

Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, Я. В. Рожковський, К. О. Антоненко, К. Г. Лобашова ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ CYP3A4

Одеський національний медичний університет

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА CYP3A4

А. А. Полуденко, П. Б. Антоненко, Я. В. Рожковський, Е. А. Антоненко,
Е. Г. Лобашова

Резюме

Среди факторов, которые могут влиять на течение и эффективность лечения туберкулеза (ТБ) легких, важное значение занимают генетические особенности пациентов. Известно, что фермент цитохромом (CYP) 3A4/5 принимает участие в метаболизме более 30 % ксенобиотиков. В свою очередь, активность фермента в значительной степени определяется полиморфизмом соответствующих генов CYP3A4.

Цель исследования — изучение возможной прогностической роли полиморфизма генов CYP3A4 относительно течения и эффективности противотуберкулезной терапии больных ТБ легких.

Материалы и методы. С помощью метода ПЦР было проведено определение полиморфизма двух генов — CYP3A4*1B, CYP3A4*1G, которые определяют активность фермента CYP3A4, у 105 больных с впервые диагностированным ТБ легких. Исследовали данные медицинский карт больных ТБ легких в начале и при завершении стационарной фазы лечения, учитывая форму, распространенность, темпы разрешения ТБ-процесса, частоту бактериовыделения. Анализ различий показателей, выраженных в абсолютных и процентных величинах, в исследуемых группах проводили с применением критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Было установлено, что среди 105 больных ТБ легких 84 (80,0%) пациентов в соответствии с генотипом CYP3A4 принадлежали к категории «быстрых метаболизаторов» (RM), 15 (14,3 %) и 6 (5,7 %) пациентов — к «умеренным метаболизаторам» (IM) и «медленным метаболизаторам» (SM). Согласно генотипу CYP3A4 в начале лечения у носителей генотипа SM и IM чаще, чем у RM отмечалось двухстороннее поражение легких, явления обсеменения и деструкции легочной ткани, а также бактериовыделение. Например, среди IM процесс обсеменения отмечался почти в два раза чаще, чем среди RM ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,44$). При завершении стационарной фазы лечения у SM несколько чаще сохранялись процессы ТБ-инфильтрации, в то же время процессы рассасывания ТБ-инфильтратов среди SM отмечались несколько реже (66,7 %), чем у IM и RM — 81,0 % и 80,0 % соответственно. Также среди SM чаще сохранялись явления инфильтрации легочной ткани, чем у RM (33,3% против 8,3%, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,44$). В то же время среди IM чаще сохранялись явления бактериовыделения, чем в других группах.

Вывод. Наличие генотипа «умеренных метаболизаторов» и «медленных метаболизаторов» у больных туберкулезом согласно генотипу CYP3A4 ассоциируется с более неблагоприятным поражением легких у больных, как в начале, так и в конце стационарной фазы противотуберкулезной терапии. Определение генотипа CYP3A4 у больных туберкулезом позволяет выделить группы риска с неблагоприятным течением туберкулезного процесса.

Ключевые слова: туберкулез легких, полиморфизм генов CYP3A4, лечение, эффективность, прогноз.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(1):62–66.

Антоненко Петро Борисович
Одеський національний медичний університет
Кафедра фармакології та фармакогнозії
Доктор мед. наук, професор
2, Валіховський пров., м. Одеса, 65082
Тел.: +38097-5875636; +38066-9804871
petrosantonenko@gmail.com

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON CYP3A4 GENOTYPE

H. A. Poludenko, P. B. Antonenko, Y. V. Rozhkovskiy, K. A. Antonenko, K.
G. Lobashova

Abstract

Among the factors that can influence the course and effectiveness of the treatment of pulmonary tuberculosis (TB) the genetic characteristics of patients play an important role. It is established that cytochrome (CYP) 3A4/5 is involved in metabolism of more than 30 % of xenobiotics. Consequently, the activity of this enzyme is greatly influenced by responsible genes, such as CYP3A4.

The aim of the study was the investigation of prognostic value of CYP3A4 polymorphism on the course and effectiveness of anti-tuberculosis therapy in patients with pulmonary TB.

Materials and methods. Using PCR method, a detection of polymorphism of CYP3A4*1B, CYP3A4*1G genes, which determine the activity of CYP3A4 enzyme, was performed in 105 patients with newly diagnosed pulmonary TB. We have reviewed medical records at the beginning and at the end of inpatient treatment and considered the form, extent, regression rate of TB-lesions, and the rate of smear-positive cases. A statistical analysis of study data, expressed in absolute or relative values, was done using Pearson's chi-squared test.

Results: It was established that out of 105 enrolled TB-patients 84 individuals (80,0%) carried the genotype of "rapid metabolizers" (RA), the rest — 15 (14,3%) and 6 (5,7%) individuals were "intermediate metabolizers" (IM) and "slow metabolizers" (SM) correspondently. According to CYP3A4 genotype in patients with SM and IM the bi-lateral lesions as well as the processes of pulmonary destruction and dissemination, as well as smear-positiveness occurred more frequently than in RM. For example, in IM group the dissemination was observed almost two times more frequently than in RM ($P < 0,05$; $\chi^2 = 4,44$). At the end of the in-patient treatment in SM remaining TB-infiltrates observed more often, while the resolution of consolidation registered more rarely (66,7%) than in IM and RM (81,0% and 80,0%, correspondently). Also, in SM the TB infiltrates remained more often than in RM (33,3% versus 8,3%, $P < 0,05$; $\chi^2 = 4,44$). At the same time in IM the smear-positive status remained more often than in other groups.

Conclusion. Genotypes of "intermediate metabolizers" and "slow metabolizers" according to CYP3A4 genes were associated with unfavorable pulmonary disease both at initiation and at the end of in-patient phase of the TB treatment. Identification of CYP3A4 genotype in pulmonary TB patients allows allocation of the groups of high risk of unfavorable TB course.

Key words: pulmonary tuberculosis, CYP3A4 gene polymorphism, treatment, effectiveness, prognosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(1):62–66.

Petro Antonenko
Odessa national medical university
Department of pharmacology and pharmacognosia
Doctor of medicine, professor
2, Valikhovsky pasage., Odessa, 65082
Тел.: +38097-5875636; +38066-9804871
petrosantonenko@gmail.com

Вступ

Незважаючи на певні досягнення в попередженні та лікуванні хворих на туберкульоз, Україна все ще належить до країн зі значним поширенням мультирезистентних штамів збудника туберкульозу (ТБ) [1, 2]. Залишається гострою проблема перерваного лікування, яке становить 9,4 % серед хворих на чутливий та 14,7–21,8 % — на хіміорезистентний ТБ [2]. Частими причинами переривань лікування є збільшення кількості побічних реакцій наприкінці основного курсу хіміотерапії [3]. Серед заходів, що можуть поліпшити ефективність лікування та попередити розвиток побічних реакцій внаслідок протитуберкульозної терапії, важливе місце посідає персоналізація лікування, тобто корекція фармакотерапії в залежності від генетичних особливостей хворих [4]. Відомо, що у хворих на туберкульоз, які згідно генотипу *CYP2E1* є «швидкими метаболізаторами», або згідно генотипу *CYP2C9* є «повільними метаболізаторами», мають більший ризик виникнення ураження печінки, ніж носії інших генотипів [5, 6]. Відомо, що фермент цитохром (CYP) 3A4/5 приймає участь у метаболізмі понад 30 % ксенобіотиків. В свою чергу активність ферменту у значній мірі визначається поліморфізмом відповідних генів *CYP3A4* [7]. Попередніми дослідженнями було встановлено, що наявність поліморфної алелі гену *CYP3A4*1G* під час протитуберкульозної терапії супроводжується погіршенням функціонального стану печінки [8]; водночас наявність поліморфної алелі гену *CYP3A4*1B* — навпаки, характеризується деяким поліпшенням функціонального стану печінки [9, 10]. Водночас мало дослідженим залишається комплексний вплив поліморфізму обох локусів — *CYP3A4*1G* та *CYP3A4*1B*, що визначають активність ферменту *CYP3A4*, на перебіг та ефективність протитуберкульозної терапії.

Метою дослідження було вивчення можливого прогностичного значення поліморфізму генів *CYP3A4* щодо перебігу та ефективності протитуберкульозної терапії хворих на ТБ легень.

Матеріали та методи

Був проведений аналіз даних медичних карт 105 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012–2014 рр. Всі хворі на туберкульоз отримували стандартну терапію, згідно наказу МОЗ України № 384 від 9.06.2006. Дослідження були проведені відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої Медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей. Досліджували виписки з медичних карток хворих на туберкульоз легень, враховуючи форму, поширеність туберкульозного ураження легень, наявність бактеріовиділення на початку та наприкінці стаціонарного лікування. На першому тижні лікування у хворих визначали генотип *CYP3A4*1G*, 20230G>A [11] і генотип *CYP3A4*1B* [12] за допомогою методу ПЛР і наступним застосуванням рестриктаз — метод вивчення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (Restriction Fragment Length Polymorphism — RFLP). Обрахунок статистичних даних проводили із залученням Statistica 10.0 software (Dell Software, Austin, TX, USA). Аналіз відмінностей частотних показників, виражених в абсолютних та відсоткових величинах, в досліджуваних групах проводили із застосуванням критерію χ^2 Пірсона.

Результати та їх обговорення

На початку дослідження хворі були віднесені до «швидких», «помірних» або «повільних метаболізаторів». До «швидких метаболізаторів» (*“rapid metabolizers”, RM*) були віднесені особи-гомозиготи з диким типом щодо обох досліджених генів *CYP3A4*1B* (**AA*) і *CYP3A4*1G* (**1/*1*); до «помірних метаболізаторів» (*“intermediate metabolizers”, IM*) — особи, які мали одну мутовану алель в одному з двох досліджених генів (**AG+*1/*1* та **AA+*1/*1G*); до «повільних метаболізаторів» (*“slow metabolizers”, SM*) — особи, які загалом мали дві мутовані алелі в досліджених генах (**AA+*1G/*1G* та **AG+*1/*1G*). Було встановлено, що серед 105 хворих на туберкульоз 84 (80,0%) індивіди належали до «швидких метаболізаторів», 15 (14,3 %) і 6 (5,7 %) осіб — до «помірних» і «повільних метаболізаторів».

На початку стаціонарного лікування ураження обох легень спостерігали у 39,3 % носіїв генотипу «швидких метаболізаторів», у 1/5 «помірних метаболізаторів» і 2/3

Таблиця

Клініко-рентгенологічні показники на початку та наприкінці стаціонарного лікування в залежності від генотипу *CYP3A4*

Показники		На початку лікування (абс., %)			Наприкінці стаціонарного лікування (абс., %)		
		<i>RM</i> n = 84	<i>IM</i> n = 15	<i>SM</i> n = 6	<i>RM</i> n = 84	<i>IM</i> n = 15	<i>SM</i> n = 6
Поширення	Обидві легені	33 (39,3)	3 (20,0)	4 (66,7)	31 (36,9)	4 (26,7)	4 (66,7)
	Ураження однієї або частини легені	51 (60,7)	12 (80,0)	2 (33,3)	53 (63,1)	11 (73,3)	2 (33,3)
Стадія ураження	Інфільтрація	47 (56,0)	5 (33,3)	1 (16,7)	7 (8,3)	0	2 (33,3)
	Розпад	15 (17,8)	2 (13,3)	-	9 (10,7)	3 (20,0)	0
	Обсіменіння	22 (26,2)	8 (53,4)	5 (83,3)	0	0	0
	Розсмоктування	0	0	0	68 (81,0)	12 (80,0)	4 (66,7)

Примітка: P_1 — у порівнянні з групою *IM*; P_2 — у порівнянні з групою *RM*; P_3 — у порівнянні з початковим рівнем.

«повільних метаболізаторів». Отже, серед носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» ураження обох легень було найбільш поширеним і перевищувало аналогічний показник «помірних метаболізаторів» в 3,3 рази ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,2$) (табл.). Водночас серед хворих з генотипом «швидких» та «помірних метаболізаторів» переважали випадки з ураженням однієї легені або частини легені – 60,7 % і 80,0 %, відповідно. На початку лікування в усіх трьох групах переважали хворі з інфільтраційною формою туберкульозного ураження — у 84,6 % носіїв генотипу «помірних метаболізаторів», у 66,7 % і 64,3 % — носіїв генотипу «повільних» і «швидких метаболізаторів» (рис. 1). За характером туберкульозного процесу серед «швидких метаболізаторів» переважали хворі зі стадією інфільтрації (56,0 %), водночас серед «помірних метаболізаторів» і «повільних метаболізаторів» переважали хворі з явищами обсіменіння легень — у 53,4 % і 83,3 % відповідно (табл.).

Загалом, серед «помірних метаболізаторів» процес обсіменіння відзначався майже вдвічі частіше, ніж у «швидких метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,44$). Також певні відмінності спостерігалися між групами за ознакою наявності деструкції в легеневій тканині — якщо серед «швидких метаболізаторів» переважали хворі з відсутністю процесу деструкції в легенях (56,0 %), то серед «помірних» і «повільних метаболізаторів» навпаки, переважали хворі з наявністю процесу деструкції – 60,0 % і 66,7, % відповідно.

Аналогічна закономірність спостерігалась між групами і за бактеріовиділенням згідно бактеріоскопії, що спостерігалось у 52,4 % «швидких метаболізаторів», у 60,0 % «помірних метаболізаторів» і у 66,7 % «повільних метаболізаторів» (рис. 2). За даними культурального методу бактеріовиділення найчастіше спостерігалось серед «помірних метаболізаторів» (86,7 %) і дещо рідше серед «повільних метаболізаторів» (66,7 %) і «швидких метаболізаторів» (65,5 %).

В результаті стаціонарного протитуберкульозного лікування спостерігалась тенденція до незначного зменшення частки «швидких метаболізаторів» з двостороннім ураженням легень (на 2,4 %, $p > 0,05$) і водночас недостовірно зростав відсоток «помірних метаболізаторів» з двостороннім ураженням (на 6,7 % хворих, $p > 0,05$); серед «повільних метаболізаторів» змін не відбулось (табл.).

Наприкінці стаціонарного лікування також практично не відбулось змін форми туберкульозного ураження легень серед носіїв різних генотипів *CYP3A4* (рис. 1). В усіх трьох групах на момент завершення лікування переважали хворі з процесами розсмоктування туберкульозних осередків – у 81,0 % «швидких метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 114,24$ відносно початкового стану); у 80,0 % «помірних метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 20,00$); і у 66,7 % «повільних метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,00$). Під час стаціонарної фази лікування практично в усіх групах кількість хворих з явищами деструкції зменшилась вдвічі порівняно з початковим рівнем (серед «помірних метаболізаторів» — навіть в 2,5 рази). Наприкінці стаціонарного лікування процесу, так само як і на початку лікування, явища деструкції дещо частіше зустрічались серед «повільних метаболізаторів», ніж в інших групах; серед «повільних метаболізаторів» частіше зберігались явища інфільтрації легеневої тканини, ніж серед «швидких метаболізаторів» (33,3 % проти 8,3 %, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,44$). За даними бактеріоскопії, під час стаціонарної фази лікування припинення бактеріовиділення відбулось у 100 % «повільних метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,00$ відносно початкового показника); у 95,5 % «швидких метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 52,81$); у 88,9 % «помірних метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 9,60$). За даними культурального методу на момент завершення стаціонарного лікування припинення бактеріовиділення спостерігалось у 75,0 % «повільних метаболізаторів», у 45,5 % «швидких метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 14,88$ відносно початкового показника) і лише у 7,7 % «помірних метаболізаторів». Отже, серед «помірних метаболізаторів» при завершенні інтенсивної фази лікування спостерігався найбільший відсоток хворих, які залишились бактеріовиділятелями — 80 % проти 35,7 % серед «швидких метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 10,22$) і 16,7 % серед «повільних метаболізаторів» ($p < 0,05$; $\chi^2 = 7,29$). Також серед «помірних метаболізаторів» за даними культурального методу найгірше відбулась конверсія бактеріовиділення, як порівняно з «швидкими метаболізаторами» (7,7 % проти 45,5 %, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,35$), так і порівняно з «повільними метаболізаторами» (7,7 % проти 75,0 %, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,70$).

Отже, згідно генотипу *CYP3A4* на початку лікування у носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» частіше спостерігались двостороннє ураження легень, явища

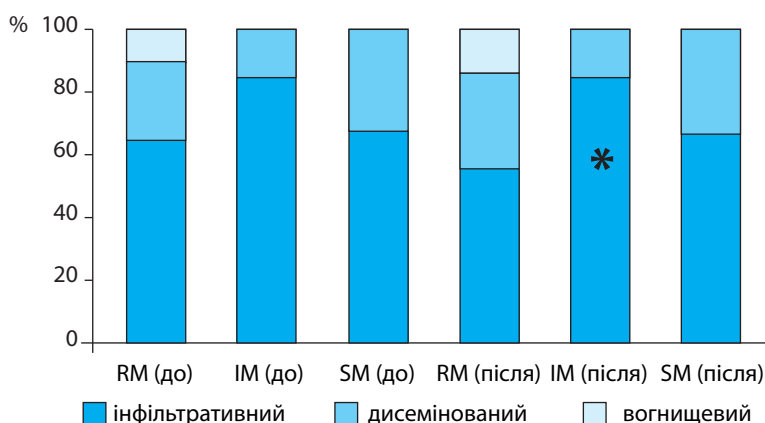


Рис. 1. Характер ураження легень з урахуванням генотипу *CYP3A4* на початку (до) і наприкінці (після) стаціонарного лікування.

Примітка: * — $p < 0,05$ (відносно хворих з генотипом RM).

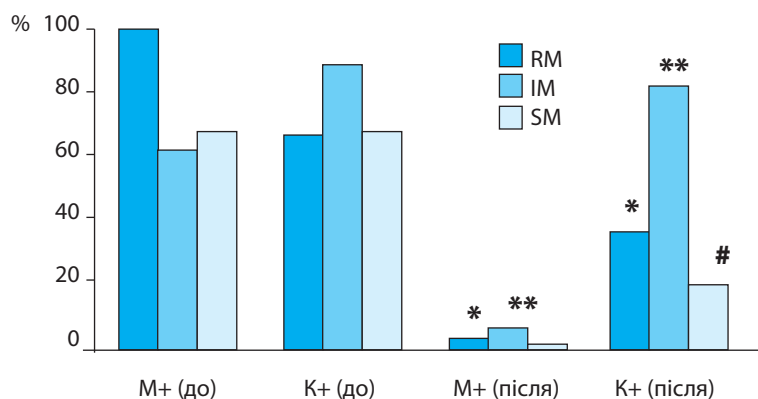


Рис. 2. Кількість хворих, які виділяли збудника туберкульозу згідно бактеріоскопії (M+) або культурального методу (K+) залежно від генотипу CYP3A4 на початку (до) або наприкінці (після) стаціонарного лікування.

Примітка: * — $p < 0,05$ відносно відповідної групи на початку лікування; ** — $p < 0,05$ відносно RM; # — $p < 0,05$ відносно IM.

обмінення і деструкції легеневої тканини, а також бактеріовиділення за даними бактеріоскопії; найменше ці патологічні процеси спостерігались у носіїв генотипу «швидких метаболізаторів». Водночас серед носіїв генотипу «помірних метаболізаторів» дещо частіше спостерігались інфільтраційна форма ураження легень і бактеріовиділення за даними культурального методу. Таким чином, наявність мутованих алелів CYP3A4 було пов'язано з більш несприятливою формою ураження легень у хворих на туберкульоз. Відомо, що система CYP-450 впливає на виникнення апоптозу шляхом посилення процесів перекисного окислення ліпідів та активності транскрипційного фактору NF- κ B, який в свою чергу регулює експресію понад 400 генів, в тому числі фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-10 тощо [13].

Наприкінці стаціонарної фази лікування у «повільних метаболізаторів» дещо частіше зберігались процеси туберкульозної інфільтрації і рідше спостерігались явища розсмоктування інфільтратів в легенях, ніж в інших групах. Водночас серед «помірних метаболізаторів» дещо частіше зберігались явища бактеріовиділення як за даними бактеріоскопії, так і за даними культураль-

ного методу ($p < 0,05$). Таким чином, наявність мутованих алелів генів CYP3A4 асоціювалось з гіршими наслідками стаціонарної фази лікування. Ймовірно це пов'язано не тільки з можливим впливом CYP3A4 на процеси апоптозу, але з участю система CYP-450 в біотрансформації протитуберкульозних препаратів – раніше було показано, що за наявності мутованої алелі CYP3A4*1B концентрація рифампіцину в крові мала тенденцію до зниження [10]. Слід додати, що наявність мутованих алелів CYP3A4 також асоціювалась з більшим ризиком розвитку гепатотоксичності під час інтенсивної фази протитуберкульозної терапії [14].

Висновки

1. Наявність генотипу «помірних метаболізаторів» і «повільних метаболізаторів» у хворих на туберкульоз згідно генотипу CYP3A4 асоціюється з більш несприятливим ураженням легень у хворих як на початку, так і наприкінці стаціонарної фази протитуберкульозної терапії.

2. Визначення генотипу CYP3A4 у хворих на туберкульоз дозволяє виділити групи ризику з несприятливим перебігом туберкульозного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

- Global tuberculosis report 2021. World Health Organization. 2021;43p.
- Мельник ВМ, Новожилова Ю, Матусевич ВГ. Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал. 2020;1:5–9. Режим доступу: DOI: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-5-9
- Гранкіна НВ, Литвиненко НА. 8-місячна інтенсивна фаза хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз: наскільки це необхідно? Український пульмонологічний журнал. 2016;2:29–31. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-2/29.pdf>
- Тодоріко ЛД, Антоненко ПБ, Кужко ММ, Сем'янів ІО, та ін. Вплив делеційного поліморфізму генів GSTM1 та NAT2 на ефективність лікування хворих на туберкульоз і вибір шляху введення протитуберкульозних препаратів. Infusion & chemotherapy. 2019;1:9–16. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/19/pdf19-1/9.pdf>
- Antonenko PB, Kresyun VI. Polymorphism of the biotransformation gene cytochrome P-450 2C9 in patients with tuberculosis. Molecular genetics, microbiology and virology. 2014;29(3):110–114. Available at: <https://doi.org/10.3103/S0891416814030033>
- Антоненко ПБ. Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.28. Одеса. 2015; 38 с. Режим доступу: https://scholar.google.com.ua/scholar?cluster=10314890334467525259&hl=uk&as_sdt=2005
- Guttman Yelena, Nudel Adi, Kerem Zohar. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. Front. Genet. 2019;10:2241–6. Available at: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00224>
- Antonenko P, Poludenko H, Antonenko K, et al. CYP3A4*1G polymorphism as a predictor of hepatotoxicity during anti-TB treatment. The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. 2021;25(10):97. Available at: https://conf2021.theunion.org/pdfs/UNION2021_Abstracts_High.pdf

REFERENCES

- Global tuberculosis report 2021. World Health Organization. 2021;43p.
- Melnyk VM, Novozhylova IA, Matusyevych VG. Prynchyny neefektyvnoho likuvannya khvorykh na tuberculoz legen (Causes of treatment failure in patients with pulmonary tuberculosis). Ukr. pulmonol. zhurn. 2020;1:5–9. Available at: DOI: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-5-9
- Grankina NV, Lytyvenko NA. 8-misyachna intensyivna faza khimioterapiyi pry likuvanni khvorykh na multyresyentnyy tuberculoz: naskilky tse neobkhdno? (8-Months chemotherapy intensive phase in treatment of MDR-TB patients: is it really necessary?) Ukr. pulmonol. zhurn. 2016;2:29–31. Available at: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-2/29.pdf>
- Todoriko LD, Antonenko PB, Kuzhko MM, Semianiv IO, et al. Vplyv deletsyynogo polimorfizmu geniv GSTM1 ta NAT2 na efektyvnist likuvannyak hvorykh na tuberculoz i vybir shlyakhu vvedennya protytuberkuloznykh preparativ. (Influence of GSTM1 and NAT2 deletion polymorphism on efficiency of TB treatment and selection of way of administration of anti-TB preparations. Infusion & chemotherapy. 2019;1:9–16. Available at: DOI: 10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16
- Antonenko PB, Kresyun VI. Polymorphism of the biotransformation gene cytochrome P-450 2C9 in patients with tuberculosis. Molecular genetics, microbiology and virology. 2014;29(3):110–114. Available at: <https://doi.org/10.3103/S0891416814030033>
- Antonenko PB. Vplyv polimorfizmu protsesiv biotransformatsiyi likiv na efektyvnist protytuberkuloznoyi khimioterapiyi u lyudyny : avtoref. dys. ... d-ra med. nauk : 14.01.28. (An influence of polymorphism of drugs' biotransformation on effectiveness of antituberculosis chemotherapy in human: the abstract of the dissertation of the doctor of medical sciences: 14.01.28). Odesa. 2015; 38 p. Available at: https://scholar.google.com.ua/scholar?cluster=10314890334467525259&hl=uk&as_sdt=2005
- Guttman Yelena, Nudel Adi, Kerem Zohar. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. Front. Genet. 2019;10:2241–6. Available at: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00224>

9. Antonenko P, Poludenko H, Kresyun V, Antonenko K. Association between tuberculosis treatment and CYP3A4*1B polymorphism of the patients. Program book 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 1-6 July 2018, Kyoto, Japan. 2018;PO4-10-32. Available at: DOI: 10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO4-10-32
10. Полуденко ГО, Антоненко ПБ. Значення поліморфізму CYP3A4 *1B для метаболізму рифампіцину. *Journal of Health Sciences*. 2017;7(8):1082–1090. Режим доступу: DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1000957>
11. Yuan Gao, Li-rong Zhang, Qiang Fu. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:877–882. Available at: doi: 10.1007/s00228-008-0502-x.
12. Loic Le Marchand, Timothy Donlon, Laurence N. Kolonel, Brian E. Henderson, et al. Estrogen Metabolism–Related Genes and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *Estrogen Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1998–2003. Available at: DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0076
13. Feng WX, Liu F, Gu Y, et al. Functional polymorphisms in CYP2C19 & CYP3A5 genes associated with decreased susceptibility for paediatric tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2012;135(5):642–649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401694/>
14. Полуденко ГО. Визначення генотипу CYP3A4 як імовірного маркера гепатотоксичності протитуберкульозної терапії. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021;15(4):266–273. Режим доступу: <https://doi.org/10.33250/15.04.266>
8. Antonenko P, Poludenko H, Antonenko K, et al. CYP3A4*1G polymorphism as a predictor of hepatotoxicity during anti-TB treatment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;25(10):97. Available at: https://conf2021.theunion.org/pdfs/UNION2021_Abstracts_High.pdf
9. Antonenko P, Poludenko H, Kresyun V, Antonenko K. Association between tuberculosis treatment and CYP3A4*1B polymorphism of the patients. Program book 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 1-6 July 2018, Kyoto, Japan. 2018;PO4-10-32. Available at: DOI: 10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO4-10-32
10. Poludenko HO, Antonenko PB. An impact of CYP3A4 *1B polymorphism on rifampicin metabolism. *Journal of Health Sciences*. 2017;7(8):1082–1090. Available at: DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1000957>
11. Yuan Gao, Li-rong Zhang, Qiang Fu. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:877–882. Available at: doi: 10.1007/s00228-008-0502-x.
12. Loic Le Marchand, Timothy Donlon, Laurence N. Kolonel, Brian E. Henderson, et al. Estrogen Metabolism–Related Genes and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *Estrogen Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1998–2003. Available at: DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0076
13. Feng WX, Liu F, Gu Y, et al. Functional polymorphisms in CYP2C19 & CYP3A5 genes associated with decreased susceptibility for paediatric tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2012;135(5):642–649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401694/>
14. Полуденко ГО. Визначення генотипу CYP3A4 як імовірного маркера гепатотоксичності протитуберкульозної терапії (Determination of CYP3A4 genotype as a probable marker of hepatotoxicity of anti-TB therapy). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021;15(4):266–273.