



Полиморфизм гена *NAT2* и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Н. В. МАЛЬЦЕВА, И. Б. ВИКТОРОВА, О. М. КАЗАНЦЕВА, А. Л. ХАНИН

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнительное изучение частот вариантов полиморфных локусов гена *NAT2* при развитии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Обследованы 70 госпитализированных больных с коинфекцией (ТБ/ВИЧ-и/) в возрасте от 24 до 58 лет. У 54 (77,1%) больных имел место впервые выявленный туберкулез, у остальных 16 – случаи повторного лечения. МЛУ-ТБ был установлен у 47 больных: первичная МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) – у 33 пациентов, приобретенная – у 14 пациентов. ЛЧ-ТБ диагностирован у 23 больных. Генотипирование пациентов по полиморфным локусам rs1208, rs1799930 и rs1799929 гена N-ацетилтрансферазы-2 (*NAT2*) проводили методом аллель-специфической ПЦР.

Результаты. Выявлена высокая вероятность носительства дикого генотипа *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} и аллеля *NAT2*^{Arg197(G590G)} при МЛУ-ТБ ($n = 70$, OR = 3,63, $p = 0,02$ и OR = 2,24, $p = 0,05$ соответственно) и низкая – при ЛЧ-ТБ ($n = 70$, OR = 0,28, $p = 0,02$ и OR = 0,45, $p = 0,05$ соответственно). Среди пациентов с приобретенной МЛУ МБТ ($n = 14$) носители дикого генотипа *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} преобладали ($n = 11$; 79%), из них 10 – с хроническим течением заболевания и 1 – с рецидивом. Среди больных с ЛЧ-ТБ ($n = 23$) носительство дикого генотипа *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} обнаружено у 35% больных ($n = 8$), из них у 7 впервые выявленных больных и 1 пациента с хроническим течением туберкулеза.

Носительство сочетания трех исследованных диких генотипов *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)} чаще регистрировали при вторичной МЛУ МБТ. При вторичной МЛУ МБТ риск носительства диких генотипов гена *NAT2* в сравнении с первичной МЛУ МБТ оказался высоким как среди всех случаев установленной МЛУ МБТ ($n = 43$, OR = 6,67 [1,28-34,86], $p = 0,0277$), так и во всей выборке больных ($n = 65$, OR = 11,91 [2,32-61,11], $p = 0,0039$).

Заключение. Результаты генотипирования у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ-и с вторичной МЛУ МБТ ассоциированы с носительством сочетания диких генотипов гена *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)}.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ-инфекция/туберкулез, ген, полиморфный локус, *NAT2*^{Lys268Arg A803G} rs1208, *NAT2*^{Arg197Gln G590A} rs1799930 и *NAT2*^{Leu161Leu C481T} rs1799929

Для цитирования: Мальцева Н. В., Викторова И. Б., Казанцева О. М., Ханин А. Л. Полиморфизм гена *NAT2* и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 52-59. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-52-59>

NAT2 Gene Polymorphism and Development of Multiple Drug Resistant Tuberculosis in Patients with HIV Infection

N. V. MALTSEVA, I. B. VIKTOROVA, O. M. KAZANTSEVA, A. L. KHANIN

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to run the comparative study of frequencies of variants of polymorphic loci of *NAT2* gene in the development of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) and drug sensitive tuberculosis (DS TB) in patients with HIV infection.

Subjects and Methods. 70 patients with TB/HIV co-infection at the age from 24 to 58 years old were examined when admitted to hospital. 54 (77.1%) patients were new cases, the remaining 16 cases underwent repeated treatment. MDR TB was diagnosed in 47 patients: 33 patients had primary MDR, and 14 patients suffered from acquired MDR. Drug susceptible tuberculosis was diagnosed in 23 patients. Allele-specific PCR was used for genotyping of patients by rs1208, rs1799930, and rs1799929 polymorphic loci of N-acetyltransferase-2 (*NAT2*) gene.

Results. A high probability of carriage of wild genotype of *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} and allele *NAT2*^{Arg197(G590G)} was revealed in MDR TB ($n = 70$, OR = 3.63, $p = 0.02$ and OR = 2.24, $p = 0.05$, respectively) and it was found low in DS TB ($n = 70$, OR = 0.28, $p = 0.02$ and OR = 0.45, $p = 0.05$, respectively). Among patients with acquired MDR TB ($n = 14$), carriers of the wild genotype of *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} prevailed ($n = 11$; 79%), of them 10 were chronic cases and 1 had a relapse. Among patients with DS TB ($n = 23$), the carriage of the wild genotype of *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} was found in 35% of patients ($n = 8$), of them 7 were new cases and 1 patient suffered from chronic tuberculosis.

Carriage of a combination of three studied wild genotypes of *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)} was more often recorded in secondary MDR TB. In secondary MDR TB, the risk of carriage of wild genotypes of *NAT2* gene versus primary MDR TB turned out to be high among all cases of diagnosed MDR TB ($n = 43$, OR = 6.67 [1.28-34.86], $p = 0.0277$) and in the entire sample ($n = 65$, OR = 11.91 [2.32-61.11], $p = 0.0039$).

Conclusion. The results of genotyping in patients with TB/HIV co-infection and secondary MDR TB are associated with the carriage of a combination of wild genotypes of gene *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)}.

Key words: TB/HIV co-infection, gene, polymorphic locus, *NAT2*^{Lys268Arg A803G} rs1208, *NAT2*^{Arg197Gln G590A} rs1799930 and *NAT2*^{Leu161Leu C481T} rs1799929

For citations: Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Khanin A.L. *NAT2* gene polymorphism and development of multiple drug resistant tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 52-59. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-52-59>

Для корреспонденции:

Мальцева Нина Васильевна
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Correspondence:

Nina V. Maltseva
Email: ninamaltseva2015@mail.ru

Проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) наиболее актуальна для регионов с высокой пораженностью ВИЧ, поскольку современные научные данные свидетельствуют о положительной связи между наличием ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) и туберкулеза с МЛУ [2, 4], что дает основания рассматривать ВИЧ-инфекцию как независимый фактор риска МЛУ-ТБ [12, 19]. В г. Новокузнецке Кемеровской области (где не менее 2% населения являются ВИЧ-позитивными) доля сочетания ТБ/ВИЧ-и в структуре впервые выявленного туберкулеза превышает 50% с 2017 г., а уровень первичной МЛУ МБТ у таких пациентов составляет 51,4%.

Связь ВИЧ-инфекции с заболеванием МЛУ-ТБ остается не вполне изученной: в качестве вероятных причин такой ассоциации рассматривают высокий риск инфицирования лекарственно-устойчивыми МБТ в условиях социальной дезадаптации больных ВИЧ-инфекцией [9, 10], мальабсорбцию противотуберкулезных препаратов [16] и особенности их фармакокинетики [11, 17, 18].

Известно, что ферменты-продукты экспрессии гена N-ацетилтрансферазы 2-го типа (*NAT2*) принимают участие в метаболизме изониазида, терапевтическая эффективность и токсичность которого связаны с различной скоростью его биотрансформации, а именно ацетилирования, что определяется мутациями в гене *NAT2* [3, 13-15]. Носители нормальных аллелей (дикого типа) гена *NAT2*, кодирующих активные ферменты, являются быстрыми метаболизаторами, носители мутантных аллелей – медленными метаболизаторами со сниженным уровнем фермента и замедлением скорости метаболизма изониазида. В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что представление о скорости ацетилирования на страновом и региональном уровнях может быть полезным при разработке режимов химиотерапии туберкулеза [5].

М. М. Юнусбаева и др. (2020) продемонстрировали, что полиморфный локус гена *NAT2* (rs1799931) у человека ассоциирован с риском развития туберкулеза и оказывает существенное влияние на эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) [7]. Кроме того, показано, что статус быстрого ацетилятора по гену *NAT2* связан с повышенным риском смерти при лечении туберкулеза, особенно при сочетании ТБ/ВИЧ-и [14]. Имеются сведения, что носительство дикого гаплотипа *NAT2**4, детерминирующего фенотип быстрого метаболизатора, чаще встречается при МЛУ-ТБ [20]. Тем не менее работы по изучению генетических факторов, ассоциированных с МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, единичны.

Цель исследования: сравнительное изучение частот вариантов полиморфных локусов гена *NAT2*

при развитии МЛУ-ТБ и лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование включены 70 больных ТБ/ВИЧ-и в возрасте 24-54 лет: 43 (61%) мужчины в возрасте 27-49 лет и 27 (39%) женщин в возрасте 24-54 лет, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер» г. Новокузнецка в 2017-2019 гг.

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз коинфекции ТБ/ВИЧ-и, проведение адекватной химиотерапии туберкулеза согласно действующим на тот момент нормативным документам [1], наличие сведений о количестве CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови и согласие пациентов на участие в исследовании. Проведение антиретровирусной терапии не являлось критерием включения или исключения из исследования.

Молекулярно-генетическая экспресс-диагностика МЛУ-ТБ проводилась с использованием Хрерт МТВ/RIF выявлением в мокроте ДНК МБТ и мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину (маркер МЛУ). Фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к основным (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и резервным (канамицин, офлоксацин, этионамид, капреомицин, циклосерин и парааминосалициловая кислота) препаратам проводилось методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена [6].

У 54 (77,1%) больных ВИЧ-инфекцией имел место впервые выявленный туберкулез, у остальных 16 (22,9%) – это были случаи повторного лечения: 2,9% ($n = 2$) – рецидивы туберкулеза, 20,0% ($n = 14$) – туберкулез с хроническим течением. Медиана количества CD4-лимфоцитов во всей выборке пациентов с ТБ/ВИЧ-и составила 178,0 кл/мкл крови (диапазон 9,0-1 624,0 кл/мкл).

МЛУ-ТБ установлен у 47 (67,1%) больных ВИЧ-инфекцией: мужчин – 28 человек, женщин – 19. Первичная МЛУ МБТ имела место у 33 больных, приобретенная – у 14 (один случай рецидива и 13 случаев хронического течения туберкулеза). У 12 (25,5%) из 47 пациентов имела дополнительная устойчивость к офлоксацину (предширокая лекарственная устойчивость или пре-ШЛУ). ЛЧ-ТБ был диагностирован у 23 (32,9%) больных коинфекцией, из них у 21 – впервые выявленный туберкулез, у 1 – рецидив и у 1 – хроническое течение туберкулеза.

Для выделения образцов геномной ДНК у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной

Результаты исследования

крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-КЗ (IMPROVE, China). ДНК выделяли с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование проводили по полиморфным локусам гена N-ацетилтрансферазы-2 – rs1208 $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, rs1799930 $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ и rs1799929 $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва) методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel®, версия 14.4.6 (141106), Statistica 6.0, InStatII, SPSS. Относительный риск по конкретному признаку вычисляли как соотношение шансов (OR = odds ratio). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

В соответствии с результатами генотипирования обследованных лиц с МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ распределение частот генотипов почти всех тестируемых полиморфных локусов гена $NAT2$ не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга (табл. 1), что является показателем точности генотипирования и эффективности выбранных маркеров [8]. В когорте всех пациентов с МЛУ-ТБ ($n = 47$) обнаружена частая встречаемость дикого генотипа $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$: более половины из них ($n = 31$; 66,0%) являлись его носителями, и наблюдалось отличие от указанного равновесия по локусу $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ (табл. 1). Несоответствие частот генотипов данного локуса равновесию Харди – Вайнберга подтвердилось в подгруппе пациентов с первичной МЛУ-ТБ ($n = 33$): носительство дикого генотипа $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ выявлено у 20 человек, гетерози-

Таблица 1. Частоты генотипов/аллелей генных полиморфизмов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ и $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ или ЛЧ-ТБ

Table 1. Genotype/allele frequencies of $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$, and $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ gene polymorphisms in patients with HIV infection and MDR TB or DS TB

Генотипы/аллели	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ
	1	2
	Локус $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$	
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)}$	*25 (53,2%)	9 (39,1%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$	17 (36,2%)	12 (52,2%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$	5 (10,6%)	2 (8,7%)
$NAT2^{Lys268(A803)}$	67 (71,3%)	30 (65,2%)
$NAT2^{Arg268(A803G)}$	27 (28,7%)	16 (34,8%)
**	$\chi^2 = 0,64, p = 0,42$	$\chi^2 = 0,15, p = 0,70$
	Локус $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	
$NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	31 (66,0%) $p_2 = 0,02$ OR = 3,63 [1,27-10,37]	8 (34,8%) $p_1 = 0,02$ OR = 0,28 [0,10-0,79]
$NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	11 (23,4%) $p_2 = 0,03$ OR = 0,28 [0,10-0,81]	12 (52,2%) $p_1 = 0,03$ OR = 3,57 [1,24-10,32]
$NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	5 (10,6%)	3 (13,0%)
$NAT2^{Arg197(S90G)}$	73 (77,7%) $p_2 = 0,05$ OR = 2,24 [1,04-4,81]	28 (60,9%) $p_1 = 0,05$ OR = 0,45 [0,21-0,96]
$NAT2^{Gln197(S90A)}$	21 (22,3%) $p_2 = 0,05$ OR = 0,45 [0,21-0,96]	18 (39,1%) $p_1 = 0,05$ OR = 2,24 [1,04-4,81]
**	$\chi^2 = 4,98, p = 0,03$	$\chi^2 = 0,21, p = 0,65$
	Локус $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	19 (43,2%)	8 (36,4%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	19 (43,2%)	12 (54,5%)
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	6 (13,6%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Leu161(481C)}$	57 (64,8%)	28 (63,6%)
$NAT2^{Leu161(481T)}$	31 (35,2%)	16 (36,4%)
**	$\chi^2 = 0,13, p = 0,72$	$\chi^2 = 0,70, p = 0,40$

Примечание: здесь и в табл. 2 представлено число вариантов генотипов/аллелей в абсолютном (*) и в относительном (круглые скобки) значениях; ** – критерии соответствия равновесию Харди – Вайнберга, в квадратных скобках – доверительный интервал OR

готного $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ – у 8 человек и мутантного $NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$ – у 5 пациентов ($\chi^2 = 4,99, p = 0,025$), что может быть объяснено небольшой выборкой. Среди пациентов с приобретенной МЛУ ($n = 14$) дикий генотип $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ имели 11 человек (10 – с хроническим течением заболевания, 1 – с рецидивом), гетерозиготный – 3 пациента, мутантный не обнаружен, выявлено соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,20, p = 0,653$). В когорте пациентов с ЛЧ-ТБ обнаружено носительство дикого генотипа $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ у 8 человек, гетерозиготного $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ – у 12 человек и мутантного $NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$ – у 3 пациентов, так что распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,21, p = 0,65$). Среди 8 пациентов с ЛЧ-ТБ и диким генотипом $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ было 7 впервые выявленных и 1 пациент с хроническим течением туберкулеза.

Выявлена высокая вероятность носительства дикого генотипа $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ и аллеля $NAT2^{Arg197(G590G)}$ при МЛУ-ТБ ($OR = 3,63, p = 0,02$ и $OR = 2,24, p = 0,05$ соответственно) и низкая – при ЛЧ-ТБ ($OR = 0,28, p = 0,02$ и $OR = 0,45, p = 0,05$ соответственно).

Различий частот генотипов по локусу $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ при разных видах МЛУ МБТ (первичная и приобретенная) не выявлено ($p > 0,05$). Вероятность обнаружения гетерозиготного вари-

анта $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ в целом при МЛУ-ТБ была низкой ($OR = 0,28, p = 0,03$), в том числе статистически значимо ниже при первичной МЛУ ($OR = 0,30, p = 0,05$), т. е. гетерозиготный генотип может быть протективным вариантом, ассоциированным с ЛЧ-ТБ ($OR = 3,57, p = 0,03$).

По двум другим полиморфизмам $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ различий в частотах распределения аллелей и генотипов между когортами пациентов с МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не обнаружено.

Результаты анализа носительства сочетаний тестируемых генотипов у обследуемых пациентов представлены в табл. 2. Сочетание вариантов локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ выявлено у 45 пациентов с МЛУ-ТБ. Из них у 15 (33,3%) больных встречалось сочетание диких генотипов $NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$. Среди пациентов с ЛЧ-ТБ такое сочетание выявлено всего лишь у 1 (4,3%) из 23 больных. Таким образом, обнаружен 11-кратный риск выявления носительства данного сочетания при МЛУ-ТБ и, соответственно, очень низкая вероятность его выявления при ЛЧ-ТБ.

Сочетание вариантов локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ было найдено у 65 обследованных больных, в том числе у 43 пациентов с МЛУ-ТБ и у 22 пациентов с ЛЧ-ТБ. Из них носительство сочетания диких генотипов $NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$ выявлено у 8 пациентов с МЛУ-ТБ и не найдено среди паци-

Таблица 2. Частоты сочетаний генных полиморфизмов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ и $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ или ЛЧ-ТБ

Table 2. Frequencies of combinations of $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$, and $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ gene polymorphisms in patients with HIV infection and MDR TB or DS TB

Сочетания генотипов	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ
	1	2
Сочетания локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$		
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	*15 (33,3%) $p_2 = 0,01$ OR = 11,0 [1,35-89,67]	1 (4,3%) $p_1 = 0,01$ OR = 0,09 [0,01-0,74]
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	4 (8,9%)	6 (26,1%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	4 (8,9%)	2 (8,7%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	12 (26,7%)	5 (21,8%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	5 (11,1%)	6 (26,1%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	1 (4,3%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	3 (6,7%)	2 (8,7%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	2 (4,4%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	0
Сочетания локусов $NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$		
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	9 (20,5%)	0
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	5 (11,4%)	6 (27,3%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	5 (11,4%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	13 (29,5%)	5 (22,7%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	6 (13,6%)	6 (27,3%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	1 (4,5%)
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	6 (13,6%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	0	0
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	0

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Сочетания генотипов	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ
	1	2
Сочетания локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$		
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	17 (39,6%)	7 (32,0%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	3 (7,0%)	2 (9,0%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	1 (4,5%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	15 (34,9%)	9 (41,0%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	2 (4,6%)	1 (4,5%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	1 (2,3%)	1 (4,5%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	3 (7,0%)	1 (4,5%)
Сочетания локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$		
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	8 (18,6%) $p_2 = 0,04$ OR = 10,78 [0,59-196,09]	0 $p_1 = 0,04$ OR = 0,09 [0,01-1,69]
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	3 (7,0%)	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	4 (9,3%)	5 (22,6%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	5 (11,6%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	10 (23,4%)	3 (13,5%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	2 (4,6%)	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	5 (11,6%)	5 (22,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	3 (7,0%)	1 (4,6%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0

ентов с ЛЧ-ТБ, вероятность обнаружения такого сочетания при МЛУ-ТБ была также существенной (OR = 10,78, $p = 0,04$).

В исследуемой выборке преобладали больные ВИЧ-инфекцией с впервые установленным диагнозом туберкулеза – 77,1% ($n = 54$), доля пациентов с рецидивами и хроническим течением туберкулеза составила 22,9% ($n = 16$). При ЛЧ-ТБ ($n = 23$) впервые выявленных случаев туберкулеза было 91,3% ($n = 21$), случаев повторного

лечения – 8,7% ($n = 2$). Среди всех пациентов с МЛУ-ТБ ($n = 47$) доля заболевших туберкулезом впервые составила 70,2% ($n = 33$), доля случаев повторного лечения – 29,8% ($n = 14$). При этом 5 (35,7%) из 14 пациентов с повторным лечением МЛУ-ТБ являлись носителями сочетания диких генотипов $NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$. Такое сочетание выявлено только у 3 (9,1%) из числа больных с впервые установленным МЛУ-ТБ ($n = 33$). На основании этих данных

можно заключить, что риск выявления носительства сочетания трех исследованных диких генотипов гена *NAT2* при туберкулезе с приобретенной МЛУ МБТ в сравнении с первичной МЛУ МБТ оказался высоким как среди всех случаев установленной МЛУ ($n = 43$, OR = 6,67 [1,28-34,86], $p = 0,0277$), так и во всей выборке генотипированных по трем локусам *NAT2* больных ($n = 65$, OR = 11,91 [2,32-61,11], $p = 0,0039$).

Соответственно, при первичной МЛУ МБТ риск носительства сочетания диких генотипов оказался низким относительно носителей всех других комбинаций исследуемых генотипов как в группе пациентов с МЛУ-ТБ ($n = 43$, OR = 0,16 [0,03-0,81], $p = 0,0309$), так и во всей обследованной выборке больных ($n = 65$, OR = 0,09 [0,02-0,44], $p = 0,0042$).

Таким образом, в исследуемой нами выборке больных коинфекцией ТБ/ВИЧ-и носительство сочетания диких генотипов *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)} × *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} × *NAT2*^{Leu161Leu(C481C)} наблюдалось

только у больных с МЛУ-ТБ (в сравнении с больными с ЛЧ-ТБ), при этом более половины этих пациентов имели хроническое течение ТБ. Полученные результаты соотносятся с данными, опубликованными R. Yuliwulandari et al. [20], и позволяют предполагать, что носительство определенного сочетания диких генотипов гена *NAT2* связано с формированием неблагоприятного генетического фона, способствующего развитию МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение

Результаты генотипирования пациентов с коинфекцией ВИЧ-и/ТБ по полиморфным локусам rs1208, rs1799930 и rs1799929 гена *NAT2* показали, что случаи туберкулеза с приобретенной МЛУ МБТ ассоциированы с носительством сочетания диких генотипов *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)} × *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} × *NAT2*^{Leu161Leu(C481C)}.

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. Васильева И. А., Ворони Е. Е., Покровский В. В., Аксенова В. А., Багдасарян Т. Р., Барышникова Л. А., Валиев Р. Ш., Викторова И. Б., Загдын З. М., Зимина В. Н., Казимирова Н. Е., Карпина Н. Л., Каюкова С. И., Клевно Н. И., Конончук О. Н., Кравченко А. В., Ларионова Е. Е., Марьяндышев А. О., Михайловский А. М., Морозова Т. И., Охтяркина В. В., Пантелеев А. М., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Сеницын М. В., Скормяков С. Н., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э., Юрин О. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2016. - 42 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf.
2. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. - М., 2020. - 152 с.
3. Качанова А. А., Пименова Ю. А., Шувев Г. Н., Акмалова К. А., Созаева Ж. А., Краснова Н. М., Гришина Е. А., Сычев Д. А. Изучение влияния полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2021. - Т. 9, № 1. - С. 25-33.
4. Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. - Т. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 25-32.
5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Попов С. А., Журавлев В. Ю., Пузанов В. А., Марьяндышев А. О., Вахрушева Д. В., Кравченко М. А., Сафонова С. Г., Васильева И. А., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. - М., 2014. - 36 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf.
7. 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

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Voronin E.E., Pokrovskiy V.V., Aksenova V.A., Bagdasaryan T.R., Baryshnikova L.A., Valiev R.Sh., Viktorova I.B., Zagdyn Z.M., Zimina V.N., Kazimirova N.E., Karpina N.L., Kayukova S.I., Klevno N.I., Kononchuk O.N., Kravchenko A.V., Larionova E.E., Maryandyshv A.O., Mikhaylovskiy A.M., Morozova T.I., Okhtyarkina V.V., Pantelev A.M., Samoylova A.G., Sevastyanova E.V., Sinityn M.V., Skorniyakov S.N., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E., Yurin O.G. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2016, 42 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf.
2. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo* [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
3. Kachanova A.A., Pimenova Yu.A., Shuev G.N., Akmalova K.A., Sozaeva Zh.A., Krasnova N.M., Grishina E.A., Sychev D.A. The influence of polymorphic markers of the *NAT2* gene on the risk of adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis treated with isoniazid and rifampicin. *Bezopasnost i Risk Farmakoterapii*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 25-33. (In Russ.)
4. Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.)
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Copenhagen, Regional Office for Europe, WHO, 2019, License CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)
6. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A., Zhuravlev V.Yu., Puzanov V.A., Maryandyshv A.O., Vakhrusheva D.V., Kravchenko M.A., Safonova S.G., Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2014, 36 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf.
7. 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

- ферментов биотрансформации CYP2B6 и NAT2 // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 6. - С. 40-46.
8. Cobat A., Orlova M., Alcais A., Schurr E. Genetics of susceptibility and resistance to infection // *Methods in Microbiology*. - 2010. - № 37. - P. 67-99. Doi:10.1016/s 0580-9517(10)37004-8.
 9. Cohn J.A. HIV-1 infection in injection drug users // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 2002. - № 16. - P. 745-770. DOI: 10.1016/s0891-5520(02)00012-0.
 10. Conaty S.J., Hayward A.C., Story A., Glynn J.R., Drobinewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance // *Epidemiol. Infect.* - 2004. - Vol. 132, № 6. - P. 1099-1108. DOI: 10.1017/S0950268804002869.
 11. Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A. K., Rajasekaran S., Padmapriyadarsini C., Swaminathan S., Bhagavathy S., Venkatesan P., Sekar L., Mahilmaran A., Ravichandran N., Paramesh P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2004. - Vol. 48, № 11. - P. 4473-4475. DOI:10.1128/AAC.48.11.4473-4475.2004. PMID: 15504887; PMCID: PMC525439.
 12. Kawai V., Soto G., Gilman R. H., Bautista C. T., Caviedes L., Huaroto L., Ticona E., Ortiz J., Tovar M., Chavez V., Rodriguez R., Escombe A. R., Evans C. A. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2006. - Vol. 75, № 6. - P. 1027-1033.
 13. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A., Scheidel B., Jakob V., Rodamer M., Cascorbi I., Doroshenko O., Sörgel F., Fuhr U. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49, № 5. - P. 1733-1738. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1733-1738.2005.
 14. Miyahara R., Yanai H., Mahasirimongkol S., Toyo-Oka L., Tokunaga K. Determinants of TB related death from tuberculosis patients in the Northern Thailand // *Rus. J. Infect. Immunity*. - 2018. - Vol. 8, № 4. - P. 574. DOI:10.15789/2220-7619-2018-4-6.32.
 15. Mthiyane T., Millard J., Adamson J. et al. N-acetyltransferase 2 genotypes among zulu-speaking south africans and isoniazid and N-acetyl-isoniazid pharmacokinetics during antituberculosis treatment // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2020. - Vol. 64, № 4. - P. e02376-19. Published 2020 Mar 24. DOI:10.1128/AAC.02376-19.
 16. Patel K. B., Belmonte R., Crowe H. M. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332, № 5. - P. 336-337. DOI: 10.1056/NEJM199502023320518.
 17. Sahai J., Gallicano K., Swick L., Tailor S., Garber G., Seguin I., Oliveras L., Walker S., Rachlis A., Cameron D.W. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV-infection // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 127, № 4. - P. 289-293. DOI :10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00006.
 18. Van Oosterhout J.J., Dzinjalama F.K., Dimba A., Waterhouse D., Davies G., Zijlstra E.E., Molyneux M.E., Molyneux E.M., Ward S. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59, № 10. - P. 6175-6180. DOI:10.1128/AAC.01193-15.
 19. Wells C. D., Cegielski J. P., Nelson L. J., Laserson K. F., Holtz T. H., Finlay A., Castro K. G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm // *J. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 196, № 1. - P. 86-107. DOI: 10.1086/518665.
 20. Yuliwulandari R., Prayuni K., Razari I., Susilowati R. W., Zulhamidah Y., Soedarsono S., Sofro A. S. M., Tokunaga K. Genetic characterization of N-acetyltransferase 2 variants in acquired multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia // *Pharmacogenomics*. - 2021. - Vol. 22, № 3. - P. 157-163. DOI: 10.2217/pgs-2020-0163. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399479.
 - in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of CYP2B6 and NAT2. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 40-46. (In Russ.)
 8. Cobat A., Orlova M., Alcais A., Schurr E. Genetics of susceptibility and resistance to infection. *Methods in Microbiology*, 2010, no. 37, pp. 67-99. doi:10.1016/s 0580-9517(10)37004-8.
 9. Cohn J.A. HIV-1 infection in injection drug users. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2002, no. 16, pp. 745-770. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00012-0.
 10. Conaty S.J., Hayward A.C., Story A., Glynn J.R., Drobinewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.*, 2004, vol. 132, no. 6, pp. 1099-1108. doi: 10.1017/S0950268804002869.
 11. Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A.K., Rajasekaran S., Padmapriyadarsini C., Swaminathan S., Bhagavathy S., Venkatesan P., Sekar L., Mahilmaran A., Ravichandran N., Paramesh P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, vol. 48, no. 11, pp. 4473-4475. doi:10.1128/AAC.48.11.4473-4475.2004. PMID: 15504887, PMCID: PMC525439.
 12. Kawai V., Soto G., Gilman R.H., Bautista C.T., Caviedes L., Huaroto L., Ticona E., Ortiz J., Tovar M., Chavez V., Rodriguez R., Escombe A.R., Evans C.A. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006, vol. 75, no. 6, pp. 1027-1033.
 13. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A., Scheidel B., Jakob V., Rodamer M., Cascorbi I., Doroshenko O., Sörgel F., Fuhr U. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses?. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 5, pp. 1733-1738. doi: 10.1128/AAC.49.5.1733-1738.2005.
 14. Miyahara R., Yanai H., Mahasirimongkol S., Toyo-Oka L., Tokunaga K. Determinants of TB related death from tuberculosis patients in the Northern Thailand. *Rus. J. Infect. Immunity*, 2018, vol. 8, no. 4, pp. 574. doi:10.15789/2220-7619-2018-4-6.32.
 15. Mthiyane T., Millard J., Adamson J. et al. N-acetyltransferase 2 genotypes among zulu-speaking south africans and isoniazid and N-acetyl-isoniazid pharmacokinetics during antituberculosis treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 4, pp. e02376-19. Published 2020 Mar 24. doi:10.1128/AAC.02376-19.
 16. Patel K.B., Belmonte R., Crowe H.M. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, no. 5, pp. 336-337. doi: 10.1056/NEJM199502023320518.
 17. Sahai J., Gallicano K., Swick L., Tailor S., Garber G., Seguin I., Oliveras L., Walker S., Rachlis A., Cameron D.W. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV-infection. *Ann. Intern. Med.*, 1997, vol. 127, no. 4, pp. 289-293. doi :10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00006.
 18. Van Oosterhout J.J., Dzinjalama F.K., Dimba A., Waterhouse D., Davies G., Zijlstra E.E., Molyneux M.E., Molyneux E.M., Ward S. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 10, pp. 6175-6180. doi:10.1128/AAC.01193-15.
 19. Wells C.D., Cegielski J.P., Nelson L.J., Laserson K.F., Holtz T.H., Finlay A., Castro K.G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, no. 1, pp. 86-107. doi: 10.1086/518665.
 20. Yuliwulandari R., Prayuni K., Razari I., Susilowati R.W., Zulhamidah Y., Soedarsono S., Sofro A.S.M., Tokunaga K. Genetic characterization of N-acetyltransferase 2 variants in acquired multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. *Pharmacogenomics*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 157-163. doi: 10.2217/pgs-2020-0163. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399479.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк,
просп. Строителей, д. 5.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novokuznetsk State Institute
for Doctors' Professional Development –
Branch of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk,
Kemerovo Region, 654005.

Мальцева Нина Васильевна

доктор биологических наук,
заведующая научно-исследовательской лабораторией
молекулярной биологии.
Тел.: 8 (3843) 45-56-41.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Викторова Ирина Борисовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Казанцева Ольга Михайловна

младший научный сотрудник научно-исследовательской
лаборатории молекулярной биологии.
Тел.: 8 (3843) 45-56-41.
E-mail: Lelya.kazantseva.94@mail.ru

Ханин Аркадий Лейбович

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: prof.khanin@yandex.ru

Nina V. Maltseva

Doctor of Biological Sciences,
Head of Molecular Biology
Research Laboratory.
Phone: +7 (3843) 45-56-41.
Email: ninamaltseva2015@mail.ru

Irina B. Viktorova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.
Email: irinaviktoroff@mail.ru

Olga M. Kazantseva

Junior Researcher of Molecular Biology
Research Laboratory.
Phone: +7 (3843) 45-56-41.
Email: Lelya.kazantseva.94@mail.ru

Arkadiy L. Khanin

Candidate of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.
Email: prof.khanin@yandex.ru

Поступила 3.03.2021

Submitted as of 3.03.2021