



Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам ферментов биотрансформации *CYP2B6* и *NAT2*

М. М. ЮНУСБАЕВА¹, Л. Я. БОРОДИНА², Ф. С. БИЛАЛОВ³, Р. А. ШАРИПОВ², Т. Р. НАСИБУЛЛИН¹, Б. Б. ЮНУСБАЕВ⁴

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра» Российской академии наук, г. Уфа, РФ

²ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа, РФ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, РФ

⁴Тартуский университет, г. Тарту, Эстония

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) у пациентов с разным генотипом по генам системы биотрансформации *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты, проходившие стационарное лечение в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» г. Уфы с 2016 по 2018 г. Группа ШЛУ-ТБ – 210 человек, контрольная группа – 343 здоровых донора. Молекулярно-генетические анализы проводили на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфных локусов осуществляли методом конкурентной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (KASP).

Результаты. Выявлена ассоциация полиморфных локусов *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* с риском развития ШЛУ-ТБ. Методом регрессионного анализа установлены комбинации генотипов-предикторов *rs1799931*G/A* × *rs3745274*G/T* и *rs1799931*G/G* × *rs3745274*(G/G+T/T)*, значительно снижающих эффективность лечения ШЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, однонуклеотидный полиморфизм, аллель, генотип

Для цитирования: Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Билалов Ф. С., Шарипов Р. А., Насибуллин Т. Р., Юнусбаев Б. Б. Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам ферментов биотрансформации *CYP2B6* и *NAT2* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 40-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-40-46>

Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of *CYP2B6* and *NAT2*

M. M. YUNUSBAEVA¹, L. YA. BORODINA², F. S. BILALOV³, R. A. SHARIPOV², T. R. NASIBULLIN¹, B. B. YUNUSBAEV⁴

¹Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Republican Clinical TB Dispensary, Ufa, Russia

³Bashkiria State Medical University, Ufa, Russia

⁴University of Tartu, Tartu, Estonia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB) in patients with different genotypes in the biotransformation system *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) and *CYP2B6* genes (*rs3745274*).

Subjects and methods. The study involved patients undergoing in-patient treatment at Republican Clinical TB Dispensary in Ufa from 2016 to 2018. XDR TB group included 210 people; the control group included 343 healthy donors. Molecular genetic analysis was performed on DNA samples isolated from peripheral blood leukocytes. Genotyping of polymorphic loci was carried out by competitive allele specific PCR (KASP).

Results. It was revealed that polymorphic loci *rs1799931* of *NAT2* gene and *rs3745274* of *CYP2B6* gene were associated with the risk of developing XDR TB. Regression analysis detected combinations of the predictor genotypes of *rs1799931*G/A* × *rs3745274*G/T* and *rs1799931*G/G* × *rs3745274*(G/G+T/T)*, that significantly reduce efficacy of XDR TB treatment.

Key words: extensive drug resistance tuberculosis, single nucleotide polymorphism, allele, genotype

For citations: Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Bilalov F.S., Sharipov R.A., Nasibullin T.R., Yunusbaev B.B. Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of *CYP2B6* and *NAT2*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 40-46. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-40-46>

Для корреспонденции:

Юнусбаева Миляуша Мусиевна

E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Correspondence:

Milyausha M. Yunusbaeva

Email: milyausha_ufa@mail.ru

В утвержденной Минздравом России Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины указано о необходимости перехода к персонализированным методам лечения заболеваний, в том числе о персонализированном применении лекарственных препаратов, основанном на

анализе индивидуальных генетических особенностей и иных биомаркеров пациента [2]. В настоящее время назначение схемы противотуберкулезных препаратов (ПТП) осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза, которые в первую очередь

учитывают устойчивость микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам. Данные рекомендации содержат усредненные параметры фармакокинетики лекарственных средств, что не обеспечивает максимальную эффективность лечения.

Безопасность и эффективность лекарственных средств во многом зависят от индивидуальных, генетически детерминированных особенностей каждого человека. Известно, что варианты генов *NAT2* и *CYP2B6* системы биотрансформации ксенобиотиков человека играют важную роль в фармакодинамике и токсичности противотуберкулезных лекарств [8, 9]. Выявление этих особенностей посредством геномных исследований позволяет определить оптимальную комбинацию лекарственных препаратов, уточнить рациональные дозы и разработать рекомендации по профилактике развития нежелательных реакций [1].

Цель: оценить эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) у пациентов с разным генотипом по генам системы биотрансформации *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*).

Материалы и методы

В исследование включено 210 ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ), проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» г. Уфы в период с 2016 по 2018 г. включительно. Из них впервые выявленных было 72 пациента, ранее леченных от туберкулеза – 138. Сведения о результатах их лечения представлены в табл. 1. В группу контроля включено 343 здоровых донора.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе ИБГ УФИЦ РАН. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови больных ШЛУ-ТБ и здоровых доноров стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [4].

Генотипирование 5 полиморфных ДНК-локусов генов *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) осуществляли методом конкурентной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (KASP – competitive allele-specific PCR) в соответствии с рекомендациями производителя LGC Genomics на приборе CFX96 Touch (Bio-Rad).

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам сравнивали на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот генотипов в группах исследования проводили с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием 4-польной таблицы сопряженности; если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации полиморфных вариантов генов с риском развития туберкулеза рассчитывали отношение шансов (OR; Odds Ratio) с доверительным интервалом (CI) 95%, причем OR = 1 трактовали как «отсутствие ассоциаций»; OR > 1 – как «положительную ассоциацию», OR < 1 – как «отрицательную ассоциацию» генотипа с туберкулезом. Математическую обработку результатов выполняли с помощью методов непараметрической статистики, используя программу Statistica 10.

Межгенные взаимодействия оценивали с использованием программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) v. 2.0 beta 6. Взаимодействие генов оценивали по алгоритму, предложенному А. Jakulin и I. Bratko [3]. Для оценки прогностической роли генотипа пациента в эффективности лечения применен множественный логистический регрессионный анализ с использованием алгоритма отношения правдоподобия с пошаговым исключением значимых предикторов.

Результаты исследования

В табл. 2 представлены частоты аллелей и генотипов пяти функционально значимых полиморфных локусов генов биотрансформации ксенобиотиков

Таблица 1. Результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Table 1. Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis (XDR TB)

Параметры	ШЛУ-ТБ (N = 210)	
	впервые выявленный ШЛУ-ТБ (N = 72)	ранее леченный ШЛУ-ТБ (N = 138)
Пол, абс. (%)		
муж	52 (72,2)	91 (66,0)
жен	20 (27,8)	47 (34,0)
Результаты лечения, абс. (%)		
Эффективный курс ХТ	37 (51,4)	29 (21,0)
Неэффективный курс ХТ	28 (38,9)	75 (54,3)
Умерли от туберкулеза	4 (5,6)	20 (14,5)
Умерли от других причин	3 (4,2)	14 (10,1)

Примечание: N – объем выборки; ХТ – химиотерапия

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) у больных ШЛУ-ТБ и контрольной группы

Table 2. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic gene loci *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) and *CYP2B6* (*rs3745274*) in XDR TB patients and the control group

Ген	Генотип/аллель	ШЛУ-ТБ (N = 210)		Контроль (N = 343)		p
		абс.	%	абс.	%	
<i>NAT2</i> <i>rs1041983</i>	*C/C	111	52,9	165	48,2	0,33
	*C/T	84	40,0	140	40,9	0,89
	*T/T	15	7,1	37	10,8	0,20
	*C	306	72,9	470	68,7	0,16
	*T	114	27,1	214	31,3	
<i>NAT2</i> <i>rs1799930</i>	*G/G	123	58,6	193	56,3	0,66
	*G/A	66	31,4	132	38,5	0,11
	*A/A	21	10,0	18	5,2	0,054
	*G	312	74,3	518	75,5	0,99
	*A	108	25,7	168	24,5	
<i>NAT2</i> <i>rs1799931</i>	*G/G	129	61,4	299	87,2	0,0001
	*G/A	62	29,5	42	12,2	0,0001
	*A/A	19	9,0	2	0,6	0,0001
	*G	320	76,2	640	93,3	0,0001
	*A	100	23,8	46	6,7	
<i>NAT2</i> <i>rs1801280</i>	*C/C	38	18,1	58	17,1	0,77
	*C/T	113	53,8	158	46,6	0,12
	*T/T	59	28,1	123	36,3	0,06
	*C	189	45,0	274	40,4	0,99
	*T	231	55,0	404	59,6	
<i>CYP2B6</i> <i>rs3745274</i>	*G/G	65	31,0	202	62,0	0,0001
	*G/T	95	45,2	100	30,7	0,99
	*T/T	50	23,8	24	7,4	0,0001
	*G	225	53,6	504	77,3	0,0001
	*T	195	46,4	148	22,7	

Примечание: p – уровень значимости

NAT2 (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) у больных ШЛУ-ТБ и контрольной группы. Распределение частот генотипов указанных полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. При сравнительном анализе больных ШЛУ-ТБ и здоровых доноров по частотам аллелей и генотипов изученных полиморфизмов выявлены статистически значимые различия по двум локусам: *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* (табл. 2). Среди больных ШЛУ-ТБ достоверно чаще встречались носители аллеля «медленного метаболизера» *rs1799931**A гена *NAT2* (23,8%) по сравнению с контрольной группой (6,7%, $p < 0,0001$, OR = 4,3, 95% CI 2,9-6,3). Частота встречаемости гомозиготных и гетерозиготных носителей по «медленному» аллелю *rs1799931**A гена *NAT2* среди больных ШЛУ-ТБ также превышала контрольные показатели (табл. 2). Риск развития ШЛУ-ТБ у носителей гетерозиготного генотипа *rs1799931**A/G составил 3,0 ($p < 0,0001$, 95% CI 1,9-4,7), а генотипа *rs1799931**A/A – 16,9 ($p < 0,0001$, 95% CI 3,9-73,6).

Выявлена достоверно высокая частота носительства аллеля *rs3745274**T (46,4%) и генотипа *rs3745274**T/T (23,8%) гена *CYP2B6* среди больных ШЛУ-ТБ (табл. 2). Показатель отношения шансов у носителей генотипа *rs3745274**T/T составил 3,9 (95% CI 2,3-6,6; $p < 0,0001$), аллеля *rs3745274**T – 2,9 (95% CI 2,3-3,8; $p < 0,0001$). Генотип *rs3745274**G/G гена *CYP2B6* показал протективный эффект, поскольку чаще встречался в контрольной группе (62% против 31% у больных ШЛУ-ТБ, OR = 0,27; 95% CI 0,19-0,39; $p < 0,0001$).

Для выявления взаимосвязей между генами *NAT2* и *CYP2B6* проведен анализ с помощью программы MDR. Это позволило выявить значительный синергизм между полиморфными локусами *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* (рис.). Как видно из рисунка, данные полиморфные локусы характеризуются более тесным взаимодействием. При этом суммарный эффект (3,04%) превышает действие каждого из них в отдельности (1,19 и 0,74% соответственно).

Далее проведен логистический регрессионный анализ для оценки генотипа пациента как прогно-

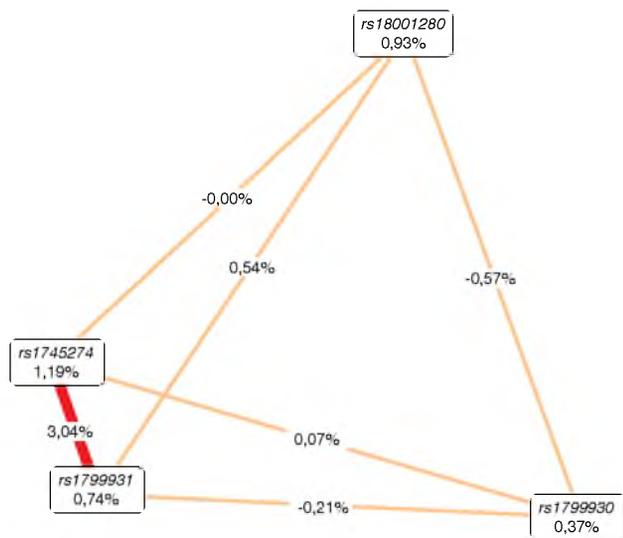


Рис. Графическое представление результатов анализа межгенных взаимодействий (метод MDR – Multifactor Dimensionality Reduction).

На вершинах пирамиды представлена информационная ценность каждого маркера в отдельности, на ребрах – информационная ценность взаимодействия пары маркеров. Красный цвет ребра указывает на значимое взаимодействие между генами

Fig. The graphical presentation of the results of gene interaction analysis (Multifactor Dimensionality Reduction).

At the top of the pyramid, the informational value of each marker is presented separately, on the edges, the informational value of interaction of a pair of markers. The red color of the edge indicates a significant interaction between the genes

стического фактора эффективности лечения. Комбинации генотипов и пол пациента рассматривали в качестве предикторов, эффективность лечения – в качестве ответной переменной. При построении логистической модели использовался алгоритм отношения правдоподобия с пошаговым включением наиболее значимых предикторов. В итоговую модель вошли сочетания полиморфных локусов *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена

CYP2B6 (табл. 3). Как видно из табл. 3, комбинации генотипов *rs1799931*G/A × rs3745274*G/T* и *rs1799931*G/G × rs3745274*(G/G+T/T)* являются значимыми предикторами, которые существенно снижают эффективность лечения ($p = 0,02$; OR = 1,77; 95% CI 1,09-2,89 и $p = 0,00011111$; OR = 2,06; 95% CI 1,43-2,98 соответственно). Учитывая, что оба полиморфных варианта генов *NAT2* и *CYP2B6* влияют на ферментативную активность белков биотрансформации [5, 7, 10], можно предположить, что у носителей данных комбинаций генов наблюдается изменение в метаболизме ПТП, что оказывает существенное влияние на эффективность проводимой химиотерапии (табл. 3, 4). Кроме комбинаций, увеличивающих риск неблагоприятного исхода лечения, обнаружены сочетания, повышающие эффективность лечения: *rs1799931*G/G × rs3745274*G/T* ($p = 0,0001$; OR = 0,48; 95% CI 0,34-0,69) и *rs1799931*G/A × rs3745274*(G/G+T/T)* ($p = 0,02$; OR = 0,56; 95% CI 0,34-0,92) (табл. 3, 4).

Согласно результатам регрессионного анализа, мужской пол также является значимым предиктором, оказывающим неблагоприятное влияние на эффективность лечения ($p = 0,00000355$; OR = 2,06; 95% CI 1,52-2,79), тогда как женский пол как фактор несколько увеличивает успех лечения (табл. 3, $p = 0,00000355$; OR = 0,49; 95% CI 0,35-0,66).

Заключение

Полиморфные варианты генов *NAT2* (*rs1799931*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) ассоциированы с риском развития туберкулеза и оказывают значимое влияние на эффективность лечения ШЛУ-ТБ. Данные полиморфизмы как в отдельности, так и в определенных сочетаниях достоверно чаще встречаются среди больных ШЛУ-ТБ, не достигших благоприятного исхода в лечении (неэффективный курс химиотерапии). Одним из возможных объяснений может быть то, что у носителей «медленных» аллелей генов *NAT2* и *CYP2B6* чаще развиваются нежелательные реакции на ПТП

Таблица 3. Предикторы эффективности лечения на основе анализа логистической регрессии

Table 3. Predictors of treatment efficacy based on logistic regression analysis

Предиктор	B	p	OR (95% CI)
мужчины	0,72058831	0,00000355	2,06 (1,52-2,79)
женщины	-0,72058831	0,00000355	0,49 (0,36-0,66)
<i>rs1799931*G/G × rs3745274*(G/G+T/T)</i>	0,72458409	0,00011111	2,06 (1,43-2,98)
<i>rs1799931*G/A × rs3745274*(G/G+T/T)</i>	-0,57344839	0,02175433	0,56 (0,34-0,92)
<i>rs1799931*A/A × rs3745274*(G/G+T/T)</i>	-0,15113570	0,59079828	0,86 (0,49-1,49)
<i>rs1799931*G/G × rs3745274*G/T</i>	-0,72458409	0,00011111	0,48 (0,34-0,69)
<i>rs1799931*G/A × rs3745274*G/T</i>	0,57344839	0,02175433	1,77 (1,09-2,90)
<i>rs1799931*A/A × rs3745274*G/T</i>	0,15113570	0,59079828	1,16 (0,67-2,02)

Примечание: B – бета-коэффициент регрессии, p – уровень значимости, OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – доверительный интервал для отношения шансов

Таблица 4. Распределение частот комбинаций генотипов полиморфных локусов *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* у больных ШЛУ-ТБ в зависимости от исхода лечения

Table 4. Frequency distribution of combinations of genotypes of polymorphic loci *rs1799931* of gene *NAT2* and *rs3745274* of gene *CYP2B6* in XDR TB patients depending on the treatment outcome

Комбинация генотипов <i>rs1799931 NAT2</i> - <i>rs3745274 CYP2B6</i>	Результат лечения, абс. (%)				Итого, N = 210
	эффективный курс лечения	неэффективный курс лечения	умерли от туберкулеза	умерли от других причин	
*G/G - *G/G	8 (3,8)	18 (8,6)	10 (4,8)	5 (2,4)	41 (19,5)
*G/G - *G/T	23 (11)	25 (11,9)	3 (1,4)	1 (0,5)	52 (24,8)
*G/G - *T/T	6 (2,9)	19 (9,0)	4 (1,9)	7 (3,3)	36 (17,1)
*G/A - *G/G	9 (4,3)	6 (2,9)	2 (0,95)	1 (0,5)	18 (8,6)
*G/A - *G/T	11 (5,2)	23 (11)	2 (0,95)	0	36 (17,1)
*G/A - *T/T	4 (1,9)	2 (0,95)	1 (0,48)	1 (0,5)	8 (3,8)
*A/A - *G/G	3 (1,4)	2 (0,95)	0	1 (0,5)	6 (2,9)
*A/A - *G/T	1 (0,5)	5 (2,4)	0	1 (0,5)	7 (3,3)
*A/A - *T/T	1 (0,5)	3 (1,4)	2 (0,95)	0	6 (2,9)

вследствие изменений скорости процессов модификации, детоксикации и выведения [1, 5-7]. При этом изученные генетические полиморфизмы не являются абсолютно детерминирующими, скорее, они способствуют формированию неблагоприятного генетического и «метаболического» фона. Вполне вероятно, что совокупное носительство большого количества предиктивных аллелей в различных сочетаниях оказывает влияние на течение заболевания и развитие различных гепатотоксических и патологических процессов в организме, которые усугубляют течение туберкулеза. Сравнительный анализ историй болезни больных ШЛУ-ТБ показал, что среди носителей комбинаций, предрасполагающих к неблагоприятному исходу лечения [*rs1799931**G/A × *rs3745274**G/T

и *rs1799931**G/G × *rs3745274**(G/G+T/T)], 75% больных имели лекарственное поражение печени, более 70% предъявляли жалобы на тошноту и рвоту, у 13% – наблюдалась кахексия. Подобные нежелательные реакции, но существенно реже, встречались среди носителей альтернативных генотипов *rs1799931**G/G × *rs3745274**G/T и [*rs1799931**G/A × *rs3745274**(G/G+T/T)]: у 45% больных имелось лекарственное поражение печени, у 55% – жалобы на тошноту ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство предиктивных генотипов по локусам генов *NAT2* (*rs1799931*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) оказывает значимое влияние на исход лечения, в первую очередь за счет развития нежелательных реакций на препараты.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках исследовательского проекта № 17-44-020697.

Financial support. This study was financially supported by the Russian Foundation for Fundamental Research as part of Research Project No. 17-44-020697.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Можожина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 6-12.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».
3. Jakulin A., Bratko I. Testing the significance of attribute interactions. Proceedings of the Twenty-first International Conference on Machine Learning (ICML-2004) // Eds. R. Greiner, D. Schuurmans. – Banff, Canada, 2004. – P. 409-416.
4. Mathew C. G. P. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. In: Walker J. M. (eds) Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology. – 1984. – Vol. 2. Humana Press. – P. 154-344.

REFERENCES

1. 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.)
2. Edict no. 186 by the Russian Ministry of Health dated April 24, 2018, On Approval of the Concept of Predictive, Preventive and Personalized medicine. (In Russ.)
3. Jakulin A., Bratko I. Testing the significance of attribute interactions. Proceedings of the Twenty-first International Conference on Machine Learning (ICML-2004). Eds. R. Greiner, D. Schuurmans. Banff, Canada, 2004, pp. 409-416.
4. Mathew C.G.P. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. In: Walker J.M. (eds) Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology. 1984, vol. 2, Humana Press. pp. 154-344.

- 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 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 293-305.
- Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D., Davies G., Jorgensen A. CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis // *Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 204.
- Wattanapokayakit S., Mushiroda T., Yanai H., Wichukchinda N., Chuchottawon C., Nedsuwan S., Rojanawiwat A., Denjanta S., Kantima T., Wongyai J., Suwankesawong W., Rungapiromnan W., Kidkeukarun R., Bamrungram W., Chaiwong A., Suvichapanich S., Mahasirimongkol S., Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 1364-1369.
- Werely C. J., Donald P. R., van Helden P. D. NAT2 polymorphisms and their influence on the pharmacology and toxicity of isoniazid in TB patients // *Per. Med.* – 2007. – № 4. – P. 123-131.
- Zanger U. M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // *Pharmacol Ther.* – 2013. – № 138. – P. 103-141.
- Zhou S. F., Liu J. P., Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact // *Drug. Metab. Rev.* – 2009. – Vol. 41, № 2. – P. 289-295.
- 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. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 293-305.
- Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D., Davies G., Jorgensen A. CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 204.
- Wattanapokayakit S., Mushiroda T., Yanai H., Wichukchinda N., Chuchottawon C., Nedsuwan S., Rojanawiwat A., Denjanta S., Kantima T., Wongyai J., Suwankesawong W., Rungapiromnan W., Kidkeukarun R., Bamrungram W., Chaiwong A., Suvichapanich S., Mahasirimongkol S., Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 10, pp. 1364-1369.
- Werely C.J., Donald P.R., van Helden P.D. NAT2 polymorphisms and their influence on the pharmacology and toxicity of isoniazid in TB patients. *Per. Med.*, 2007, no. 4, pp. 123-131.
- Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.*, 2013, no. 138, pp. 103-141.
- Zhou S.F., Liu J.P., Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug. Metab. Rev.*, 2009, vol. 41, no. 2, pp. 289-295.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра» Российской академии наук,
450054, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71.

Юнусбаева Миляуша Мусиевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека.
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Насибуллин Тимур Русланович

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.
E-mail: nasibullintr@yandex.ru

ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер»,
450080, г. Уфа, ул. С. Агиша, д. 4.
Тел.: +7 (347) 228-45-14.

Бородина Лилия Явдатовна

врач-фтизиатр высшей категории, заведующая отделением для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.
E-mail: liliboro@mail.ru

Шарипов Рауль Ахнафович

главный врач.
E-mail: ufa.rkptd@doktorrb.ru

Билалов Фаниль Салимович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент кафедры лабораторной диагностики.
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
E-mail: bilalov@bk.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
71, Octyabrya Ave.,
Ufa, 450054.

Milyausha M. Yunusbaeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Human Genetics Laboratory.
Email: milyausha_ufa@mail.ru

Timur R. Nasibullin

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: nasibullintr@yandex.ru

Republican Clinical TB Dispensary,
4, Agisha St.,
Ufa, 450080.
Phone: +7 (347) 228-45-14.

Liliya Ya. Borodina

Phthisiologist of Superior Merit,
Head of MDR Tuberculosis Department.
Email: liliboro@mail.ru

Raul A. Sharipov

Head Physician.
Email: ufa.rkptd@doktorrb.ru

Fanil S. Bilalov

Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Laboratory Diagnostics Department.
3, Lenina St.,
Ufa, 450008.
Email: bilalov@bk.ru

Юнусбаев Баязит Булатович

Тартуский университет,
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории эволюционной геномики.
50090, Эстония, г. Тарту, Ülikooli 18.
E-mail: yunusbb@inbox.ru

Bayazit B. Yunusbaev

University of Tartu,
Candidate of Biological Sciences,
Leading Researcher of Evolution Genomics Laboratory.
18 Ülikooli, Tartu, Estonia, 50090
Email: yunusbb@inbox.ru

Поступила 09.01.2020

Submitted as of 09.01.2020