



Возможности фармакогенетического тестирования в лечении туберкулеза

Д.А. ИВАНОВА^{1,2}, Н.Ю. НИКОЛЕНКО¹, Д.А. КУДЛАЙ^{3,4,5}, К.Ю. ГАЛКИНА¹, Е.И. ЮРОВСКАЯ¹,
Ю.Ю. МИТРОФАНОВА¹

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

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

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет), Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

⁵ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Фармакогенетическое тестирование – наиболее перспективный инструмент персонализированной медицины, направленный на повышение эффективности и безопасности лечения, особенно у сложных коморбидных пациентов. Проведен анализ 122 публикаций, посвященных теоретическим и прикладным аспектам применения фармакогенетического тестирования при лечении больных туберкулезом. Рассмотрена роль генетических полиморфизмов в ответе на лечение, представлены данные о белках, участвующих в процессах фармакокинетики и фармакодинамики основных противотуберкулезных препаратов, и кодирующих эти белки генах. Проанализирован перечень наиболее значимых маркеров, связанных с риском нежелательных реакций при лечении лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза, охарактеризованы перспективы их применения в клинической практике. В списке литературы отражены 56 ключевых публикаций, на которые имеются ссылки в тексте.

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование, лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, фармакогенетический маркер, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Иванова Д.А., Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Галкина К.Ю., Юровская Е.И., Митрофанова Ю.Ю. Возможности фармакогенетического тестирования в лечении туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 104–116. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-104-116>

Potential of Pharmacogenetic Testing in Tuberculosis Treatment

D.A. IVANOVA^{1,2}, N.YU. NIKOLENKO¹, D.A. KUDLAY^{3,4,5}, K.YU. GALKINA¹, E.I. YUROVSKAYA¹,
YU.YU. MITROFANOVA¹

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

Pharmacogenetic testing is the most promising tool in personalized medicine aimed at enhancing effectiveness and safety of treatment, especially in complicated cases with comorbidities. The review analyzes 122 publications devoted to theoretical and applied aspects of pharmacogenetic testing in the treatment of tuberculosis patients. It considers the role of genetic polymorphisms in the response to treatment, and presents data on proteins involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics of main anti-tuberculosis drugs and the genes encoding these proteins. The review analyzes the list of the most significant markers associated with the risk of adverse reactions during treatment of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis, and it characterizes prospects for their use in clinical practice. The list of references contains 56 key publications cited in the text.

Key words: pharmacogenetic testing, tuberculosis treatment, anti-tuberculosis drugs, pharmacogenetic marker, genetic polymorphism.

For citation: Ivanova D.A., Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Galkina K.Yu., Yurovskaya E.I., Mitrofanova Yu.Yu. Potential of pharmacogenetic testing in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 104–116. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-104-116>

Для корреспонденции:
Иванова Диана Александровна
E-mail: d-ivanova@list.ru

Correspondence:
Diana A. Ivanova
Email: d-ivanova@list.ru

Введение

Проблема повышения эффективности и безопасности лечения туберкулеза является приоритетной в современной фтизиатрии. Показатель эффективности лечения туберкулеза в Российской Федерации составил в 2024 г. всего 67%, по данным WHO Global TB Report [52]; нарастает частота нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты [50]. Решение проблемы возможно в том числе за счет максимально эффективного применения существующих схем химиотерапии, в первую очередь, у особых групп пациентов (поликоморбидных, «крайних» возрастов и т.п.) с высоким риском «нестандартного» ответа на лечение. Такие пациенты составляют не менее 50% современной популяции больных туберкулезом, требуют индивидуального подхода к выбору схем химиотерапии и доз препаратов.

Эффективным инструментом персонализации применения лекарственных препаратов является фармакогенетика, изучающая роль генетических факторов в формировании индивидуального ответа на лекарство. Показано, что ответ на лечение

и вероятность тяжелых нежелательных реакций приблизительно на 50% определяются индивидуальными генетическими особенностями пациента [13]. Выявление этих особенностей при фармакогенетическом тестировании является основой для «выстраивания» схемы лечения, наиболее эффективной и безопасной для пациента. Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) активно применяется в клинической практике при назначении антикоагулянтов, психотропных и противосудорожных препаратов, опиоидных анальгетиков и других лекарств, число проводимых ежегодно фармакогенетических исследований неуклонно растет [8], функционируют международные консорциумы по фармакогенетике, обсуждается ее внедрение в национальные системы фармаконадзора [45]. Определена особая актуальность ФГТ при лечении туберкулеза (с учетом вариабельности ответа на стандартное лечение, значимой частоты тяжелых нежелательных реакций на препараты, перспектив длительной поликомпонентной терапии); продолжают накапливаться научные данные, а также опыт применения ФГТ во фтизиатрии. При этом фармакогенетика до настоящего времени не

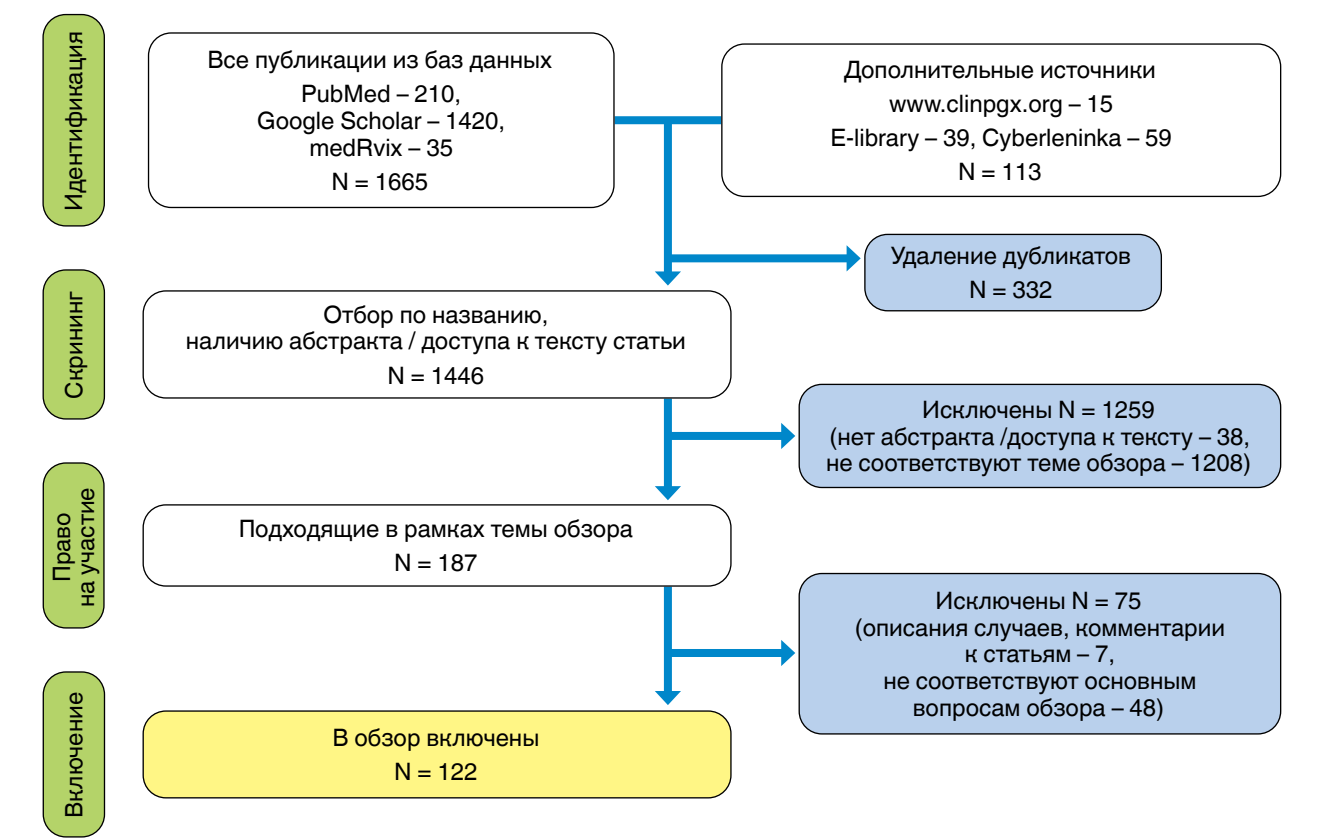


Рисунок 1. Процесс отбора публикаций для обзора (диаграмма PRISMA)
Fig. 1. Selection of publications for review (PRISMA diagram)

внедрена в клиническую фтизиатрическую практику и остается terra incognita для большинства врачей. Целью нашего обзора являлась оценка современного уровня знаний о фармакогенетике противотуберкулезных препаратов с акцентом на прикладные возможности фармакогенетического тестирования при назначении разных режимов противотуберкулезной химиотерапии.

Поиск информации проводили в базах данных Medline (PubMed), Google Scholar, medRxiv, а также русскоязычных научных ресурсах (электронных библиотеках e-library.ru, КиберЛенинка), по ключевым словам «pharmacogenetic» OR «pharmacogenomic» OR «polymorphism» OR «genetic variants» AND «tuberculosis treatment» (на русскоязычных ресурсах – «фармакогенетика», «фармакогеномика», «полиморфизм», «лечение туберкулеза»), а также по названиям противотуберкулезных препаратов совместно с терминами «фармакогенетика» и «полиморфизм». Для выявления дополнительных исследований проводили ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях. Глубина поиска составляла 15 лет. Включали все исследования с наличием доступного полного текста или абстракта на английском или русском языках, кроме описания клинических случаев и комментариев к статьям. Отдельно проводили поиск информации в базе международного ресурса по клинической фармакогеномике Clinical Pharmacogenomics (<https://www.clinpgx.org/>), объединившего ряд проектов по поддержке фармакогенетических исследований. Всего было обнаружено 1778 статей, из которых 122 вошли в обзор (рис. 1), в тексте данного обзора имеются ссылки на 56 ключевых публикаций.

Генетические особенности и ответ на лечение туберкулеза

Генетические факторы, влияющие на индивидуальные особенности фармакологического ответа, представляют собой изменения в последовательности ДНК определенных генов (их «нуклеотидной записи») у конкретного человека. Эти точечные изменения (замена одного нуклеотида на другой, вставка или «выпадение» нуклеотида) называют однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП). ОНП могут обозначаться порядковым номером рядом с названием гена (например, NAT2*6), указанием нуклеотидов и их положения в гене (T341C – замена тимидина на цитозин в положении 341) или уникальным идентификационным номером (например, rs104823) [8]. Как известно, каждый ген в геноме человека имеет два варианта – аллеля, полученных от матери и отца. ОНП может быть обнаружен в обоих аллелях (гомозиготный генотип), только в одном из них (гетерозиготный генотип) или не обнаруживаться вообще (так называемый «дикий» генотип), и каждый ген кодирует определенный белок. При наличии ОНП процесс считывания генетической информации меняется, что влечет за собой нару-

шение структуры, количества и/или активности синтезируемых белков, максимальное при гомозиготном генотипе (ОНП в обоих аллелях).

Для фармакологического ответа на любой препарат важными являются ОНП в двух типах генов [8]:

а) отвечающих за процессы фармакокинетики лекарства – всасывания (Absorption), распределения (Distribution), метаболизма (Metabolism) и выведения (Excretion) – так называемые ADME-гены [35], они кодируют синтез ферментов I и II фаз биотрансформации препаратов, мембранных белков-транспортеров;

б) значимых для фармакодинамики – их продукты являются основными или побочными мишенями для лекарства (ферменты, рецепторы, ионные каналы), или участвуют в патогенетических процессах (так называемые не ADME-гены).

В табл. 1 представлены доступные данные о белках, участвующих в процессах фармакокинетики основных противотуберкулезных препаратов, кодирующих эти белки ADME-генах, а также значимых не-ADME генах, продуктами которых являются фармакодинамические мишени действия препаратов.

Наличие определенных ОНП в этих генах, модулируя функцию соответствующих белков, способно значительно влиять на параметры всасывания и выведения препарата, скорость метаболизма и риски образования /накопления токсичных метаболитов, ресурсы антиоксидантной защиты, клеточный иммунитет и чувствительность мишеней токсического действия. Соответственно, выявление этих ОНП позволит прогнозировать риски неэффективности препарата (и лечения в целом), нежелательных реакций, а также определять индивидуальную потребность в коррекции дозы и режима приема препарата для минимизации этих рисков.

Выявление значимых ОНП и их аллельного распределения у конкретного пациента (фармакогенетическое тестирование) проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в разных вариантах, в большинстве случаев может быть выполнено в условиях ПЦР-лаборатории противотуберкулезного учреждения; источником генетического материала обычно служит кровь или слюна. Все чаще применяют тесты с одномоментным определением ОНП в нескольких генах [49], что позволяет более точно прогнозировать ответ на лечение. В некоторых случаях можно оценить тип метаболизма лекарств не по генетическим маркерам, а фенотипически – по соотношению неизменного лекарства и его метаболита в биологических жидкостях (например, тип ацетилирования изониазида) [8]. Преимуществами генетического тестирования являются: возможность использования вне приема препарата, исключение временных вмешивающихся факторов в виде влияния курения, приема алкоголя, пищевых и лекарственных взаимодействий и др.; неизменность результата в течение

Таблица 1. Белки-«участники» процессов фармакокинетики и гены фармакологического ответа на противотуберкулезные препараты

Table 1. Proteins involved in pharmacokinetics and genes involved in the pharmacological response to anti-tuberculosis drugs

Препарат	Ферменты I и II фаз биотрансформации	Белки-транспортеры	Фармакокинетические гены (ADME-гены)	Фармакодинамические гены (не-ADME гены)
Изониазид	N-ацетилтрансфераза 2, CYP2E1, глутатион-S-трансферазы (μ и θ)	OAT1, OAT3	NAT2, CYP2E1, GSTM, GSTT	XPO1,MAFK,BACH1, NOS2, ATP7B, HLA-B
Рифампицин	Сериновые эстеразы, арилацетамидовая деацетилаза, глутатион-S-трансферазы	OATP1B1, OATP1B3, P-gp	CES2, AADAC, SLCO1B1, ABCB1 Опосредованное влияние: VDR, PXR, NR1I2,CYP27B1, CYP1A2, AGBL4	TNF
Пиразинамид	Микросомальные деамидазы, ксантиноксидаза	Не определены	AOX1	Не определены
Этамбутол	Алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, CYP1A2,CYP24A1, глюкуронозилтрансфераза	OCT, P-gp	ALDH1A1, CYP1A2, CYP24A1, SLC22A2, OCT2, UGT2B7	MFN, OPA1, митохондриальные гены MT-ND1,MT-ND4, MT-ND6, SLC11A1 (NRAMP-1)
Левифлоксацин	Глюкуронозилтрансфераза	OATP1A1, P-gp, ABCG2	ABCB1, ABCG2, SLCO1A2	HLA-B, VKORC1, KCNE1, KCNE2
Моксифлоксацин	Глюкуронозилтрансфераза, сульфотрансфераза	OATP1A2, ABCG2, P-gp	UGT1A1, UGT1A9,SLCO1B1, ABCG2,ABCB1	HLA-B, KCNE1, KCNE2
Амикацин	Нет	Нет	Не определены	MT-RNR1
Протионамид	Флавин-содержащая монооксигеназа 2	SLC22	SLC22A2	Не определены
Аминосалициловая кислота	N-ацетилтрансфераза 1	OAT, OCT	NAT1	Не определены
Бедаквилин	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C19	OAT 1,3	CYP3A4, CYP3A5 AGBL4	Не определены
Линезолид	CYP3A5, глутатион-S-трансферазы	P-gp	CYP3A5, ABCB1	MT-RNR1, ген 16S rRNA
Деламамид	CYP3A4, CYP1A1, CYP2D6	Не определены	CYP3A4	Не определены
Клофазимин	CYP3A5	P-gp, ABCG2	CYP3A, ABCB1, ABCG2	VKORC1

Примечание: OAT – транспортер органических анионов, OATP – пептидный транспортер органических анионов, OCT – транспортер органических катионов, P-gp – P-гликопротеин, ABCG2 – АТФ-связывающий кассетный транспортер G2, SLC – транспортеры растворенных веществ.
Note: OAT – organic anion transporter, OATP – organic anion transporting polypeptides, OCT – organic cation transporter, P-gp – P-glycoprotein, ABCG2 – ATP-binding cassette transporter G2, SLC – solute carrier transporters.

ние всей жизни (возможность учета при повторных курсах лечения) [8].
Следует учесть, что не каждый ОНП в соответствующих генах может оказывать значимое влияние на фармакологический ответ и применяться в клинике в качестве фармакогенетического маркера. По мнению Д.А. Сычева и соавторов [8], для этого необходимы: 1) доказанная значимая связь предполагаемого маркера с фармакологическим ответом (эффективностью терапии, нежелательной реакцией); 2) встречаемость в популяции не менее 1%; 3) высокие чувствительность и специфичность; 4) четкий алгоритм действий (коррекции дозы, режима приема, замены препарата) при обнаружении маркера; 5) доказанные клинические и экономические преимущества лечения на основе ФГТ с применением маркера.
Процесс поиска и изучения фармакогенетических маркеров для противотуберкулезных препара-

тов продолжается, для каждого режима лечения определены свои маркеры с разным объемом доказательной базы.
Фармакогенетические маркеры при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза
Режим лечения лекарственно-чувствительно-го туберкулеза (ЛЧ-ТБ) назначают большинству впервые выявленных пациентов, в интенсивной фазе он включает ежедневный прием четырех противотуберкулезных препаратов (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола). Ответ на лечение оценивают как результат действия всех четырех лекарств; нежелательные реакции (особенно гепатотоксические) также часто относят ко всей схеме лечения. В связи с этим и ряд наиболее значимых фармакогенетических маркеров оценен применительно ко всей схеме. Тем не менее, с учетом фармакокинетических особенностей препара-

Таблица 2. Генетические полиморфизмы, связанные с фармакологическим ответом на противотуберкулезные препараты первого ряда

Table 2. Genetic polymorphisms associated with pharmacological response to first-line anti-tuberculosis drugs

Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект	Источник
Изониазид				
NAT2	rs1801280, rs1799930, rs1799931, rs1801279	S3: *5/*5, *6/*6, *7/*7, *5/*6, *6/*7, и др. сочетания «медленных» аллелей	Выше риск нежелательных реакций	[5, 30, 40, 54]
	rs1799929, rs1208, rs1041983	S1: *11/*11, *12/*12, *13/*13, *11/*12, *12/*13, *11/*13, *4/*11, *4/*12, *4/*13, *4/*4 и др.	Выше риск неудачи лечения	[36]
	rs1495741	AA	Выше риск поражения печени	[30]
CYP2E1	нет	*1A/*1A («дикий»)	Выше риск поражения печени	[47]
	rs6413432	TT	Повышение AUC ₀₋₂₄ изониазида	[48]
GSTM1	null	null/null	Выше риск поражения печени	[18]
CYP2B6	rs3745274	TT	Низкий риск поражения печени	[21]
Рифампицин				
AADAC	rs1803155	GG, GA	Снижение AUC ₀₋₂₄	[44]
		AA	Повышение C _{max} , риск гепатита	[44]
CES2	rs3759994	GG	Снижение C _{max} , AUC	[44]
SCLCO1B1	rs11045819	AC	Снижение C _{max} , AUC	[44]
	rs 4149056	TT	Снижение C _{max} , AUC	[25]
ABCB1	rs 1045642	TT, TC	Выше риск поражения печени	[1]
	rs3842	AA	Снижение C _{max} , AUC	[44]
NR1/2	rs7958375	GA, AA	Снижение AUC ₀₋₆	[28]
CUX2	rs7958375	GG	Выше риск поражения печени	[38]
AGBL4	rs320003	AA	Выше риск поражения печени	[38]
Пиразинамид				
NR1/2	rs7643645		Выше риск поражения печени	[26]
Этамбутол				
CYP1A2	rs2069514	GG, GA	Снижение биодоступности	[46]
ALDH1A1	rs7852860	CC, CA	Выше риск поражения печени	[37]
UGT2B7	rs7662029	AG	Низкий риск токсических реакций	[17]
OPA1	rs143319805	Нет данных	Выше риск зрительной нейропатии	[55]

тов, исследований моно- и двойной терапии, *in vitro* и *in vivo* в табл. 2 представлены сведения о фармакогенетических маркерах для каждого из препаратов, используемых при ЛЧ-ТБ.

Наиболее известными из них являются полиморфные варианты гена *N*-ацетилтрансферазы2 (*NAT2*), определяющие скорость ацетилирования изониазида и ряда других ксенобиотиков. Варианты активности фермента зависят от ОНП в структурной области гена и от их аллельного сочетания в генотипе пациента. Выделяют ОНП, способствующие быстрой и медленной скорости ацетилирования. Ос-

новным аллелем немутантного («дикого») быстрого типа, который поддерживает активность фермента, считают *NAT2**4; кроме того, с быстрым ацетилированием связывают аллели *NAT2**11 (C481T, rs1799929), *NAT2**12 (rs1208, A803G), *NAT2**13 (C282T, rs1041983). Напротив, *NAT2**5 (T341C, rs1801280), *NAT2**6 (G590A, rs1799930), *NAT2**7 (G857A, rs1799931), *NAT2**14 (G191A, rs1801279) являются «медленными». В зависимости от комбинации аллелей скорость ацетилирования может быть быстрой (когда в генотипе присутствуют «дикий» и «быстрый» или два «быстрых» аллеля),

промежуточной (при сочетании «быстрого» и «медленного» аллелей) и медленным (при сочетании только «медленных» аллелей, например, *NAT2**5 и *NAT2**6). Кроме того, выделяют группу ультрамедленных ацетиляторов, с генотипом *NAT2**6/*6 или *NAT2**6/*7 [31]. Частота встречаемости отдельных аллелей и фенотипов ацелирования в популяции варьирует в зависимости от этнической и расовой принадлежности (среди монголоидов доминирует быстрый тип ацелирования, из медленных аллелей встречается *NAT2**7, у европеоидов доминирующим медленным аллелем является *NAT2**5, доля медленных ацетиляторов 40-60%) [8, 42]. ФГТ типа ацелирования чаще включает определение 6 основных ОНП *NAT2* (*5, *6, *7, *11, *12, *13). Кроме того, по данным полногеномного секвенирования выявлен маркерный полиморфизм гена *NAT2* – rs1495741 (A/G); наличие генотипа AA по этому полиморфизму с 99,5% чувствительностью и 95,9% специфичностью позволяет прогнозировать медленный фенотип ацелирования [30].

У быстрых ацетиляторов изониазид метаболизируется быстрее, концентрация его в крови падает ниже терапевтических значений уже через 0,9-1,8 часа, что при стандартном режиме дозирования ведет к снижению антимикобактериального эффекта [8]. По данным метаанализа [36], быстрый тип ацелирования связан с риском неэффективности терапии и развитием лекарственной устойчивости (отношение шансов (ОШ) 2,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,52-2,69). Напротив, у медленных ацетиляторов происходит накопление изониазида и его токсичных метаболитов. Это способствует достижению антимикобактериального эффекта, но ассоциируется с высоким риском нежелательных реакций, прежде всего лекарственного поражения печени (ЛПП), по сравнению с быстрыми и промежуточными ацетиляторами (ОШ=3,15, 95% ДИ 2,58-3,84, по данным метаанализа M. Zhang, et al. 2018) [54]. Степень этого риска варьирует в зависимости от этнических особенностей популяции (ОШ до 5,92 у жителей Ближнего Востока [31], в российских работах ОШ 2,69-8,57 [3, 5]) и от того, какие «медленные» аллели сочетаются в генотипе (максимальна для генотипов *6A/*6A, *6A/*7B, *6/*7, *5B/*7B, *7B/*7B и *5/*7 [41]). Следует отметить, что в связи с особенностями метаболизма изониазида быстрое ацелирование также способствует образованию гепатотоксичных метаболитов, однако более высокий риск ЛПП подтвержден только в отдельных группах больных туберкулезом с «быстрым» полиморфизмом *NAT2**13 (у ВИЧ-позитивных лиц и детей) [15, 24].

Определение генотипа *NAT2* дает возможность не только прогнозировать риск неудачи лечения и нежелательных реакций, но и снизить его за счет коррекции дозы и режима приема изониазида. Авторы двух японских и одного польского исследований [8, 10, 16], сопоставившие фармакогенетические

и фармакокинетические данные, рекомендовали у медленных ацетиляторов прием изониазида в дозе 2,5 мг/кг, у промежуточных – 5 мг/кг один раз в сутки, у быстрых – 10 мг/кг в два приема. Аналогичное исследование было проведено Н.М. Красновой с учетом российских рекомендаций по назначению препарата: для медленных ацетиляторов обоснована доза изониазида 5 мг/кг (300 мг) один раз в день, для промежуточных 5-7,5 мг/кг один раз в день, для быстрых – 10 мг/кг, разделенная на два приема [6]. Определение типа ацелирования может проводиться до начала терапии (оптимальный вариант) или до ее возобновления после развившейся нежелательной реакции (ЛПП). Определение генотипа ацелирования для коррекции дозы изониазида – единственный метод ФГТ с подтвержденной фармакоэкономической эффективностью во фтизиатрии, согласно данным N.E. Rens, et al., 2020 [39].

В качестве дополнительных фармакогенетических маркеров для прогнозирования риска ЛПП на фоне приема изониазида (и в целом режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза) описаны полиморфизм гена *CYP2E1* («дикий» генотип *1A/*1A, аллельный вариант *5B – т.н. RsaI), а также гомозиготная делеция генов глутатионтрансфераз μ и θ (*GSTM1*, *GSTT1*) [7, 10]. Так, по данным метаанализов и других работ, показан более высокий риск ЛПП у пациентов с «диким» генотипом *CYP2E1* *1A/*1A, максимальный у медленных ацетиляторов [45, 47]. Аллель *1A встречается почти у 100% европейцев, что позволяет сомневаться в целесообразности широкого тестирования больных туберкулезом. Данные о влиянии полиморфизма глутатионтрансфераз противоречивы: часть авторов подтверждает, другие опровергают взаимосвязь этих полиморфизмов с риском гепатотоксичности [7, 8, 9, 10, 30]; как правило, они определяются дополнительно к типу ацелирования, играя второстепенную роль для прогноза. Большинство исследований опровергает значимую роль делеции *GSTT1*, в то время как в отношении *GSTM1* продолжается накопление данных [8, 32, 53]. Получены сведения о высоком риске ЛПП при полиморфизмах в генах белков антиоксидантной и антиоксидической защиты, регуляторов иммунного ответа и апоптоза (*MnSOD2*, *NOS2*, *BACH1*, *MAFK*, *XPO1*, *STAT3*), с уровнем доказательности 3-4, по данным базы ClinPGx [20]. В отличие от перечисленных маркеров, полиморфизм rs3745274 в гене цитохрома *CYP2B6* (*CYP2B6**6, G516T) считают протективным – при его наличии у пациента снижен риск развития ЛПП на фоне приема изониазида [21].

Перспективные фармакогенетические маркеры для рифампицина представлены полиморфизмами генов двух ключевых ферментов – карбоксиэстеразы 2 (*CES2*) и арилацетамидовой деацетилазы (*AADAC*), транспортеров – Р-гликопротеина (*ABCB1*) и транспортера органических анионов

(*SLCO1B1*), а также регуляторов транскрипции и активных лекарственных взаимодействий препарата. Так, полиморфизмы *AADAC* rs1803155 (генотип GG), *CES2* (A2263G), *SCLCO1B1* rs11045819 (генотип AC), rs 4149056 (генотип TT), ядерного фактора транскрипции NR1/2 rs7958375 позволяют прогнозировать более низкие сывороточные концентрации [25, 28] и риск недостаточной эффективности рифампицина; напротив, *AADAC* rs1803155 (генотип AA), *ABCB1* rs1045642 (генотипы CC и TC) и другие – более высокую концентрацию рифампицина/рифапентина и риск ЛПП [1, 20, 44]. Алгоритмы коррекции доз препарата в зависимости от этих полиморфизмов не разработаны.

Ключевыми для метаболизма пиразинамида являются ферменты деамидаза и ксантиноксидаза; в настоящее время не обнаружено связи их полиморфизма с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата. Основным «эффектом интереса» для фармакогенетики пиразинамида остается риск ЛПП; показано, что он в 1,65 раза ниже у носителей полиморфизма rs7643645 в гене NR1/2 ядерного прегнан-рецептора X (PXR), играющего важную роль в регуляции транскрипции ферментов лекарственного метаболизма и координации лекарственных взаимодействий [26].

Для этамбутола описан ряд фармакогенетических маркеров, применимых для индивидуализации дозы и оценки риска нежелательных реакций. Так, полиморфизм G2159A в гене цитохрома *CYP1A2* (генотипы GG и GA) ассоциируется со снижением биодоступности препарата и требует увеличения дозы минимум до 30 мг/кг [46] под контролем проявлений токсичности. Риск редкого для этого препарата гепатотоксического действия повышен у носителей полиморфизма rs7852860 в гене альдегиддегидрогеназы (*ALDH1A1*) [37]; риск офтальмотоксичности связан с полиморфизмами в генах регуляторов синтеза митохондриальных белков (нарушение работы митохондрий – ключевое звено в патогенезе этамбутол-индуцированной зрительной нейропатии) [17]. В качестве «защитного» маркера, связанного с низким риском токсичности этамбутола, может быть использован полиморфизм rs7662029 в гене глюкуронозилтрансферазы (*UGT2B7*) [17].

Таким образом, в отношении лечения ЛЧ-ТБ накоплен значительный объем информации о перспективных фармакогенетических маркерах; эта информация соответствует высоким уровням доказательности (1B, 2A) и применяется в клинической практике только для полиморфизмов *NAT2*, остальные маркеры требуют дальнейшего изучения и клинической апробации. Кроме *NAT2*, для персонализации этого режима лечения по результатам обзора применимы полиморфизмы в генах *GSTM*, *AADAC*, *SCLCO1B1*, *CYP1A2*. Лечение ЛЧ-ТБ является наиболее важной мишенью для разработки персонализированных стратегий с учетом целевой

популяции – впервые выявленных пациентов, для их надежного и безопасного излечения, минимизации риска лекарственной устойчивости и рецидивов процесса.

Фармакогенетические маркеры при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

Лечение туберкулеза с множественной, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя предполагает назначение большего числа препаратов с переменным антимикобактериальным эффектом, не всегда известными фармакокинетическими и фармакодинамическими мишенями, разными возможностями коррекции дозы и широким спектром нежелательных реакций. Возможности ФГТ в этой сфере несомненно востребованы, но только начинают развиваться; для многих препаратов маркеры неизвестны или изучены только в пилотных работах. В современных режимах лечения МЛУ-туберкулеза особенно важной является возможность назначения и непрерывного приема препаратов группы А – бедаквилина, линезолида и фторхинолонов; именно они – основа персонализированных стратегий.

Для бедаквилина наиболее значимым и изученным является полиморфизм генов цитохрома *CYP3A4* и *CYP3A5*. Обнаружены варианты, связанные с медленным клиренсом препарата и большей частотой нежелательных реакций (*CYP3A4*1B* или rs2740574, *CYP3A4*1G* или rs2242480 [2]), риском неудачи лечения (*CYP3A5*3* или rs776746, генотипы GG и AG [4, 11]); ранее показано, что полиморфизм *CYP3A5*3* связан с низким клиренсом препарата [23]. На клиренс бедаквилина, его сывороточную концентрацию и риск гепатотоксичности влияет полиморфизм rs319952 в гене фермента карбоксипептидазы (*AGBL4*) [56]; роль этого фермента в метаболизме препарата и возможности коррекции дозы на основе ФГТ не изучены.

Основной проблемой линезолида является дозозависимая нейро- и гематотоксичность; для выделения групп риска и управления дозой препарата применимо тестирование аллельных вариантов *CYP3A5*1* (при генотипах AA и GA отмечены субтерапевтические концентрации препарата и необходимо наращивать дозы [19]) и полиморфизма C3435T гена *ABCB1* (rs2032582, генотип TT) как предиктора нейротоксических реакций [4, 14]. Кроме того, выявлена прямая взаимосвязь периферической полинейропатии и цитопении с полиморфизмами митохондриальных генов: *MT-RNR1* (гаплогруппа U) и *MT-RNR2* (m.3010G>A) [22].

Для фторхинолонов (лево- и моксифлоксацина) применимо определение полиморфизмов в генах глюкуронозилтрансферазы (*UGT1A1*, *UGT1A9*) и трех типов транспортеров: OATP1B1 (ген *SLCO1B1*), Р-гликопротеина (ген *ABCB1*) и АТФ-связанного кассетного транспортера G2 (ген

ABCG2). В частности, выявлено снижение клиренса и повышение площади под кривой моксифлоксацина на 20-25% у африканцев с полиморфизмом *UGT1A1* *1/*36 [34], на 46% – у носителей генотипа AG rs4149015 *SLCO1B1* [51]. В других работах показана роль полиморфизмов rs1045642 (генотип AG), rs 2032582 (генотип AA), rs 1128503 (генотип AG) в гене Р-гликопротеина (*ABCB1*), rs2231142 (генотип GT) в гене *ABCG2* для выделения группы риска судорог на фоне приема левофлоксацина [20]; полиморфизма rs1805128 (аллель Т) в гене калиевых каналов *KCNE1* как маркера риска удлинения интервала QTc [29]; полиморфизмов *HLA-B* *57:01 и *HLA-DQA1**03:01, как маркеров риска лекарственного поражения печени на фоне приема фторхинолонов [12]. Также выделены полиморфизмы гена *HLA-B*, связанные с риском тяжелых аллергических реакций (*15:02 – синдрома Стивенса-Джонсона, *13:01, *13:02 – других генерализованных кожных реакций) на левофлоксацин [27].

Из препаратов группы В данные о возможных фармакогенетических маркерах имеются для клофазимина (полиморфизмы генов *VKORC1* rs9923231, *RFX4* rs76345012, *CNTN5* rs75285763 связаны с низким клиренсом препарата, по данным D.W. Naas, et al. [23]). Для циклосерина, а также протионамида, деламанида, претоманида фармакогенетические маркеры не разработаны. Для пара-аминосалициловой кислоты ключевым является полиморфизм N-ацетилтрансферазы 1; у носителей «медленных» аллелей *NAT1**14 и *NAT1**3 выше сывороточная концентрация препарата и риск токсических эффектов, однако четкие алгоритмы коррекции дозы отсутствуют [43].

Сохраняет актуальность проблема ототоксичности аминогликозидов; для этих препаратов роль ADME-генов минимальна, зато определен и применяется фармакогенетический маркер токсического действия – полиморфизм rs267606617 G (m.1555A>G) митохондриального гена *MT-RNR1*. У носителей этого полиморфизма доказан высокий риск необратимой потери слуха (уровень доказательности 1A) и, соответственно, ограничена возможность применения инъекционных препаратов [33].

Как и для ЛЧ-ТБ, многие из перечисленных маркеров могут быть отнесены не к конкретному препарату, а ко всему режиму химиотерапии. Не всегда роль выявляемого маркера можно логически связать с известной информацией о метаболизме применяемых препаратов. Так, несколько неожиданной стала связь «медленных» генотипов *NAT2* rs1799931*AA и rs1799931*AG с риском неудачи лечения МЛУ-туберкулеза, выявленная в работе М.М. Юнусбаевой и соавторов [11].

В целом, современные возможности ФГТ при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза основаны на определении полиморфизмов в генах *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *SLCO1B1*, *ABCG2*.

Заключение

В настоящее время растет объем исследований, направленных на поиск и клиническое тестирование фармакогенетических маркеров для противотуберкулезных препаратов, что свидетельствует о востребованности фармакогенетики как инструмента в лечении туберкулеза. Возможности этого инструмента включают выбор оптимальной дозы препарата, а также стартовую оценку риска значимых нежелательных реакций и недостаточной эффективности терапии. Эта оценка поможет не назначить лекарство с высоким риском опасных реакций, вовремя принять превентивные меры; выбрать оптимальную длительность режима и стратегию лечения. Такой подход направлен на повышение эффективности и безопасности терапии, экономию ресурсов и сохранение жизни пациентов.

В настоящее время фармакогенетические маркеры определены почти для всех ключевых противотуберкулезных препаратов; наиболее известной и доступной моделью фармакогенетического тестирования (с готовыми алгоритмами коррекции дозы) является определение генотипа N-ацетилтрансферазы 2, которое с минимальными затратами может быть внедрено в большинстве противотуберкулезных учреждений с ПЦР-лабораторией. На этапе невысокой доступности и сложностей интеграции ФГТ в клиническую работу фтизиатра может обсуждаться тактика тестирования «по требованию» – у сложных, коморбидных больных с трудностями подбора дозы и высоким риском непереносимости лечения, с последующим расширением объема тестирования вплоть до популяционных исследований.

Анализ публикаций позволяет определить направления дальнейшей научной работы и прикладного применения фармакогенетики во фтизиатрии. Ближайшие перспективы включают тестирование уже известных и поиск новых маркеров в российской популяции, создание доступных диагностических наборов для определения наиболее значимых полиморфизмов, в том числе митохондриальной ДНК (важных для линезолида и аминогликозидов), разработку алгоритмов клинических решений в зависимости от фармакогенетических данных, с применением современных информационных технологий, внедрением в клинические рекомендации и реальную практику.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Трагира И.Н., Полоников А.В., Балобанова Н.П., Батищев А.В., Коломиец В.М., Маль Г.С., Волкова С.Н., Козлов В.В., Сусликова Е.И., Попова Е.В. Влияние полиморфизма гена MDR1 (ABCB1) на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 7-8. – С. 62-69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>
- Захаров А.В., Еремеев В.В., Чумоватов Н.В., Полякова А.С., Шепелькова Г.С., Комиссарова О.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Клинико-генетические ассоциации полиморфных аллелей гена CYP3A4 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Вестник ЦНИИТ. – 2024. – Т. 8, № 4. – С. 17-30. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30>
- Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е., Сафонова С.Г., Кудлай Д.А. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 43-48.
- Иванова Д.А., Юровская Е.И., Галкина К.Ю. Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2025. – № 2. – С. 23-29. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>
- Краснова Н.М., Евдокимова Н.Е., Егорова А.А., Филиппова О.И., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Венгеровский А.И., Кравченко А.Ф., Сычев Д.А. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 7-8. – С. 31-36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36>
- Краснова Н.М., Николаев В.М., Татарина О.В., Прокопьев Е.С., Венгеровский А.И., Сычев Д.А. Зависимость режима дозирования от скорости ацетилирования изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87, № 8. – С. 20-25. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-8-20-25>
- Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 6-12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12>
- Прикладная фармакогенетика: Монография / под ред. Д.А. Сычева. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2021.
- Степанова Н.А. Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания: автореф. дисс. ...докт. мед. наук / Н. А. Степанова. – Москва, 2022. URL: <https://critub.ru/wp-content/uploads/AvtoreferatStepanovaNA-na-sajt.pdf> [Дата обращения 27.09.2025].
- 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 противотуберкулезных препаратов // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2024. – № 2. – С. 37-45. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-37-45>
- Юнусбаева М.М., Бородин Л.Я., Билалов Ф.С., Шарипов Р.А., Юнусбаев Б.Б. Исследование влияния полиморфизма генов CYP3A5, CYP2B6 и NAT2 на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 2. – С. 26-27. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-2-26-27>
- Ahmad J., Dellinger A., Nicoletti P., Barnhart H.X., Ghabril M., Fontana R.J., et al. Clinical and HLA associations of fluoroquinolone-induced liver injury: results from the drug-induced liver injury network // The American Journal of Gastroenterology. – 2025. – № 10. – P. 14309. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003457>
- Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine // Genomics, Proteomics & Bioinformatics. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
- Allegra S., Di Paolo A., Cusato J., Fatiguso G., Arrigoni E., Danesi R., Corcione S., D'Avolio A. Different underlying mechanism might explain the absence of a significant difference in area under the concentration-time curve of linezolid for different ABCB1 genotypes // Therapeutic Drug Monitoring. – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 254-255. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000596>
- Alymenko M.A., Valiev R.S., Valiev N.R., Tragira I.N., Polonikov A.V., Balobanova N.P., Batishchev A.V., Kolomiets V.M., Mal G.S., Volkova S.N., Kozlov V.V., Suslikova E.I., Popova E.V. The effect of polymorphism of the MDR1 (ABCB1) gene on the risk of hepatotoxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2023, vol. 68, no. 7-8, pp. 62-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>
- Zakharov A.V., Yermeev V.V., Chumovaton N.V., Polyakova A.S., Shepelkova G.S., Komissarova O.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. Clinical and genetic associations of polymorphic alleles of the CYP3A4 gene in drug-resistant pulmonary TB. *Vestnik TSNIIT*, 2024, vol. 8, no. 4, pp. 17-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30>
- Ivanova D.A., Galkina K.Yu., Borisov S.E., Safonova S.G., Kudlay D.A. Pharmacogenetic methods in assessing the risk of hepatotoxic reactions in the treatment of new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 43-48. (In Russ.)
- Ivanova D.A., Yurovskaya E.I., Galkina K.Yu. Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2025, no. 2, pp. 23-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>
- Krasnova N.M., Evdokimova N.E., Egorova A.A., Filippova O.I., Alekseeva E.A., Rudykh Z.A., Chertovskykh Y.V., Vengerovskii A.I., Kravchenko A.F., Sychev D.A. Influence of the acetylation type on the incidence of isoniazid-induced hepatotoxicity in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, vol. 65, no. 7-8, pp. 31-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36>
- Krasnova N.M., Nikolaev V.M., Tatarinova O.V., Prokopyev E.S., Vengerovskii A.I., Sychev D.A. Dependence of the dosing regimen on the rate of isoniazid acetylation in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2024, vol. 87, no. 8, pp. 20-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-8-20-25>
- Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 4, pp. 6-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12>
- Prikladnaya farmakogenetika: Monografiya*. [Applied Pharmacogenetics. Monograph]. D.A. Sychev, eds., Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2021.
- Stepanova N.A. *Personalizirovannyye podkhody k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii tuberkuleza organov dykhanii*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Personalized approaches to improving the effectiveness and safety of pharmacotherapy of respiratory tuberculosis. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2022. Available: <https://critub.ru/wp-content/uploads/AvtoreferatStepanovaNA-na-sajt.pdf> Accessed September 27, 2025
- Tyulkova T.E., Tkachuk A.P., Akmalova K.A., Abdullaev Sh.P., Mirzaev K.B., Sychev D.A., Manuylov V.A. Genetic polymorphisms affect the metabolism of antituberculosis drugs. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2024, no. 2, pp. 37-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-37-45>
- Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Bilalov F.S., Sharipov R.A., Yunusbaev B.B. A study of the influence of CYP3A5, CYP2B6 and NAT2 gene polymorphism on the effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2020, no. 2, pp. 26-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-2-26-27>
- Ahmad J., Dellinger A., Nicoletti P., Barnhart H.X., Ghabril M., Fontana R.J., et al. Clinical and HLA associations of fluoroquinolone-induced liver injury: results from the drug-induced liver injury network. *The American Journal of Gastroenterology*, 2025, no. 10, pp. 14309. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003457>
- Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
- Allegra S., Di Paolo A., Cusato J., Fatiguso G., Arrigoni E., Danesi R., Corcione S., D'Avolio A. Different underlying mechanism might explain the absence of a significant difference in area under the concentration-time curve of linezolid for different ABCB1 genotypes. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2019, vol. 41, no. 2, pp. 254-255. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000596>

15. Araujo-Mariz C., Militão de Albuquerque M.F.P., Lopes E.P., Ximenes R.A.A., Lacerda H.R., Miranda-Filho D.B., Lustosa-Martins B.B., Pastor A.F.P., Acioli-Santos B. Hepatotoxicity during TB treatment in people with HIV/AIDS related to NAT2 polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil // *Annals of Hepatology*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.09.008>
16. Azuma J., Ohno M., Kubota R., Yokota S., Nagai T., Tsuyuguchi K., Okuda Y., Takashima T., Kamimura S., Fujio Y., Kawase I. 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 // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 69, № 5. – P. 1091-1101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
17. Barliana M.I., Afifah N.N., Yunivita V., Ruslami R. Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity // *Frontiers in Genetics*. – 2023. – № 14. – P. 1118102. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1118102>
18. 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. – Vol. 7, № 10. – P. e47769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
19. Cheli S., Fusi M., De Silvestri A., Bonini I., Clementi E., Cattaneo D., Montrasio C., Baldelli S. In linezolid underexposure, pharmacogenetics matters: The role of CYP3A5 // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – № 139. – P. 111631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111631>
20. Clinical Pharmacogenomics (ClinPgx). Available at: <https://www.clinpgx.org/> [Accessed 30.09.2025].
21. Fernandes D.C., Santos N.P., Moraes M.R., Braga A.C., Silva C.A., Ribeiro-dos-Santos A., Santos S. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population // *International journal of infectious diseases*. – 2015. – № 33. – P. 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.011>
22. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., et al. Influence of Mitochondrial Genetics on the Mitochondrial Toxicity of Linezolid in Blood Cells and Skin Nerve Fibers // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, № 9. – P. e00542-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00542-17>
23. Haas D.W., Abdelwahab M.T., van Beek S.W., Baker P., Maartens G., Bradford Y., et al. Pharmacogenetics of Between-Individual Variability in Plasma Clearance of Bedaquiline and Clofazimine in South Africa // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 147-156. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac024>
24. Headriawan A., Pramono A.A., Sukadi A., et al. NAT2 Gene rs1041983 is associated with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among pediatric tuberculosis in Bandung, Indonesia // *The Application of Clinical Genetics*. – 2021. – № 14. – P. 297-303. <https://doi.org/10.2147/TACG.S303668>
25. Hoa P.Q., Kim H.K., Jang T.W., Seo H., Oh J.Y., Kim H.C., et al. Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: Effects of SLCO1B1 polymorphisms on drug exposure // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2024. – Vol. 63, № 2. – P. 107034. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107034>
26. Hussain Z., Zhu J., Ma X. Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis drug // *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. – 2021. – Vol. 49, № 8. – P. 679-682. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000389>
27. Jiang M., Yang J., Yang L., Wang L., Wang T., Han S. et al. An association study of HLA with levofloxacin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Han Chinese // *iScience*. – 2023. – Vol. 26, № 8. – P. e107391. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107391>
28. Kivrane A., Ulanova V., Grinberga S., Sevostjanovs E., Viksna A., Ozere I., Bogdanova I., Zolovs M., Ranka R. Exploring Variability in Rifampicin Plasma Exposure and Development of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury among Patients with Pulmonary Tuberculosis from the Pharmacogenetic Perspective // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 388. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030388>
29. Lopez-Medina A.I., Campos-Staffico A.M., Chahal C.A., Volkers I., Jacoby J.P., Berenfeld O., Luzum J.A. Genetic risk factors for drug-induced long QT syndrome: findings from a large real-world case-control study // *Pharmacogenomics*. – 2024. – Vol. 25, №3. – P.117-131. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0229>
30. Mackay E., Platt G., Peloquin C.A., Brooks M.B., Coit J.M., Velásquez G.E., et al. Impact of pharmacogenetics on pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in the HIRIF Trial // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 232, № 2. – P. 258-265. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf195>
15. Araujo-Mariz C., Militão de Albuquerque M.F.P., Lopes E.P., Ximenes R.A.A., Lacerda H.R., Miranda-Filho D.B., Lustosa-Martins B.B., Pastor A.F.P., Acioli-Santos B. Hepatotoxicity during TB treatment in people with HIV/AIDS related to NAT2 polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil. *Annals of Hepatology*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.09.008>
16. Azuma J., Ohno M., Kubota R., Yokota S., Nagai T., Tsuyuguchi K., Okuda Y., Takashima T., Kamimura S., Fujio Y., Kawase I. 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. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2013, vol. 69, no. 5, pp. 1091-1101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
17. Barliana M.I., Afifah N.N., Yunivita V., Ruslami R. Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity. *Frontiers in Genetics*, 2023, no. 14, pp. 1118102. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1118102>
18. 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, vol. 7, no. 10, pp. e47769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
19. Cheli S., Fusi M., De Silvestri A., Bonini I., Clementi E., Cattaneo D., Montrasio C., Baldelli S. In linezolid underexposure, pharmacogenetics matters: The role of CYP3A5. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, no. 139, pp. 111631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111631>
20. Clinical Pharmacogenomics (ClinPgx). Available: <https://www.clinpgx.org/> Accessed September 30, 2025
21. Fernandes D.C., Santos N.P., Moraes M.R., Braga A.C., Silva C.A., Ribeiro-dos-Santos A., Santos S. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015, no. 33, pp. 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.011>
22. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, vol. 61, no. 9, pp. e00542-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00542-17>
23. Haas D.W., Abdelwahab M.T., van Beek S.W., Baker P., Maartens G., Bradford Y., et al. Pharmacogenetics of between-individual variability in plasma clearance of bedaquiline and clofazimine in South Africa. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022, vol. 226, no. 1, pp. 147-156. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac024>
24. Headriawan A., Pramono A.A., Sukadi A. et al. NAT2 Gene rs1041983 is associated with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among pediatric tuberculosis in Bandung, Indonesia. *The Application of Clinical Genetics*, 2021, no. 14, pp. 297-303. <https://doi.org/10.2147/TACG.S303668>
25. Hoa P.Q., Kim H.K., Jang T.W., Seo H., Oh J.Y., Kim H.C. et al. Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: Effects of SLCO1B1 polymorphisms on drug exposure. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2024, vol. 63, no. 2, pp. 107034. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107034>
26. Hussain Z., Zhu J., Ma X. Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis drug. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 2021, vol. 49, no. 8, pp. 679-682. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000389>
27. Jiang M., Yang J., Yang L., Wang L., Wang T., Han S. et al. An association study of HLA with levofloxacin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Han Chinese. *iScience*, 2023, vol. 26, no. 8, pp. e107391. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107391>
28. Kivrane A., Ulanova V., Grinberga S., Sevostjanovs E., Viksna A., Ozere I., Bogdanova I., Zolovs M., Ranka R. Exploring variability in rifampicin plasma exposure and development of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with pulmonary tuberculosis from the pharmacogenetic perspective. *Pharmaceutics*, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 388. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030388>
29. Lopez-Medina A.I., Campos-Staffico A.M., Chahal C.A., Volkers I., Jacoby J.P., Berenfeld O., Luzum J.A. Genetic risk factors for drug-induced long QT syndrome: findings from a large real-world case-control study. *Pharmacogenomics*, 2024, vol. 25, no. 3, pp. 117-131. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0229>
30. Mackay E., Platt G., Peloquin C.A., Brooks M.B., Coit J.M., Velásquez G.E. et al. Impact of pharmacogenetics on pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in the HIRIF Trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 2025, vol. 232, no. 2, pp. 258-265. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf195>

31. Mahajan R., Tyagi A.K. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment shows the NAT2 genetic variants linked to hepatotoxicity risk: a systematic review and meta-analysis // *BMC Genomics Data*. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 103. <https://doi.org/10.1186/s12863-024-01286-y>
32. Manca A., Calcagno A., D'Avolio A., Cusato J. Pharmacogenetics of first-line antitubercular drugs: an update // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2025, № 2. – Online ahead of print. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001378>
33. McDermott J.H., Wolf J., Hoshitsuki K., Huddart R., Caudle K.E., Whirl-Carrillo M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for the Use of Aminoglycosides Based on MT-RNR1 Genotype // *Clin Pharmacol Ther.* – 2022. – Vol. 111, № 2. – P. 366-372. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
34. Naidoo A., Ramsuran V., Chirehwa M., Denti P., McIlleron H., Naidoo K., et al. Effect of genetic variation in UGT1A and ABCB1 on moxifloxacin pharmacokinetics in South African patients with tuberculosis // *Pharmacogenomics*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 17-29. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0144>
35. Oelofse C., Ndong Sima C.A.A., Möller M., Uren C. Pharmacogenetics as part of recommended precision medicine for tuberculosis treatment in African populations: Could it be a reality? // *Clinical and Translational Science*. – 2023. – Vol. 16, № 7. – P. 1101-1112. <https://doi.org/10.1111/cts.13520>
36. Pasipanodya J.G., Srivastava S., Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 169-177. <https://doi.org/10.1093/cid/cis353>
37. Peng W., Zhao Z.Z., Jiao L., Wu T., Chen H., Zhang C.Y., et al. Prospective study of ALDH1A1 gene polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced liver injury in western Chinese Han population // *Microbiol Immunol.* – 2021. – Vol. 65, № 4. – P. 143-153. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12877>
38. Petros Z., Lee M.M., Takahashi A., Zhang Y., Yimer G., Habtewold A., Amogne W., Aderaye G., Schuppe-Koistinen I., Mushiroda T., Makonnen E., Kubo M., Aklillu E. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity // *BMC Genomics*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 755. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3078-3>
39. Rens N.E., Uyl-de Groot C.A., Goldhaber-Fiebert J.D., Croda J., Andrews J.R. Cost-effectiveness of a pharmacogenomic test for stratified isoniazid dosing in treatment of active tuberculosis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – № 71. – P. 3136-3143. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1212>
40. Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D.J., Davies G., Jorgensen A.L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 293-305. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0324>
41. Santoso S.B., Pribadi P., Irham L.M. Isoniazid-induced liver injury risk level in different variants of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms: a literature review // *Pharmacia*. – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 973-981. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109869>
42. Schiuma M., Dinegro S., Battini V., Torre A., Covizzi A., Civati A., et al. NAT2 acetylation status predicts hepatotoxicity during antituberculosis therapy: cumulative risk analysis of a multiethnic cohort // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 8. – P. 3881. <https://doi.org/10.3390/ijms26083881>
43. Sherwin K.B.S., de Kock L., Diacon A.H., Werely C.J., Xia H., Rosenkranz B., van der Merwe L., Donald P.R. N-Acetyltransferase genotypes and the pharmacokinetics and tolerability of para-aminosalicylic acid in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 7. – P. 4129-4138. <https://doi.org/10.1128/aac.04049-14>
44. Sileshi T., Makonnen E., Telele N.F., Barclay V., Zumla A., Aklillu E. Variability in plasma rifampicin concentrations and role of SLC01B1, ABCB1, AADAC2 and CES2 genotypes in Ethiopian patients with tuberculosis // *Infect Dis (Lond.)*. – 2024. – Vol. 56, № 4. – P. 308-319. <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2309348>
45. Spahn C., Toda N., Groat B., Aimer O., Rogers S., Oni-Orisan A., Monte A., Hakooz N. and the Pharmacogenomics Global Research Network Publications Committee. Transforming pharmacovigilance with pharmacogenomics: toward personalized risk management // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2025. – Vol. 18, № 6. – P. 1286-1296. <https://doi.org/10.1002/cpt.70095>
46. Sundell J., Bienvenu E., Birgersson S., Åbelö A., Ashton M. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of ethambutol in adult patients coinfecting with tuberculosis and HIV // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 2. – P. e01583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01583-19>
31. Mahajan R., Tyagi A.K. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment shows the NAT2 genetic variants linked to hepatotoxicity risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Genomics Data*, 2024, vol. 25, no. 1, pp. 103. <https://doi.org/10.1186/s12863-024-01286-y>
32. Manca A., Calcagno A., D'Avolio A., Cusato J. Pharmacogenetics of first-line antitubercular drugs: an update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2025, no. 2. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001378>
33. McDermott J.H., Wolf J., Hoshitsuki K., Huddart R., Caudle K.E., Whirl-Carrillo M. et al. clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2022, vol. 111, no. 2, pp. 366-372. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
34. Naidoo A., Ramsuran V., Chirehwa M., Denti P., McIlleron H., Naidoo K. et al. Effect of genetic variation in UGT1A and ABCB1 on moxifloxacin pharmacokinetics in South African patients with tuberculosis. *Pharmacogenomics*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 17-29. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0144>
35. Oelofse C., Ndong Sima C.A.A., Möller M., Uren C. Pharmacogenetics as part of recommended precision medicine for tuberculosis treatment in African populations: Could it be a reality? *Clinical and Translational Science*, 2023, vol. 16, no. 7, pp. 1101-1112. <https://doi.org/10.1111/cts.13520>
36. Pasipanodya J.G., Srivastava S., Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clinical Infection Diseases*, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 169-177. <https://doi.org/10.1093/cid/cis353>
37. Peng W., Zhao Z.Z., Jiao L., Wu T., Chen H., Zhang C.Y. et al. Prospective study of ALDH1A1 gene polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced liver injury in western Chinese Han population. *Microbiol. Immunol.*, 2021, vol. 65, no. 4, pp. 143-153. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12877>
38. Petros Z., Lee M.M., Takahashi A., Zhang Y., Yimer G., Habtewold A., Amogne W., Aderaye G., Schuppe-Koistinen I., Mushiroda T., Makonnen E., Kubo M., Aklillu E. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity. *BMC Genomics*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 755. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3078-3>
39. Rens N.E., Uyl-de Groot C.A., Goldhaber-Fiebert J.D., Croda J., Andrews J.R. Cost-effectiveness of a pharmacogenomic test for stratified isoniazid dosing in treatment of active tuberculosis. *Clinical Infection Diseases*, 2020, no. 71, pp. 3136-3143. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1212>
40. Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D.J., Davies G., Jorgensen A.L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Tuberculosis and Lung Disease*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 293-305. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0324>
41. Santoso S.B., Pribadi P., Irham L.M. Isoniazid-induced liver injury risk level in different variants of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms: a literature review. *Pharmacia*, 2023, vol. 70, no. 4, pp. 973-981. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109869>
42. Schiuma M., Dinegro S., Battini V., Torre A., Covizzi A., Civati A. et al. NAT2 acetylation status predicts hepatotoxicity during antituberculosis therapy: cumulative risk analysis of a multiethnic cohort. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, vol. 26, no. 8, pp. 3881. <https://doi.org/10.3390/ijms26083881>
43. Sherwin K.B.S., de Kock L., Diacon A.H., Werely C.J., Xia H., Rosenkranz B., van der Merwe L., Donald P.R. N-Acetyltransferase genotypes and the pharmacokinetics and tolerability of para-aminosalicylic acid in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 7, pp. 4129-4138. <https://doi.org/10.1128/aac.04049-14>
44. Sileshi T., Makonnen E., Telele N.F., Barclay V., Zumla A., Aklillu E. Variability in plasma rifampicin concentrations and role of SLC01B1, ABCB1, AADAC2 and CES2 genotypes in Ethiopian patients with tuberculosis. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2024, vol. 56, no. 4, pp. 308-319. <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2309348>
45. Spahn C., Toda N., Groat B., Aimer O., Rogers S., Oni-Orisan A., Monte A., Hakooz N. and the Pharmacogenomics Global Research Network Publications Committee. Transforming pharmacovigilance with pharmacogenomics: toward personalized risk management. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2025, vol. 18, no. 6, pp. 1286-1296. <https://doi.org/10.1002/cpt.70095>
46. Sundell J., Bienvenu E., Birgersson S., Åbelö A., Ashton M. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of ethambutol in adult patients coinfecting with tuberculosis and HIV. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 2, pp. e01583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01583-19>

47. Tarazjani A.D., Jouabadi S.M., Jouabadi S.M., Naderi E., Sturkenboom M., Ahmadizar F. Genetic polymorphism and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (AT-DILI): a systematic review and meta-analysis. 2025. Available at: <https://www.medrxiv.org/collection/pharmacology-and-therapeutics?page=2> [Accessed 21.11.2025].
48. Ulanova V., Kivrane A., Viksna A., Pahirko L., Freimane L., Sadovska D., et al. Effect of NAT2, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms on plasma concentration of isoniazid and its metabolites in patients with tuberculosis, and the assessment of exposure-response relationships // *Front Pharmacol.* – 2024. – № 15. – P. 1332752. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1332752>.
49. Verma R., da Silva K.E., Rockwood N., Wasmann R.E., Yende N., Song T., Kim E., Denti P., Wilkinson R.J., Andrews J.R. A Nanopore sequencing-based pharmacogenomic panel to personalize tuberculosis drug dosing // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2024. – Vol. 209, № 12. – P. 1486-1496. <https://doi.org/10.1164/rccm.202309-1583OC>.
50. VigiAccess. Available at: <https://www.vigiaccess.org/> [Accessed 21.11.2025].
51. Weiner M., Gelfond J., Johnson-Pais T.L., Engle M., Peloquin C.A., Johnson J.L., Sizemore E.E., Mac Kenzie W.R. Elevated plasma moxifloxacin concentrations and SLCO1B1 g.-11187G>A polymorphism in adults with pulmonary tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 62, № 5. – P. e01802-01817.
52. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. – Geneva: World Health Organization. – 2024. – P. 1-68. Available at: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/ [Accessed 21.10.2025]
53. Yang S., Hwang S.J., Park J.Y., Chung E.K., Lee J.I. 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. – Vol. 9, № 8. – P. e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
54. Zhang M., Wang S., Wilffert B., Tong R., van Soolingen D., van den Hof S., Alffenaar J.W. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84, № 12. – P. 2747-2760. <https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
55. Zhang X.H., Xie Y., Xu Q.G., Cao K., Xu K., Jin Z.B., Li Y., Wei S.H. Mitochondrial mutations in ethambutol-induced optic neuropathy // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – № 9. – P. 754676. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.754676>
56. Zou J., Chen S., Rao W., Fu L., Zhang J., Liao Y., et al. Population pharmacokinetic modeling of bedaquiline among multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients from China // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, №10. – P. e0081122. <https://doi.org/10.1128/aac.00811-22>
47. Tarazjani A.D., Jouabadi S.M., Jouabadi S.M., Naderi E., Sturkenboom M., Ahmadizar F. Genetic polymorphism and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (AT-DILI): a systematic review and meta-analysis. 2025. Available: <https://www.medrxiv.org/collection/pharmacology-and-therapeutics?page=2> Accessed November 21, 2025
48. Ulanova V., Kivrane A., Viksna A., Pahirko L., Freimane L., Sadovska D. et al. Effect of NAT2, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms on plasma concentration of isoniazid and its metabolites in patients with tuberculosis, and the assessment of exposure-response relationships. *Front. Pharmacol.*, 2024, no. 15, pp. 1332752. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1332752>.
49. Verma R., da Silva K.E., Rockwood N., Wasmann R.E., Yende N., Song T., Kim E., Denti P., Wilkinson R.J., Andrews J.R. A Nanopore sequencing-based pharmacogenomic panel to personalize tuberculosis drug dosing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2024, vol. 209, no. 12, pp. 1486-1496. <https://doi.org/10.1164/rccm.202309-1583OC>.
50. VigiAccess. Available: <https://www.vigiaccess.org/> Accessed November 21, 2025
51. Weiner M., Gelfond J., Johnson-Pais T.L., Engle M., Peloquin C.A., Johnson J.L., Sizemore E.E., Mac Kenzie W.R. Elevated plasma moxifloxacin concentrations and SLCO1B1 g.-11187G>A polymorphism in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, vol. 62, no. 5, pp. e01802-01817.
52. WHO, Global Tuberculosis Report 2024. Geneva, World Health Organization. 2024, pp. 1-68. Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/ Accessed October 21, 2025
53. Yang S., Hwang S.J., Park J.Y., Chung E.K., Lee J.I. 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, vol. 9, no. 8, pp. e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
54. Zhang M., Wang S., Wilffert B., Tong R., van Soolingen D., van den Hof S., Alffenaar J.W. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 84, no. 12, pp. 2747-2760. <https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
55. Zhang X.H., Xie Y., Xu Q.G., Cao K., Xu K., Jin Z.B., Li Y., Wei S.H. Mitochondrial mutations in ethambutol-induced optic neuropathy. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, no. 9, pp. 754676. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.754676>
56. Zou J., Chen S., Rao W., Fu L., Zhang J., Liao Y. et al. Population pharmacokinetic modeling of bedaquiline among multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients from China. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 10, pp. e0081122. <https://doi.org/10.1128/aac.00811-22>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
Тел.: +7 (499) 269-14-10

Иванова Диана Александровна

Д. м. н., ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт городского клиничко-диагностического центра, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
E-mail: d-ivanova@list.ru

Николенко Николай Юрьевич

К. фарм. н., научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center
for Tuberculosis Control of the Moscow Government
Department of Health
10 Build. 1, Stromynka St., Moscow 107014
Phone: +7 (499) 269-14-10

Diana A. Ivanova

Doctor of Medical Sciences, Academic Secretary,
Phthisiologist, General Practitioner of City Clinical Diagnostic Center, Professor of Phthisiology Department,
Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
Russian Ministry of Health
Email: d-ivanova@list.ru

Nikolay Yu. Nikolenko

Candidate of Pharmacological Sciences,
Researcher of Research Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Галкина Ксения Юрьевна

К. б. н., ведущий научный сотрудник отдела проблем
лабораторной диагностики туберкулеза
и патоморфологии
E-mail: ksyu.galkina.79@list.ru

Юровская Екатерина Игоревна

Врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 6
Клиники № 2
E-mail: dr.the_end_tb@mail.ru

Митрофанова Юлия Юрьевна

Научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: yuyumit@yandex.ru

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры
фармакологии Института фармации, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНИЦ Институт
иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры
фармакогнозии и промышленной фармации факультета
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ
имени М.В. Ломоносова
E-mail: D624254@gmail.com

Kseniya Yu. Galkina

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher
of Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis
and Pathomorphology
Email: ksyu.galkina.79@list.ru

Ekaterina I. Yurovskaya

Phthisiologist of Pulmonary Tuberculosis Department no. 6
of Clinic no. 2
Email: dr.the_end_tb@mail.ru

Yulia Yu. Mitrofanova

Researcher of Research Clinical Department
Email: yuyumit@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research
Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency,
Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial
Pharmacy, Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow
State University
Email: D624254@gmail.com

Поступила 27.08.2025

Submitted as of 27.08.2025