

## **ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА СЕМЕЙСТВ ЦИТОХРОМ Р-450 И ГЛУТАТИОН-С-ТРАНСФЕРАЗЫ НА ТЯЖЕСТЬ РАЗВИТИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ И ЭНДОТОКСИКОЗАХ**

А.М. ХАДЖИБАЕВ<sup>2</sup>, Д.Б. ТУЛЯГАНОВ<sup>1,2</sup>, Р.Н. АКАЛАЕВ<sup>1,2</sup>, А.А. СТОПНИЦКИЙ, М.К. САИДОВА<sup>1</sup>, А.Д. ФАЯЗОВ<sup>1,2</sup>, У.Р. КАМИЛОВ<sup>1</sup>, Д.А. ДАЛИМОВА<sup>3</sup>, Е.А. ЦАЙ<sup>3</sup>, Ш.Н. ИБРАГИМОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup>Центр передовых технологий при Агентстве инновационного развития Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

## **EFFECT OF GENETIC POLYMORPHISM OF THE CYTOCHROME P-450 AND GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE FAMILIES ON THE SEVERITY OF TOXIC HEPATITIS IN ACUTE POISONING AND ENDOTOXICOSIS**

А.М. KHADJIBAEV<sup>2</sup>, D.B. TULYAGANOV<sup>1,2</sup>, R.N. AKALAEV<sup>1,2</sup>, A.A. STOPNITSKIY<sup>1,2</sup>, M.K SAIDOVA<sup>1</sup>, A.D. FAYAZOV<sup>1,2</sup>, U.R. KAMILOV<sup>1</sup>, D.A. DALIMOVA<sup>3</sup>, E.A. TSAI<sup>3</sup>, SH.N. IBRAGIMOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Republican research center of emergency medicine, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>Center for advanced technologies under the Agency for innovative development of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

**Цель.** Проведение молекулярно-генетического и биохимического исследования полиморфизмов rs1965 гена GSTP1 и rs2070676 гена CYP2E1.

**Материал и методы.** Исследованы 138 пациентов с острыми отравлениями гепатотоксичными ядами (алкогольная интоксикация, отравления уксусной кислотой, парацетамолом), а также пациенты с тяжелыми термическими ожогами. Проведен анализ полифорфизмов – rs1965 гена GSTP1 и rs2070676 гена CYP2E1 – у всех вышеуказанных пациентов. Результаты генетических исследований сопоставлялись с биохимическими показателями поражения печени при поступлении.

**Результаты.** Генотип A/A (гомозигота по аллелю A) гена GSTP1 (rs1965) выявлен у 45 (32,6%) больных, генотип A/G (гетерозигота) – у 68 (49,2%), генотип G/G (гомозигота по аллелю G) – у 25 (18,1%). Генотип C/C (гомозигота по аллелю C) гена CYP2E1 (rs2070676) выявлен у 86 (62,3%) больных, генотип G/C (гетерозигота) – у 32 (23,1%), генотип G/G (гомозигота по аллелю G) – у 20 (14,4%). У больных с генотипом G/G (гомозигота по аллелю G) генов GSTP1 и CYP2E1 наблюдали значительное повышение свободного аммиака, а также печеночных показателей АлТ, АсТ не только по сравнению с нормой, но и с показателями пациентов, имеющих гомозиготный тип по аллелям A и C. Отмечено значительное увеличение летальности у пациентов с генотипом G/G генов GSTP1 или CYP2E1. У 9 пациентов выявлена мутация по обоим генам, при этом биохимические показатели и летальность у них более чем в 2 раза превышали данные больных с мутациями только по одному из изучаемых генов.

**Выводы.** Характер течения токсического гепатита во многом детерминируется генетической компонентой. Наиболее тяжелое течение токсического гепатита выявлено на фоне выявления G/G полиморфизма по обоим изучаемым генам.

**Ключевые слова:** острые отравления, гепатотоксичные яды, ожоги, токсические гепатиты, биотрансформация ксенобиотиков, гены, генетический полиморфизм.

**Aim.** To study the results of molecular genetic and biochemical studies of the rs1965 polymorphism of the GSTP1 gene and rs2070676 of the CYP2E1 gene.

**Material and methods.** The results of a survey of 138 patients with acute poisoning with hepatotoxic poisons (alcohol intoxication, poisoning with acetic acid, paracetamol), as well as patients with severe thermal burns, were studied. The polymorphism of the genes – rs1965 of the GSTP1 gene and rs2070676 of the CYP2E1 gene was studied in all the above patients. Data from genetic studies were compared with biochemical parameters of liver damage at admission.

**Results.** The results of the study of the GSTP1 gene (rs1965) showed that the A/A genotype (homozygous for allele A) was detected in 45 (32.6%) patients, the A/G genotype (heterozygote) was detected in 68 (49.2%) patients, the genotype G/G (homozygous for the G allele) was detected in 25 (18.1%) patients. The results of the study of the CYP2E1 gene (rs2070676) showed that the C/C genotype (homozygous for allele A) was detected in 86 (62.3%) patients, the G/C genotype (heterozygous) was detected in 32 (23.1%) patients, genotype G/G (homozygous for allele G) was detected in 20 (14.4%) patients. In patients with the G/G genotype (homozygous for the G allele) of the GSTP1 and CYP2E1 genes, we observed a significant increase in free ammonia, as well as in the liver parameters of ALT, AST, not only in comparison with the norm, but also in those of patients with a homozygous type for alleles A and C. Analysis of mortality showed a significant increase in mortality in patients with the G/G genotype of the GSTP1 or CYP2E1 genes. In 9 patients, a mutation in both genes was detected, while their biochemical parameters and lethality were more than twice as high as in patients with mutations in only one of the studied genes.

**Conclusions.** The nature of the course of toxic hepatitis is largely determined by the genetic component. The most severe course of toxic hepatitis was found against the background of polymorphism in both studied genes.

**Keywords:** acute poisoning, hepatotoxic poisons, burns, toxic hepatitis, biotransformation of xenobiotics, genes, genetic polymorphism.

[https://doi.org/10.54185/TBEM/vol17\\_iss1/a8](https://doi.org/10.54185/TBEM/vol17_iss1/a8)

**Актуальность.** Токсическое поражение печени с развитием острой печеночной недостаточности является одной из распространенных патологий, вызываемых как действием различных химических веществ, включая лекарства, ядохимикаты, алкоголь и т.д., а также различных эндотоксинов, включая компоненты распада белков при ожоговой токсемии, протеолитические ферменты и бактериальные токсины при панкреонекрозе [1, 2]. Попадая в организм различными путями, гепатотоксические агенты нарушают структуру и функцию клеточных мембран гепатоцитов, усиливают процессы перекисного окисления липидов, изменяют процессы регенерации и функции гепатоцитов, что сопровождается, прямо и косвенно, нарушениями иммунной реактивности [1, 2, 3].

В последние годы опубликовано достаточно много работ, посвященных токсическим поражениям печени, однако по-прежнему отсутствует единый взгляд на патогенез их развития [3, 4, 5].

Актуальным направлением изучения токсического гепатита являются генетические исследования [5, 6], которые широко проводились у лиц, находившихся в контакте с радиацией, бериллием, СВЧ и страдавших профессиональными аллергодерматозами. Данные таких исследова-

ний в комплексе с клинико-функциональными характеристиками помогают выявить предрасположенность к заболеванию и выявлению лиц с индивидуальной предрасположенностью к определенным производственным вредностям [6].

Большинство токсинов являются жирорастворимыми, а их устранение требует биотрансформации в более водорастворимые метаболиты. Большая часть биотрансформации происходит в печени, в частности, окисление, опосредованное цитохромом Р450, и различные конъюгации: N-ацетилирование, сульфоконъюгация, глюкуроноконъюгация и т. д. Метаболиты, образующиеся в результате этих биотрансформаций, обычно нетоксичны [7, 8].

Соответственно дефекты генов, кодирующих белки системы цитохром Р450, в том числе CYP2E1 и второго этапа биотрансформации, в частности, суперсемейства глутатион-S-трансферазы (GSTs), усиливают предрасположенность к развитию токсического гепатита. Несмотря на достаточную изученность генетического полиморфизма CYP2E1 и GST при различных заболеваниях, есть доказательства наличия интериндивидуальной вариабельности экспрессии данных генов, и функциональный эффект различных полиморфизмов остается неясным [5, 6, 9, 10].

Таким образом, CYP2E1 и GST можно классифицировать как гены-кандидаты для выявления предрасположенности к токсическому гепатиту, однако необходимы более масштабные исследования, чтобы прояснить их значимость как факторов риска [10].

**Цель исследования.** Изучить влияние полиморфизмов генов GSTP1 (rs1965) и CYP2E1 (rs2070676) на тяжесть течения токсического гепатита у пациентов с острыми отравлениями и термическими ожогами.

### Материал и методы

Нами изучены результаты обследования 138 пациентов с острыми отравлениями гепатотоксичными ядами (алкогольная интоксикация, отравления уксусной кислотой, парацетамолом), а также пациентов с тяжелыми термическими ожогами, поступивших в отделения токсикологии и комбустиологии РНЦЭМП в 2022 году. Все исследуемые были этническими узбеками, про-

живающими в г. Ташкенте и Ташкентской области, средний возраст составил  $35,4 \pm 8,4$  года.

Распределение больных по нозологии и полу представлено в рисунках 1 и 2.

Из общего количества пациентов 120 (86,9%) было с острыми отравлениями гепатотоксичными ядами (98 (71%) больных с токсическим гепатитом на фоне алкогольной интоксикации, 12 (8,6%) больных с отравлением уксусной кислотой, 10 (6,4%) больных с отравлением парацетамолом), 18 (13,1%) – пациенты с тяжелыми термическими ожогами III–IV степени (рис. 1). Умерло из них 12 пациентов, у которых токсический гепатит осложнился острым печеночным недостаточностью (8,7%).

Мужчин было 102 (73,9%), женщин – 36 (26,1%).

С целью изучения генетической предрасположенности к развитию токсических поражений печени совместно с генетической лабораторией Центра передовых технологий при Министерстве инновационного развития РУз проведено



Рис. 1. Распределение больных с токсическими гепатитами по основным нозологиям

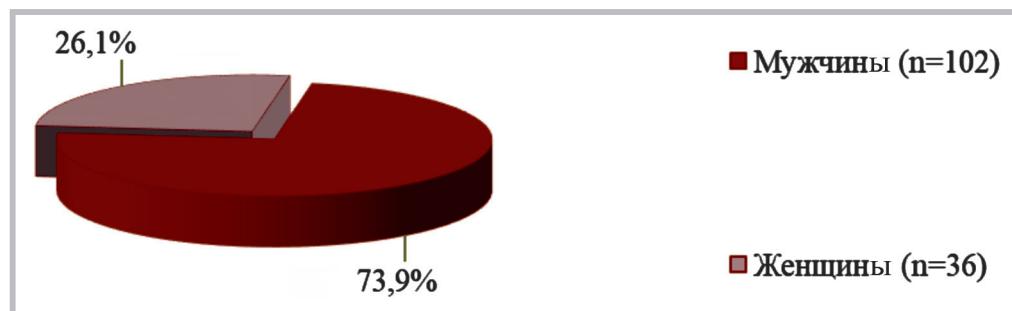


Рис. 2. Распределение больных по полу

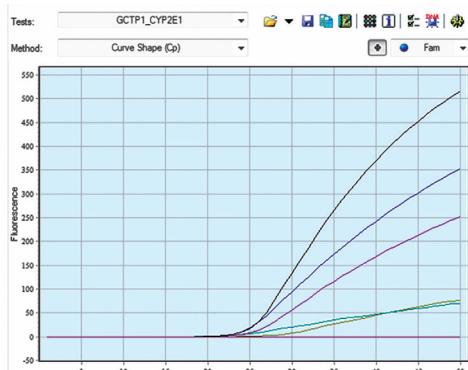
исследование полиморфизма генов – rs1965 гена GSTP1 и rs2070676 гена CYP2E1 – у всех вышеуказанных пациентов.

Выделение ДНК из клинических образцов было осуществлено на спин-колонках с использованием набора реагентов QIAamp DNA Blood (QIAGEN, Германия). Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли с использованием спектрофотометра BioSpec-nano (Shimadzu Biotech, Japan).

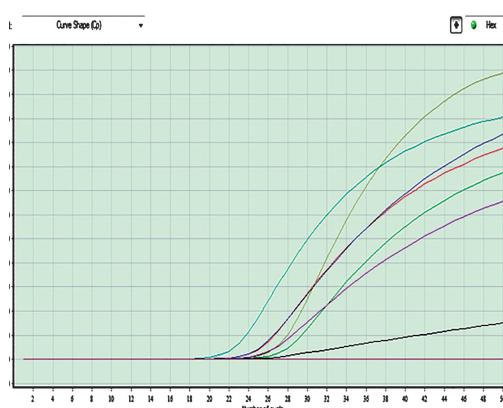
Определение полиморфизмов гена GSTP1 (rs1965) и CYP2E1 (rs2070676) проводили методом ПЦР в реальном времени с помощью набора реагентов TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, США).

ПЦР-амплификацию проводили на амплификаторе DT prime («ДНК-технологии», Россия) и QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США).

Данные генетических исследований сопоставлялись с биохимическими показателями поражения печени у пациентов при поступлении. Нами в венозной крови изучались показатели ферментов аланин- и аспартатаминотрансферазы (АлТ, АсТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень билирубина, а также свободного аммиака.



**Рис. 3.** Результаты ПЦР в реальном времени по определению генотипов гена GSTP1 (rs1965) по каналу детекции FAM



**Рис. 4.** Результаты ПЦР в реальном времени по определению генотипов гена GSTP1 (rs1965) по каналу детекции HEX (VIC)

Активность АлТ и АсТ, ЛДГ, ЩФ, билирубина, свободного аммиака исследовали на полуавтоматическом биохимическом анализаторе – Mindray BA-88A и на автоматическом биохимическом анализаторе – BioSystems A15 с использованием реактивов и калибраторов этой же фирмы.

Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, являющихся этническими узбеками, возрастом  $32,6 \pm 5,7$  года, получивших аналогичный объем генетических и биохимических исследований.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения фирмы Microsoft и электронных таблиц Excel.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования гена GSTP1 (rs1965) показали, что генотип A/A (гомозигота по аллелю A) выявлен у 45 (32,6%) больных, генотип A/G (гетерозигота) выявлен у 68 (49,2%) больных, генотип G/G (гомозигота по аллелю G) выявлен у 25 (18,1%) больных (рис. 3 и 4). Полиморфизм rs1695 является однонуклеотидным вариантом (SNP), который отвечает за замену аминокисло-

Results Statistics				
Nº	Identifier	Fam Cp	Hex Cp	Qualitative analysis
A1	4(GC...)		24,5	-
A2	5(GC...)		27,2	-
A3	6(GC...)	24,0*	24,3	+
A4	7(GC...)	28,5*	26,6	+
A5	8(GC...)	23,3*	22,3	+
A6	9(GC...)	25,2*	25,5	+
A7	10(GC...)	25,1*	25,9	+
A8	C-(GC...)			-

Results Statistics				
Nº	Identifier	Fam Cp	Hex Cp	Qualitative analysis
A1	4(GC...)		24,5	-
A2	5(GC...)		27,2	-
A3	6(GC...)	24,0*	24,3	+
A4	7(GC...)	28,5*	26,6	+
A5	8(GC...)	23,3*	22,3	+
A6	9(GC...)	25,2*	25,5	+
A7	10(GC...)	25,1*	25,9	+
A8	C-(GC...)			-

ты изолейцин на валин в 105 положении аминокислотной цепи белка GSTP1, что приводит к стерическому изменению в субстрат-связывающем домене фермента, который, возможно, влияет на конечную субстратную специфичность, что объясняет незначительное повышение концентрации глутатиона в качестве субстрата для этого фермента. Кроме того, активность GSTP повышает интенсивность разрушения в клеточной мембране. Снижение количества глутатиона в качестве субстрата для фермента GSTP1 влияет на уровень пероксидации ферментов. Соответственно, пациенты с полиморфными вариантами rs1695 могут быть более чувствительны к оксидативному стрессу.

Результаты исследования гена CYP2E1 (rs2070676) показали, что генотип C/C (гомозигота по аллелю C) выявлен у 86 (62,3%) больных, генотип G/C (гетерозигота) – у 32 (23,1%) больных, генотип G/G (гомозигота по аллелю G) – у 20 (14,4%) больных. Полиморфизм rs2070676 повышает активность фермента CYP2E1, соответственно повышая уровень метаболизма его субстратов в токсичные метаболиты. Кроме того, данный полиморфизм ассоциирован с повышенным риском гепатотоксичности. В результате некоторых исследований показано влияние данного полиморфизма на повышение уровня метаболизма ацетаминофена в N-ацетил Р-бензохинонимин, при этом повышая риск его гепатотоксичности. Исходя из этого пациенты, получающие терапию ацетаминофеном, могут быть подвержены неблагоприятной лекарственной реакции.

Среди здоровых добровольцев исследование гена GSTP1 (rs1965) показало, что генотип A/A выявлен у 12 (60%), генотип A/G – у 4 (20%) и генотип G/G (20%) – у 4 исследуемых. Изучение

гена CYP2E1 (rs2070676) выявило распространение генотипа C/C у 9 (45%), генотипа G/C – также у 9 (45%) и G/G – у 2 (10%), что свидетельствует о достаточно высоком распространении полиморфизма изучаемых генов среди населения.

При распределении пациентов по генотипам GSTP1 (rs1965) и CYP2E1 (rs2070676) и с учетом нозологических причин развившихся токсических гепатитов мы получили следующее распределение больных (табл. 1):

Согласно полученным данным, полиморфизм rs1965 гена GSTP1 (гомозигота по аллелю G) в процентном отношении чаще всего выявлялся у пациентов с острыми отравлениями уксусной кислотой и у тяжелообожженных – 41,66 и 44,44% соответственно, а полиморфизм rs2070676 гена CYP2E1 (гомозигота по аллелю G) наиболее часто встречался у больных с острыми отравлениями парацетамолом, а также у больных с отравлениями уксусной кислотой – 60 и 41,66% соответственно.

Интересные данные нами получены при со-поставлении биохимических показателей пациентов при поступлении, а также летальности и результатов молекулярно-генетического исследования (табл. 2).

Согласно полученным данным, у пациентов, имеющих гомозиготный тип по аллелю A rs1965 гена GSTP1 и rs2070676 гена CYP2E1, данные биохимических показателей практически не отличались от пациентов, имеющих гетерозиготный генотип этих же генов (табл. 2), при этом по таким показателям, как свободный аммиак, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ имелась достоверная разница по сравнению с группой здоровых добровольцев (табл. 2).

У больных, имеющих генотип G/G (гомозигота по аллелю G) гена GSTP1, мы наблюдали значи-

**Таблица 1.** Распределение пациентов с токсическими гепатитами по генотипам GSTP1 (rs1965) и CYP2E1 (rs2070676) и основным нозологиям

Нозология	rs1965 гена GSTP1, n=138			rs2070676 гена CYP2E1, n=138		
	A/A n=45	A/G n=68	G/G n=25	C/C n=86	G/C n=32	G/G n=20
Острая алкогольная интоксикация, n=98	34 (34,6%)	54 (55,1%)	10 (10,2%)	74 (75,5%)	17 (17,3%)	7 (7,1%)
Острые отравления уксусной кислотой, n=12	2 (16,68%)	5 (41,66%)	5 (41,66%)	2 (16,68%)	5 (41,66%)	5 (41,66%)
Острые отравления парацетамолом, n=10	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	6 (60%)
Термические ожоги III и IV степени, n=18	6 (33,34%)	4 (22,22%)	8 (44,44%)	8 (44,44%)	8 (44,44%)	2 (11,12%)

**Таблица 2.** Биохимические показатели у больных в зависимости от вариантов генов GSTP1 и CYP2E1, n=138, M±m

Показатель, единицы измерения, норма	Добровольцы, n=20	rs1965 гена GSTP1, n=138			rs2070676 гена CYP2E1, n=138		
		A/A n=45	A/G n=68	G/G n=25	C/C n=86	G/C n=32	G/G n=20
Свободный аммиак, мкмоль/л 33–60	39,7±16,3	138,4*±21,8	142,5±16,5*	176,3±16,3**	135,1±38,5*	125,7±21,5*	292,2±17,8**
АлT, u/l, 0–42	38,5±9,1	103,4±9,4*	111,5±26,3	186,4±22,9**	92,9±10,6	97,5±12,4*	168,8±17,8**
AcT, u/l, 0–37	32,6±5,2	96,9±7,5*	108,2±14,2*	188,2±11,2**	88,1±7,4*	105,2±11,6*	156,1±19,2**
ЛДГ, u/l, 313–618	365,7±46,7	568,4±88,8*	625,1±11,8*	624,7±70,4*	518,6±79,1*	635,1±72,9*	636,6±34,7*
ЩФ, u/l, 38–126	72,6±11,8	122,1±12,4*	110,3±17,5*	135,2±14,2*	132,6±12,3*	133,6±22,7*	135,5±16,5*
Билирубин, u/l, 8,55–20,5	13,5±5,7	17,2±3,6	23,2±3,3	20,5±1,4	19,4±3,6	22,1±3,7	19,5±4,4

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с группой добровольцев;

\*\* – p<0,05 по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальный генотип (гомозигота A/A и C/C).

тельное повышение свободного аммиака, а также печеночных показателей АлT, AcT не только по сравнению с нормой, но и с показателями пациентов, имеющих гомозиготный тип по аллелю A – в 1,3, 1,8 и 1,9 раза выше соответственно. Что касается пациентов, имеющих генотип G/G гена CYP2E1, то у них также отмечалось критическое повышение свободного аммиака и показателей ферментов АлT, AcT, ферменты печени были выше, чем у исследуемых с гомозиготным типом по аллелю C, в 2,1, 1,5 и 1,8 раза соответственно (табл. 2).

Исследования таких показателей как ЛДГ, ЩФ и билирубина показали отсутствие значимого их повышения по отношению к верхнему пределу нормы у всех групп пациентов.

Анализ летальности показал отсутствие значимой разницы между группами с генотипами A/A, A/G и C/C, G/C – 4,8, 5,9% и 4,65, 6,25% со-

ответственно, при этом из числа пациентов с генотипом G/G гена GSTP1 умерли 6 (24%) и из 20 больных с генотипом G/G гена CYP2E1 умерли 6 (30%), что значительно превосходит летальность у исследуемых с нормальными генотипами генов GSTP1 и CYP2E1 (табл. 3).

Из общего количества пациентов с токсическими гепатитами, имеющих полиморфизм изучаемых нами генов (гомозигота по аллелю G), у 9 выявлена мутация по обоим генам, в связи с чем нами были исследованы биохимические показатели и летальности у данной категории больных (табл. 4).

Несмотря на малую выборку пациентов, полученные данные свидетельствуют о достаточно высоких показателях свободного аммиака, АлT, AcT, значительно превышающих как нормальные значения, так и показатели у исследуемых с аллелями A/A, A/G, C/C и G/C.

**Таблица 3.** Летальность у больных в зависимости от вариантов генов GSTP1 и CYP2E1, n=138, M±m

Показатель, единицы измерения, норма	rs1965 гена GSTP1, n=138			rs2070676 гена CYP2E1, n=138		
	A/A n=45	A/G n=68	G/G n=25	C/C n=86	G/C n=32	G/G n=20
Умершие/летальность	2 (4,4%)	4 (5,9%)	6 (24%)	4 (4,65%)	2 (6,25%)	6 (30%)

**Таблица 4.** Биохимические показатели и летальность у больных с полиморфизмом по обоим генам GSTP1 и CYP2E1

Показатель, единицы измерения, норма	Аллель G/G rs1965 гена GSTP1 и rs2070676 гена CYP2E1, n=9
Свободный аммиак, мкмоль/л, 33–60	261,9±41,3
АлТ, у/л, 0–42	197,4±23,1
АсТ, у/л, 0–37	194,6±26,7
ЛДГ, у/л, 313–618	634,5±58,6
ЩФ, у/л, 38–126	128±12,8
Билирубин, у/л, 8,55–20,5	25,5±2,3
Умершие/летальность	4 (44,4%)

Из общего количества таких больных умерли 4 (44,4%). Таким образом, вероятность развития тяжелого токсического гепатита с летальным исходом наиболее высока именно у пациентов с мутацией по обоим генам.

### Выводы

1. Проведенное исследование подтверждает, что риск развития и характер течения токсического гепатита во многом детерминируются генетическим компонентом.

2. Установлено влияние полиморфизма rs1965 гена GSTP1 и rs2070676 гена CYP2E1 на тяжесть токсического гепатита не только при отравлениях гепатотоксичными ядами, но и при эндогенной интоксикации на фоне тяжелых ожогов.

3. Предварительные исследования показали, что наиболее тяжелое и прогностически неблагоприятное течение токсического гепатита развивается на фоне полиморфизма по обоим изучаемым генам, однако для окончательного подтверждения достоверности полученных данных необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

### Литература

1. Ивашкин В.Т. и соавт. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии, 2019; 29(1): 103-105 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
2. Дибиров М.Д., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Шихавов А.Р., Гусейнов М.Н., Раджабов С.Т. Хирургический эндотоксикоз при перитоните и панкреонекрозе. Оценка тяжести и методы коррекции // Инфекции в хирургии. 2022. Т. 20. № 1-2. С. 36-39.
3. Kumar G., Banu G.S., Rajasecara M. Biochemical activity of selenium and glutathione on country made liquor induced hepatic damage in rats // Ind. J. Clinic. Biochem. 2007. – Vol. 22, № 1. P. 105-108.
4. Анарбекова А. и соавт. Анализ генов детоксикации ксенобиотиков и репарации ДНК у населения, проживающего на территориях, загрязненных пестицидами // Вестник КазНМУ. 2021. № 2. С. 203-206.
5. Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Валова Я.В. Молекулярная генетика в изучении производственно-обусловленных токсических гепатитов // Медицина труда и экология человека. 2019. 4(20): 73-74.
6. Азарова Ю.Э., Конопля А.И., Полонников А.В. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз и предрасположенность к сахарному диабету 2 типа у жителей Центрального Черноземья. Медицинская генетика. 2017; 16(4):29-34.
7. Zhao M. and co-authors. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans // International journal of molecular sciences. 2021. 22(23):4-8.
8. Kumar S., Singla B., Singh A.K., Thomas-Gooch S.M., Zhi K., Singh, U.P. Hepatic, Extrahepatic and Extracellular Vesicle Cytochrome P450 2E1 in Alcohol and Acetaminophen-Mediated Adverse Interactions and Potential Treatment Options. Cells 2022, 11, 2620. <https://doi.org/10.3390/cells11172620>.
9. Lee S.W., Chung L.S., Huang H.H., Chuang T.Y., Liou Y.H., Wu L.S. (2010). NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. Int J Tuberc Lung Dis 14:622-626.
10. Yun J.K. and co-authors. Effects of gene polymorphisms of CYP1A1, CYP1B1, EPHX1, NQO1, and NAT2 on urinary 1-nitropyrene metabolite concentrations // Heliyon. 2022. 8(8): P. 1-3.

## ЦИТОХРОМ Р-450 ВА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗА ОИЛАСИ ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЎТКИР ЗАҲАРЛАНИШ ВА ЭНДОТОКСИКОЗЛАРДА ТОКСИК ГЕПАТИТ РИВОЖЛАНИШИ ОФИРЛИГИГА ТАЪСИРИ

А.М. ХАДЖИБАЕВ<sup>2</sup>, Д.Б. ТУЛЯГАНОВ<sup>1,2</sup>, Р.Н. АКАЛАЕВ<sup>1,2</sup>, А.А. СТОПНИЦКИЙ<sup>1,2</sup>, М.К. САИДОВА<sup>1</sup>, А.Д. ФАЯЗОВ<sup>1,2</sup>, У.Р. КАМИЛОВ<sup>1</sup>, Д.А. ДАЛИМОВА<sup>3</sup>, Е.А. ЦАЙ<sup>3</sup>, Ш.Н. ИБРАГИМОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

<sup>2</sup>Тиббиёт ходимлари касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш агентлиги қошидаги

Илғор технологиялар маркази, Тошкент, Ўзбекистон

**Мақсад.** GSTP1 гени pc1965 ва CYP2E1 генининг pc2070676 полиморфизмларини молекуляр генетик ва биокимёвий ўрганиш.

**Материаллар ва усуллар.** Гепатотоксик заҳарлардан ўткир заҳарланган (алкоголли заҳарланиш, сирка кислотаси, парацетамол билан заҳарланиш), шунингдек, оғир термик куйиш билан оғриган 138 bemor ўрганилди. Полиморфизмлар таҳлили ўтказилди – юқоридаги барча bemорларда GSTP1 гени pc1965 ва CYP2E1 гени pc2070676. Генетик тадқиқотлар натижалари қабул пайтида жигар шикастланишининг биокимёвий кўрсаткичлари билан таққосланди.

**Натижалар.** GSTP1 генини (pc1965) ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, A/A генотипи (аллел А учун гомозигота) 45 (32,6%) bemорда, A/ G генотипи (ҳетерозигот) 68 (49,2%) аниқланган. ) bemорларда G/G генотипи (G аллели учун ҳомозигот) 25 (18,1%) bemорда аниқланган. CYP2E1 генини (pc2070676) ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, C/C генотипи (C аллели учун ҳомозигот) 86 (62,3%) bemорда, G/C генотипи (ҳетерозигот) 32 (23,1%) да аниқланган. Bemорларда G/G генотипи (G аллели учун ҳомозигот) 20 (14,4%) bemорда аниқланган. GSTP1 ва CYP2E1 генларининг G/G генотипи (G аллели учун ҳомозигот) бўлган bemорларда биз эркин амиакнинг, шунингдек, жигарнинг АЛТ, АСТ параметрларининг нафақат нормага нисбатан, балки кўрсаткичларга нисбатан сезиларли ўсишини кузатдик. А ва C аллеллари учун ҳомозигот тури бўлган bemорлар ўлимини таҳлил қилиш GSTP1 ёки CYP2E1 генларининг G/G генотипига эга бўлган bemорларда сезиларли ўсишни кўрсатди. 9 нафар bemорда иккала генда мутация аниқланган ва уларнинг биокимёвий кўрсаткичлари ва ўлим даражаси ўрганилган генларнинг фақат биттасида мутациялар аниқланган bemорларнидан икки баравар юқори бўлган.

**Хуноса.** Токсик гепатитнинг курси асосан генетик компонент билан белгиланади. Токсик гепатитнинг энг оғир курси ўрганилаётган иккала генда G/G полиморфизмини аниқлаш фонида аниқланган.

**Калим сўзлар:** ўткир заҳарланиш, гепатотоксик заҳарлар, куйишлар, токсик гепатит, ксенобиотикларнинг биотрансформацияси, генлар, генетик полиморфизм.

### Сведения об авторах:

Хаджибаев Абдухаким Муминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Экстренная медицинская помощь» Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников. ORCID: 0000-0003-4130-7810

Туляганов Даврон Бахтиярович – старший научный сотрудник, доктор медицинских наук, Генеральный директор Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. ORCID: 0000-0002-9910-0989

### Information about authors:

Khadjibayev Abdughakim Muminovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medical Care of the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers. ORCID: 0000-0003-4130-7810

Tulyaganov Davron Bakhtiyorovich – Senior Researcher, Doctor of Medical Sciences, General director of the Republican research center of emergency medicine. ORCID: 0000-0002-9910-0989

*Акалаев Рустам Нурмухамедович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
E-mail: dr.akalaev@mail.ru.  
ORCID: 0000-0002-3628-1313

*Стопницкий Амир Александрович* – PhD, старший научный сотрудник научно-клинического отдела токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
E-mail: toxicologamir@mail.ru.  
ORCID: 0000-0001-8087-7416

*Сайдова Малика Камаловна* – врач-токсиколог научно-клинического отдела токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
E-mail: s.m.k\_19@mail.ru.  
ORCID: 0000-0002-1962-8354

*Фаязов Абдулазиз Джалилович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела комбустиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
ORCID: 0000-0003-1288-3683

*Камилов Уткир Раимович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела комбустиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
E-mail: kamilov.utkur@mail.ru

*Далимова Да.А.* – заместитель директора по науке Центра передовых технологий при Агентстве инновационного развития Республики Узбекистан.

*Цай Е.А.* – младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий при Агентстве инновационного развития Республики Узбекистан.

*Ибрагимова Ш.Н.* – младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий при Агентстве Инновационного Развития Республики Узбекистан.

**Поступила в редакцию:** 07.03.2024

*Akalaev Rustam Nurmukhamedovich* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the scientific and clinical department of Toxicology of the Republican research center of emergency medicine.  
E-mail: dr.akalaev@mail.ru.  
ORCID: 0000-0002-3628-1313

*Stopnitskiy Amir Aleksandrovich* – PhD, Senior researcher of the scientific and clinical department of Toxicology of the Republican research center of emergency medicine.  
E-mail: toxicologamir@mail.ru.  
ORCID: 0000-0001-8087-7416

*Saidova Malika Kamalovna* – Toxicologist of the scientific and clinical department of Toxicology of the Republican research center of emergency medicine.  
E-mail: s.m.k\_19@mail.ru.  
ORCID: 0000-0002-1962-8354

*Fayazov Abdulaziz Djalilovich* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the scientific and clinical department of combustiology of the Republican research center of emergency medicine.  
ORCID: 0000-0003-1288-3683

*Kamilov Utkir Raimovich* – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of the of the scientific and clinical department of combustiology of the Republican research center of emergency medicine.  
E-mail: kamilov.utkur@mail.ru

*Dalimova D.A.* – Deputy director for science of the Center for advanced technologies under the Agency for innovative development of the Republic of Uzbekistan.

*Tsai E.A.* – junior researcher of the biotechnology laboratory of the Center for advanced technologies under the Agency for innovative development of the Republic of Uzbekistan.

*Ibragimova Sh.N.* – junior researcher of the biotechnology laboratory of the Center for advanced technologies under the Agency for innovative development of the Republic of Uzbekistan.

**Received:** 07.03.2024