

Генетические факторы риска эффективности лечения при туберкулезе

Коломиец В.М., Алыменко М.А.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России
Курск, Россия

Прогноз лечения при туберкулезе, как мультифакториальном заболевании, зависит от взаимодействия генетических и средовых факторов, поэтому перспективным является выявление генетических маркеров, которые могут обуславливать состояние иммунологической резистентности организма и тем самым эффективность его излечения. Представлены результаты наблюдения принимавших основной курс лечения 337 больных различными формами туберкулеза легких. Из них у 259 определяли методом аллель-специфичной ПЦР варианты делеционного полиморфизма генов *GSTM*, *GSTT* и *CYP2E1*.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, генетические маркеры

Для цитирования: Коломиец В.М., Алыменко М.А. Генетические факторы риска эффективности лечения при туберкулезе. *Медицинская генетика* 2020; 19(2): 43-48.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.43-48

Автор для корреспонденции: Коломиец Владислав Михайлович, e-mail: vladcom@mail.ru

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2020.

Genetic risk factors for tuberculosis treatment effectiveness

Kolomiets V.M., Alymenko M.A.

Kursk State Medical University
Kursk, Russia

The prognosis of treatment for tuberculosis, as a multifactorial disease, depends on the interaction of genetic and environmental factors, therefore, the identification of genetic markers that can determine the state of immunological resistance of the body and thereby the effectiveness of its cure is promising. The results of the observation of 337 patients with various forms of pulmonary tuberculosis taking the main course of treatment are presented. Of these, 259 were determined as indicators-markers of genetic identification, allele-specific PCR variants of deletion polymorphism of the *GSTM*, *GSTT* and *CYP2E1* genes.

Keywords: tuberculosis, treatment, genetic markers.

For citation: Kolomiets V.M., Alymenko M.A. Genetic risk factors for tuberculosis treatment effectiveness. *Medical genetics* 2020; 19(2): 43-48. [In Rus].

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.43-48

Corresponding author. Kolomiets Vladislav Mikhailovich, e-mail: vladcom@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.01.2020

Введение

В результате реализации национальных программ по борьбе с туберкулезом (ТБ) в большинстве стран СНГ отмечается стабилизация эпидемической ситуации, однако уровень пораженности остается высоким и необходима интенсификация всего комплекса противоэпидемических мероприятий [1]. В стратегии ликвидации ТБ, утвержденной резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2014 г. и поддержанной Всемирной организацией здравоо-

охранения по программе целей устойчивого развития на 2016–2030 гг., одним из основных таких мероприятий является повышение эффективности реабилитации и приоритетно – лечения ТБ [2].

ТБ относится к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ), которые представляют собой самую многочисленную и разнообразную группу болезней, составляющую более 90% от всей соматической патологии человека. В современных популяциях имен-

но для них характерны высокие темпы роста заболеваемости, смертности и инвалидизации трудоспособного населения с выраженными экономическими издержками [3].

Доказано, что в основе возникновения МФЗ лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов, а в формировании предрасположенности к мультифакториальной патологии вовлечены различные полиморфные гены [4]. Если рассматривать ТБ, как МФЗ то очевидна необходимость выявления, прежде всего, тех генетических маркеров, которые будут обуславливать состояние иммунологической резистентности организма и его способности к образованию адаптивного иммунитета [5].

В решении проблем ТБ, как социально значимого инфекционного заболевания, продолжает оставаться приоритетной необходимостью ликвидации источника инфекции, то есть повышение эффективности лечения [6]. Следовательно, повышается значение исследований по идентификации в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде, в том числе к воздействию препаратов, используемых в этиотропной терапии ТБ [7,8]. В моделях персонализированной медицины ее важнейшей задачей является разработка и оптимизация индивидуального применения фармакологических препаратов на основе генетического тестирования ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), составляющего основу фармакогенетического подхода к выбору лекарственной терапии [9–12]. Полиморфные гены ФБК являются наиболее подходящими генетическими маркерами для исследований МФЗ, так как их экспрессия регулируется влияниями средовых факторов химической природы [13, 14]. Постепенно накапливается информация о наиболее изученных полиморфных вариантах генов ФБК первой и второй фаз, их распространенности в различных популяциях и опосредованных клинически значимых эффектах, влиянии отдельных генов на формирование нежелательных побочных эффектов и низкий ответ на антибактериальные препараты и их ассоциации. Фармакогенетический подход к выбору наиболее эффективных и безопасных для пациента противотуберкулезных препаратов для лечения легочной формы ТБ представлен практически в единичных исследованиях [15–19].

Цель исследования: оценить значение и степень влияния отдельных генетических факторов, в том числе полиморфных вариантов генов ФБК, на эффективность лечения ТБ легких.

Методы

Всего наблюдали 337 больных различными формами ТБ легких, в том числе 60 (17,84%) женского и 277 (82,16%) мужского пола. Большинство больных были в возрастных группах 40–49 (25,52%) и 50–59 (27,60%) лет. У всех больных выявлены деструкция легочной ткани (фаза распада) и бактериовыделение, очаговый ТБ диагностирован у 9 (2,67%), инфильтративный – у 123 (36,50%), диссеминированный – у 117 (34,72%), кавернозный – у 7 (2,08%), фиброзно-кавернозный – у 68 (20,18%) и туберкулома обнаружена у 13 (3,86%) больных.

Все больные находились на стационарном лечении в отделениях Клинического областного противотуберкулезного диспансера, были обследованы и принимали этиотропную терапию в соответствии с федеральными стандартами, утвержденными приказом МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. При анализе результатов учитывали возможность сопряженного воздействия различных факторов риска, таких как злоупотребление психотропными веществами и алкоголем, степень социальной дезадаптации, сопутствующие заболевания и другие. Эффективность лечения учитывали после окончания интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ) по общепринятым критериям: прекращение бактериовыделения, которое анализировалось путём исследования мокроты методом люминисцентной бактериоскопии (МБТ-ЛМ) и посева (МБТ-МП), положительная динамика морфологических изменений по данным лучевых методов обследования (ПД+ЛМО) и степень ликвидации симптомов интоксикационного и грудного синдромов (ИКС). Исследование выполнено на выборке пациентов, принимавших ИФ ОКЛ по первому (РЛ1, N=176) режиму, который используется при лечении больных с выделением чувствительных ко всем антибактериальным противотуберкулезным препаратам (АБП) микобактерий (МБТ). По четвертому режиму химиотерапии (РЛ4, N=83) проводилось лечение больных с выделением МБТ, устойчивых к наиболее эффективным АБП изониазиду и рифампицину, более токсичными АБП резервного ряда.

При выборе методов определения полиморфных генетических маркеров исходили из того, что в формировании генетической компоненты подверженности патогенетически самостоятельным нозологическим формам МФЗ существенная роль принадлежит полиморфизму генов системы детоксикации и прежде всего генов ФБК [13]. Делеционный полиморфизм генов *GSTM*, *GSTT* и *CYP2E1* определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР), амплификацию осуществляли согласно инструкции, прилагаемой к набору «АмплиСенс-200-1» («Интер-

ЛабСервис», Россия), в пробирках типа «Эппендорф» путём ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанные в литературе, с применением амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). Полиморфизмы гена *NAT2* определяли ПДРФ-анализом после проведения ПЦР и ферментативного гидролиза необходимыми эндонуклеазами рестрикции.

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с использованием точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Степень влияния комплекса факторов риска на эффективность реабилитации определяли путем вычисления некоррегированных уровней значимости (p^1), отношения шансов (OR) и 95%-ных доверительных интервалов (CI) ассоциаций ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения, а также уровней значимости (p^2), отношения шансов (adjOR) и 95%-ных доверительных интервалов (CI) ассоциаций ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения, скорректированных по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), курению и употреблению алкоголя. В зависимости от значения 95CI для OR, делался вывод о статистически значимой связи между сравниваемыми признаками. При верхней границе доверительного

интервала меньшей 1 делался вывод об отрицательной и при нижней границе доверительного интервала большей 1 – о положительной связи признаков [20].

Результаты и обсуждение

Влияния изученных полиморфизмов генов ФБК на эффективность этиотропной терапии после ИФ ОКЛ РЛ1 с учетом показателей ИКС не выявлено.

Показана высокая эффективность РЛ1 по прекращению бактериовыделения, оцененном методом МБТ-ЛМ, у пациентов с генотипом E/E *GSTM1* (OR=2,79 95% CI 1,32–5,90, $p=0,005$). Ассоциация сохранялась и после коррекции по полу, возрасту, ИМТ, курению и употреблению алкоголя (adjOR=2,83 95% CI 1,28–6,26, $p=0,008$). Кроме того, высокая эффективность режима РЛ1 наблюдалась и у пациентов с гомозиготным генотипом 1293G/G *CYP2E1* (OR=0,32 95% CI 0,12–0,85, $p=0,025$), но указанная ассоциация не достигла принятого в исследовании статистического уровня значимости после коррекции по полу, возрасту, ИМТ, курению и употреблению алкоголя ($p=0,055$). Остальные исследованные полиморфизмы генов ФБК не оказывали влияния на эффективность РЛ1, оцененной по факту прекращения бактериовыделения методом МБТ-ЛМ.

При оценке эффективности РЛ1 по результатам исследования бактериовыделения методом МБТ-МП (табл. 1) высокая эффективность режима РЛ1 на-

Таблица 1

Связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения (РЛ1 ИФ ОКЛ), оцененной методом МБТ-МП

Ген	Эффективность лечения	Генотипы		p^1	OR (95% CI) ¹	p^2	adjOR (95% CI) ²
		E/E	D/D				
<i>GSTM1</i> (E/D)	Низкая	15 (33,3)	30 (66,7)	0,046	1,00	0,044	1,00
	Высокая	65 (50,4)	64 (49,6)		2,03 (1,00–4,13)		2,14 (1,01–4,53)
<i>GSTT1</i> (E/D)		E/E	D/D				
	Низкая	40 (87)	6 (13)	0,47	1,00	0,53	1,00
Высокая	118 (90,8)	12 (9,2)	0,68 (0,24–1,92)		0,70 (0,23–2,11)		
<i>NAT2</i> (G590A)		G/G-G/A	A/A				
	Низкая	42 (91,3)	4 (8,7)	0,57	1,00	0,60	1,00
Высокая	122 (93,8)	8 (6,2)	0,69 (0,20–2,40)		0,71 (0,20–2,56)		
<i>CYP2E1</i> (-1293G>C)		G/G	G/C				
	Низкая	38 (82,6)	8 (17,4)	0,11	1,00	0,15	1,00
Высокая	119 (91,5)	11 (8,5)	0,44 (0,16–1,17)		0,45 (0,16–1,30)		

Примечание: в таблицах 1–6 p^1 и OR (95% CI)¹ – некорректированные значения; p^2 и adjOR (95% CI)² – значения, скорректированные по полу, возрасту, ИМТ, курению и употреблению алкоголя.

Связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения (РЛ1 ИФ ОКЛ), оцененной по данным ЛМО

Ген	Эффективность лечения	Генотипы		p^1	OR (95% CI) ¹	p^2	adj OR (95% CI) ²
		E/E	D/D				
<i>GSTM1</i> (E/D)	Низкая	5 (41,7)	7 (58,3)	0,79	1,00	0,92	1,00
	Высокая	73 (45,6)	87 (54,4)		1,7 (0,36–3,86)		0,94 (0,27–3,25)
<i>GSTT1</i> (E/D)		E/E	D/D				
	Низкая	10 (76,9)	3 (23,1)	0,16	1,00	0,15	1,00
	Высокая	146 (90,7)	15 (9,3)		0,34 (0,08–1,38)		0,32 (0,08–1,34)
<i>NAT2</i> (G590A)		G/G-G/A	A/A				
	Низкая	13 (100)	0 (0)	0,16	-	0,17	-
	Высокая	149 (92,5)	12 (7,5)		-		-
<i>CYP2E1</i> (-1293G>C)		G/G	G/C				
	Низкая	11 (84,6)	2 (15,4)	0,61	1,00	0,99	1,00
	Высокая	144 (89,4)	17 (10,6)		0,65 (0,13–3,18)		0,99 (0,17–5,59)

Таблица 3

Связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения (РЛ4 ИФ ОКЛ), оцененной по клинической картине (иКС)

Ген	Эффективность	Генотипы		p^1	OR (95% CI) ¹	p^2	adj OR (95% CI) ²
		E/E	D/D				
<i>GSTM1</i> (E/D)	Низкая	6 (46,1)	7 (53,9)	0,83	1,00	0,86	1,00
	Высокая	30 (42,9)	40 (57,1)		0,88 (0,27–2,7)		0,89 (0,25–3,16)
<i>GSTT1</i> (E/D)		E/E	D/D				
	Низкая	9 (69,)	4 (30,8)	0,28	1,00	0,19	1,00
	Высокая	58 (82,9)	12 (17,1)		0,47 (0,12–1,76)		0,37 (0,09–1,55)
<i>NAT2</i> (G590A)		G/G-G/A	A/A				
	Низкая	13 (100)	0 (0)	0,31	-	0,25	-
	Высокая	67 (95,7)	3 (4,3)		-		-
<i>CYP2E1</i> (-1293G>C)		G/G	G/C				
	Низкая	12 (92,3)	1 (7,7)	0,79	1,00	0,85	1,00
	Высокая	66 (94,3)	4 (5,7)		0,73 (0,07–7,08)		0,80 (0,08–8,12)

Таблица 4

Связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения (РЛ4 ИФ ОКЛ), оцененной по прекращению бактериовыделения (МБТ-МП)

Ген	Эффективность	Генотипы		p^1	OR (95% CI) ¹	p^2	adj OR (95% CI) ²
		E/E	D/D				
<i>GSTM1</i> (E/D)	Низкая	11 (42,3)	15 (57,7)	0,89	1,00	0,93	1,00
	Высокая	25 (43,9)	32 (56,1)		1,07 (0,42–2,72)		1,05 (0,39–2,78)
<i>GSTT1</i> (E/D)		E/E	D/D				
	Низкая	19 (73,1)	7 (26,9)	0,24	1,00	0,21	1,00
	Высокая	48 (84,2)	9 (15,8)		0,51 (0,17–1,56)		0,47 (0,15–1,50)
<i>NAT2</i> (G590A)		G/G-G/A	A/A				
	Низкая	26 (100)	0 (0)	0,13	-	0,11	-
	Высокая	54 (94,7)	3 (5,3)		-		-
<i>CYP2E1</i> (-1293G>C)		G/G	G/C				
	Низкая	24 (92,3)	2 (7,7)	0,67	1,00	0,71	1,00
	Высокая	54 (94,7)	3 (5,)		0,67 (0,10–4,25)		0,69 (0,11–4,55)

блюдалась у пациентов с генотипом E/E гена *GSTM1* (OR=2,03 95%CI 1,0-4,13, p=0,046). Ассоциация сохранялась и после коррекции по полу, возрасту, ИМТ, курению и употреблению алкоголя (adjOR=2,14 95% CI 1,01–4,53, p=0,044).

Полиморфизмы исследованных генов ФБК не ассоциировались с динамикой изменений в легких по данным ЛМО у пролеченных режимом РЛ1 пациентов (табл. 2).

Не найдено ассоциаций полиморфизмов ФБК с эффективностью лечения по РЛ4, оцененной по иКС

(табл. 3), прекращению бактериовыделения, как по данным МБТ-ЛМ, так и МБТ-МП (табл. 4), а также по данным ЛМО (табл.5).

Анализ представленных в табл. 6 результатов изучения ассоциации полиморфизмов генов ФБК с риском развития побочных реакций у больных ТБ легких при назначении АБП показал, что развитие побочных реакций ассоциировалось с полиморфизмом G590A гена *NAT2*. Других ассоциаций ДНК- полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций при назначении АБП у больных ТБ органов дыхания выявлено не было.

Таблица 5

Связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения (РЛ4 ИФ ОКЛ), оцененной по данным ЛМО

Ген	Эффективность	Генотипы		p^1	OR (95% CI) ¹	p^2	OR ^{adj} (95% CI) ²
		E/E	D/D				
<i>GSTM1</i> (E/D)	Низкая	6 (35,3)	11 (64,7)	0,45	1,00	0,47	1,00
	Высокая	30 (45,5)	36 (54,5)		1,53 (0,51–4,62)		1,55 (0,47–5,14)
<i>GSTT1</i> (E/D)		E/E	D/D	0,25	1,00	0,2	1,00
	Низкая	12 (70,6)	5 (29,4)				
	Высокая	55 (83,3)	11 (16,7)				
<i>NAT2</i> (G590A)		G/G-G/A	A/A	0,24	-	0,2	-
	Низкая	17 (100)	0 (0)				
	Высокая	63 (95,5)	3 (4,5)				
<i>CYP2E1</i> (-1293G>C)		G/G	G/C	0,12	-	0,14	-
	Низкая	17 (100)	0 (0)				
	Высокая	61 (92,4)	5 (7,6)				

Таблица 6

Связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций (ПР) применения АБП у больных ТБ

Ген	Наличие ПР	Генотипы		p^1	OR (95% CI) ¹	p^2	OR ^{adj} (95% CI) ²
		E/E	D/D				
<i>GSTM1</i> (E/D)	Отсутствие	138 (43,8)	177 (56,2)	0,33	1,00	0,22	1,00
	Наличие ПР	10 (55,6)	8 (44,4)		1,60 (0,62-4,17)		1,85 (0,69-4,97)
<i>GSTT1</i> (E/D)		E/E	D/D	0,55	1,00	0,57	1,00
	Отсутствие	281 (88,9)	35 (11,1)				
	Наличие ПР	16 (84,)	3 (15,8)				
<i>NAT2</i> (G590A)		G/G	G/A-A/A	0,051	1,00	0,038	1,00
	Отсутствие	144 (45,6)	172 (54,4)				
	Наличие ПР	13 (68,4)	6 (31,6)				
<i>CYP2E1</i> (-1293G>C)		G/G	G/C	0,33	1,00	0,38	1,00
	Отсутствие	295 (93,1)	22 (6,9)				
	Наличие ПР	16 (84,2)	3 (15,8)				

Список литературы

- Global Tuberculosis Report 2018. WHO/HTM/TB/2018. Geneva: World Health Organization, 2018
- Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(11):7–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>.
- Weiss K.M., Terwilliger J.D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? *Nat. Genet.* 2000; 26: 151–157
- Hirschhorn J.N., Lohmueller K., Byrne E., Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet. Med.* 2002; 4(2): 45–61.
- Бабушкина Н.П. Многофакторные заболевания и продолжительность жизни. *Медицинская генетика*. 2015; 2: 14.
- Коломиец В.М. Пенитенциарный туберкулез: патоморфоз и эффективность реабилитации. Курск: 2014. 248 с.
- Соловечук Л.Л. Генетические аспекты адаптации человека к экстремальным условиям среды / Наследственность человека и окружающая среда. М.: Наука, 1992. 35–54.
- Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. М.: МГУ, 1985. 216 с.
- Dickmann L.J, Ware J.A. Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug Discov Today Technol.* 2016; 21-22:11–16.
- Cardon L.R., Harris T. Precision medicine, genomics and drug discovery. *Hum Mol Genet.* 2016; 25(R2):166-R172.
- Klein M.E., Parvez M.M., Shin J.G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci.* 2017 Jun 12; pii: S0022-3549(17)30320-9.
- Zhang G., Nebert D.W. Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacol Ther.* 2017 Jul; 175:75–90.
- Полоников А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям. *Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н.*, М., 2006. 34 с.
- Nebert D.W., Carvan M.J. Ecogenetics: from biology to health. *Toxicol. Indust. Hlth.* 1997; 13: 163–192.
- Choi R., Jeong B.H., Koh W.J., Lee S.Y. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. *Ann Lab Med.* 2017 Mar; 37(2):97–107.
- Ramachandran G., Swaminathan S. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5:89-98
- Matsumoto T., Ohno M., Azuma J. Future of pharmacogenetics based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics.* 2014 Apr; 15(5):601–607.
- Брагина Е.Ю., Тийс Е.С., Фрейдин М.Б., Конева Л.А., Иванисенко В.А., Пузырев В.П. Общие генетические факторы развития бронхиальной астмы и туберкулеза. *Мед. генетика*. 2015; (2): 29-30
- Макарова С. И. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к atopическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии. *Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.мед.н.* Уфа. 2011. 36 с.
- Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. М. / Финансы и статистика: 1989. 319 с.
- koy Federatsii [End TB – the new WHO strategy in the SDG era*, and the contributions from the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2016; 94(11):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>
- Weiss K.M., Terwilliger J.D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? *Nat. Genet.* 2000; 26: 151–157
- Hirschhorn J.N., Lohmueller K., Byrne E., Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet. Med.* 2002; 4(2): 45–61.
- Babushkina N.P. Mnogofaktornyye zabolevaniya i prodolzhitel'nost' zhizni [Multifactorial diseases and life expectancy]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]*. 2015; 2: 14 (In Russ.)
- Kolomiets V.M. Penitentsiarnyy tuberkulez: patomorfoz i effektivnost' rehabilitatsii [Penitentiary tuberculosis: pathomorphism and the effectiveness of rehabilitation]. *Kursk: 2014. 248 p.* (In Russ.)
- Solovenchuk L.L. Geneticheskiye aspekty adaptatsii cheloveka k ekstre-mal'nym usloviyam sredy / Nasledstvennost' cheloveka i okruzhayushchaya sreda [Genetic aspects of human adaptation to extreme environmental conditions / Human inheritance and the environment]. М.: Nauka, 1992. 35–54 (In Russ.)
- Spitsyn V.A. Biokhimicheskiy polimorfizm cheloveka [Human biochemical polymorphism]. М.: MGU, 1985. 216p. (In Russ.)
- Dickmann L.J, Ware J.A. Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug Discov Today Technol.* 2016; 21-22:11–16.
- Cardon L.R., Harris T. Precision medicine, genomics and drug discovery. *Hum Mol Genet.* 2016; 25(R2):166-R172.
- Klein M.E., Parvez M.M., Shin J.G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci.* 2017 Jun 12; pii: S0022-3549(17)30320-9.
- Zhang G., Nebert D.W. Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacol Ther.* 2017 Jul; 175:75–90.
- Polonikov A. V. Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i ikh kompleksnoye vliyaniye na predraspolozhennost' k mul'tifaktorial'nym zabolevaniyam [Polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzymes and their complex effect on predisposition to multifactorial diseases]. *Avtoref. diss. na soiskaniye uchonoy stepeni d.m.n.* [Abstract. diss. for the degree of doctor of medical sciences]. М., 2006. 34 p (In Russ.)
- Nebert D.W., Carvan M.J. Ecogenetics: from biology to health. *Toxicol. Indust. Hlth.* 1997; 13: 163–192.
- Choi R., Jeong B.H., Koh W.J., Lee S.Y. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. *Ann Lab Med.* 2017 Mar; 37(2):97–107.
- Ramachandran G., Swaminathan S. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5:89-98
- Matsumoto T., Ohno M., Azuma J. Future of pharmacogenetics based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics.* 2014 Apr; 15(5):601–607.
- Bragina Ye.YU., Tiys Ye.S., Freydin M.B., Koneva L.A., Ivanisenko V.A., Puzyrev V.P. Obshchiye geneticheskiye faktory razvitiya bronkhial'noy astmy i tuberkuloza [Common genetic factors for the development of bronchial asthma and tuberculosis]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]*. 2015; (2): 29-30 (In Russ.)
- Makarova S. I. Rol' polimorfizma genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov v predraspolozhennosti k atopicheskim zabolevaniyam i hepatotoksichnosti protivotuberkuloznoy terapii [Role of xenobiotic biotransformation enzyme gene polymorphism in predisposition to atopie diseases and hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy]. *Avtoref. diss. na soiskaniye uchonoy stepeni d.med.n.* [Abstract. diss. for the degree of doctor of medical sciences]. Ufa. 2011, 36p. (In Russ.)
- Fleis J. Statisticheskiye metody dlya izucheniya tablits doley i proporsiy [Statistical methods for the study of tables of shares and proportions]. Moscow: Finance and Statistics. 1989. 319 p. (In Russ.)

References

- Global Tuberculosis Report 2018. WHO/HTM/TB/2018. Geneva: World Health Organization, 2018
- Raviglione M.C., Korobitsyn A.A. Likvidatsiya tuberkuleza – novaya strategiya VOZ v eru tseley ustoychivogo razvitiya, vklad Rossiys-