

Возможности клинической фармакогенетики в персонализированном применении антибактериальных лекарственных средств

Кондратьева Е.И.¹, Новоселова О.Г.¹, Петрова Н.В.¹,
Зинченко Р.А.^{1,2}, Чакова Н.Н.³, Бобровнический В.И.⁴

¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»,
e-mail: lgnovoselova@gmail.com

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ — Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, e-mail: n.chakova@igc.by

⁴ — Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре представлен современный взгляд на фармакокинетику лекарственных препаратов, ее связь с фармакогенетикой как основа персонализированной терапии. Систематизирована информация о наиболее изученных полиморфных вариантах генов биотрансформации ксенобиотиков первой и второй фазы, их распространенности в различных популяциях и опосредованных клинически значимых эффектах. Проведен анализ исследований, посвященных генам, влияющим на формирование нежелательных побочных эффектов, с учетом вида антибактериального препарата. Обсуждаются механизмы формирования нежелательных побочных реакций и низкий ответ на антибактериальные препараты и их ассоциаций с полиморфными вариантами генов биотрансформации, ассоциированными с этими состояниями. Генотипирование пациентов с целью разделения на быстрых и медленных метаболизаторов и выявление групп риска по формированию нежелательных побочных реакций является перспективным направлением современной медицины, способным принести положительный социально-экономический эффект.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков, полиморфные варианты генов, нежелательные побочные эффекты, фармакогенетика, фармакокинетика

Известно, что эффективность и безопасность лекарственного средства (ЛС) в большинстве случаев зависит от его концентрации в области молекул мишеней, которая чаще всего связана с концентрацией ЛС в плазме крови. Большинство ксенобиотиков, попав в организм, не оказывает прямого биологического эффекта и, подвергаясь биотрансформации, выделяется в виде метаболитов. Биотрансформация представляет собой процесс, в котором участвуют многие ферменты детоксикации, состоящий из трех фаз: 1 — активации, 2 — детоксикации и 3 — выведения [8].

Ферменты детоксикации обладают рядом общих свойств:

1. Все ферменты детоксикации имеют низкую субстратную специфичность, что позволяет им метаболизировать самые разнообразные по структуре химические соединения, включая такие, с которыми организм никогда не встречался;

2. Ферменты детоксикации обладают выраженным полиморфизмом, то есть существует множество изоформ ферментов с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью;

3. Все ферменты детоксикации являются индуцибельными, т.е. их концентрация в клетках может быть резко увеличена в сотни раз при действии специфических индукторов, которые зачастую являются и субстратами;

4. Одновременное поступление в организм нескольких химических веществ различной структуры может приводить к нарушению регуляции индукции ферментов обеих фаз, в результате чего может быть как резкое усиление процессов инактивации, так и, напротив, резкое повышение токсичности ксенобиотиков.

Наиболее эффективно система детоксикации функционирует при сопряженном взаимодействии ферментов первой и второй фаз, обезвреживая десятки тысяч ксенобиотиков всех химических классов и групп [8].

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, как и большинство генов человека, характеризуются значительным полиморфизмом первичной нуклеотидной последовательности ДНК, который определяет индивидуальные фенотипические различия в активности энзимов по обезвреживанию химических соединений [8, 52]. Функционирование системы биотрансформации ксенобиотиков осуществляется за счет работы более чем 200 различных ферментов. Конкретному индивидууму свойственна уникальная комбинация определенных вариантов генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации, и, соответственно, уникальная реакция на повреждающие химические факторы внешней среды. Часто генетические особенности системы метаболизма ксенобиотиков являются пусковым звеном в развитии токсического и/или патологического процессов. В боль-

шинстве случаев токсичный метаболит является нестабильным продуктом, подвергающимся дальнейшим превращениям [7, 27].

В зависимости от активности ферментов биотрансформации ЛС выделяют следующие группы пациентов: «экстенсивные» метаболизаторы — пациенты, у которых клиренс ЛС соответствует среднестатистическим значениям. К ним относятся гомозиготные носители «дикого» аллеля гена соответствующего фермента. Большинство членов популяции относятся к этой группе. «Медленные» метаболизаторы — пациенты с низким клиренсом определенных лекарственных средств. Эти пациенты являются гомозиготными (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготными (при аутосомно-доминантном типе наследования) носителями «медленного» аллеля гена соответствующего фермента [2, 4]. У пациентов с подобными генетическими дефектами отсутствует синтез фермента метаболизма или синтезируется дефектный фермент, в результате чего снижается или полностью исчезает ферментативная активность. «Быстрые» метаболизаторы — пациенты, у которых клиренс лекарственного вещества выше по сравнению с экстенсивными метаболизаторами. Они, как правило, гомозиготные (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготные (при аутосомно-доминантном типе наследования) носители «быстрого» аллеля гена соответствующего фермента. Для «медленных» и «быстрых» метаболизаторов, в отличие от «экстенсивных», требуется определенная коррекция дозы ЛС для достижения необходимого терапевтического эффекта [7, 8].

К ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков относятся монооксигеназы семейства цитохромов P450, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, пероксидазы, эпоксидгидролазы, эстеразы, амидазы, флавиносодержащие монооксидазы. В ходе первой фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекулы поступившего в организм токсического вещества обогащаются полярными функциональными группами, что делает их, с одной стороны, более растворимыми в воде, с другой стороны, этот промежуточный метаболит становится реакционно способным и зачастую еще более токсичным. Важной особенностью ферментов первой фазы детоксикации является их избирательная локализация в организме и высокая мощность на главных путях поступления ксенобиотиков в организм — в желудочно-кишечном тракте и легких, а также многообразие путей метаболизма [8].

У человека цитохромы подсемейства CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, и CYP3A43) являются самыми универсальными в системе биотрансформации ксенобиотиков, участвуют в метаболизме 37% из 200 лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых в США [52]. Суммарно CYP3A4 и CYP3A5 составляют около 30% семейства цитохрома P450 печени, и участву-

ют в окислительном метаболизировании примерно половины лекарственных препаратов. Оба гена (CYP3A4 и CYP3A5) экспрессируются в печени и тонком кишечнике, CYP3A5 является преобладающей формой во внепеченочных тканях.

Наиболее изученными генами ферментов биотрансформации 1-й фазы являются:

- CYP2D6 (22q13.1) Фермент, кодируемый этим геном, участвует в метаболизме 25% лекарственных средств. Основным местом экспрессии является печень. В настоящее время в гене идентифицировано более 36 аллелей, некоторые из них характеризуются отсутствием белкового продукта, а другие приводят к появлению фермента с измененными свойствами. В европейской популяции 6—10% лиц являются медленными метаболизаторами [27, 46];

- CYP2C9 (10q23.33) Анализ полиморфизма гена CYP2C9 стал первым официально одобренным фармакогенетическим тестом. Количество индивидов, имеющих сниженную активность данного фермента, в отечественной популяции составляет до 20%. Во избежание нежелательных побочных эффектов лечебную дозу нестероидных противовоспалительных, противодиабетических, антиэпилептических препаратов и антикоагулянтов у носителей аллелей *2 и *3 гена CYP2C9 необходимо уменьшать в 2—4 раза [5]. Наилучшие результаты противотуберкулезной терапии у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом отмечались у носителей генотипов *2/*3, *3/*3, ассоциированных с медленным метаболизмом изониазида и рифампицина. Мультирезистентная форма туберкулеза чаще развивалась у больных с генотипом *1/*1 [1];

- CYP2C19 (10q24.1-q24.3) Данный ген экспрессируется в печени, его белковый продукт является основным ферментом метаболизма ингибиторов протонного насоса (омепразол) и противосудорожных препаратов (прогуанил, диазепам, барбитураты). Частота его «медленного» аллеля (*2) в европейской популяции колеблется от 5 до 20% [7, 25];

- CYP3A5 (7q22.1) является высокополиморфным геном, описано 25 аллельных вариантов (аллели пронумерованы *1 — *9). Функциональный фермент CYP3A5 кодируется аллельной формой CYP3A5*1. Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является CYP3A5*3. У лиц с генотипом CYP3A5*3/*3 ген CYP3A5 не экспрессируется [24].

Аллельный вариант CYP3A5*3 является самым частым и хорошо изученным, его частота широко варьирует в различных популяциях. У европеоидного населения аллельная частота CYP3A5*3 составляет 0,82—0,95. Частота аллеля в других этнических группах распределяется следующим образом: афроамериканская — 0,33; японская — 0,85; китайская — 0,65; мексиканская — 0,75; Юго-Восточная Азия (исключая японскую и китайскую) — 0,67; популяция Тихоокеанских островов — 0,65; юго-западные американские индейцы — 0,4.

Два других хорошо изученных нефункциональных аллеля гена *CYP3A5* — аллели *6 и *7. Аллель *CYP3A5**6 присутствует преимущественно в афроамериканской популяции, крайне редко встречается в других популяциях. Аллель *CYP3A5**7 встречается с частотой около 8% в африканских популяциях, и не был обнаружен в европейских или азиатских популяциях.

Вариант *CYP3A5**2, считается не полностью функциональным, был найден с частотой 1% в выборке 500 чел. в голландской популяции и с частотой 0,3% в выборке 146 болгар [26].

Носители генотипов *CYP3A5**1/*1 и *1/*3, у которых происходит экспрессия гена *CYP3A5*, метаболизируют субстрат быстрее, чем носители генотипов, при которых ген *CYP3A5* не экспрессируется (например, *3/*3). Известно, что широко применяемый в клинической практике антибактериальный агент — кларитромицин является сильным ингибитором *CYP3A5*, и может таким образом менять скорость метаболизма ряда других препаратов, приводя к нежелательным побочным эффектам [40].

Во время второй фазы детоксикации промежуточные продукты метаболизма конъюгируют с эндогенными молекулами, в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции. К ферментам второй фазы детоксикации относятся: ариламин ацетилтрансферазы, метилтрансферазы, сульфотрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и др.

Наиболее изученные представители этого класса:

- *NAT2* (8p22) N-ацетил-трансфераза II типа. Аллельные варианты гена *NAT2* связаны с точковыми мутациями, большинство из которых нарушает каталитические функции и стабильность фермента. Существуют не менее 13 аллельных вариантов гена *NAT2*. Полиморфизмы гена *NAT2*, соответствующие быстрым и медленным ферментотипам ацетилирования, существенно влияют на фармакокинетику и профиль безопасности препаратов. Среди представителей европеоидной расы частота «медленных» ацетиляторов составляет 40–60% [2, 18, 51];

- *GSTM1* (1p31) и *GSTT1* (22q11.2) — глутатион-трансферазы (ГТ) μ -класса (*GSTM1*) и θ -класса (*GSTT1*), особенностью которых является наличие «нулевых» генотипов, образованных двумя аллелями с протяженными делециями, в результате чего не образуются полноценные ферменты. Глутатионтрансферазы принимают участие в метаболизме тысяч химических соединений, включая лекарственные препараты, и занимают особое место среди ферментов, задействованных в обезвреживании ксенобиотиков. Эти ферменты функционируют во всех тканях и играют важную роль в инактивации эндогенных метаболитов: некоторых стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, желчных кислот, продуктов перекисного окисления липидов. Система обезвреживания с участием ГТ и глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности орга-

низма к различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки.

У детей, особенно раннего возраста, активность ферментов I и II фазы биотрансформации может быть снижена ввиду функциональной, физиологической незрелости. Поэтому изучение активности ферментных систем печени, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, в педиатрической практике имеет особую актуальность [4, 14].

Число людей, гомозиготных по аллелю *GSTM1* 0, составляет 40–60% среди европеоидов, 27–35% — среди негроидов, 32–53% — среди монголоидов. По данным разных авторов, «нулевой» аллель *GSTM1* в гомозиготном состоянии присутствует у 40–46% населения России.

Частота нулевого аллеля гена *GSTT1* широко варьирует в разных популяциях (50–60% населения Азии, в США 15% белого населения, 15–20% афроамериканцев, и менее 10% в испаноязычной популяции) [33]. Встречаемость генотипа *GSTT1* 0/0 у русских Сибири в 2 раза выше, чем у русских европейской части России и у европеоидов Германии [5]. Ген *GSTT1* кодирует фермент глутатион-S-трансфераза тета, важными фармакологическими субстратами которого являются многие лекарственные препараты, в том числе противотуберкулезные (рифампицин, изониазид, пипразинамид). У человека *GSTT1* экспрессируется преимущественно в печени, в меньшей степени в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Наиболее изученный полиморфный вариант гена *GSTT1* — нулевой (может обозначаться как *GSTT1**0 или *GSTT1* отрицательный), является результатом полной или частичной делеции гена. В большом количестве исследований изучена роль *GSTT1**0 в этиологии раковых заболеваний различной локализации. Предполагается, что у лиц с дефицитом *GSTT1* снижена способность к детоксикации ксенобиотиков окружающей среды и как следствие обнаруживается высокий риск повреждения клеток и их злокачественного перерождения. Другие работы говорят о роли *GSTT1**0 при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, астмы и эмфиземы легких.

Так как гены семейства *GST* экспрессируются преимущественно в печени, а глутатион участвует в детоксикации многих лекарственных препаратов, многочисленные исследовательские работы посвящены изучению влияния нулевого генотипа *GSTT1*, а также других членов семейства ГТ (*GSTM1* и *GSTP1*) на возникновение побочных реакций, включая токсическое поражение печени и кожные проявления аллергических реакций при воздействии ЛС. Результаты проведенных работ подтверждают связь нулевого варианта *GSTT1* с повышенным риском кожных аллергических реакций при приеме различных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков [9]. Не было обнаружено взаимосвязи нулевого генотипа *GSTT1* с токсическим повреждением печени в результате действия противотуберкулезных препаратов [36, 48].

Существует большое количество работ, в которых исследовалась роль нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, как по отдельности, так и в сочетании, в увеличении риска возникновения ряда заболеваний и лекарственной непереносимости. При сочетании нулевых генотипов *GSTT1* и *GSTM1* риск возникновения побочных реакций несколько выше.

В ходе третьей фазы биотрансформации системы активного транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают выведение из организма продуктов детоксикации через легкие, почки, желудочно-кишечный тракт.

Равновесие в работе ферментов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков является необходимым условием

для обеспечения эффективности детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Риск развития заболеваний от воздействия токсических и аллергенных веществ связан с высокой активностью множественных форм цитохромов P450 в сочетании с низкой активностью ферментов II фазы биотрансформации, приводящих к увеличению риска развития интоксикаций, иммунопатологических процессов и формированию профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. Таким образом, адекватная оценка эффективности и безопасности ЛС включает описание его биотрансформации, а также вклада биотрансформации в процесс элиминации ЛС [6].

Таблица 1

Биотрансформация ксенобиотиков

Фаза биотрансформации	Фермент/ген	Эффект	Литературный источник
I фаза	<i>CYP2D6</i> (22q13.1)	Участвует в метаболизме 25% лекарственных средств. 6–10% лиц в европейской популяции — медленные метаболизаторы	Россия, 2014, Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Гарипов М.Р. Испания, 2014, LLerena A., Naranjo M.E., Rodrigues-Soares F., Penas-Lledo E.M., Farinas H., Tarazona-Santos E. Китай, 2015, Wang J., Chen R., Tang S., Lv X., Wu S., Zhang Y., Xia Y., Gao P., Tu D., Chen D., Zhan S.
	<i>CYP2C9</i> (10q23.33)	Количество индивидов, имеющих сниженную активность данного фермента, в отечественной популяции составляет до 20%.	Россия, 2014, Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Гарипов М.Р. Россия, 2007, Корчагина Р.П. Россия, 2014, Антоненко П.Б., Кресюн В.И.
	<i>CYP2C19</i> (10q24.1-q24.3)	Основной фермент метаболизма ингибиторов протонного насоса и противосудорожных препаратов. Частота его "медленного" аллеля в европейской популяции колеблется от 5 до 20%	Россия, 2014, Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Гарипов М.Р. Тайвань, 2014, Chao-Hung Kuo, Chien-Yu Lu, [...], and Fu-Chen Kuo
II фаза	<i>NAT2</i> (8p22) N-ацетил-трансфераза II типа	Полиморфизмы гена <i>NAT2</i> , соответствующие быстрым и медленным фенотипам ацетилирования, существенно влияют на фармакокинетику и профиль безопасности препаратов. Среди представителей европеоидной расы частота "медленных" ацетиляторов составляет 40–60%	Китай, 2014, Feng F.M.1, Guo M.2, Chen Y., Li S.M., Zhang P., Sun S.F., Zhang G.S. Китай, 2012, Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B.F. Польша, 2013, Anna Zabost, Sylwia Brzezinska, Monika Kozinska, Maria BBachnio, Jacek Jagodzinski, Zofia Zwolska, Ewa Augustynowicz-Kopet США, 1995, Vatsis K.P., W.W. Weber, D.A. США, 2000, Hein D.W., Doll M.A, Fretland A.J. Россия, 2006, Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. США, 2015, Haroldsen P.E.1, Garovoy M.R.1, Musson D.G.1, Zhou H.1, Tsuruda L.1, Hanson B.1, O'Neill C.A.1
	<i>GSTM1</i> (1p13.3) мю-1 глутатион S-трансфераза	Наиболее значимым для генетических и биомедицинских исследований является "нулевой" вариант <i>GSTM1 0</i> . Такой генетический вариант снижает чувствительность индивидов к канцерогенам, токсинам и некоторым лекарственным веществам. Число людей, гомозиготных по этому аллелю, составляет 40–60% среди европеоидов, 27–35% — среди негроидов, 32–53% — среди монголоидов. По данным разных авторов, "нулевой" аллель <i>GSTM1 0</i> в гомозиготном состоянии присутствует у 40–46% населения России	Россия, 2011, Р.П. Корчагина Л.П., Осипова, Н.А. Вавилова, Н.А. Ермоленко, Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко. Бразилия, 2014, Marson F.A., Bertuzzo C.S., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D. Китай, 2014, Feng F.M.1, Guo M.2, Chen Y., Li S.M., Zhang P., Sun S.F., Zhang G.S.

Неблагоприятные реакции на лекарственные препараты клинически и эпидемиологически могут быть классифицированы на типы А и В [48]. Реакции типа А связаны с фармакологическими свойствами препарата, как правило, предсказуемыми на основе профилей фармакодинамики и фармакокинетики, но зависят от фармакогеномики макроорганизма. Реакции типа В являются преимущественно аллергологическими или иммунологически опосредованными, и могут быть классифицированы по Геллу и Кумбсу [23]. Тип I (IgE-опосредованные реакции, такие как аллергия на пенициллиновый ряд антибиотиков) и тип IV (гиперчувствительность замедленного типа, опосредованная Т-клеточным иммунитетом) являются наиболее актуальными для противомикробных препаратов [35].

При изучении генетического полиморфизма ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными алергодерматозами был отмечен достоверно высокий процент встречаемости полиморфных вариантов генов *CYP1A1*2C* и *EPHX1 A-415G* по сравнению с популяционным контролем. Сочетание трех и более неблагоприятных гетеро- и гомозиготных аллелей генов *CYP1A1*, *CYP3A4*, *EPHX1* и делеций генов *GSTM1* и *GSTT1* характеризуется более ранним (при стаже работы во вредных условиях до 5 лет) развитием, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом профессиональной патологии кожи [3].

Идиосинкразия, проявляющаяся токсическим повреждением печени, как правило, связана с дозой и концентрацией лекарственного препарата. Это редкое, но серьезное осложнение, возникающее, по различным данным, с частотой до 10%, сопровождается повышением в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АлТ) и билирубина, проявлениями печеночной недостаточности. Стандартизированная частота возникновения нежелательных побочных эффектов со стороны печени оценивается как 8,1 на 100 000 чел. во Франции [39]. В США 13% случаев острой печеночной недостаточности обусловлены идиосинкразической гепатотоксичностью, с вероятностью возникновения экстренных показаний для трансплантации печени и смертельного исхода с частотой до 75% [30].

Начало использования антибактериальных препаратов резко снизило смертность от инфекционных заболеваний. Вариабельность в эффективности терапии и токсичности определяется сложными отношениями между организмом человека, микроба и свойствами лекарственного препарата. Фармакокинетические и фармакодинамические профили антибактериальных агентов могут сильно различаться, как и пути их элиминации из организма (препарат может выделяться с мочой и калом в неизмененном виде, либо в виде метаболитов). Индивидуальные различия в генах, кодирующих белки трансформации ксенобиотиков, приводят к вариабельной экспрессии и/или активности этих белков, что обуславливает разницу в действии лекарственного вещества.

В табл. 2 представлены обобщенные данные о путях биотрансформации антибиотиков, наиболее часто используемых в клинической практике, и генах, продукты экспрессии которых участвуют в метаболизме этих лекарственных препаратов. В таблице использованы данные электронного ресурса PharmGKB (Фармакогеномика. Знание. Применение), созданного для клиницистов и исследователей, объединяющего знания о влиянии генетической вариативности на фармакологический ответ организма.

Амоксициллин клавуланат (АК) является одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов по всему миру. Этот препарат, как правило, хорошо переносится, и токсическое повреждение печени встречается крайне редко и развивается, по-видимому, в основном за счет клавулановой кислоты. Механизм развития АК-опосредованного токсического поражения печени неизвестен. Три исследования, проведенных в Северо-Западной Европе, обнаружили взаимосвязь между АК-индуцированным повреждением печени и аллелем *DRB1*1501* человеческого лейкоцитарного антигена (*HLA*) II класса [13, 18, 29]. При проведении исследования полногеномных ассоциаций (*GWAS*) в выборке из 201 фенотипически достоверно описанного случая АК-ассоциированной гепатотоксичности и в группе контроля, состоящей из 532 пациентов генетически идентичной популяции, была установлена ассоциация с генотипом *DRB1*1 501* и выявлены другие маркеры *HLA I* и *II* классов, предрасполагающие к подобным осложнениям. Высокая положительная прогностическая ценность в группе европейской популяции показана для аллелей *A*0201* и *DQB1*0602*, и для аллелей *B*1801* и *DQB1*0602* в группе этнических испанцев [43].

Другим антибактериальным препаратом, связанным в первую очередь с холестатическим гепатитом, является антистафилококковый β-лактам флуоксациллин. Флуоксациллин-связанное токсическое повреждение печени представляет собой редкое явление (примерно 8,5 случаев на 100 000) и возникает, как правило, на 1—45-й день от начала терапии [38]. В исследовании полногеномных ассоциаций в группе 51 случая флуоксациллин-опосредованного повреждения печени и 282 пациентов из группы контроля обнаружена сильная связь с аллелем *HLA-B*57:01*. При дальнейшем анализе получены данные об увеличении риска токсического гепатита при терапии флуоксацилином в 80 раз в случае носительства *HLA-B*57:01* аллеля. В настоящее время генотипирование *HLA-B*57:01* может быть использовано при дифференциальной диагностике в случае тяжелого холестаза на фоне лечения флуоксацилином [32].

Триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМК) ассоциирован с реакциями повышенной чувствительности различной степени тяжести, включая генерализованную экзантему, эозинофилию, системные реакции лекарственно-опосредованной гиперчувствительности, синдром Стивена—Джонса/токсический эпидермальный не-

кроз. Данный препарат широко используется, а потому хорошо изучен, на группе ВИЧ-инфицированных пациентов. Сообщается, что умеренные кожные проявления возникают у 34% ВИЧ-инфицированных пациентов с активной вирусемией [22]. ТМП-СМК метаболизируется с участием NAT1 и NAT2, и реакции гиперчувствительности, как полагают, связаны с образованием активных метаболитов гидроксиламиновых и нитрозогрупп. Варианты (аллели) гена *NAT2*, соответствующие статусу медленного ацетилятора, с более высокой частотой

определяются в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенной чувствительностью к ТМП-СМК, чем в контрольной группе ВИЧ-положительных пациентов без побочных реакций (74% против 56%) [34]. Интересно, что ВИЧ-инфицированные пациенты с генотипом медленных ацетиляторов по гену *NAT2* могут быть защищены от реакций гиперчувствительности на ТМП-СМК, имея одновременно мутации в гене *NAT1*, приводящие к повышению функциональной активности гена [45].

Таблица 2

Биотрансформация антибактериальных химиотерапевтических препаратов

Антибиотик	1-я фаза биотрансформации	2-я фаза биотрансформации	Биотрансформация в печени	Связь с белками плазмы	Элиминация из организма	Ассоциация с другими генами
Сульфаметоксазол/триметоприм	<i>CYP5A</i> , <i>CYP5R3</i> , <i>CYP2C8</i> , <i>CYP2C9</i>	<i>NAT2</i> , <i>GSTM1</i>	+	70%		<i>GCLC</i> , <i>ABCB1</i> , <i>G6PD</i> , <i>SLC22A1</i> , <i>SLC22A2</i>
Амоксициллин	Нет данных	<i>GSTT1</i>	+	20%	Преимущественно через почки в неизменном виде	<i>NR1I2</i>
Рифампицин	<i>CYP2B6</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i> , <i>CYP2E1</i>	<i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>NAT1</i> , <i>NAT2</i> , <i>UGT1A3</i>	+	89%	Менее 30% препарата и метаболитов через почки	<i>ABCB1</i> , <i>BACH1</i> , <i>DUX1</i> , <i>NR1I2</i> и др.
Изониазид	<i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i> , <i>CYP2E1</i>	<i>GSTM1</i> , <i>NAT2</i> , <i>UGT1A1</i> , <i>UGT1A3</i>	+	0–10%	50–70% через почки	<i>NR1I2</i> и др.
Кларитромицин	<i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i>	Нет данных	+	70%	Преимущественно через почки	<i>ABCB1</i>
Эритромицин	<i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i>	Нет данных	+	75–95%	Преимущественно через почки	<i>ABCB1</i> , <i>KCNH2</i> , <i>NR1I2</i> и др.
Цефоперазон	—	—	—	88–93%, в зависимости от концентрации в плазме	Преимущественно с желчью	<i>ALB</i> (альбумин)
Цефотаксим	Нет данных	Нет данных	+		Через почки сам препарат и его метаболиты	<i>SLC22A8</i> (транспортер органических анионов)
Цефтазидим	—	—	—	Менее 10%	Через почки в неизменном виде	Нет данных
Амикацин, Гентамицин, Канамицин	—	—	—	—	Через почки в неизменном виде	Нет данных
Цефепим	Нет данных	Нет данных	+	20%, независимо от концентрации в плазме	Преимущественно через почки	Нет данных
Меронем	—	—	—	Около 2%	Через почки в неизменном виде	Нет данных

Примечание. По данным The Pharmacogenomics Knowledgebase <https://www.pharmgkb.org>

Таблица 3

Фармакогенетика и антибактериальная терапия

Антибиотик	Генетический маркер	Обследованный контингент/ количество	Побочный эффект	Литературный источник
Аминогликозиды	12S rRNA, A1555G	Азиатские и европейские популяции	Несиндромальная аминогликозид-индуцированная глухота	Индия, 2008, Bindu L.H., Reddy P.P.
	12S rRNA m.988 G>A m.1453 A>G m.1555 A>G m.669 T>C m.827>G	Пациенты с несиндромальной аминогликозид-индуцированной глухотой, не связанные родственными связями. 250/250	Несиндромальная аминогликозидиндуцированная глухота	Польша, 2010, Rydzanicz M., Wrobel M., Pollak A., Gaweck W., Brauze D., Kostrowska-Poczekaj M., Wojczyk-Banaszak I., Lechowicz U., Mueller-Malesinska M., Oldak M., Ploski R., Skarzynski H., Szyfter K
Изониазид Рифампицин Пиразинамид	NAT2 CYP GSTM1/GSTT1	Пациенты с туберкулезом легких и нормальной функцией печени до лечения 173/173	Лекарственно обусловленное повреждение печени	Китай, 2014, Feng F.M.1, Guo M.2, Chen Y., Li S.M., Zhang P., Sun S.F., Zhang G.S.
Флуклоксациллин	HLA-B*5701	Пациенты с лекарственно-индуцированным повреждением печени и без нарушения функции на фоне терапии флуклоксациллином 51/282. Ассоциация была реплицирована на повторной выборке с 23 случаями.	Лекарственно обусловленное повреждение печени	Великобритания, 2009, Daly A.K.1, Donaldson P.T., Bhatnagar P., Shen Y., Pe'er I., Floratos A., Daly M.J., Goldstein D.B., John S., Nelson M.R., Graham J., Park B.K., Dillon J.F., Bernal W., Cordell H.J., Pirmohamed M., Aithal G.P., Day C.P.; DILIGEN Study; International SAE Consortium.
Изониазид Рифампицин Пиразинамид	STAT3, SLCO1B1*15	Пациенты с лекарственно индуцированным повреждением печени на фоне приема анти-туберкулезных препаратов и без нарушения функции печени 89/356	Лекарственно обусловленное повреждение печени	Китай, 2014—2015, Wang J., Chen R., Tang S., Lv X., Wu S., Zhang Y., Xia Y., Gao P., Tu D., Chen D., Zhan S.
Изониазид Рифампицин Пиразинамид Этамбутол	NAT2	Метаанализ 14 научных работ, включающих 474 пациента с лекарственно индуцированным повреждением печени на фоне приема анти-туберкулезных препаратов, и 1446 из группы контроля	Лекарственно обусловленное повреждение печени	Китай, 2012, Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B.F.
Изониазид	NAT2	Взрослые пациенты с туберкулезом, поляки, 130	Средняя концентрация изониазида была от 2 до 7 раз выше у медленных ацетиляторов по сравнению с быстрыми и средними.	Польша, 2013, Anna Zabost, Sylwia Brzezinska, Monika Kozinska, Maria BBachnio, Jacek Jagodzinski, Zofia Zwolska, and Ewa Augustynowicz-KopeT

Изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол — основные препараты для лечения туберкулеза. Из всех противотуберкулезных препаратов, широко изучена фармакогеномика изониазида. Изониазид может вызывать гепатотоксичность у 1—30% пациентов, и этот риск возрастает при совместном введении рифампицина. Изониазид-опосредованное поражение печени манифестирует в течение 3 мес. с начала терапии и может проявляться симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, холестазом, повышением уровня трансаминаз печени, в некоторых случаях только изолированной гипербилирубинемией. Уровень смертности при этом состоянии может достигать 10% [37, 50]. В большом количестве научных работ изучена роль ферментов NAT2, CYP2E1, GSTM1 и GSTT1 в возникновении токсического поражения печени при применении изониазида.

Связь полиморфизма гена NAT2 и риска гепатотоксичности изучена в различных популяциях. Работы с проведением метаанализа, включающие различные этнические группы, показывают, что генотипы медленных ацетиляторов связаны с гепатотоксичностью [12, 41, 47].

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 172 японских пациентов с туберкулезом сравнению подверглись результаты терапии с использованием стандартного режима дозирования изониазида (5 мг/кг) и дозирования с учетом фармакогеномики пациента (2,5 мг/кг для медленных ацетиляторов, 5 мг/кг для промежуточных ацетиляторов и 7,5 мг/кг для быстрых ацетиляторов). Результаты показали, что подбор дозы изониазида с учетом фармакогеномики обеспечивает большую эффективность терапии у быстрых ацетиляторов, получающих более высокие дозы, и более низкий риск гепатотоксичности у медленных ацетиляторов, получающих низкие дозы [10].

Среди других исследований генетических ассоциаций терапии изониазидом с токсическим поражением печени можно отметить работы, посвященные роли гена CYP2E1. Данные весьма противоречивы, но некоторые исследования, в том числе метаанализ показали, что генотип *1A/*1A был связан с повышенным риском поражения печени, особенно в сочетании со статусом медленного ацетилятора по гену NAT2 [20, 42, 44]. Связи между нулевым генотипом GSTM1 и изониазид-опосредованным повреждением печени были также показаны при метаанализе [46], однако такие ассоциации могут быть характерны лишь для определенных этнических групп, так как в работах на других популяциях связь нулевого генотипа GSTT1 с гепатотоксичностью не была подтверждена [28, 37].

Побочные эффекты на фоне антибактериальной терапии могут быть связаны не только с генами, кодирующими ферменты метаболизма ксенобиотиков. Часть препаратов, вследствие механизма их действия, нарушает процессы синтеза белка в митохондриях. Все препараты из группы аминогликозидов могут вызвать ототоксичность с формированием двусторонней высокочастотной сенсоневральной тугоухости, особенно при дли-

тельном лечении [16, 17, 49]. Накопление их в эндолимфе и перилимфе внутреннего уха вызывает необратимое повреждение волосковых клеток улитки или на вершине ампулярного гребня вестибулярного комплекса. Кроме того, токсичность может привести к ретроградной дегенерации вестибулокохлеарного нерва. Вестибулярная токсичность может вызвать головокружение, тошноту, рвоту и потерю равновесия. Несколько мутаций в митохондриальном гене *12sRNA* были связаны с аминогликозид-индуцированной нейросенсорной глухотой, в частности мутация *m.1555A>G*. Другие факторы, такие, как суммарная доза и продолжительность терапии, также оказывают влияние. В клинической практике, скрининг на митохондриальные мутации, предрасполагающие к ототоксичности, не является стандартом обследования, однако данные о потере слуха на фоне лечения аминогликозидами в семейном анамнезе должны приниматься во внимание.

Линезолид — противомикробный препарат, который используется для лечения мультирезистентной грамположительной флоры. Механизм его действия также основан на связывании субъединицы 23S рибосомы и препятствовании слияния 30-50S субъединиц в бактериальной клетке. Есть данные, свидетельствующие о токсическом воздействии линезолида на периферическую нервную систему, в том числе зрительный нерв, миелосупрессии и гиперлактатемии вследствие ингибирования синтеза белка в митохондриях, а значит, мутации митохондриальной ДНК могут играть роль в генетической предрасположенности к нежелательным реакциям на препарат [15, 31].

Таким образом, данные по фармакогенетике для антимикробных лекарственных средств находятся в стадии накопления знаний (табл. 3). Рекомендации для ряда антибактериальных средств отсутствуют, что делает актуальным исследование в данной области как при хронических микробно-воспалительных заболеваниях, так и при острых процессах.

Список литературы

1. Антоненко П.Б., Кресюн В.И. Эффективность лечения туберкулеза легких в зависимости от генотипа CYP2C9 // Дальневосточный медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 31—34.
2. Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека // Генетика: журнал Российской академии наук. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1143—1150.
3. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М., Лазарашвили Н. А., Петинати Я.А. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами // Вестник РАМН. — 2012. — № 7.
4. Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н. Исследование глутатиона как маркера второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у детей с различной соматической патологией на фоне проводимого лечения // Биомедицина. — 2013. — № 2. — С. 103—107.

5. Корчагина Р.П. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков (CYP2C9, CYP4F2, CYP2D6, GSTM1, GSTT1) и гена VKORC1 в популяции коренных этносов Северной Сибири: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.биол.н. Генетика. — 03.02.07. — Новосибирск, 2012.
6. Мусин А.Г., Константинова Е.Е., Мусина Ф.С., Муталова Э.Г., Галимзянов В.З., Насибуллин И.М., Гибадуллина Ф.Б. Медикаментозные поражения печени // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 6. — С. 106—111.
7. Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Гарипов М.Р. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 2. — С. 211—216.
8. Чурносоев М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. — 2011. — № 16 (111). — С. 223—228.
9. Ates N.A., Tursen U., Tamer L., Kanik A., Derici E., Er-can B. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms in patients with drug eruption // Arch. Dermatol. Res. — 2004. — 295(10). — P. 429—433 [PubMed: 14740231]
10. Azuma J., Ohno M., Kubota R. et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2012. — P. 1—11. A randomized controlled trial showing NAT2 genotype based isoniazid dosing may improve outcomes in patients treated for tuberculosis. Slow acetylators who received lower isoniazid dosing (2.5 mg/kg) had less hepatotoxicity and fast acetylators who received higher dosing (7.5 mg/kg) had less treatment failure.
11. 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 metaanalysis // PLoS ONE. — 2012. — 7(10). — e47769 [PubMed: 23082213]
12. 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 metaanalysis // PLoS ONE. — 2012. — 7(10). — e47769 [PubMed: 23082213]
13. Donaldson P.T., Daly A.K., Henderson J. et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury // J. Hepatol. — 2010. — 53. — P. 1049—1053 [PubMed: 20800921]
14. Feng F.M., Guo M., Chen Y., Li S.M., Zhang P., Sun S.F., Zhang G.S. Genetic polymorphisms in metabolic enzymes and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury // Genet. Mol. Res. — 2014. — Nov 11. — 13(4). — P. 9463—9471. doi:10.4238/2014. November.11.11. PubMed PMID: 25501156.
15. Garrabou G., Soriano A., Lopez S. et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — 51(3). — P. 962—967 [PubMed: 17194826]
16. Guan M.X. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity // Mitochondrion. — 2011. — 11(2). — P. 237—245 [PubMed: 21047563]
17. Guthrie O. Aminoglycoside induced ototoxicity // Toxicology. — 2008. — 249(2—3). — P. 91—96 [PubMed: 18514377]
18. Haroldsen P.E., Garovoy M.R., Musson D.G., Zhou H., Tsuruda L., Hanson B., O'Neill C.A. Genetic variation in aryl N-acetyltransferase results in significant differences in the pharmacokinetic and safety profiles of amifampridine (3,4-diaminopyridine)phosphate // Pharmacol. Res. Perspect. — 2015. — Feb. — 3(1). — e00099. doi: 10.1002/prp2.99. Epub 2014 Dec 9. PubMed PMID: 25692017; PubMed Central PMCID: PMC4317230.
19. Hautekeete M.L., Horsmans Y., van Waeyenberge C. et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis // Gastroenterology. — 1999. — 117. — P. 1181—1186 [PubMed: 10535882]
20. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. — 2003. — 37(4). — P. 924—930 [PubMed: 12668988]
21. Huang Y.S., Su W.J., Huang Y.H., Chen C.Y., Chang F.Y., Lin H.C. et al. Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury // J. Hepatol. — 2007. — 47(1). — P. 128—134 [PubMed: 17400324]
22. Jaffe H., Ammann A., Abrams D., Lewis B., Golden J. Complications of co-trimoxazole in treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men // Lancet. — 1983. — 322(8359). — P. 1109—1111 [PubMed: 6138645]
23. Johansson S., Hourihane J.B., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // Allergy. — 2001. — 56(9). — P. 813—824 [PubMed: 11551246]
24. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression // Nat. Genet. — 2001. — 27. — P. 383—391 [PubMed: 11279519]
25. Kuo, Chao-Hung et al. CYP2C19 Polymorphism Influences *Helicobacter Pylori* Eradication // World Journal of Gastroenterology: WJG 20.43. — 2014. — P. 16029—16036. PMC. Web. 25 July 2015.
26. Lamba Jatinder, Hebert Joan M., Schuetz Erin G., Klein Teri E., Altman Russ B. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5 // Pharmacogenetics and genomics. — 2012. PubMed
27. LLerena A., Naranjo M.E., Rodrigues-Soares F., Penas-LLedo E.M., Farinas H., Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2014. — Nov. — 10(11). — P. 1569—1583. doi: 10.1517/17425255.2014.964204. Review. PubMed PMID: 25316321.
28. Monteiro T., El-Jaick K., Jeovanio-Silva A. et al. The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury // J. Clin. Pharm. Ther. — 2012. — 37(6). — P. 712—718 [PubMed: 22845549]
29. O'Donohue J., Oien K.A., Donaldson P. et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association // Gut. — 2000. — 47. — P. 717—720 [PubMed: 11034591]
30. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Ann. Intern. Med. — 2002. — 137. — P. 947—954 [PubMed: 12484709]
31. Pacheu-Grau D., Gomez-Duran A., Iglesias E., Lopez-Gallardo E., Montoya J., Ruiz-Pesini E. Mitochondrial antibiograms in personalized medicine // Hum. Mol. Genet. — 2013. — 22(6). — P. 1132—1139 [PubMed: 23223015]
32. Pharmacogenomics of antimicrobial agents by Aung Ar Kar, Haas David W., Hulgan Todd, Phillips Elizabeth J in Pharmacogenomics (2014). PubMed.
33. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for GSTT1 by Thorn Caroline F, Ji Yuan, Weinshilboum Richard M, 9 Russ B, Klein Teri E in Pharmacogenetics and genomics (2012).
34. Pirmohamed M., Alfirevic A., Vilar J. et al. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in HIV-positive patients with co-trimoxazole hypersensitivity // Pharmacogenet. Genomics. — 2000. — 10(8). — P. 705—713.
35. Posadas S., Pichler W. Delayed drug hypersensitivity reactions — new concepts // Clin. Exp. Allergy. — 2007. — 37(7). — P. 989—999 [PubMed: 17581192]

36. Roy B., Chowdhury A., Kundu S., Santra A., Dey B., Chakraborty M. et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — 16(9). — P. 1033—1037 [PubMed: 11595069]
37. Roy P.D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity // *Pharmacogenomics.* — 2008. — 9(3). — P. 311—321 [PubMed: 18303967]
38. Russmann S., Kaye J.A., Jick S.S., Jick H. Risk of cholestatic liver disease associated with flucloxacillin and flucloxacillin prescribing habits in the UK: cohort study using data from the UK General Practice Research Database // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — 60(1). — P. 76—82 [PubMed: 15963097]
39. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French populationbased study // *Hepatology.* — 2002. — 36. — P. 451—455 [PubMed: 12143055]
40. Shin J.(1), Pauly D.F., Pacanowski M.A., Langae T., Frye R.F., Johnson J.A. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin // *Pharmacotherapy.* — 2011. — Oct. — 31(10). — P. 942—950. doi: 10.1592/phco.31.10.942.
41. Sun F., Chen Y., Xiang Y., Zhan S. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2008. — 12(9). — P. 994—1002 [PubMed: 18713495]
42. Sun F., Chen Y., Xiang Y., Zhan S. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2008. — 12(9). — P. 994—1002 [PubMed: 18713495]
43. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles by Lucena M. Isabel, Molokhia Mariam, Shen Yufeng, Urban Thomas J., Aithal Guruprasad P., Andrade Raul J., Day Christopher P., Ruiz-Cabello Francisco, Donaldson Peter T., Stephens Camilla, Pirmohamed Munir, Romero-Gomez Manuel, Navarro Jose Maria, Fontana Robert J., Miller Michael, Groome Max, Bondon-Guitton Emmanuelle, Conforti Anita, Stricker Bruno H.C., Carvajal Alfonso, Ibanez Luisa, Yue Qun-Ying, Eichelbaum Michel, Floratos Aris, Pe'er Itsik, Daly Mark J., Goldstein David B., Dillon John F., Nelson Matthew R., Watkins Paul B., Daly Ann K., Spanish DILI Registry, EUDRAGENE, DILIN, DILIGEN, International SAEC in Gastroenterology (2011).
44. Vuilleumier N., Rossier M.F., Chiappe A. et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — 62(6). — P. 423—429 [PubMed: 16770646]
45. Wang D., Para M.F., Koletar S.L., Sadee W. Human N-acetyltransferase 1 (NAT1)*10 and *11 alleles increase protein expression via distinct mechanisms and associate with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2011. — 21(10). — P. 652—664 [PubMed: 21878835]
46. Wang J., Chen R., Tang S., Lv X., Wu S., Zhang Y., Xia Y., Gao P., Tu D., Chen D., Zhan S. Analysis of IL-6, STAT3 and HSPA1L gene polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in a nested case-control study // *PLoS One.* — 2015. — Mar. 19. — 10(3). — e0118862. doi: 10.1371/journal.pone.0118862. eCollection 2015. PubMed PMID: 25789467; PubMed Central PMCID: PMC4366259.
47. Wang P., Xie S., Hao Q., Zhang C., Jiang B. NAT2 polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2012. — 16(5). — P. 589—595 [PubMed: 22409928]
48. Wedi B. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* — 2010. — 3(4). — P. 539—551 [PubMed: 22111682]
49. Xie J., Talaska AE., Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity // *Hear Res.* — 2011. — 281(1). — P. 28—37 [PubMed: 21640178]
50. Yimer G., Ueda N., Habtewold A. et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic biomarker for efavirenz based ARV and rifampicin based anti-TB drug induced liver injury in TB-HIV infected patients // *PLoS ONE.* — 2011. — 6(12). — e27810 [PubMed: 22162992]
51. Zabost A., Brzezinska S., Kozinska M., Blachnio M., Jagodzinski J., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopiec E. Correlation of N-acetyltransferase 2 genotype with isoniazid acetylation in Polish tuberculosis patients // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — 853602. doi: 10.1155/2013/853602. Epub 2013 Dec 7. PubMed PMID: 24383060; PubMed Central PMCID: PMC3871508.
52. Zanger U.M., Turpeinen M., Klein K., Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2008. — 392. — P. 1093—1108 [PubMed: 18695978]

The possibilities rendered by clinical pharmacogenetics for the personalized application of antibacterial drugs

Kondratieva E.I.¹, Novoselov O.G.¹, Petrova N.V.¹, Zinchenko R.A.^{1,2}, Chakova N.N.^{1,3}, Bobrovnichy V.I.⁴

¹ — Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», e-mail: Ignovoselova@gmail.com

² — Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ — Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, e-mail: n.chakova@igc.by

⁴ — Belarusian State Medical University

The review presents the modern point of view on the pharmacokinetics of chemotherapeutic antibacterial agents and its relationship with pharmacogenetics as the basis for personalized therapy. A large set of data on the most studied polymorphic variants of genes for 1 and 2 phase biotransformation of xenobiotics, their prevalence in various populations and indirect clinically significant effects is systematized. The research data are analyzed related to the genes that account for undesirable side effects with respect to the class of antibiotic. The role of polymorphic genes involved in the biotransformation of xenobiotics in the formation of undesirable side reactions and poor response to antibacterial drugs is discussed. Genotyping patients in order to separate the fast and slow metabolizers and to isolate the groups at risk for the formation of undesired side reactions is a promising trend in the modern medicine that can have a positive social and economic effect.

Keywords: biotransformation of xenobiotics, polymorphic variants of genes, undesirable side effects, pharmacogenetics, pharmacokinetics