



Генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм противотуберкулёзных препаратов

Тюлькова Т. Е.¹, Ткачук А. П.¹, Акмалова К. А.², Абдуллаев Ш. П.², Мирзаев К. Б.²,
Сычев Д. А.², Мануйлов В. А.^{3,4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи», Москва,
Российская Федерация

⁴ ООО «Экспертные лабораторные технологии», Дубна, Российская Федерация

Аннотация

Основной проблемой фтизиатрии до настоящего времени остаётся низкая эффективность химиотерапии. Среди факторов, приводящих к этому, выделяют плохую переносимость противотуберкулёзных препаратов (ПТП) и/или их низкую концентрацию в сыворотке, не оказывающую бактерицидного эффекта. В результате литературного обзора выявлена ведущая роль полиморфизма генов в их формировании. Развитие лекарственного поражения печени, как наиболее часто встречаемого нежелательного явления, ассоциировано с полиморфизмом генов ферментов печени, участвующих в метаболизме препаратов. Определение типа ацетилирования гидразидизоникотиновой кислоты (ГИНК) по маркерам NAT2 позволяет индивидуально рассчитывать её режим дозирования. Изучение полиморфизма системы цитохрома P450, глюкуронозилтрансферазы, альдегиддегидрогеназы и глутатион S-трансферазы позволяет повысить безопасность других ПТП. Анализ литературных источников убедительно показал влияние полиморфизма переносчиков органических веществ на концентрацию ПТП и их бактерицидный эффект. По данным ресурса PharmGKB доказана связь (1-2В уровень доказательности) между наличием мутаций гена NAT2 и токсичностью ПТП. В отношении других генов связь между наличием мутаций и безопасностью ПТП соответствует 3 уровню доказательности. Анализ инструкций по применению ПТП в реестрах разных стран показал, что некоторые упоминания о влиянии фармакогенетических маркеров на токсичность встречается только для изониазида в реестре FDA. В проведённом обзоре собрана и обобщена информация о результатах исследований влияния фармакогенетических маркеров на риски развития препарат-индуцированного поражения печени на фоне применения противотуберкулёзных препаратов и их концентрацию в сыворотке крови пациента. Это позволит персонализировать подход к применению часто назначаемых лекарственных препаратов, в рамках клинических рекомендаций.

Ключевые слова: фармакогенетика; туберкулёз; противотуберкулёзные препараты; изониазид; рифампицин; этамбутол; моксифлоксацин; левофлоксацин; линезолид; бедаквилин; деламанид; полиморфизм; NAT; CYP; GST; UGT; ALDH; ABCB; SLCO1B1; PXR; CAR; FOXO1

Для цитирования:

Тюлькова Т. Е., Ткачук А. П., Акмалова К. А., Абдуллаев Ш. П., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А., Мануйлов В. А. Генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм противотуберкулёзных препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):37–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-37-45>. EDN: FMIQSQ

Поступила: 09.09.2024.. В доработанном виде: 15.10.2024. Принята к печати: 20.11.2024.. Опубликовано: 31.12.2024.

Genetic polymorphisms affect the metabolism of antituberculosis drugs

Tatyana E. Tyulkova¹, Artem P. Tkachuk¹, Kristina A. Akmalova², Sherzod P. Abdullayev², Karin B. Mirzaev², Dmitry A. Sychev², Victor A. Manuylov^{3,4}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

⁴ Expert Laboratory Technologies LLC, Dubna, Russian Federation

Abstract

The introduction of genetics into medicine has unlocked the ability to predict drug efficacy and/or toxicity, and pharmacogenomics makes an important contribution to personalized medicine and pharmacotherapy. Pharmacogenetic testing identifies genetic variants that alter the response to a drug. At the same time, up to 95 % of the population is a carrier of at least one genetic variant; however, a patient may be a carrier of several genetic variants at the same time, which may be important not only in cases of prescription of a particular drug but also of other drugs during the future life. In this regard, two pharmacogenetic approaches are relevant — reactive or preventive testing. The current trend is pharmacogenetic panel testing as a model for precision medicine. In a multiplex panel model, several gene variants affecting drug response are tested simultaneously, and the data are stored for future use.

However, practicing physicians have difficulty with genetic information because of low awareness of pharmacogenomics or lack of proper infrastructure and IT tools. Despite the publication of pharmacogenomics guidelines in the US (CPIC) and in the European Union (DPWG), most patients are still treated according to standard clinical practice. It was strategically important to establish interdisciplinary working groups — pharmacogenomics consortia — in the USA and the European Union, the purpose of which is to introduce pharmacogenetics into widespread clinical practice. The activities of these consortia and the results achieved are presented. In the work of consortia, various studies are used to analyze the level of knowledge on pharmacogenomics, application

of pharmacogenetic testing, and clinical results, including different methodological approaches. The foreign experience (USA, European Union, China) in the dissemination and implementation of pharmacogenomics in real clinical practice is presented.

Keywords: pharmacogenetics; tuberculosis; anti-tuberculosis drugs; isoniazid; rifampicin; ethambutol; moxifloxacin; levofloxacin; linezolid; bedaquiline; delamanide; polymorphism; NAT; CYP; GST; UGT; ALDH; ABCB; SLCO1B1; PXR; CAR; FOXO1

For citations:

Tyulkova TE, Tkachuk AP, Akmalova KA, Abdullayev ShP, Mirzaev KB, Sychev DA, Manuylov VA. Genetic polymorphisms affect the metabolism of antituberculosis drugs. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(2):37–45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-37-45>. EDN: FMIQSQ

Received: 09.09.2024. **Revision received:** 15.10.2024. **Accepted:** 20.11.2024. **Published:** 31.12.2024.

Введение / Introduction

Согласно целям устойчивого развития ООН ликвидация эпидемии туберкулёза к 2030 г. является приоритетной в области здравоохранения [1, 2]. Несмотря на то, что в 2021 г. Российская Федерация вышла из списка стран с высоким бременем туберкулёза, сохраняется угроза распространения туберкулёза с лекарственной резистентностью возбудителя и ко-инфекции (ВИЧ-инфекция/туберкулёз). Больные туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) и ВИЧ-инфекцией являются наиболее тяжёлой когортой для лечения. Необходимость использовать большое количество препаратов сопровождается межлекарственным взаимодействием, что увеличивает риск развития нежелательных явлений, преимущественно токсического генеза, и перерывов в лечении, что влечёт за собой расширение спектра лекарственной устойчивости возбудителя, снижение эффективности лечения и сохранение резервуара инфекции в обществе [3]. Среди нежелательных явлений ведущее место занимают гепатотоксические реакции (59,3 % [4] 76,2 % [5], 9,0–27,4 % [6]). Частота их встречаемости зависит от ряда факторов, среди которых ведущим является комбинация противотуберкулёзных препаратов (ПТП) и сопутствующая патология [7]. Достижения генетики и методов генетических исследований показали, что на профиль безопасности фармакотерапии и создание бактерицидной концентрации действующего вещества в сыворотке крови пациента значительно влияют некоторые генетические полиморфизмы, в том числе ферментов печени, участвующих в метаболизме ПТП [8–16].

В ряде случаев полиморфизм генов становится препятствием для приёма ПТП в дозах, назначаемых для профилактики туберкулёзной инфекции, из-за индуцированного изониазидом повреждения печени (2,6 % (95 % ДИ 1,7–3,7 %), из них смертность — 0,02 %) [17].

Знания об этом и возможность повлиять на реализацию генетической информации открывают новые возможности для улучшения качества медицинской помощи для пациентов, получающих ПТП с лечебной и профилактической целью. В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явился обзор исследований, посвящённых изучению влияния по-

лиморфных маркеров генов ферментов, участвующих в метаболизме противотуберкулёзных препаратов, на профиль безопасности таких препаратов.

Материалы и методы / Materials and methods

В клинических рекомендациях «Туберкулёз у взрослых» (2024 г.) перечислены ПТП, приём которых может сопровождаться развитием гепатотоксических реакций: изониазид, рифампицин и его производные, пиразинамид, протионамид/этионамид, бемаквиллин, тиоуреидоиминометилпиридиний, парааминосалициловой кислоты, амоксициллин/клавулановая кислота. Кроме этого, в литературе встречаются сообщения о таких реакциях при использовании фторхинолонов [18], этамбутола [19], линезолида [20] и деламанида [21]. Проведён онлайн-поиск статей в базах данных Medline PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.elsevier.com>) и Google Академии (<https://www.scholar.google.ru>) по названиям вышеперечисленных ПТП совместно с терминами «tuberculosis» и «polymorphism». Проанализировано 62 публикации. Отдельно был проведён поиск информации в базе ведущего международного ресурса по фармакогеномике Pharmacogenomics Knowledge Base (<https://www.pharmgkb.org/>) для оценки уровней доказательности тех или иных рекомендаций по препаратам, полученным на основе результатов фармакогенетических исследований.

Для получения указаний о корректировке доз в зависимости от генотипа пациента были проанализированы инструкции по медицинскому применению препаратов, включённых в обзор, в российском государственном реестре лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>) и подобных реестрах других стран (FDA, США, Евросоюза и др.).

Схема химиотерапии, состоящая из изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, применяется для лечения лекарственного чувствительного туберкулёза.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Большинство исследований о влиянии генетического полиморфизма ферментов печени на метаболизм ПТП сосредоточено на рифампицине или изониазиде.

Гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) применяется в схеме лечения туберкулёза с лекарственной чувствительностью возбудителя и остаётся эталоном для оценки эффективности вновь создаваемых препаратов в научных исследованиях. Его уникальность обеспечивается бактерицидным действием в отношении *M.tuberculosis* [22]. Несмотря на это метаболизм ГИНК до сих пор является предметом исследований, большая часть которых была сосредоточена на фармакодинамических и токсикологических аспектах его метаболитов [23]. В печени ГИНК метаболизируется ферментами N-ацетилтрансферазой-2 (NAT2), цитохромом P450 2E1 (CYP2E1) и глутатион-S-трансферазой (GST) с двумя изоформами, GSTT1 и GSTM1.

Образование метаболитов является результатом гидролиза, цитохром P450 (CYP)-зависимого окисления и активности N-ацетилтрансферазы (NAT). Гепатотоксичность ГИНК связана главным образом с метаболитами, которые способны генерировать свободные радикалы, и выделяемым ими аммиаком [22].

Скорость ацетилирования NAT2 определяется генетически как аутосомно-рецессивный признак [24]. В зависимости от активности NAT2 могут быть выделены три основных фенотипа: «медленные» ацетиляторы (носители гомозиготных генотипов по аллелям, связанным с пониженной активностью изофермента), «быстрые» ацетиляторы (носители двух аллелей, связанных с равной или более высокой активностью изофермента по сравнению с аллелем «дикого» типа), и «промежуточные» ацетиляторы (носители гетерозиготных генотипов) [25–27]. Из-за пониженной скорости метаболизма «медленные» ацетиляторы NAT2 подвергаются повышенному воздействию как самого изониазида, так и его токсичных метаболитов, что объясняет повышенный риск гепатотоксических реакций. Носители аллелей дикого типа NAT*4, полиморфных аллелей NAT2*12 (rs1208, 803A>G) и NAT2*13 (rs1041983, 282C>T) образуют фенотип «быстрых» ацетиляторов [27], что, наоборот, может определять недостаточную эффективность терапии изониазидом вследствие быстрого метаболизма препарата до неактивных метаболитов, но не исключает развитие гепатотоксичности. Исследования, посвящённые изучению фармакокинетики ПТП продемонстрировали необходимость коррекции дозы в пределах его терапевтического эффекта в зависимости от типа ацетилирования и возраста человека [28].

Наиболее значимыми с точки зрения профиля безопасности изониазида являются маркеры NAT2*5 (rs1801280, 341T>C), NAT2*6 (rs1799930, 590G>A), NAT2*7 (rs1799931, 857G>A) и NAT2*14 (rs1801279, 191G>A) — их носители образуют фенотип «медленных» ацетилятор [25]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе Khan Su соавт. [29]: повышенный риск лекарственно-индуцированного поражения печени наблюдается у носителей мутантных аллелей в положении NAT2*5 (rs1799929), NAT2*6

(rs1799930) и в позиции NAT2*7 (rs1799931). Доказана связь полиморфизма NAT2 (NAT2*13A и NAT2*6B) с развитием гепатотоксических реакций у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом [30] и детей — NAT2*13 (rs1041983, 282C>T) [31].

Другим важным метаболитом ПТП является система цитохрома P450. Особый интерес представляют генетические маркеры фермента CYP2E1, а также изучение связи между генетическими полиморфизмами N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) и глутатион-S-трансферазы (GST). Для пациентов с генотипом медленного ацетилирования NAT2, генотипом CYP2E1 RsaI/PstI c1/c1 и нулевым генотипом GSTM1 существенно повышается риск лекарственно-индуцированного поражения печени, что требует тщательного обследования перед назначением ПТП [32, 33]. В работе Bose PD соавт. [34] определена ассоциация носительства маркеров NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7 и варианта RsaI гена CYP2E1 (*5B, rs 2031920, C-1054T) с гепатотоксичностью у пациентов, получавших терапию лекарственно-чувствительного туберкулёза.

В ходе исследования [34] убедительно продемонстрировано развитие гепатотоксических реакций только у «медленных» ацетиляторов с наличием NAT2*6, NAT2*7 и аллельного варианта RsaI гена CYP2E1 (CYP2E1*5B). В когортном исследовании Singla N соавт. [35] указывалось, что гетерозиготное носительство аллельного варианта CYP2E1*5B может вносить вклад в повышение риска гепатотоксичности на фоне ПТП. Похожие данные получены в другом исследовании, где оценивался риск гепатотоксичности в зависимости от носительства вариантов аллелей NAT2 и CYP2E1 (1024T>C, 1053C>T, 1293G>C). При оценке отдельной роли маркеров CYP2E1 без NAT2 не было выявлено значимой ассоциации с гепатотоксичностью, однако сочетание «медленного» ацетилирования по NAT2 и носительства гомозиготы TT по 1053C>T гена CYP2E1 достоверно увеличивало риск по сравнению с «быстрыми» ацетиляторами — носителями тех же генотипов CYP2E1 [36].

Другие данные были получены в исследовании Xiang Y соавт., где показана значимая связь с развитием лекарственного поражения печени для носителей NAT2*5 (rs1799929) маркера, тогда как для NAT2*6 (rs1799930) или NAT2*7 (rs1799931) подобной ассоциации не было. Значимое влияние маркеров CYP2E1, GSTM1 или GSTT1 также не было доказано [37].

Роль полиморфизмов гена CYP2E1 и нулевой мутации в генах GSTM1 и GSTT1 при проявлении лекарственного поражения печени при лечении туберкулёза отдельно изучалась в работе Santos EA соавт. Было показано, что носительство хотя бы одного мутантного аллеля по CYP2E1 или нулевой мутации GSTT1 увеличивает в 4,5 раза риск поражения печени [38]. В наблюдательном исследовании Yu YY соавт. [39] продемонстрирована корреляция между наличием аллельных вариантов rs2070676 и rs2515641 CYP2E1

и более высокой частотой нежелательных явлений у лиц, получавших изониазид и рифампицин. В ряде исследований доказано, что генотип *GSTM1*, *GSTT1* у «быстрых» ацетиляторов NAT2 с наличием варианта *CYP2E1* c1/c1 увеличивает риск развития нежелательных явлений, связанный с приёмом ПТП [40], а медленный генотип NAT2, *CYP2E1**1A и нулевой *GSTM1* оказывают умеренное влияние на генетическую восприимчивость к развитию гепатотоксических реакций [41].

Несмотря на противоречивые данные отдельных исследований по *CYP2E1* в контексте лекарственно-индуцированного поражения печени при противотуберкулёзной терапии, есть данные метаанализа *Liu X с соавт.*, где авторы проанализировали результаты 29 исследований о связи носительства аллельных вариантов *CYP2E1* с поражением печени при комбинированной терапии изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. Значимая ассоциация риска развития гепатотоксических реакций с носительством полиморфизма гена *CYP2E1* при комбинированной терапии препаратами первой линии была доказана только для вариантов *RsaI/PstI* [23]. При этом информация о значимой связи гепатотоксических реакций с полиморфизмами других генов ферментов системы цитохром P450 оставалась противоречивой.

Так, в исследовании типа случай-контроль *Wang Y с соавт.* была оценена роль полиморфизмов *CYP2B6**6 (*rs3745274*, с.516G>T) и *CYP2B6**4 (*rs2279343*, с.785A>G) в развитии гепатотоксических реакций в выборке из 343 пациентов с туберкулёзом, получавших в течение 2 месяцев лечение лекарственно-чувствительного туберкулёза. Интерес к *CYP2B6* был вызван тем, что данный фермент участвует в метаболизме широкого ряда препаратов, а в противотуберкулёзной терапии важную роль играет тот факт, что он может быть значительно индуцирован рифампицином. Полученные данные свидетельствовали, что гомозиготный генотип *CYP2B6**6 значимо ассоциировался со снижением риска развития гепатотоксических реакций среди мужчин, тогда как для *CYP2B6**4 никаких ассоциаций не выявлено [31]. Подтверждающие данные о роли *CYP2B6**6 как одного из маркеров безопасности противотуберкулёзной терапии также приводятся в ряде исследований [42, 43].

Отмечено, что глутатион S-трансферазы (GST) печени катализируют сульфгидрильную конъюгацию гепатотоксичных промежуточных продуктов метаболизма ксенобиотиков, что приводит к снижению их токсического воздействия путём выведения из организма. Отсутствие активности GST вследствие нулевой мутации в двух её локусах *GSTM1* и *GSTT1* может приводить к накоплению токсичных промежуточных продуктов и повреждение вследствие этого печени, что определяет человека как восприимчивого к развитию лекарственно-индуцированного повреждения печени [44]. В работе *Perwitasari DA с соавт.* [45]

у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом изучено влияние носительства аллельных вариантов генов NAT2 (*rs1799929*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280* и *rs1041983*), *CYP2E1* (*rs2031920*, *rs8192775* и *rs2515641*), HLA (*rs1041981*, *rs1063355* и *rs6906021*), нулевой мутации в генах глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и *GSTT1* на концентрацию изониазида в плазме, и их связь с риском развития лекарственного поражения печени. Результаты данного исследования продемонстрировали, что наибольшее число пациентов с поражением печени имели генотип «медленных» ацетиляторов по NAT2 — 48,9 %. По полиморфным маркерам *CYP2E1*, *GSTT1* и *GSTM1* значимой ассоциации с риском гепатотоксичности выявлено не было. Интересные данные были получены по маркерам гена HLA: носители G-аллели *rs1063355* и C-аллели *rs1041981* имели пониженный риск развития гепатотоксических реакций по сравнению с носителями [45]. Схожие данные были получены в работе других авторов, где значимое влияние на риск развития поражения печени на фоне приёма противотуберкулёзной терапии имеет только фенотипический профиль ацетиляторов по NAT2, а влияние маркеров *CYP2E1*, *GSTM1* или *GSTT1* на тип ацелирования доказано не было [46]. По данным ресурса PharmGKB, единственным маркером, для которого выявлен высокий (1B) и умеренный (2A) уровень доказательности связи между носительством и токсичностью, является ген NAT2. Такая связь определяется главным образом для изониазида и его комбинаций с другими препаратами первой линии [47]. В отношении других генов и их значимости для профиля безопасности противотуберкулёзных препаратов уровни доказательности таких ассоциаций не превышают 3 уровня. Подобная ассоциация может основываться на одном исследовании (или предварительной информации) — или нескольких исследованиях с противоречивой информацией [22]. При этом в работах ряда авторов показано, что носительство нулевой мутации только *GSTM1* или комбинации нулевой мутации по локусам *GSTM1* и *GSTT1* значимо ассоциировалось с развитием гепатотоксичности ($p < 0,02$ и $p < 0,007$, соответственно) [48]. Эти выводы коррелируют с результатами работы *Singla N с соавт.* [35].

Для рифампицина основным ферментом метаболизма является цитохром P450. В исследовании [23] при проведении метаанализа, шансы выявить факт полиморфизма *CYP2E1* (*RsaI/PstI*) у пациентов с гепатотоксическими реакциями (отношение шансов при использовании схем для лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза с включением рифампицина при сравнении с монотерапией ГИНК были незначительными ($OR = 1,18$ [95 % ДИ: 0,82–1,71])).

Метаболизм этамбутола осуществляется посредством системы цитохрома P450 (*CYP*), глюкуронозилтрансферазы (*UGT*), альдегиддегидрогеназы (*ALDH*) и глутатион S-трансферазы (*GST*) [19]. Частота гепатотоксических реакций этамбутола ниже, чем у других

ПТП и в исследовании [19] убедительно продемонстрировано, что нулевой генотип *GSTM1 rs4025935* связан с повышенным риском, вызванным противотуберкулёзными препаратами, применяемыми для лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза. Кроме того, варианты *rs7852860* в гене *ALDH1A1* связаны с повышенным риском развития гепатотоксических реакций. В то же время, вариант *UGT2B7 rs7662029* с генотипом *AG* может быть защитным фактором против развития токсических реакций. В другом исследовании [15] убедительно показано влияние мутации *AG/A* в *CYP1A2 2159 G>A* на 50 % снижение относительной биодоступности. Моделирование показало, что дозы 30 мг/кг массы тела и 50 мг/кг для носителей *G/G* и *G/A*, соответственно, приведут к клинически адекватному воздействию, что требует увеличения дозы в 2 раза вместо рекомендуемых (15–20 мг/кг до 30 мг/кг). Однако доза 50 мг/кг, необходимая для достижения терапевтического воздействия у носителей *G/A*, может быть нецелесообразной из-за дозозависимой токсичности этамбутола.

Для пиразинамида основным ферментом его инактивации является деамидаза и ксантиноксидаза печени. Работ по изучению генетического полиморфизма этого фермента в доступной литературе не найдено. Все исследования касались изучения цитохрома P450 при использовании комбинации ПТП для лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза.

Работ по изучению влияния полиморфизма ферментов, участвующих в метаболизме протионамида на развитие гепатотоксических реакций также не найдено. В исследовании [13] изучено действие ПТП на восемь CYP-специфических реакций в микросомах печени человека. Учитывая схемы лечения туберкулёза, межлекарственные взаимодействия при комбинации клофазимина и протионамида наиболее значимыми оказались полиморфизмы в генах *CYP3A4* и *CYP2B6*, а для изониазида и рифапентина — *CYP3A4* [49].

На метаболизм левофлоксацина оказывает влияние полиморфизм цитохрома P450 2C19 (*CYP2C19*), преимущественно определяя его бактерицидную концентрацию в организме человека [50]. На фармакокинетические параметры фторхинолонов, такие как площадь под кривой (AUC), клиренс креатинина (CCr), максимальная концентрация в плазме (C_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$) и пиковое время (T_{max}) существенное влияние оказывает полиморфизм генов глюконозилтрансферазы (UGT: *UGT1A1*, *UGT1A9*), АТФ-связывающей кассеты Р-гликопротеина (кодируется геном *ABCB1*), семейства растворённых переносчиков органического аниона-транспортирующего полипептида 1B1 (кодируется *SLCO1B1*) [18].

На метаболизм бедаквилина, включённого в схемы химиотерапии МЛУ-ТБ, оказывал влияние полиморфизм в гене *AGBL4*, который определял клиренс препарата, риск развития гепатотоксических реакций и его терапевтическую концентрацию [14]. В исследовании,

проведённом среди южноафриканцев [51] продемонстрирована связь полиморфизма *rs776746 CYP3A5*3* с более медленным выведением бедаквилина.

Метаболизм деламанида осуществляется через систему CYP, а в терапевтической дозе он не индуцировал активность *CYP1A2*, *CYP2C9* и *CYP3A4* в гепатоцитах человека, и не было отмечено увеличения уровней мРНК *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9* и *CYP3A4*. Это подтверждено в исследовании *Kour G с соавт.* [10]. В работе [20] доказано участие *CYP3A4*, *CYP1A1*, *CYP2C8*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2J2* и *CYP1B1* в метаболизме бедаквилина и линезолида, что определяло риск развития нежелательных явлений и концентрацию препаратов в сыворотке.

Исходя из вышеперечисленного, генетический полиморфизм генов *NAT2*, *CYP*, *GST*, *UGT*, *ALDH* оказывал влияние на метаболизм некоторых ПТП, определяя их безопасность и эффективность при лечении туберкулёза, в том числе, за счёт изменения концентрации в сыворотке. Поддержание терапевтической (бактерицидной) концентрации регулируется генами переносчиками органических веществ: АТФ-связывающей кассеты Р-гликопротеина (кодируется геном *ABCB1*, *AGBL4*), семейства растворённых переносчиков органического аниона-транспортирующего полипептида 1B1 (кодируется *SLCO1B1*), транскрипционных регуляторов прегнанового Х-рецептора (PXR), конститутивного андростанового рецептора (CAR), гена транскрипции (Forkhead box protein O1, *FOXO1*) [8, 52–56].

В исследовании [9] изучены полиморфизмы отдельных нуклеотидов в генах *ABCB1*, *PXR*, плейотропного фактора транскрипции (*VDR*), *CYP24A1* и *CYP27B1* и определено влияние *ABCB1 3435 CT/TT* ($p = 0,023$) и *CYP24A1 8620 AG/GG* ($p = 0,030$), а также *Cdx2 AG/GG* ($p = 0,004$) на концентрацию этамбутола в сыворотке пациентов, преимущественно её снижая, что не влияло на развитие гепатотоксических реакций. В то же время в исследовании отечественных учёных установлена слабая корреляционная связь полиморфизма генов (*NAT2 590G>A* (*rs1799930*), *ABCB1 3435T>C* (*rs1045642*), а также аллеля гена *ABCB1* (Т) с риском развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких [57].

В работе *Zhang J с соавт.* [58] была изучена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов *rs2755237* и *rs4435111* в регуляторном участке гена транскрипции Forkhead box protein O1 (*FOXO1*), активирующем экспрессию метаболического фермента аминолевулинат-синтазы 1, способного привести к лекарственному поражению печени при совместной терапии изониазидом и рифампицином. Было показано, что носительство аллели С по полиморфизму *rs2755237* и аллели Т по полиморфизму *rs4435111* ассоциируется с пониженным риском развития гепатотоксических реакций.

Таким образом, эффективность и безопасность ПТП зависят не только от генетического полимор-

физма генов, определяющих функцию печени, но и генов переносчиков органических веществ.

Анализ инструкций по применению обобщаемых препаратов в реестрах разных стран показал, что некоторые упоминания о влиянии фармакогенетических маркеров на токсичность встречается только для изониазида в реестре FDA. Маркировка препаратов изониазида, одобренных FDA, немного отличается у разных производителей. Remedypack Inc. прямо не упоминает ген *NAT2*, но отмечает, что «медленное» ацетилирование может привести к более высоким уровням экспозиции препарата и, следовательно, к увеличению токсических реакций. Mikart Inc. упоминает о генетической детерминированности скорости ацетилирования в разных этнических группах демонстрируют различия в скорости инактивации препарата, и что «медленное» ацетилирование может привести к повышению уровня препарата в крови и, следовательно, к увеличению риска развития токсических реакций. На этикетках препаратов Rifater (комбинация рифампицина, изониазида, пипразинамида) содержится аналогичная информация. На всех этикетках содержится предупреждение о риске развития гепатита, связанного с применением изониазида, но при этом ни одна компания не упоминает о роли *NAT2* и возможностях генетического тестирования для минимизации побочных эффектов.

Заключение / Conclusion

В проведённом обзоре собрана и обобщена информация о результатах исследований, демонстрирующих влияние фармакогенетических маркеров на риски развития лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне применения противотуберкулёзных препаратов. Было выявлено, что наиболее полные данные с достаточно высоким уровнем доказательности имеются для аллельных вариантов *NAT2*, кодирующих фенотипы «медленных» ацетиляторов. Ассоциации по *NAT2* релевантны, главным образом, для изониазида и его комбинаций с другими препаратами лечения пациентов с туберкулёзом. Достоверность данных о влиянии носительства вариантов генов *CYP2E1* и глутатион-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*), *UGT*, *ALDH* на безопасность противотуберкулёзной фармакотерапии остаётся спорной в виду разрозненности результатов исследований и, в некоторых случаях, их недостаточности. Полученная информация о влиянии полиморфизма генов, обеспечивающих перенос органических веществ, на терапевтические концентрации ПТП обуславливает в ряде случаев неэффективность химиотерапии туберкулёза и требует проведения коррекции дозы с учётом фармакогенетических параметров.

Статьи, включённые в этот обзор, не были ограничены по времени из-за ограниченного количества соответствующих исследований. Этот обзор подвержен небольшой потенциальной предвзятости, включая влияние личных взглядов авторов, пробелов в поиске литературы и методах отбора, что может привести к пропуску соответствующих исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тюлькова Татьяна Евгеньевна — д. м. н., доцент, г. н. с. научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: tulkova2006@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana E. Tyulkova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher at the Scientific Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection, NMRC PhPI, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: tulkova2006@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

Ткачук Артем Петрович — к. б. н., в. н. с. научной лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3262-4873>

Artem P. Tkachuk — PhD, Cand. Sci. (Biol), Leading researcher at the Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Genetic Research Methods, NMRC PhPI, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3262-4873>

Акмалова Кристина Анатольевна — н. с. отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Kristina A. Akmalova — Researcher at the Department of Predictive and Predictive Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., с. н. с., зав. отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
РИНЦ SPIN-код: 1727-2158

Sherzod P. Abdullayev — PhD, Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
RSCI SPIN code: 1727-2158

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

Karin B. Mirzaev — Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
RSCI SPIN code: 8308-7599

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Dmitry A. Sychev — PhD, Dr. Sci (Med.), Professor, Academician RAS, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525-7556

Мануйлов Виктор Александрович — к. б. н., с. н. с. лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; генеральный директор ООО «ЭЛТЕХ», Дубна, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-6151>

Victor A. Manuylov — PhD, Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher at the Laboratory of Translational Biomedicine, N. F. Gamaleya NRCEM, Moscow, Russian Federation; CEO Expert Laboratory Technologies LLC, Dubna, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-6151>

Список литературы / References

1. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis.* 2021 Dec;113 Suppl 1(Suppl 1):S7-S12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.107>.
2. The World Health Organization Tuberculosis. Key facts [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 25.10.2022).
3. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(4):4-9. [Belostotsky AV, Kasaeva TCh, Kuzmina NV,

Nelidov NV. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015;(4):4-9. (In Russ.).]

4. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать?: Показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях. *Туберкулез и болезни легких.* 2018;96(2):47-54. [Ivanova DA, Borisov SE. To discontinue or to wait?: Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(2):47-54. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54>.

5. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(8):48-53. [Balasanyants GS. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in

tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(8):48-53. (In Russ.)). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-8-48-53>.

6. Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. — М.: Компьютербург, 2004. — 207 с.; 21. [Mishin VYu. Side effect of anti-tuberculosis drugs in standard and individualized chemotherapy regimens / VYu Mishin, VI Chukanov, YuG Grigoriev. Moscow : Computerburg, 2004. (In Russ.)]. ISBN 5-93463-007-5.

7. Ваниев Э. В., Кузьмина Н. В., Васильева И. А. Сравнительная оценка функционального состояния печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного и резервного ряда. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(7):41-47. [Vaniev EV, Kuzmina NV, Vasilyeva IA. Comparative Assessment of Liver Function During the Intensive Phase of Treatment of Respiratory Tuberculosis Patients Treated with First Line and Reserve Drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(7):41-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-41-47>.

8. Chigutsa E, Visser ME, Swart EC, et al. The SLCO1B1 rs4149032 polymorphism is highly prevalent in South Africans and is associated with reduced rifampin concentrations: dosing implications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Sep;55(9):4122-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01833-10>.

9. Fatiguso G, Allegra S, Calcagno A, et al. Ethambutol plasma and intracellular pharmacokinetics: A pharmacogenetic study. *Int J Pharm*. 2016 Jan 30;497(1-2):287-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.044>.

10. Kour G, Singh PP, Bhagat A, Ahmed Z. Biopharmaceutic parameters, pharmacokinetics, transport and CYP-mediated drug interactions of IIM-017: A novel nitroimidazooxazole analogue with anti-tuberculosis activity. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Aug 30;106:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.053>.

11. Lee SY, Jang H, Lee JY, et al. Inhibition of cytochrome P450 by ethambutol in human liver microsomes. *Toxicol Lett*. 2014 Aug 17;229(1):33-40. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.006>.

12. Weiner M, Burman W, Luo CC, et al. Effects of rifampin and multidrug resistance gene polymorphism on concentrations of moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Aug;51(8):2861-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.01621-06>.

13. Shimokawa Y, Yoda N, Kondo S, et al. Inhibitory Potential of Twenty Five Anti-tuberculosis Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(9):1425-9. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00313>.

14. Zou J, Chen S, Rao W, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Bedaquiline among Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Patients from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Oct 18;66(10):e0081122. <https://doi.org/10.1128/aac.00811-22>.

15. Sundell J, Bienvenu E, Birgersson S, Åbelö A, Ashton M. Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Ethambutol in Adult Patients Coinfected with Tuberculosis and HIV. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jan 27;64(2):e01583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01583-19>.

16. Weiner M, Gelfond J, Johnson-Pais TL, et al. Elevated Plasma Moxifloxacin Concentrations and SLCO1B1 g.-11187G>A Polymorphism in Adults with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5):e01802-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01802-17>.

17. Oscanoa TJ, Vidal X, Luque J, et al. Hepatotoxicity induced by isoniazid in patients with latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(1):448-457. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v16i1.2685>.

18. Annisa N, Barliana MI, Santoso P, Ruslami R. Transporter and metabolizer gene polymorphisms affect fluoroquinolone pharmacokinetic parameters. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 12;13:1063413. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1063413>.

19. Barliana MI, Afifah NN, Yunivita V, Ruslami R. Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity. *Front Genet*. 2023 Apr 20;14:1118102. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1118102>.

20. Chamboko CR, Veldman W, Tata RB, et al. Human Cytochrome P450 1, 2, 3 Families as Pharmacogenes with Emphases on Their Antimalarial and Antituberculosis Drugs and Prevalent African Alleles. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 8;24(4):3383. <https://doi.org/10.3390/ijms24043383>.

21. Shimokawa Y, Sasahara K, Yoda N, et al. Delamanid does not inhibit or induce cytochrome p450 enzymes in vitro. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(11):1727-35. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00311>.

22. Preziosi P. Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates. *Curr Drug Metab*. 2007 Dec;8(8):839-51. <https://doi.org/10.2174/138920007782798216>.

23. Liu X, Ren S, Zhang J, Xu D, et al. The association between cytochrome P450 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced liver

injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Jun;10(6):6518-6534. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1224>.

24. Drugbank.com Isoniazid [Электронный ресурс]. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00951> (дата обращения: 26.10.2022).

25. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 May;69(5):1091-101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>.

26. Stanley LA, Sim E. Update on the pharmacogenetics of NATs: structural considerations. *Pharmacogenomics*. 2008 Nov;9(11):1673-93. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.11.1673>.

27. Zhu R, Kiser JJ, Seifart HI, et al. The pharmacogenetics of NAT2 enzyme maturation in perinatally HIV exposed infants receiving isoniazid. *J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;52(4):511-9. <https://doi.org/10.1177/0091270011402826>.

28. Краснова Н. М., Евдокимова Н. Е., Егорова А. А., и др. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7-8):31-36. [Krasnova NM, Evdokimova NE, Egorova AA, et al. Influence of the Acetylation Type on the Incidence of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):31-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36>.

29. Khan S, Mandal RK, Elsbali AM, et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep*. 2019 Jan 15;39(1):BSR20180845. <https://doi.org/10.1042/BSR20180845>.

30. Araujo-Mariz C, Militão de Albuquerque MFP, Lopes EP, et al. Hepatotoxicity during TB treatment in people with HIV/AIDS related to NAT2 polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil. *Ann Hepatol*. 2020 Mar-Apr;19(2):153-160. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.09.008>.

31. Headriawan A, Pramono AA, Sukadi A, et al. NAT2 Gene rs1041983 is Associated with Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity Among Pediatric Tuberculosis in Bandung, Indonesia. *Appl Clin Genet*. 2021 Jun 3;14:297-303. <https://doi.org/10.2147/TACG.S303668>.

32. Yang S, Hwang SJ, Park JY, et al. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Aug 1;9(8):e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>.

33. Pornin W, Phatchana R, Somboon T, et al. A DFT study on non-enzymatic degradations of anti-tuberculosis drug isoniazid. *J Mol Model*. 2023 Aug 24;29(9):291. <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05700-7>.

34. Bose PD, Sarma MP, Medhi S, et al. Role of polymorphic N-acetyl transferase2 and cytochrome P4502E1 gene in antituberculosis treatment-induced hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;26(2):312-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06355.x>.

35. Singla N, Gupta D, Birbian N, Singh J. Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014 May;94(3):293-8. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.02.003>.

36. An HR, Wu XQ, Wang ZY, et al. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Jun;39(6):535-43. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05713.x>.

37. Xiang Y, Ma L, Wu W, et al. The incidence of liver injury in Uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur autonomous region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms nat2, cyp2e1, gstm1 and gstm1. *PLoS One*. 2014 Jan 23;9(1):e85905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085905>.

38. Santos EA, Gonçalves JCS, Fleury MK, et al. Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST. *Braz J Infect Dis*. 2019 Nov-Dec;23(6):381-387. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.09.003>.

39. Yu YY, Tsao SM, Yang WT, et al. Association of Drug Metabolic Enzyme Genetic Polymorphisms and Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Rifampentine and Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 27;17(1):210. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010210>.

40. Jaramillo-Valverde L, Levano KS, Tarazona DD, et al. GSTT1/GSTM1 Genotype and Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Peruvian Patients. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 20;23(19):11028. <https://doi.org/10.3390/ijms231911028>.

41. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-

induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>.

42. Fernandes DC, Santos NP, Moraes MR, et al. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:28-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.011>.

43. Юнусбаева М.М., Бородин Л.Я., Билалов Ф.С., et al. Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам ферментов биотрансформации CYP2B6 и NAT2. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(6):40-46. [Yunusbaeva MM, Borodina LYa, Bilalov FS, et al. Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of CYP2B6 and NAT2. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(6):40-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-40-46>.

44. Tang N, Deng R, Wang Y, et al. GSTM1 and GSTT1 null polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jan;17(1):17-25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0447>.

45. Perwitasari DA, Darmawan E, Mulyani UA, et al. Polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST, and HLA related to drug-induced liver injury in Indonesian tuberculosis patients. *Int J Mycobacteriol*. 2018 Oct-Dec;7(4):380-386. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_143_18.

46. Brito TC, Possuelo LG, Valim ARM, et al. Polymorphisms in CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *An Acad Bras Cienc*. 2014 Jun;86(2):855-865.

47. PharmGKB.org Clinical Annotation Levels of Evidence [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels> (дата обращения: 27.08.2024).

48. Gupta VH, Singh M, Amarapurkar DN, et al. Association of GST null genotypes with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity in Western Indian population. *Ann Hepatol*. 2013 Nov-Dec;12(6):959-65.

49. Amorim G, Jaworski J, Cordeiro-Santos M, et al. Pharmacogenetics of tuberculosis treatment toxicity and effectiveness in a large Brazilian cohort. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Sep 1:2023.08.30.23294860. <https://doi.org/10.1101/2023.08.30.23294860>.

50. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter

pylori eradication. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16029-36. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16029>.

51. Haas DW, Abdelwahab MT, van Beek SW, et al. Pharmacogenetics of Between-Individual Variability in Plasma Clearance of Bedaquiline and Clofazimine in South Africa. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(1):147-156. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac024>.

52. Wang Y, Xiang X, Huang WW, et al. Association of PXR and CAR Polymorphisms and Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Sci Rep*. 2019 Feb 18;9(1):2217. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38452-z>.

53. Bai H, Wu T, Jiao L, et al. Association of ABCC Gene Polymorphism With Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Western Han Patients With Tuberculosis. *J Clin Pharmacol*. 2020 Mar;60(3):361-368. <https://doi.org/10.1002/jcph.1533>.

54. Francis J, Zvada SP, Denti P, et al. A Population Pharmacokinetic Analysis Shows that Arylacetamide Deacetylase (AADAC) Gene Polymorphism and HIV Infection Affect the Exposure of Rifapentine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Mar 27;63(4):e01964-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-18>.

55. Naidoo A, Chirehwa M, Ramsuran V, et al. Effects of genetic variability on rifampicin and isoniazid pharmacokinetics in South African patients with recurrent tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2019 Mar;20(4):225-240. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0166>.

56. Weiner M, Gelfond J, Johnson-Pais TL, et al. Decreased plasma rifapentine concentrations associated with AADAC single nucleotide polymorphism in adults with tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb 11;76(3):582-586. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa490>.

57. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., и др. Влияние полиморфизма гена MDR1 (ABCB1) на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом лёгких. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2023;68(7-8):62-69. [Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, et al. The effect of Polymorphism of the MDR1 (ABCB1) Gene on the Risk of Hepatotoxic Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(7-8):62-69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>.

58. Zhang J, Jiao L, Song J, et al. Genetic and Functional Evaluation of the Role of FOXO1 in Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Jun 19;2021:3185874. <https://doi.org/10.1155/2021/3185874>.