warren RM, van der Heijden Y, Padayatchi N, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (3): e77–e88. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
3. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 943545. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943545.
4. Dohal M, Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Advancing tuberculosis management: the role of predictive, preventive, and personalized medicine. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1225438. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1225438.
5. Shabani S, Farnia P, Ghanavi J, Velayati AA, Farnia P. Pharmacogenetic Study of Drugs Affecting Mycobacterium tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2024; 13 (2): 206–12. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_106_24.
6. Aravindan PP. Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis. *Lung India*. 2019; 36 (3): 244–52. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_146_15.
7. Abhimanyu Bose M, Giri A, Varma-Basil M. Comparative Genetic Association Analysis of Human Genetic Susceptibility to Pulmonary and Lymph Node Tuberculosis. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (1): 207. DOI: 10.3390/genes14010207.
8. Murugesan H, Sampath P, A VK, R S, Veerasamy A, Ranganathan U, et al. Association of CYP27B1 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis and vitamin D levels. *Gene*. 2024; 927: 148679. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148679.
9. Samimi R, Hosseinpanahi A, Zabolli R, Peymani A, Rouhi S, Ahmadi Gooraji S, et al. Prevalence of Vitamin D Receptor Genes Polymorphisms in People with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2024; 38: 32. DOI: 10.47176/mjiri.38.32.
10. Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology*. 2020; 225 (3): 151951. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.151951.
11. Wang Y, Shi Q, Chen Q, Zhou X, Yuan H, Jia X, et al. Emerging advances in identifying signal transmission molecules involved in the interaction between Mycobacterium tuberculosis and the host. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 956311. DOI: 10.3389/fcimb.2022.956311.
12. Stutz MD, Clark MP, Doerflinger M, Pellegrini M. Mycobacterium tuberculosis: Rewiring host cell signaling to promote infection. *J Leukoc Biol*. 2018; 103 (2): 259–68. DOI: 10.1002/JLB.4MR0717-277R.
13. Gallant J, Heunis T, Beltran C, Schildermans K, Bruijns S, Mertens I, et al. PPE38-Secretion-Dependent Proteins of M. tuberculosis Alter NF- κ B Signalling and Inflammatory Responses in Macrophages. *Front Immunol*. 2021; 12: 702359. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702359.
14. Bullen CK, Singh AK, Krug S, Lun S, Thakur P, Srikrishna G, et al. MDA5 RNA-sensing pathway activation by Mycobacterium tuberculosis promotes innate immune subversion and pathogen survival. *JCI Insight*. 2023; 8 (20): e166242. DOI: 10.1172/jci.insight.166242.
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016; 8 (3): 227–41. DOI: 10.1002/wsbm.1331.
16. Moorthy AK, Savinova OV, Ho JQ, Wang VYa-F, Vu D, Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006; 25 (9): 1945–56. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601081.
17. Liu CW, Wu LS, Lin CJ, Wu HC, Liu KC, Lee SW. Association of tuberculosis risk with genetic polymorphisms of the immune checkpoint genes PDCD1, CTLA-4, and TIM3. *PLoS One*. 2024; 19 (5): e0303431. DOI: 10.1371/journal.pone.0303431.
18. Guo XL, Liu XC, Su GB, Zhou CY, Cui QT. Association of NF- κ B1 gene polymorphisms with coronary artery disease in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15038072.
19. Sarwar S, Tareen MU, Sabir M, Sultan A, Malik SA. NF- κ B1 Intronic Region Polymorphisms as Risk Factor for Head and Neck Cancer in HPV-Infected Population from Pakistan. *Curr Mol Med*. 2022; 22 (1): 74–82. DOI: 10.2174/1566524021666210302144344.
20. Hua T, Qinsheng W, Xuxia W, Shuguang Z, Ming Q, Zhenxiang L, et al. Nuclear factor-kappa B1 is associated with gastric cancer in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (28): e279. DOI: 10.1097/MD.0000000000000279.
21. Chen LP, Cai PS, Liang HB. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (3): 8273–82. DOI: 10.4238/2015.July.27.15.