

ФЕРМЕНТЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Г. Н. МОЖОКИНА, А. В. КАЗАКОВ, Н. А. ЕЛИСТРАТОВА, С. А. ПОПОВ

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО – Первый МГМУ им. П. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Проанализированы данные литературы об особенностях метаболизма противотуберкулезных препаратов в зависимости от полиморфизма генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P-450 и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), в возникновении нежелательных реакций, в первую очередь гепатотоксических. Обсуждена возможность фармакогенетических исследований с оценкой генетической обусловленности возникновения побочных реакций на химиопрепараты для персонализированного подхода к эффективному и безопасному лечению больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты, персонализированный подход к лечению, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, типы ацетилирования, фармакогенетика, полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

BIOTRANSFORMATION ENZYMES FOR XENOBIOTICS AND PERSONALIZATION OF TREATMENT REGIMENS FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

G. N. MOZHOKINA, A. V. KAZAKOV, N. A. ELISTRATOVA, S. A. POPOV

Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article presents the analysis of the literature on specific metabolism of anti-tuberculosis drugs depending on polymorphism of genes controlling synthesis and action of biotransformation enzymes, in particular cytochrome P-450 isozymes and enzymes of the IInd phase of biotransformation (N-acetyltransferase, glutathione S-transferase) respective adverse reactions development, first of all hepatotoxic ones. The possibility of pharmacogenetic studies with the evaluation of genetic predisposition to developing adverse reactions to medications has been discussed in respect of personalized approach to effective and safe treatment of tuberculosis patients.

Key words: tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, personalized approach to treatment, enzymes for xenobiotics biotransformation, acetylation types, pharmacogenetics, genetic polymorphism of xenobiotics biotransformation enzymes.

На необходимость использования принципов персонализированной медицины во фтизиатрии одним из первых обратил внимание академик РАМН М. И. Перельман. Безопасность и эффективность лекарственных средств в процессе лечения больных во многом зависят от биологических особенностей каждого человека. Выявление этих особенностей посредством геномных и молекулярных исследований позволяет определить оптимальную комбинацию лекарственных препаратов и уточнить рациональные дозы [8].

Технологии персонализации применения лекарственных средств на основе изучения индивидуальных особенностей пациентов были разработаны еще в XX в., но только сейчас они становятся более или менее доступными для практического здравоохранения [11, 28]. Ранее для обеспечения индивидуализированного подхода к назначению противотуберкулезных препаратов (ПТП) опирались на особенности их фармакокинетики и взаимодействия [9]. По фармакокинетическим параметрам выделены два основных фенотипа – быстрые и медленные ацетиляторы. Разработанные с учетом интенсивности ацетилирования изониазида индивидуализированные режимы лечения учитывали комбинацию препаратов, их суточные дозы, время и кратность введения. Строгое соблюдение режи-

ма обеспечивало эффективность лечения и препятствовало развитию вторичной лекарственной устойчивости возбудителя, а также способствовало профилактике нежелательных реакций.

Частые побочные реакции на ПТП и в современных условиях являются одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных туберкулезом. Наиболее распространены поражения печени, которая является центральным органом для биотрансформации и выведения большинства ксенобиотиков [2, 10]. Нередко при возникновении гепатотоксических реакций лечение прерывается до их устранения с применением препаратов патогенетической терапии. При этом пациент не получает полноценного противотуберкулезного лечения, что способствует увеличению риска развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

В связи с достижениями молекулярной медицины, прежде всего молекулярной генетики, появились инновационные технологии, благодаря которым стало возможным фармакогенетическое тестирование – выявление полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, ответственные за фармакокинетику и фармакодинамику ПТП. Одно из направлений использования результатов фармакогенетических исследований – формирование

группы риска развития нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты.

Метаболизм изониазида

Основным путем метаболизма изониазида (и других гидразиновых производных) является ацетилирование, которое происходит при участии фермента N-ацетилтрансферазы 2-го типа (NAT2). В результате N-ацетилирования образуется малотоксичный метаболит ацетилизониазид, который под действием того же фермента превращается в ацетилгидразин, а затем в нетоксичный диацетилгидразин. При недостаточной активности фермента NAT2 либо его относительной недостаточности из-за избытка изониазида препарат подвергается гидролизу под действием фермента амидазы с образованием токсичного гидразина, который так же под воздействием NAT2 должен подвергаться ацетилированию с образованием ацетилгидразина [36, 37]. Соотношение количества метаболитов гидразина и ацетилгидразина напрямую зависит от соотношения активности ферментов NAT2 и амидазы [6]. До настоящего времени не выделен конкретный ген, кодирующий активность амидазы [3]. Таким образом, у медленных ацетиляторов фермент NAT2 ацетилюет медленнее не только изониазид, но и ацетилгидразин в нетоксичный диацетилгидразин [13, 20], что приводит к накоплению у таких пациентов токсичных метаболитов. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация гидразина в сыворотке крови была значительно выше у медленных ацетиляторов, чем у быстрых. Это подтверждает тот факт, что у медленных ацетиляторов замедлено не только ацетилирование изониазида, но и ацетилирование гидразина до ацетилгидразина, не наблюдаемое у быстрых ацетиляторов [14, 29].

Однако метаболизм ацетилгидразина возможен путем окисления с помощью изоформы цитохрома P450 – CYP2E1 до токсичных промежуточных продуктов (ацетилдiazен, нон ацетилония, кетен) [27]. Реакция окисления ацетилгидразина при высокой активности CYP2E1 приводит к ковалентному связыванию этих вторичных метаболитов с внутриклеточными белками, что ведет к нарушению ионных градиентов и снижению уровня АТФ с последующим лизисом клеток [35]. Активность фермента CYP2E1 определяется полиморфизмом гена CYP2E1, отвечающего за изменение экспрессии и активности данного белка.

Влияние рифампицина на метаболизм изониазида

Рифампицин является индуктором экспрессии ряда ферментов, осуществляющих реакцию окисления целого ряда лекарственных средств в микросомах гепатоцитов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

CYP3A4) [4]. В результате проявления активности ферментов метаболизм лекарственных средств – субстратов соответствующих ферментов – ускоряется, а фармакологическая активность, как правило, снижается. Рифампицин обладает свойствами самондукции, то есть ускоряет собственную биотрансформацию, в результате чего системный клиренс после повторного приема значительно возрастает. Индукция синтеза ферментов рифампицином развивается быстро, через 2-4 дня приема, и наиболее выражена через 6-10 дней. Интенсивность экспрессии ферментов метаболизма у различных индивидуумов варьирует. Кроме цитохромов, на метаболизм рифампицина влияет состав трансмембранных транспортных белков. Так, выявленный полиморфизм гена *SLCOB1B1* отвечает за метаболизм рифампицина, его биодоступность и время системной экспозиции. Определение характера генетического полиморфизма, по мнению авторов, позволит провести коррекцию дозировок препарата для эффективного и безопасного режима лечения [24, 33].

При изучении фармакокинетики рифампицина установлено, что ее вариабельность ассоциирована с фенотипом ацетилирования. Высокая и стабильная концентрация в сыворотке крови характерна для медленных ацетиляторов, более низкая концентрация – для быстрых ацетиляторов и самая низкая – для медленных, но с резко ускоренной экскрецией. Выявлено, что вариабельность концентрации рифампицина объясняется различной скоростью его экскреции при разных типах ацетилирования [9].

Фенотипы и генотипы ацетилирования

По активности фермента NAT2 выделяют 2 фенотипа – быстрого и медленного ацетилирования. Использование молекулярно-генетических методов исследования гена, кодирующего активность NAT2, позволило установить, что гомозиготные носители аллелей *4, *12 являются быстрыми ацетиляторами; носители аллелей *5a, *5b, *5c, *6, *7 – медленными ацетиляторами; в гетерозиготном состоянии быстрые ацетиляторы являются доминирующими. В исследовании Ж. Мутахана [7] показано, что генотипам NAT2*4/NAT2*4, NAT2*4/NAT2*7 в 100% случаев соответствует фенотип быстрого ацетилирования, а генотипам NAT2*5/NAT2*5, NAT2*5/NAT2*7 и NAT2*6/NAT2*6 – фенотип медленного ацетилирования. Генотипы NAT2*4/NAT2*5, NAT2*4/NAT2*6, NAT2*5/NAT2*6 распределены между фенотипами быстрого и медленного ацетилирования в соотношениях 8 : 2, 3 : 7 и 6 : 4 соответственно. С. И. Макаровой [6] проведено сопоставление генотипа NAT2 и фенотипа ацетилирования. Наиболее вариабельным (минимальный и максимальный процент ацетилирования отличался в 13,8 раза) фенотип ацетилирования был у пациентов с генотипом, со-

четающим в себе гомозиготу по мутантному аллелю *NAT2(C481T)(10)* и гомозиготу по аллелю дикого типа *NAT2(G590A)(11)*. Генотипы, в составе которых имеются аллели дикого типа, ассоциированы в основном с фенотипом быстрого ацетилятора, а гомозиготы по мутантным аллелям – с фенотипом медленного ацетилятора.

Основной причиной изменений активности N-ацетилтрансферазы являются единичные точечные мутации в структурной области гена *NAT2*. Самыми распространенными мутациями гена *NAT2* являются две: S1 – в первичной последовательности гена *NAT2* присутствует тимин вместо цитозина в 481-й позиции, встречается в кластере аллелей *NAT2*5* (*NAT2*5A*, *NAT2*5B* и *NAT2*5C*); S2 – аденин в 590-й позиции вместо гуанина, в синтезируемом белке аминокислота аргинин заменяется глицином, встречается в кластере аллелей *NAT2*6* (*NAT2*6A* и *NAT2*6B*) [5].

Полиморфизм генов биотрансформации и гепатотоксичность

Активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ПГП, в частности изоферментов цитохрома P-450 [15] и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), в возникновении нежелательных реакций при химиотерапии туберкулеза, в первую очередь гепатотоксических. В исследованиях, проведенных в азиатской популяции, выявлена ассоциация медленного фенотипа ацетилирования с повышенным риском развития гепатотоксичности [16, 23]. Этот вывод был подтвержден в ряде других исследований, проведенных в разных популяциях [12, 19, 30]. Однако в более ранних работах [22, 38] исследователи указывали на большую частоту гепатотоксических реакций у быстрых ацетиляторов либо на отсутствие связи между статусом ацетилирования и гепатотоксичностью [25, 31]. Причиной различий в полученных результатах и выводах, вероятно, служат используемые методы фенотипирования и генотипирования. В некоторых исследованиях фенотипы ацетилирования были установлены с помощью ферментативного метода, который может быть недостаточно точным [22, 31, 40]. В других случаях исследователи выбирали недостаточное количество олигонуклеотидных последовательностей [31, 38].

Тем не менее, согласно результатам метаанализа [39], в котором проанализированы 14 исследований, проведенных с 2000 по 2011 г., установлено, что частота развития гепатотоксических реакций при приеме изониазида была значительно выше у медленных ацетиляторов, чем у ацетиляторов быстрого или промежуточного типа, как в азиатских, так и в не азиатских популяциях. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что статус ацетилято-

ра может быть фактором риска для развития нежелательных побочных эффектов со стороны печени при приеме изониазида [34].

В большинстве отечественных исследований подтверждается вывод о связи генотипических и фенотипических особенностей с частотой развития побочных реакций при лечении больных туберкулезом. В исследовании Ж. Мутаиыхана [7] установлено, что чувствительными к токсическому воздействию комплекса ПГП оказались медленные ацетиляторы изониазида – носители аллелей *NAT2*5* и *NAT2*6*. У этих пациентов определяли более высокие уровни сывороточных активностей трансаминаз, даже если эти уровни находились в границах клинической нормы. По данным Д. С. Суханова [10], больные туберкулезом органов дыхания с slow-генотипом *NAT2* (медленным фенотипом N-ацетилирования) предрасположены к раннему (1-й мес. лечения) и более частому появлению гепатотоксических реакций на фоне основного курса химиотерапии, что позволяет выделить их в группу риска развития лекарственных поражений печени.

В исследовании С. И. Макаровой [6] показано, что медленные ацетиляторы, идентифицированные как на основании оценок генетического полиморфизма *NAT2*, так и оценок фармакокинетики изониазида, более подвержены гепатотоксичности в сравнении с быстрыми ацетиляторами. У медленных ацетиляторов раньше повышался уровень АЛТ крови и держался дольше, несмотря на лечебные мероприятия, особенно при ежедневном приеме препаратов, в сравнении с интермиттирующим. Автор делает выводы, что определение генотипов, ведущих к проявлению фенотипа медленного ацетилятора, может быть предложено в качестве предварительной оценки возможных нежелательных последствий лекарственной терапии с целью повышения безопасности лечения. Однако для корректировки лечения с целью повышения эффективности терапии лучше использовать фармакокинетические оценки.

В ряде исследований установлена связь между риском развития повреждения печени изониазидом и диким типом генотипа *CYP2E1* (аллель *CYP2E1*1A/CYP2E1*1A*) [18, 26, 38]. Так, у пациентов с гомозиготным диким генотипом *CYP2E1* c1/c1 риск развития гепатотоксичности выше, чем у лиц с мутантным аллелем c2 (*CYP2E1* c1/c2 или c2/c2) [17]. Однако в других исследованиях [12, 34] связь между гепатотоксическими реакциями и генотипом *1A/*1A при лечении больных туберкулезом не подтвердилась. В исследованиях А. В. Кудряшова и др. [3] обнаружена связь полиморфизма *CYP2E1* с увеличением активности АЛТ в сыворотке больных туберкулезом при лечении с интермиттирующим или ежедневным приемом препаратов по 1-му режиму. Наиболее выраженное токсическое действие ПГП наблюдалось у пациентов с гетерозиготным генотипом

CYP2E1*7632TA, причем даже при интермиттирующем приеме препаратов. При ежедневном приеме препаратов повышение активности АЛТ уже в 1-й мес. лечения наблюдалось у лиц, гетерозиготных по CYP2E1*7632TA, с генотипами 7632TA или -71GT, или 1C/1D в сочетании с аллелями другого типа.

В условиях комплексной химиотерапии, особенно с применением рифампицина, риск развития нежелательных явлений значительно возрастает, особенно у больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями, что обусловлено особым статусом препарата для целого ряда изоферментов цитохрома P450 [4]. При совместном использовании изониазида с рифампицином повреждающее действие изониазида возрастает вчетверо. Сейчас ясно, что это пример взаимодействия ферментов первой и второй фаз метаболизма ксенобиотиков: NAT2 осуществляет процесс детоксификации метаболитов изониазида путем двухступенчатого его ацетилирования, а цитохром CYP3A4, индуцируемый рифампицином, – преобразование ацетилгидразина в токсичное производное. В случае фенотипа медленного ацетилятора при одновременном применении рифампицина и изониазида наблюдаются снижение эффективности детоксикации и усиление токсификации, что приводит к возрастанию риска повреждения печени у пациентов, принимающих изониазид [5].

Выведение токсичных метаболитов зависит от активности ферментов семейства глутатион-S-трансфераз (GST), катализирующих процесс связывания глутатиона с компонентами метаболитов, что приводит к образованию менее реактивных и более водорастворимых продуктов, которые легко выводятся из организма. На экспериментальных моделях поражения печени была установлена связь между гепатотоксичностью изониазида и снижением активности GST и с истощением глутатиона у животных [32].

У человека описаны восемь генов семейства растворимых GST, из которых наиболее изучены GSTM-, GSTT- и GSTP-гены. В первую очередь, предрасположенность к развитию гепатотоксичности, вызванной ксенобиотиками, связывают с наличием нулевых аллелей GSTT1*0 или GSTM1*0. В некоторых исследованиях повышенный риск гепатотоксичности при приеме ПТН наблюдался у пациентов, гомозиготных по GSTM1*0 [18, 21]. Однако в исследовании [21] повышенный риск развития гепатотоксичности, индуцированной ПТН, отмечался только у людей с GSTT1*0, а связи между GSTM1*0 генотипом и поражением печени не наблюдалось. Е. Ю. Брагина [1] установила связь повышения уровня АЛТ у больных туберкулезом легких с полиморфизмом гена GSTP1 (313A > G).

Таким образом, продукция и элиминация токсических метаболитов ПТН зависят от активности

нескольких ферментов, таких как NAT2, изоферменты цитохрома P450 и глутатион S-трансферазы (GST). Вариации генома в этих локусах модулируют активность соответствующих ферментов и влияют на риск гепатотоксичности [27].

Заключение

Сейчас не вызывает сомнений, что мутациями генов, которые определяют повышение или снижение количественного содержания фермента и/или его активности, обусловлены особенности распределения, биотрансформации и выведения препаратов [4].

Накопленные знания в области фармакогенетического тестирования дают возможность формировать группы риска по развитию токсических реакций на препараты и прогнозировать эффективность лечения больных туберкулезом. Так, в ряде исследований выявление пациентов с генотипами медленного ацетилирования позволило своевременно назначить им гепатопротекторы, что привело к улучшению переносимости химиотерапии. Однако следует отметить, что гепатотоксические реакции могут возникать у быстрых и очень быстрых ацетиляторов изониазида, особенно с сопутствующей патологией печени [9], что также требует применения гепатопротекторов. Однако в настоящее время назначение гепатопротекторов происходит больше эмпирически, поэтому важными задачами исследователей, изучающих гепатозащитные свойства препаратов, являются определение полиморфизма генов, ответственных за возникновение токсических реакций, и научно обоснованный выбор гепатопротектора. Выявление фармакогенетических особенностей пациентов и подбор соответствующих гепатопротекторов для профилактики и коррекции поражения печени позволят осуществить персонализированный подход к эффективному лечению больных туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагина Е. Ю. Сравнительный анализ структуры наследственной компоненты подверженности к бронхальной астме и туберкулезу по генам ферментов метаболизма ксенобиотиков: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2005.
2. Воиенко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
3. Кудряшов А. В., Вавилин В. А., Колпакова Т. А. и др. Связь полиморфизма CYP2E1 с повышением активности АЛАТ при лечении больных туберкулезом легких // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 6. – С. 689–694.
4. Кулес В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В. и др. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. – 2007. – № 6. – С. 29–47.
5. Макарова С. И. Полиморфизм ариламины N-ацетилтрансферазы и его связь с некоторыми распространенными заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2000.
6. Макарова С. И. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к atopическим заболеваниям и гепатотоксичности к противотуберкулезным препаратам: Автореф. дис. ... д-р мед. наук. – Уфа, 2011.

7. Мутайхан Ж. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007.
8. Перельман М. И., Богдельникова И. В. Стандарт и персональная медицина в диагностике и лечении больных // Туб. – 2013. – № 1. – С. 3-9.
9. Соколова Г. Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. в виде научного доклада. – М., 2000.
10. Суханов Д. С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008.
11. Сычев Д. А., Сутейманов С. Ш., Кукес В. Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2010. – № 1. – С. 2-7.
12. Cho H. J., Koh W. J., Ryu Y. J. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis // Tuberculosis. – 2007. – Vol. 87. – P. 551-556.
13. Ellard G. A., Gammon P. T. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man // J. Pharmacokin. Biopharmaceut. – 1976. – Vol. 4. – P. 83-113.
14. Fukino K., Sasaki Y., Hirai S. et al. Effects of NAT2, CYP2E1 and GST genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients // J. Toxicological Sci. – 2008. – Vol. 33. – P. 187-195.
15. Guengerich F. P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? // Drug. Metab. Rev. – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 159-197.
16. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 883-889.
17. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 924-930.
18. Huang Y. S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury // Exp. Opin. Drug Metabolism & Toxicology. – 2007. – Vol. 3. – P. 1-8.
19. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P. 1733-1738.
20. Lauterburg B. H., Smith C. V., Todd E. L. et al. Pharmacokinetics of the toxic hydrazine metabolites formed from isoniazid in humans // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1985. – Vol. 235. – P. 566-570.
21. Leiro V., Fernandez-Villar A., Valverde D. et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasian population // Liver Internat. – 2008. – Vol. 28. – P. 835-839.
22. Mitchell J. R., Thorgerisson U. P., Black M. et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydralazine metabolites // Clin. Pharmacology & Therapeutics. – 1975. – Vol. 18. – P. 70-79.
23. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 2000. – Vol. 4. – P. 256-261.
24. Ramanamirthy A., Liu Y., Philips S. et al. Regulation of microRNA expression by rifampin in human hepatocytes // Drug. Metab. Dispos. – 2013. – Vol. 41, № 10. – P. 1763-1768.
25. Roy B., Chowdhury A., Kundu S. et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 «null» mutation // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 16. – P. 1033-1037.
26. Roy B., Ghosh S. K., Sutraghar D. et al. Predisposition of antituberculosis drug induced hepatotoxicity by cytochrome P450 2E1 genotype and haplotype in pediatric patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21. – P. 781-786.
27. Roy P. D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 311-321.
28. Samani N. J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalised medicine? // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9725. – P. 1497-1498.
29. Sarma G. R., Immanuel C., Kailasam et al. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin // Am. Rev. Respir. Dis. – 1986. – Vol. 133. – P. 1072-1075.
30. Shinizu Y., Dobashi K., Mita Y. et al. DNA microarray genotyping of N-acetyltransferase 2 polymorphism using carbodilimide as the linker for assessment of isoniazid hepatotoxicity // Tuberculosis. – 2006. – Vol. 86, № 5. – P. 374-381.
31. Singh J., Arora A., Garg P. K. et al. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors // Postgraduate Med. J. – 1995. – Vol. 71. – P. 359-362.
32. Sodhi C. P., Rana S. V., Mehta S. K. et al. Study of oxidative stress in isoniazid-induced hepatic injury in young rats with and without protein-energy malnutrition // J. Biochem. Molec. Toxicology. – 1996. – Vol. 11. – P. 139-146.
33. Takahashi K., Tatsumi N., Fukami T. et al. Integrated analysis of rifampicin-induced microRNA and gene expression changes in human hepatocytes // Drug. Metab. Pharmacokin. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 333-340.
34. Teixeira R. L., Morato R. G., Cabello P. H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 716-724.
35. Teixeira R. L., Lopes M., Suffys Ph. et al. Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art, Tuberculosis – Current Issues in Diagnosis and Management (2013).
36. Timbrell J. A., Wright J. M., Baillie T. A. Monoacetylhydrazine as a metabolite of isoniazid in man // Clin. Pharmacol. Therap. – 1977. – Vol. 22. – P. 602-608.
37. Timbrell J. A., Mitchell J. R., Snodgrass W. R. et al. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism *in vivo* // J. Pharmacol. Experim. Therapeutics. – 1980. – Vol. 213. – P. 364-369.
38. Vulleumier N., Rossier M. F., Chlappe A. et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis // Europ. J. Clin. Pharmacology. – 2006. – Vol. 62. – P. 423-429.
39. Wang P. Y., Xie S. Y., Hao Q. et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 589-595.
40. Yamamoto T., Suou T., Hirayama C. Elevated serum aminotransferase induced by isoniazid in relation to isoniazid acetylator phenotype // Hepatology. – 1986. – Vol. 6. – P. 295-298.

REFERENCES

1. Bragina E. Yu. *Sravnitel'nyy analiz struktury nasledstvennoy komponenty podverzhennosti k bronkhialnoy astme i tuberkulezu po genam fermentov metabolizma ksenobiotikov*. Diss. kand. biol. nauk. [Comparative analysis of genetic predisposition structure to asthma and tuberculosis as per enzyme genes of xenobiotics metabolism. Cand. Diss.]. Tomsk, 2005.
2. Voznenko A. A. *Lekarstvennoinduzirovannye porazheniya pecheni u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya i puti ikh preodoleniya*. Diss. kand. med. nauk. [Drug-induced liver lesions in respiratory tuberculosis patients and ways of their management. Cand. Diss.]. Moscow, 2012, 24 p.
3. Kudryashov A. V., Vavilin V. A., Kolpakova T. A. et al. Relations of CYP2E1 polymorphism with increase of ALAT activity when treating pulmonary tuberculosis patients. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2011, vol. 151, no. 6, pp. 689-694. (In Russ.)
4. Kukes V. G., Sychev D. A., Ramenskaya G. V. et al. Pharmacogenetics of biotransformation and drug transporters system: from theory to practice. *Biomeditsina*, 2007, no. 6, pp. 29-47. (In Russ.)
5. Makarova S. I. *Polimorfizm arilamin N-asetiltransferazy i ego svyaz s nekotorymi rasprostranennymi zabolevaniyami*. Diss. kand. biol. nauk. [Polymorphism of arylamine N-acetyltransferase and its relation with certain frequent diseases. Cand. Diss.]. Tomsk, 2000.
6. Makarova S. I. *Roľ polimorfizma genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov v predispozitsionnosti k atopicheskim zabolevaniyam i gepatotoxichnosti k protivotuberkuleznym preparatam*. Diss. dokt. med. nauk. [Role of genetic polymorphism of xenobiotics biotransformation enzymes in predisposition to atopic diseases and hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs. Doct. Diss.]. Ufa, 2011.
7. Mutaykhan J. *Perenostnost protivotuberkuleznykh preratov i individualnye kharakteristiki ikh metabolizma u bol'nykh tuberkulezom legkikh s latentno protekayushimi khronicheskimi virusnymi gepatitami i zabolevaniyami pishch.*

- evartelnogo traida. *Diss. kand. med. nauk* [Tolerance of TB drugs and individual parameters of their metabolism in pulmonary tuberculosis patients with latent hepatitis viruses and digestive system disorders. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2007.
8. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. Standard and personalized medicine in diagnostics and treatment of patients. *Tub.*, 2013, no. 1, pp. 3-9. (In Russ.)
 9. Sokolova G.B. *Individualizirovannaya khimioterapiya tuberkuleza legkikh (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie). Diss. dokt. med. nauk.* [Personalized chemotherapy of pulmonary tuberculosis (experimental clinical study). Doct. Diss.]. Moscow, 2000.
 10. Sukhanov D.S. *Lekarstvennye porazheniya pecheni u bol'nykh tuberkulezom legkikh i gepatoprotivnaya terapiya. Diss. kand. med. nauk.* [Drug-induced liver lesion in pulmonary tuberculosis patients and hepato-protective therapy. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2008.
 11. Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukes V.G. Personalized medicine as a way to rational use of medications background, reality, problems and perspectives of the Russian health care system. *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka*, 2010, no. 1, pp. 2-7. (In Russ.)
 12. Cho H.J., Koh W.J., Ryu Y.J. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*, 2007, vol. 87, pp. 551-556.
 13. Ellard G.A., Gammon P.T. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *J. Pharmacokinet. Biopharmaceut.*, 1976, vol. 4, pp. 83-113.
 14. Fukino K., Sasaki Y., Hirai S. et al. Effects of NAT2, CYP2E1 and GST genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J. Toxicological Sci.*, 2008, vol. 33, pp. 187-195.
 15. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.*, 2004, vol. 36, no. 2, pp. 159-197.
 16. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 883-889.
 17. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 2003, vol. 37, no. 4, pp. 924-930.
 18. Huang Y.S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Exp. Opin. Drug Metabolism & Toxicology*, 2007, vol. 3, pp. 1-8.
 19. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, pp. 1733-1738.
 20. Lauterburg B.H., Smith C.V., Todd E.L. et al. Pharmacokinetics of the toxic hydrazine metabolites formed from isoniazid in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1985, vol. 235, pp. 566-570.
 21. Leiro V., Fernandez-Villar A., Valverde D. et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasian population. *Liver Internat.*, 2008, vol. 28, pp. 835-839.
 22. Mitchell J.R., Thorgerissen U.P., Black M. et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydralazine metabolites. *Clin. Pharmacology & Therapeutics*, 1975, vol. 18, pp. 70-79.
 23. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung Disease*, 2000, vol. 4, pp. 256-261.
 24. Ramamoorthy A., Liu Y., Philips S. et al. Regulation of microRNA expression by rifampin in human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*, 2013, vol. 41, no. 10, pp. 1763-1768.
 25. Roy B., Chowdhury A., Kundu S. et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 «null» mutation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, vol. 16, pp. 1033-1037.
 26. Roy B., Ghosh S.K., Sutraghar D. et al. Predisposition of antituberculosis drug induced hepatotoxicity by cytochrome P450 2E1 genotype and haplotype in pediatric patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, vol. 21, pp. 781-786.
 27. Roy P.D., Matuinder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics*, 2008, vol. 9, no. 3, pp. 311-321.
 28. Samani N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalised medicine? *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9725, pp. 1497-1498.
 29. Sarma G.R., Immanuel C., Kailasam et al. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, vol. 133, pp. 1072-1075.
 30. Shimizu Y., Dobashi K., Mita Y. et al. DNA microarray genotyping of N-acetyltransferase 2 polymorphism using carbodilimide as the linker for assessment of isoniazid hepatotoxicity. *Tuberculosis*, 2006, vol. 86, no. 5, pp. 374-381.
 31. Singh J., Arora A., Garg P.K. et al. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgraduate Med. J.*, 1995, vol. 71, pp. 359-362.
 32. Sodhi C.P., Rana S.V., Mehta S.K. et al. Study of oxidative stress in isoniazid-induced hepatic injury in young rats with and without protein-energy malnutrition. *J. Biochem. Molec. Toxicology*, 1996, vol. 11, pp. 139-146.
 33. Takahashi K., Tatsumi N., Fukano T. et al. Integrated analysis of rifampicin-induced microRNA and gene expression changes in human hepatocytes. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 333-340.
 34. Teixeira R.L., Morato R.G., Cabello P.H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2011, vol. 106, no. 6, pp. 716-724.
 35. Teixeira R.L., Lopes M., Suffys Ph. et al. Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art. *Tuberculosis – Current Issues in Diagnosis and Management* (2013).
 36. Timbrell J.A., Wright J.M., Baillie T.A. Monoacetylhydrazine as a metabolite of isoniazid in man. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1977, vol. 22, pp. 602-608.
 37. Timbrell J.A., Mitchell J.R., Snodgrass W.R. et al. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism *in vivo*. *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*, 1980, vol. 213, pp. 364-369.
 38. Vuilleumier N., Rossier M.F., Chuappe A. et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur. J. Clin. Pharmacology*, 2006, vol. 62, pp. 423-429.
 39. Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q. et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 589-595.
 40. Yamamoto T., Suou T., Hirayama C. Elevated serum aminotransferase induced by isoniazid in relation to isoniazid acetylator phenotype. *Hepatology*, 1986, vol. 6, pp. 295-298.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Н. М. Сеченова» Минздрава России,
127994, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Можокина Галина Николаевна
доктор медицинских наук, заведующая отделом
лабораторно-диагностических методов исследования.
Тел./факс: 8 (495) 688-41-85; 8 (495) 681-59-88.
E-mail: mojokina@mail.ru

Казиков Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, докторант.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.

Елистратова Наталья Александровна
старший научный сотрудник.
Тел./факс: 8 (495) 688-41-85; 8 (495) 681-59-88.

Попов Сергей Александрович
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией
микробиологии.
Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 681-51-23; 8 (495) 681-59-88.
E-mail: tbcripp@rol.ru

Поступила 18.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

*Research Institute of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Russian Ministry
of Health,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127994*

Galina N. Mozhokina
*Doctor of Medical Sciences,
Head of Laboratory Testing and Diagnostics Department,
Phone/Fax: +7 (495) 688-41-85; +7 (495) 681-59-88.
E-mail: mozhokina@mail.ru*

Alexey V. Kazakov
*Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student,
Phone: +7 (495) 681-92-36.*

Nataliya A. Elistratova
*Senior Researcher,
Phone/Fax: +7 (495) 688-41-85; +7 (495) 681-59-88.*

Sergey A. Popov
*Candidate of Medical Sciences,
Head of Microbiological Laboratory,
Phone/Fax: +7 (495) 681-84-22, 681-51-23;
+7 (495) 681-59-88.
E-mail: tbcripp@rol.ru*

Submitted on 18.03.2016