



Viktorija Ulanova (Igunnova)

**Prettuberkulozes terapijas
farmakoģenētiskie aspekti
Latvijas populācijā**

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes
Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija
Apakšnozare – klīniskā farmācija

Rīga, 2025



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Viktorija Ulanova (Igumnova)

ORCID 0000-0002-5028-2718

Prettuberkulozes terapijas
farmakoģenētiskie aspekti
Latvijas populācijā

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija

Apakšnozare – klīniskā farmācija

Rīga, 2025

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra Molekulārās mikrobioloģijas grupā un Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas ķīmijas katedrā.

Promocijas darba vadītājas:

Dr. biol. profesore **Renāte Ranka**,
Rīga Stradiņa universitāte, Latvija
Vadošā pētniece, Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Dr. pharm. profesore **Dace Bandere**,
Rīga Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. vadošā pētniece **Linda Gailīte**,
Rīga Stradiņa universitāte, Latvija

Ph. D. profesore **Una Riekstiņa**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. pulmonoloģijas specialitāte, ārste-lektore **Elmira Gurbanova**,
Plaušu klīnika, Tartu Universitātes klīnika, Igaunija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Medicīnas bāzes zinātņu, tai skaitā farmācijas, promocijas padomes atklātā sēdē 2025. gada 7. aprīlī plkst. 13.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>.



Šis pētījums tika veikts Fundamentālo un lietišķo pētījumu programmas projekta “Tuberkulozes ārstēšana: personalizētās terapijas perspektīvas izpēte” (Nr. lzp-2020/1-0050) ietvaros, ko finansē Latvijas Zinātnes padome.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. pharm. docente **Inga Urtāne**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	5
Ievads.....	7
Darba mērķis.....	10
Darba uzdevumi.....	10
Darba hipotēzes.....	11
Darba novitāte.....	11
Diskusija.....	13
NAT enzīmu saimes raksturojums.....	13
<i>NAT2</i> acetilatora statusa ģenētiskā daudzveidība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā un salīdzinošās populācijās.....	14
<i>NAT2</i> genotipu izplatība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā.....	16
<i>NAT2</i> alēļu daudzveidība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā un salīdzinošās populācijās.....	17
GST enzīmu saimes raksturojums.....	18
<i>GSTM1</i> gēna kodētā enzīma ģenētiskās īpašības.....	18
<i>GSTM1</i> genotipu izplatība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā un salīdzinošās populācijās.....	19
Citohroma P450 enzīmu saimes raksturojums.....	20
<i>CYP2E1</i> gēna kodēto enzīmu ģenētiskās īpašības.....	21
Integrēta farmakoģenētikas, farmakokinētikas un pacientu faktoru novērtēšanas darba plūsma pret zālēm jutīgās tuberkulozes aprūpē.....	23
Izoniazīda farmakokinētikas dati.....	24
Ģenētisko un pacientu faktoru saistība ar izoniazīda farmakokinētiskajiem parametriem.....	25
Ģenētisko un ar pacientu saistīto faktoru, kā arī izoniazīda farmakokinētisko parametru saistība ar tuberkulozes ārstēšanas iznākumu un laiku līdz krēpu kultūras konversijai.....	27
Ģenētisko un ar pacientu saistīto faktoru un izoniazīda farmakokinētisko parametru saistība ar zāļu izraisītu hepatotoksicitāti.....	30
Aminoglikozīdu īpašības.....	33
Aminoglikozīdu nevēlamas blakusparādības.....	33

Ar ototoksicitāti saistīto mtDNS <i>MT-RNR1</i> gēna variantu daudzveidība baltu valodās runājošajā etnisko latviešu populācijā un salīdzināmās populācijās	35
mtDNS haplogrupu ietekme uz aminoglikozīdu izraisītu ototoksicitāti	38
Secinājumi	41
Priekšlikumi	43
Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu.....	44
Literatūras un avotu saraksts	47
Pateicības.....	62

Darbā izmantotie saīsinājumi

AcHz	acetilhidrazīns
AcINH	acetilizoniazīds
ADR	nevēlama blakusparādība (angl. <i>adverse drug reaction</i>)
AG	aminoglikozīdi
AIHL	aminoglikozīdu izraisīts dzirdes zudums (angl. <i>aminoglycoside-induced hearing loss</i>)
ALAT	alanīna aminotransferāze
ASAT	aspartāta aminotransferāze
AUC	laukums zem līknes (angl. <i>area under the curve</i>)
AUC _{0–6h}	laukums zem līknes 0–6 stundās (angl. <i>area under the curve 0–6 hours</i>)
bp	bāzu pāris
C _{max}	maksimālā koncentrācija (angl. <i>maximal concentration</i>)
CYP	citohroms P450 (angl. <i>cytochrome P450</i>)
CYP2E1	citohroma P450 2. saimes E apakšsaimes 1. loceklis (angl. <i>cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1</i>)
DIH	zāļu izraisīta hepatotoksicitāte (angl. <i>drug-induced hepatotoxicity</i>)
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
DS-TB	pret zālēm jutīga tuberkuloze (angl. <i>drug-susceptible tuberculosis</i>)
GST	glutaciona S-transferāze
GSTM1	glutaciona S-transferāzes M1 klase
GSTT1	glutaciona S-transferāzes T1 klase
hgs	haplogrupas
Hz	hidrazīns
IA	vidējais acetilators (angl. <i>intermediate acetylator</i>)
INA	izonikotīnskābe (angl. <i>isonicotinic acid</i>)
INH	izoniazīds (angl. <i>isoniazid</i>)

ĶMI	ķermeņa masas indekss
MDR-TB	multirezistentā tuberkuloze (angl. <i>multidrug-resistant tuberculosis</i>)
MIC	minimālās inhibējošās koncentrācijas (angl. <i>minimal inhibitory concentrations</i>)
MR	zāļu metabolīta un zāļu vielas koncentrāciju attiecība (angl. <i>metabolic ratio</i>)
mRNS	matrices ribonukleīnskābe
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
mtDNS	mitohondriālā dezoksiribonukleīnskābe
NAT2	N-acetiltransferāze 2
NGS	nākamās paaudzes sekvencēšana (angl. <i>next-generation sequencing</i>)
PGx	farmakoģenētika (angl. <i>pharmacogenetics</i>)
PK	farmakokinētika (angl. <i>pharmacokinetic</i>)
RA	ātrais acetilators (angl. <i>rapid acetylator</i>)
RIF	rifampicīns
ROS	reaktīvie skābekļa savienojumi (angl. <i>reactive oxygen species</i>)
rRNS	ribosomālā ribonukleīnskābe
SA	lēnais acetilators (angl. <i>slow acetylator</i>)
TB	tuberkuloze
TDM	terapeitiskā zāļu uzraudzība (angl. <i>therapeutic drug monitoring</i>)
tRNS	transporta ribonukleīnskābe
tSCC	laiks līdz krēpu kultūras konversijai (angl. <i>time to sputum culture conversion</i>)
UTR	netranslētais reģions (angl. <i>untranslated region</i>)

Ievads

Personalizētā medicīna paredz ārstēšanas pielāgošanu ikviena pacienta individuālajām īpatnībām, piemēram, ģenētikai, videi, antropometriskajiem datiem, kā arī dzīvesveidam, un tās galvenie komponenti ir farmakoģenētika (PGx) un terapeitiskā zāļu uzraudzība (TDM).

PGx pēta, kā pacienta ģenētiskās variācijas ietekmē zāļu darbību un efektivitāti. Tā kā pētījumi liecina, ka 91–99 % cilvēku konstatēts vismaz viens klīniski nozīmīgs PGx variants, šī joma paver plašas iespējas optimizēt ārstēšanu, samazināt nevēlamu blakusparādību (ADR) risku un samazināt novēršamās veselības aprūpes izmaksas, izmantojot personalizētas klīniskas intervences (van Driest et al., 2014; van der Wouden et al., 2017; Tafazoli et al., 2021; Kabbani et al., 2023).

Tajā pašā laikā TDM ietver reāllaika paraugu ņemšanu, mērot zāļu koncentrāciju bioloģiskajos paraugos konkrētos laika punktos, lai nodrošinātu efektīvu un drošu dozēšanu (Fang et al., 2024; Thu et al., 2024). TDM parasti tiek izmantots zālēm ar šauru terapeitisko indeksu, izteiktām ADR, paplašinātām dozēšanas shēmām un nozīmīgām individuālām atšķirībām ārstēšanas atbildes reakcijā (Tuzimski and Petruczynic et al., 2020; Fang et al., 2024). Turklāt efektīvai TDM jāņem vērā pacientam specifiski faktori, tostarp vecums, ķermeņa uzbūve, vielmaiņas stāvoklis, aknu un nieru darbība, kā arī vienlaicīga medikamentu lietošana (Lea-Henry et al., 2018; Fang et al., 2024). Precīzas un progresīvas analītiskās metodes ir ļoti svarīgas uzticamai TDM īstenošanai.

Tādējādi PGx un TDM sniedz klīniski nozīmīgu informāciju par identificētajām saiknēm starp ģenētiskajām variācijām gēnos, kas kodē zāļu metabolisma enzīmus, zāļu pārnēsējus vai zāļu mērķus un individuālo mainīgumu zāļu iedarbībā (Hlaváč et al., 2020).

Tuberkuloze (TB) ir infekcijas slimība, kas bija galvenais nāves cēlonis, ko izraisīja viens infekcijas ierosinātājs visā pasaulē, līdz 2019. gadā parādījās

koronavīrusu pandēmija, ko izraisīja smaga akūta respiratorā sindroma koronavīruss 2 (WHO, 2023). Ievērojamākā šīs pandēmijas ietekme bija reģistrēto diagnosticēto TB gadījumu skaita samazināšanās no 7,1 miljona 2019. gadā līdz 5,8 miljoniem 2020. gadā, savukārt 2022. gadā tas atkal pieauga līdz 7,5 miljoniem (WHO, 2023). Latvijā TB saslimstības rādītājs (uz 100 000 iedzīvotāju) samazinājās no 24 gadījumiem 2019. gadā līdz 16 gadījumiem 2021. gadā (ECDC un WHO, 2022). Tomēr 2022. gadā tika novērots pieaugums līdz 19 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju, kas atspoguļo pandēmijas radītos traucējumus TB diagnostikas, ārstēšanas un profilakses pakalpojumos (ECDC un WHO, 2022; WHO, 2023). Lai gan kopējā saslimstība ar TB samazinās, gan pret zālēm jutīgā tuberkuloze (DS-TB), gan multirezistentā tuberkuloze (MDR-TB) joprojām ir aktuāls veselības apdraudējums visā pasaulē (WHO, 2023).

Augsts ārstēšanas efektivitātes līmenis DS-TB celmu ārstēšanā – līdz pat 85 % – tika sasniegts, izmantojot divu mēnešu ārstēšanu ar izoniazīdu (INH), rifampicīnu (RIF), etambutolu un pirazinamīdu, pēc tam turpinot lietot INH un RIF vēl četrus mēnešus. Šī ārstēšanas shēma ir plaši atzīta kā izmaksu ziņā efektīva un pieejama (WHO, 2022b). Pašlaik ieteiktās ārstēšanas shēmas centrālais elements ir prozāle – izoniazīds (INH), ķīmiski raksturots kā izonikotīnskābes hidrazīds. Tomēr ir pieņemts, ka varianti gēnos, kas kodē specifiskus INH metabolizējošus enzīmus, tostarp N-acetiltransferāzi 2 (*NAT2*), citohroma P450 2. saimes E apakšsaimes 1. locekli (*CYP2E1*) un glutaciona S-transferāzes M1 klasi (*GSTMI*), var būt saistīti ar farmakokinētiskām (PK) un farmakodinamiskām izmaiņām INH metabolismā un toksisko vielu uzkrāšanos. Tas vēlāk var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti un novest pie zāļu izraisītas hepatotoksicitātes (DIH) attīstības (Ellard un Gammon, 1976; Yang et al., 2019; Ignatius un Dooley, 2023). Konkrēti, dominējošais INH metabolisma ceļš cilvēkiem ir acetilēšana ar *NAT2* izoformām, ko kodē polimorfiskas *NAT2*

alēles, līdz tā galvenajam metabolītam, acetilizoniazīdam (AcINH), kam nav antimikobakteriālas aktivitātes (Becker et al., 2007; Klein et al., 2016; Namdar un Peloquin, 2023). Citi izoniazīda metabolīti, piemēram, hidrazīns (Hz), izonikotīnskābe (INA), acetilhidrazīns (AcHz) un diacetilhidrazīns, rodas amidāzes izraisītas hidrolīzes, glicīna konjugācijas, hidrazona veidošanās un turpmākas acetilēšanas rezultātā (Becker et al., 2007).

Turklāt MDR-TB ārstēšana ar otrās rindas antibakteriālajiem līdzekļiem bieži izraisa daudzas ADR, un ārstēšanas periods ir ilgāks – 18–20 mēneši lielākajai daļai pacientu, kuri tiek ārstēti pēc garākām terapijas shēmām (WHO, 2022c). Vienlaikus pastāv lielāka iespējamība ārstēšanas neveiksmei un nāvei: 2019. gadā MDR-TB ārstēšanas efektivitātes rādītājs pacientiem, kuri tika ārstēti ar otrās rindas medikamentu shēmām, bija tikai 63 % (WHO, 2023). Pēc nesen ieviestajām īsākajām, uz bedakvilīna balstītajām pilnībā perorālajām shēmām aminoglikozīdi (AG), piemēram, amikacīns un streptomīns, tagad ir klasificēti kā C grupas līdzekļi, kas ietver gan TB specifiskus, gan jaunam lietojumam pielāgotus medikamentus. Šīs zāles tagad tiek uzskatītas par zemākas prioritātes prettuberkulozes līdzekļiem (WHO, 2022c). Turklāt kanamicīna un polipeptīda kapreomicīna lietošana vairs nav ieteicama (WHO, 2022c). Neraugoties uz samazināto otrās rindas injicējamo zāļu lietošanu pēdējos gados, tās joprojām ir svarīgas MDR-TB ārstēšanā un var tikt iekļautas ilgākās terapijas shēmās. Pacientiem, kuri saņem amikacīnu vai streptomīnu pagarinātā terapijas režīmā, lielākajā daļā gadījumu ir ieteicams 6–7 mēnešu intensīvais ārstēšanas posms (WHO, 2022c). Pacientu individuālā uzņēmība pret aminoglikozīdu izraisītu dzirdes zudumu (AIHL), kas ir viena no biežāk sastopamajām ADR, ir saistīta ar vairākiem AG ototoksicitāti izraisošiem mitochondriālās deoksiribonukleīnskābes (mtDNS) *MT-RNR1* gēna variantiem, kas tiek pārmantoti no mātes (Freimane et al., 2023).

Pēdējo gadu laikā PGx pētījumi kļūst arvien nozīmīgāki TB ārstēšanā. Lai gan PGx var efektīvi izmantot kā neatkarīgu instrumentu, to iespējams apvienot ar TDM, lai pilnveidotu individualizētas ārstēšanas stratēģijas. Šāda pieeja atbilst TB populācijas daudzveidībai un demonstrē personalizētās medicīnas pielāgošanas iespējas, uzlabojot terapeitisko efektivitāti, vienlaikus samazinot ADR risku (Hobbie et al., 2008a; Ignatius un Dooley, 2023; Hong et al., 2020; WHO, 2022a). Līdz ar to jaunu precīzās medicīnas vadītu biomarkieru izpēte ir būtiska TB ārstēšanas efektivitātes un drošuma uzraudzībai, lai vēl vairāk samazinātu iegūto rezistences iespējamību terapijas neefektivitātes vai neievērošanas dēļ, kā arī mazinātu ar ilgstošu TB ārstēšanu saistītās izmaksas (Alsultan un Peloquin, 2014; Reid et al., 2019; Perumal et al., 2020; Sturkenboom et al., 2021).

Darba mērķis

Izpētīt prettuberkulozes terapijas PGx aspektus Latvijas populācijā, ņemot vērā PK faktoros gan atsevišķi, gan kombinācijā, īpašu uzmanību pievēršot INH un AG.

Darba uzdevumi

Lai sasniegtu promocijas darba mērķi, ir izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Noteikt *NAT2* un *GSTM1* genotipu biežumu pacientiem ar DS-TB Latvijā.
2. Izstrādāt uz nākamās paaudzes sekvencēšanu un bioinformātiku balstītu protokolu *CYP2E1* gēna pilna garuma analīzei.
3. Izpētīt galveno INH metabolizējošo enzīmu (*NAT2*, *CYP2E1* un *GSTM1*) ģenētiskās determinantes un to saistību ar INH un tā divu metabolītu (*AcINH*, *INA*) PK parametriem pacientiem ar DS-TB Latvijā.

4. Izpētīt galveno INH metabolizējošo enzīmu (NAT2, CYP2E1 un GSTM1) ģenētiskās determinantes un INH un tā divu metabolītu (AcINH, INA) PK parametrus kā potenciālos prognozētājus atbildes reakcijai uz ārstēšanu un ārstēšanas iznākumam pacientiem ar DS- TB Latvijā.
5. Izpētīt galveno INH metabolizējošo enzīmu (NAT2, CYP2E1 un GSTM1) ģenētiskās determinantes un INH un tā divu metabolītu (AcINH, INA) PK parametrus kā potenciālos prognozētājus DIH attīstībai pacientiem ar DS-TB Latvijā.
6. Izpētīt ar AIHL saistīto *MT-RNR1* gēna variantu biežumu baltu valodās runājošajā etnisko latviešu populācijā un novērtēt šo variantu izplatību populācijai raksturīgajās mitohondriālajās haplogrupās.

Darba hipotēzes

1. Latvijas populācijā trīs galveno INH metabolizējošo enzīmu (NAT2, CYP2E1 un GSTM1) gēnu varianti un seši INH un tā divu metabolītu (AcINH, INA) PK parametri ir nozīmīgi DS-TB ārstēšanas atbildes reakcijai, iznākumam un DIH attīstībai.
2. *MT-RNR1* gēna variantu un mitohondriālo haplogrupu, kas iepriekš tika saistītas ar AIHL, izplatība baltu valodās runājošajā etnisko latviešu populācijā ir līdzīga citu Eiropas izcelsmes populāciju izplatībai pasaulē.

Darba novitāte

Šis darbs ir īpaši nozīmīgs, jo tas nosaka un novērtē trīs galveno INH metabolizējošo enzīmu (NAT2, CYP2E1 un GSTM1) PK biomarķierus un veic TDM testus, lai risinātu INH efektivitātes un toksicitātes starpindividuālās atšķirības, ņemot vērā to ģenētisko pamatu. Šī pieceja ir īpaši aktuāla pacientiem ar DS-TB. Ir svarīgi atzīmēt, ka mūsu pētījumā tika ņemti vērā seši galvenie INH

un tā divu galveno metabolītu (AcINH, INA) PK parametri, lai nodrošinātu precīzāku klīnisko un ģenētisko datu novērtējumu. Papildus iegūtie *MT-RNR1* gēna genotipēšanas rezultāti baltu valodās runājošiem etniskajiem latviešiem sniedz nozīmīgu pamatu, ko potenciāli var ekstrapolēt uz pacientiem ar MDR- TB, tādējādi izceļot šīs pieejas lietderību. Kopumā šis darbs paplašina mūsu izpratni par precīzijas medicīnas koncepcijas lietojumu prettuberkulozes terapijas kontekstā. Tas veicina turpmāku šīs pētniecības jomas attīstību un tās izmantošanu klīniskajā praksē.

Diskusija

INH PK īpašības var ietekmēt dažādi ārējie faktori, piemēram, pacienta ģenētiskais profils, vecums, dzimums, specifiska diēta, blakusslimības un vienlaikus lietotās zāles (Requena-Méndez et al., 2014). Specifiski *NAT2* gēna varianti saimniekorganismā, īpaši strauja metabolisma gadījumā, var veicināt papildu variantu attīstību, kas izraisa augsta līmeņa rezistenci pret *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) un slimības progresēšanu līdz multirezistencei (Nagel et al., 2017). Tāpēc PGx un TDM sinerģija varētu sniegt precīzāku informāciju par izmantoto antibakteriālo līdzekļu biopieejamību, tādējādi optimizējot zāļu lietošanas režīmu. Vairāki pētījumi liecina, ka optimizēta dozēšana var uzlabot zāļu iedarbību, samazināt iegūtas rezistences pret zālēm risku, kā arī ārstēšanas izmaksas, kas saistītas ar ilgstošu TB terapiju, un DIH attīstības iespējamību (Ramachandran un Swaminathan, 2012; Pasipanodya et al., 2013; Alsultan un Peloquin, 2014; Reid et al., 2019; Perumal et al., 2020; Sturkenboom et al., 2021).

NAT enzīmu saimes raksturojums

N-acetiltransferāzes (NAT) pieder II fāzes reakcijas enzīmiem, kas iesaistīti zāļu metabolismā, un tās ir sastopamas lielākajā daļā eikariotu sugu, kā arī prokariotos (Wu et al., 2007). Citosoliskie NAT enzīmi katalizē acetilgrupu pārnesei no endogēnā acetil-CoA uz ksenobiotikām, izmantojot aktīvās vietas cisteīna atlikumu N-terminālajā reģionā. Kā substrātu tie izmanto aromātiskos amīnus, arilhidroksilamīnus un hidrazīna atvasinājumus, kā arī katalizē to N- hidroksilēto metabolītu O-acetilēšanu, tādējādi tiem ir būtiska loma zāļu biotransformācijā un izdalīšanā (Wu et al., 2007; Sim et al., 2008). Diviem NAT fermentiem, kas sastopami cilvēkiem, NAT1 un NAT2, ir atšķirīgas, bet savstarpēji pārklājošas substrātu specifikas (Klaassen, 2008).

NAT2 acetilatora statusa ģenētiskā daudzveidība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā un salīdzinošās populācijās

Svarīgi atzīmēt, ka agrīnajos ģenētiskajos pētījumos *NAT2* varianti tika dēvēti par alēlēm, bet tagad ir skaidrs, ka *NAT2* haplotipi ir specifiskas vairāku alēļu kombinācijas viena gēna ietvaros (Gutiérrez-Virgen et al., 2023). Promocijas darbā tiek lietots termins “alēles”, lai gan tehniski tie ir haplotipi, pamatojoties uz šī termina lietojumu datubāzēs un literatūrā. Šāda pieeja ir plaši pieņemta un praktiska, jo īpaši PGx kontekstā, jo termins šajā gadījumā attiecas uz pārmantojamu vienību, kas var ietvert vairākus gēnu variantus un var ietekmēt farmakoloģisko reakciju. Gan pirmajā, gan trešajā pētījumā sekvencēšanas datu analīze tika veikta, par atskaites punktu izmantojot cilvēka arilamīna N-acetiltransferāzes gēna sekvenci (X14672.1). Tomēr 2024. gada martā *NAT2* nomenklatūrā tika veiktas būtiskas izmaiņas, kas sakrita ar pāreju uz jaunām alēļu definīcijām datubāzē *PharmVar* (NG_012246.1), un šīs izmaiņas tika atjauninātas arī datubāzē *PharmGKB*. Līdzšinējā *NAT2*4* atsaucis alēle, kas tradicionāli izmantota ģenētikas pētījumos, tagad ir klasificēta kā gēna variants un *PharmVar* ir norādīta kā *NAT2*4.001*. Neraugoties uz šīm izmaiņām, tā joprojām ir piemērota salīdzinājumiem, kas saistīti ar polimorfu *NAT2* proteīnu enzīmu vai strukturālajām īpašībām.

INH metabolisma starpindividuālā mainība izriet no *NAT2* gēna lielās ģenētiskās daudzveidības. Iepriekš ir ziņots par vairāk nekā 65 variantiem *NAT2* gēna 870 bāzu pāru (bp) garajā kodēšanas reģionā (Hein un Doll, 2012). *NAT2* katalītiskā aktivitāte ir atkarīga no “ātro” alēļu (*NAT2*4.001* (ātrais *NAT2*4*), *NAT2*4.002* (ātrais *NAT2*11A*), *NAT2*1* (ātrais *NAT2*12A*) un *NAT2*4.003* (ātrais *NAT2*13*)) un “lēno” alēļu (*NAT2*5*, *NAT2*6* un *NAT2*7*) kombinācijām. Šīs alēles raksturo lēno acetilatoru (SA), vidējā ātruma acetilatoru (IA) vai ātro acetilatoru (RA) statusu (Gross et al., 1999; Hein un Doll, 2012; Gutiérrez-Virgen et al., 2023). *NAT2* acetilatora statuss ievērojami atšķiras

ģeogrāfiski un ir viens no svarīgākajiem kovariantiem, kas var izskaidrot INH PK mainīgumu un tā ietekmi uz efektivitāti un toksicitāti (Thomas et al., 2022; Ignatius un Dooley, 2023). *Upton* et al. (2001) pētījums atklāja starpetniskās atšķirības *NAT2* alēļu izplatībā un biežumā, uzsverot, ka personu ar SA un RA statusu īpatsvars dažādās etniskajās grupās ievērojami atšķiras. Šajā pētījumā pirmo reizi tika aplūkots *NAT2* acetilatoru statusa sadalījums pacientiem ar DS- TB Latvijā. Visi indivīdi bija eiropiešu izcelsmes, tomēr tika novērota ievērojama etniskā nevienādība. Proti, 49 pacienti bija latvieši, 30 – krievi, bet 6 bija citas etniskās piederības (1 baltkrievs, 2 ukraiņi, 2 poļi un 1 lietuvietis), kas atspoguļo valsts daudznacionālo iedzīvotāju sastāvu.

No 85 pacientiem ar TB, kuriem tika analizēts *NAT2* acetilatora statuss, 44 (51,8 %) bija SA statusa nēsātāji, 37 (43,5 %) bija IA statusa nēsātāji un tikai četri (4,7 %) tika klasificēti kā RA statusa nēsātāji.

Iegūtie rezultāti par SA fenotipu bija līdzīgi tiem, kas konstatēti Eiropas (kaukāziešu) un afroamerikāņu (40–60 %) izcelsmes indivīdiem. SA statuss visbiežāk novērots ziemeļu afrikāņu (90 %) un skandināvu (75–80 %) populācijās, bet visretāk – Kanādas eskimosu un japāņu vidū (5 %). Ķīnas populācijā SA statusa nēsātāju īpatsvars ir aptuveni 20 %, savukārt afrikāņu, tostarp ēģiptiešu, populācijās tas pārsniedz 50 % (Hein et al., 2000; Sabbagh et al., 2011; Wang et al., 2016; Gutiérrez-Virgen et al., 2023). Šajā pētījumā SA statusa nēsātāju īpatsvars starp latviešiem un krieviem būtiski neatšķīrās (attiecīgi 55,1 pret 46,7).

Turklāt trešā pētījuma rezultāti par *NAT2* acetilatora statusa dažādību atklāja, ka visiem pacientiem bija eiropiešu izcelsme. Veicot genotipēšanas analīzi, *NAT2* SA statuss tika konstatēts 68 % (23/34) pacientu, savukārt *NAT2* IA statuss – 32 % (11/34) pacientu.

NAT2 genotipu izplatība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā

Iespējamais *NAT2* genotips tika noteikts, pamatojoties uz iegūtajiem genotipēšanas datiem, kas atbilst parastajai 7 gēnu variantu profilēšanas metodei, jo variantu klātbūtne vai trūkums ir saistīts ar proteīna aktivitāti (Sim et al., 2014). *NAT2* gēna analīzē heterozigotajiem paraugiem amplificētais DNS fragments tika klonēts vektorā, ievērojot standarta procedūras. Plazmīdas ar apstiprinātiem *NAT2* gēna insertiem tika attīrītas no baktēriju kultūrām, un šie inserti tika sekvencēti. Dažādu *NAT2* genotipu klātbūtne pacientiem ar DS-TB Latvijā tika pētīta gan pirmajā, gan trešajā šī darba pētījumā.

Pirmajā pētījumā tika novēroti 18 *NAT2* genotipi, kas liecina par lielu ģenētisko mainību pētāmajā grupā. Personas, kas klasificētas kā SA statusa nēsātājas, piederēja šādiem visbiežāk sastopamajiem genotipiem: *NAT2*5/*5*, *NAT2*5/*6* un *NAT2*6/*6*, kas tika novēroti attiecīgi 15,3 %, 15,3 % un 17,6 % pacientu. IA statusa nēsātāji piederēja biežāk sastopamajiem genotipiem: *NAT2*4.001/*5*, *NAT2*4.001/*6*, kas novēroti attiecīgi 10,6 % un 17,6 % pacientu. Nevienam no pētījuma grupas pacientiem nebija identificēts RA statuss. Trešajā pētījumā tika novēroti 9 *NAT2* genotipi. SA statuss tika identificēts šādos genotipos: *NAT2*5/*5*, *NAT2*5/*6*, *NAT2*6/*6*, *NAT2*5/*7* un *NAT2*7/*7*, kas novēroti attiecīgi 0,324 %, 0,176 %, 0,118 % un 0,029 % pacientu. IA statusa pacientiem tika konstatēti šādi genotipi: *NAT2*4.001/*5*, *NAT2*4.001/*6*, *NAT2*4.001/*7* un *NAT2*1/*5*, kas novēroti attiecīgi 0,147 %, 0,118 % un abiem 0,029 % pacientu. Lai gan šo divu pētījumu rezultāti atšķiras, jāņem vērā salīdzinoši nelielais pacientu skaits trešajā pētījumā (kopā 34). *Heina* (2009) pētījumā *NAT2* allozīmu ekspresija heteroloģiskā veidā sniedza netiešus pierādījumus par *NAT2* variantu alēļu atšķirīgu ietekmi, tādējādi atklājot neviendabīgumu SA statusa ietvaros. Turklāt nesenie atklājumi norāda, ka personām ar *NAT2*6/6* genotipu ir “ļoti lēna” acetilatora statuss un

homozigotiem nesējiem ir lielāks DIH attīstības risks (Huang et al., 2002; Leiro-Fernandez et al., 2011; Ruiz et al., 2012). Tomēr nelielā pacientu skaita dēļ mūsu pētījumos statistiski nozīmīgas ar *NAT2*6/6* genotipu saistītas atšķirības netika novērotas.

***NAT2* alēļu daudzveidība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā un salīdzinošās populācijās**

Pirmais *NAT2* alēļu izplatības pētījums atklāja septiņu *NAT2* alēļu klātbūtni pacientiem ar DS-TB Latvijā: trīs SA statusa alēles (*5, *6, *7) un četras RA statusa alēles (*4.001, *4.002, *1, *4.003). Visbiežāk sastopamā alēle pētījuma kohortā bija *NAT2*6* (novērotais biežums 0,388), kam sekoja SA *NAT2*5* un RA *NAT2*4.001* alēles (biežumi attiecīgi 0,306 un 0,194). Šie rezultāti saskan ar iepriekš veiktajiem pētījumiem Eiropas izcelsmes populācijās (Sabbagh et al., 2011). Tiis et al. (2020) veiktajā pētījumā vidējais *NAT2*6* biežums Eiropas populācijā bija aptuveni 30 %, savukārt *NAT2*5* alēle dominēja 50 % cilvēku. Mūsu pētījumā *NAT2*6* alēle bija nedaudz biežāk sastopama gan latviešu, gan krievu pacientiem. Gra et al. (2010) pētījumā tika konstatēts, ka *NAT2*5* alēle ir visizplatītākā etnisko krievu vidū (biežums 0,416), savukārt alēļu *NAT2*4.001* un *NAT2*6* biežumi šajā grupā bija attiecīgi 0,253 un 0,288. Viens no iespējamiem šo neatbilstību iemesliem varētu būt salīdzinoši neliels atlases apjoms (kopā 85 dalībnieki). Turklāt mūsu grupā novērotie *NAT2*5* un *NAT2*6* alēļu biežumi statistiski nozīmīgi neatšķiras. Svarīgi atzīmēt, ka jaukta etniskā piederība pētījuma kohortā, kas tika atlasīta, pamatojoties uz specifiskas infekcijas slimības kritērijiem, varētu sarežģīt zinātnisko izvērtējumu. Tāpēc būtu svarīgi noteikt *NAT2* alēļu biežumu vēsturiskajās baltu valodās runājošajās etnisko latviešu grupās. Trešajā *NAT2* alēļu izplatības pētījumā tika identificētas piecas *NAT2* alēles: trīs SA statusa alēles (*5, *6, *7), kas atspoguļo pirmā

pētījuma rezultātus, un divas RA statusa alēles (*4.001 un *1). Abu pētījumu rezultāti būtiski neatšķirās.

GST enzīmu saimes raksturojums

Glutaciona *S-transferāzes* (GST) enzīmu iesaiste zāļu metabolismā, kā arī to loma šūnu signālceļos un apoptozē tiek intensīvi pētīta (Townsend un Tew, 2003). GST ir eikariotu un prokariotu II fāzes detoksikācijas enzīmi, kas pieder lielai multigēnu izoenzīmu saimei un ir plaši izteikti lielākajā daļā dzīvo organismu (Townsend un Tew, 2003; Cummins et al., 2011). Tiek uzskatīts, ka GST neitralizē reaktīvās molekulas, saistot glutationu ar enzīma hidrofilo G-saistvietu un aktivizējot glutaciona tiolgrupu. Šis process veicina ksenobiotiskā substrāta konjugāciju ar blakus esošo hidrofobo H-vietu enzīmā, padarot šūnai bīstamo savienojumu ūdenī šķīstošāku un neļaujot tam saistīties ar šūnu olbaltumvielām vai nukleīnskābēm (Eaton un Bammler, 1999).

***GSTM1* gēna kodētā enzīma ģenētiskās īpašības**

Pearson et al. (1993) veiktajā pētījumā cilvēka citosoliskās mu-klases GST ir iedalīti piecās apakšgrupās, pamatojoties uz substrātu atšķirībām, un sakārtotas šādā gēnu kodēšanas secībā: 5'-*GSTM4-GSTM2-GSTM1-GSTM5-GSTM3*-3'. *GSTM1* gēnu raksturo augsta mainība, kas saistīta ar četriem dažādiem alēļu variantiem (*GSTM1* nulle/nulle, *GSTM1* plus/plus, *GSTM1* plus/nulle un *GSTM1-duplex*) (Board, 1981; Wu et al., 2012). *Xu* et al. (1998) pētījumā tika ierosināts, ka interesējošais *GSTM1* nulles genotips ir attīstījies rekombinācijas rezultātā starp diviem reģioniem ar augstu sekvenču homoloģiju, kas ietver šī gēna lokusu. Šīs rekombinācijas rezultātā rodas 20 kb garas dezoksiribonukleīnskābes (DNS) fragmenta delēcija, kas kavē *GSTM1* transkripciju un translāciju. Šī delēcija, kas bieži novērojama HeLa šūnās, var būt nevienlīdzīgas krustošanās rezultāts ar *GSTM2* gēnu to augstās sekvenču homoloģijas dēļ. *GSTM2* pārmērīga ekspresija bieži kompensē *GSTM1* trūkumu

(Bhattacharjee et al., 2013). Ievērojami, ka *GSTMI* nulles genotipa un vides mijiedarbība, kā uzsvērts nesen veiktajā *Nakanishi et al. (2022)* pētījumā, palielina dažādu medicīnisko stāvokļu risku, tostarp onkoloģijas, neiropsihiatrijas, gastroenteroloģijas, plaušu/respiratoro, ginekoloģijas/dzemdniecības, infekcijas slimību, kā arī sirds un asinsvadu notikumu. DS-TB kontekstā pētījumos ir analizēta arī cita GST klase – enzīms glutaciona S-transferāze teta-1 (*GSTT1*), ko kodē *GSTT1* gēns. Tomēr vairākos pētījumos secināts, ka *GSTT1* delēcijas genotips un *GSTMI/GSTT1* dubultās delēcijas genotips nav būtiski saistīti ar DIH (Li et al., 2013; Yang et al., 2019; Chanhom et al., 2020). Šī iemesla dēļ turpmāka *GSTT1* genotipu izpēte mūsu pētījumos netika veikta.

***GSTMI* genotipu izplatība pacientiem ar pret zālēm jutīgo tuberkulozi Latvijā un salīdzinošās populācijās**

Nakanishi et al. (2022) atklāja, ka *GSTMI* gēnam plaši izplatīts nulles genotips vai homozigotiska gēna delēcija, kas konstatēta vidēji 50 % Austrumāzijas un Eiropas etnisko grupu iedzīvotāju. Tomēr tā izplatība ievērojami atšķiras starp dažādām populācijām un valstīm, ietekmējot personalizētās medicīnas mērķu sasniegšanu klīniskajā praksē. *GSTMI* nulles genotipa izplatība pacientiem ar DS-TB Latvijā tika pētīta gan pirmajā, gan trešajā šī darba pētījumā. Pirmajā pētījumā homozigotā nulles mutācija *GSTMI* tika konstatēta 48,2 % (41/85) pacientu ar DS-TB. Šī izplatība ietilpst Eiropas senču populācijās novērotā biežuma diapazonā (0,474–0,529), kā atklājis *Kurose et al. (2012)*. Etniskās piederības apakšgrupu analīze liecināja, ka *GSTMI* nulles genotipa biežums būtiski neatšķiras starp latviešu un krievu izcelsmes pacientiem pētījuma kohortā: attiecīgi 53,1 % (26/49) un 46,7 % (14/30) ($p = 0,647$). Šie rezultāti saskan ar iepriekšējiem pētījumiem etnisko krievu populācijā (Gra et al., 2010). Trešajā pētījumā *GSTMI* nulles genotips tika konstatēts 58,8 % (20/34) pacientu, savukārt *GSTMI* plus genotips – 41,2 %

(14/34) pacientu. Visi šajā kohortā iekļautie pacienti bija eiropiešu izcelsmes, un, neraugoties uz nelielo dalībnieku skaitu, šie atklājumi bija līdzīgi pirmajā pētījumā iegūtajiem rezultātiem. Papildus tam *Kreile et al. (2016)* pētījumā tika atklāts, ka *GSTMI* nulles variants bija sastopams 55,8 % bērnu akūtās limfoblastiskās leikēmijas gadījumā un 47,9 % kontrolgrupas Latvijas populācijā, kas abos gadījumos ietilpst Eiropas izcelsmes populācijās novērotajā biežuma diapazonā. Šie secinājumi ir saskaņā ar pirmā un trešā pētījuma datiem.

Citohroma P450 enzīmu saimes raksturojums

Citohromi P450 (CYP) ir plaša hemoproteīnu saime, kas sastopama visās dzīvības valstībās un lielākoties darbojas kā monooksigenāzes (Danielson, 2002). Cilvēka organismā šie enzīmi, kas galvenokārt saistīti ar šūnu membrānām, lokalizējās vai nu mitohondriju iekšējā membrānā, vai hepatocītu un citu šūnu tipu mikrosomās, piedaloties oksidatīvajā, peroksidatīvajā un reduktīvajā metabolismā. Tie metabolizē endogēnus substrātus, piemēram, steroīdus, taukskābes un bilirubīnu, kā arī eksogēnos ķīmiskos savienojumus. Papildus tam CYP enzīmiem ir nozīmīga loma hormonu sintēzē un noārdīšanā, holesterīna sintēzē, D vitamīna vielmaiņā, kā arī zāļu metabolismā aknās (Nebert un Dalton, 2006; Zhao et al., 2021).

Cilvēka genoms kodē vismaz 57 CYP enzīmus, kas klasificēti 18 saimēs ar vismaz 40 % aminoskābju līdzību un 43 apakšsaimēs ar vismaz 55 % aminoskābju līdzību (Zhao et al., 2021). Īpaši nozīmīgas ir CYP1, CYP2 un CYP3 saimes, kas atbild par aptuveni 80 % oksidatīvā metabolisma un 50 % izplatītāko klīnisko zāļu eliminācijas (Zhao et al., 2021). Īpaša interese par CYP starpniecību notiekošo zāļu metabolismu rodas tādēļ, ka individuālu pacientu reakcijas uz ievadītajām zālēm var ievērojami atšķirties, ietekmējot terapeitisko efektu, drošumu, biopieejamību un zāļu rezistenci. Šie faktori savukārt nosaka ārstēšanas iznākumu (Sathyanarayanan et al., 2020). Ģenētiskā mainība un epigenētiskās izmaiņas CYP gēnos, kā arī vairāki citi faktori, piemēram, CYP

ekspresija un funkcionālā aktivitāte, uzturs, tabakas un alkohola lietošana, kā arī vienlaikus lietoto zāļu inhibējošā vai inducējošā ietekme, var izraisīt starpetnisku un individuālu terapeitiskās efektivitātes variabilitāti daudziem medikamentiem (Danielson, 2002; Liu et al., 2021; Zhao et al., 2021).

***CYP2E1* gēna kodēto enzīmu ģenētiskās īpašības**

CYP2E1 ir membrānas proteīns, kas augstā koncentrācijā izteikts aknās un veido gandrīz 7 % no visiem aknu CYP enzīmiem (Shimada et al., 1994). *CYP2E1* ekspresiju un funkcionālo aktivitāti inducē daudzi tā substrāti, tostarp INH, etanols un tabaka, kā arī dažādi ar uzturu saistīti un patofizioloģiski stāvokļi, piemēram, badošanās, aptaukošanās, nekontrolēts insulīnkarīgs diabēts un bezalkohola aknu slimība (Desai et al., 2001; Danielson, 2002; Zhao et al., 2021). Jāuzsver, ka mitohondriālais *CYP2E1*, salīdzinot ar mikrosomālo analogu, ir galvenais alkohola un zāļu izraisītās reaktīvo skābekļa savienojumu (ROS) ražošanas avots. Tas veicina oksidatīvos DNS bojājumus un toksikoloģisko iedarbību, tostarp DIH (Harjumäki et al., 2021).

Iepriekš aplūkotajos INH metabolisma ceļos tika ierosināts, ka H₂ un AcH₂ oksidāciju līdz reaktīviem metabolītiem, kuriem ir svarīga loma INH izraisītā aknu bojājumā, nodrošina mikrosomālais P450, īpaši *CYP2E1* enzīms (Preziosi, 2007; Tostmann et al., 2008; Ramappa un Aithal, 2013; Metushi et al., 2014). Turklāt P450 piedalās tiešā INH aktivācijā, kur tas saistās ar mikrosomāliem proteīniem nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfātu atkarīgā veidā, taču pašlaik nav skaidrs, kura CYP saime ir iesaistīta šajā procesā (Metushi et al., 2012; Wang et al., 2016).

CYP2E1 gēns ir ļoti mainīgs, tomēr, salīdzinot ar citiem CYP450 saimes locekļiem, ir pieejams ierobežots informācijas apjoms par šo gēnu variantu klīnisko nozīmi. Tikai daži asociācijas pētījumi, kas analizē *CYP2E1* ģenētisko mainību un tās ietekmi uz klīniski nozīmīgām sekām, ir snieguši 3. līmeņa pārlicinošus pierādījumus (klīnisko anotāciju). Šie pierādījumi atbalsta saistību

starp specifisku alēļu vai gēnu variantu funkcionālo lomu un novirzēm zāļu metabolismā vai atbildes reakcijā uz terapiju (Vuilleumier et al., 2006; Sun et al., 2008; Singla et al., 2014; Whirl-Carrillo et al., 2021).

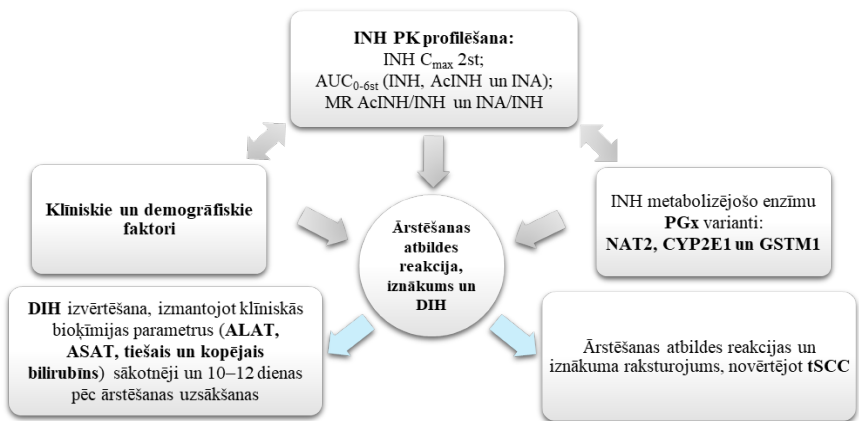
Otrajā pētījumā “Nākamās paaudzes sekvencēšana un uz bioinformātiku balstīts protokols *CYP2E1* gēna polimorfisma analīzei pilnā garumā” tika veiksmīga izstrādāta uz nākamās paaudzes sekvencēšanas (NGS) balstīta metode. Šī metode ļauj identificēt gēna variantus visā *CYP2E1* gēna garumā, aptverot visus 9 gēna eksonus ar introniem, netranslētajām (UTR), augšupvērstajām un starpgēnu reģionu sekvencēm. Metodes augstā veiktspēja ar pietiekamu datu kvalitāti un augstu ticamības pakāpi norāda uz spēju noteikt visus iespējamus interesējošos variantus. Svarīgi, ka šī pieeja nav ierobežota ar konkrētu gēna variantu analīzi vai tikai atsevišķu kodējošo reģionu sekvencēšanu. Salīdzinot ar pilna eksoma sekvencēšanu, kas koncentrējas tikai uz proteīnus kodējošajiem gēniem, pilna gēna sekvencēšana nodrošina detalizētāku analīzi, iekļaujot arī regulējošos un nekodējošos reģionus, kas ir būtiski gēna funkcijas izpratnei (Burdick et al., 2020). Lai gan pilna eksoma sekvencēšana aptver tikai konkrētu gēnu kopumu, tā bieži vien neņem vērā būtiskos regulējošos reģionus, kam var būt klīniska nozīme. Izstrādātā metode apvieno NGS datu daudzpusību un kvalitāti ar izmaksu efektivitāti un tehnisko vienkāršību, ļaujot vienlaikus analizēt vairākus *CYP2E1* gēna reģionus un sekmējot klīniski nozīmīgu gēna variantu atklāšanu.

Trešajā pētījumā lielākā daļa identificēto *CYP2E1* gēna variantu 34 pacientu vidū bija introniski, viens sinonīmais variants eksonā, trīs varianti 3'UTR reģionā, pieci starpgēnu varianti un divi augšupvērstie varianti. Paraugu kopumā tika identificēti trīs alēliskie varianti: introniskie varianti *CYP2E1*1B* (rs2070676 G>C) un *CYP2E1*6* (rs6413432 T>A) un augšupvērstais *CYP2E1*7A* (rs2070673 A>T) variants. No visiem identificētajiem gēnu variantiem trīs – (rs2515641 (T>C), *CYP2E1*1B* un *CYP2E1*6*) – tika klasificēti

kā 3. līmeņa klīniskās nozīmes varianti, pamatojoties uz iepriekšējiem pētījumiem (Khrunin et al., 2010; Iacobucci et al., 2013; Richardson et al., 2018; Wu et al., 2019; Yu et al., 2019).

Integrēta farmakoģenētikas, farmakokinētikas un pacientu faktoru novērtēšanas darba plūsma pret zālēm jutīgās tuberkulozes aprūpē

Attiecībā uz promocijas darbu ir svarīgi uzsvērt, ka PGx pētījuma efektivitāte, integrējot PK profilēšanu ar pacientam specifiskiem faktoriem, kas saistīti ar ārstēšanas atbildes reakciju un INH izraisītu aknu bojājumu, tiek vērtēta, pamatojoties uz darba plūsmu, kas parādīta 1. attēlā. Turpmākajās diskusiju sadaļās 1. attēls tiks aplūkots detalizēti.



1. attēls. Shēma, kas attēlo integrēto pieeju farmakoģenētikas, farmakokinētikas un ar pacientu saistīto faktoru novērtēšanai pret zālēm jutīgās tuberkulozes aprūpē*

* INH – izoniazīds; PK – farmakokinētika; C_{max} – maksimālā koncentrācija; AUC_{0-6h} – laukums zem līknes 0–6 stundās; AcINH – acetilizoniazīds; INA – izonikotīnskābe; MR – metaboliskās attiecības koeficients; PGx – farmakoģenētika; NAT2 – N acetiltransferāze 2; CYP2E1 – citohroma P450 2. saimes E apakšsaimes

1. loceklis; GSTM1 – glutatona S-transferāzes M1 klase; DIH – zāļu izraisīta hepatotoksicitāte; ALAT – alanīna aminotransferāze; ASAT – aspartāta aminotransferāze; tSCC – laiks līdz krēpu kultūras konversijai.

** Izpētes grupā bija pacienti ar diagnosticētu DS-TB (n = 34).

*** Transamināžu, tiešā un kopējā bilirubīna references diapazoni tika pārņemti no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas dienesta laboratorijas “Gaiļezers” specifiskajiem references diapazoniem normas augšējās robežas noteikšanai; DIH gadījumu apstiprināja, pamatojoties uz ALAT/ASAT vērtību pieaugumu virs normas augšējās robežas ar/bez kopējā un konjugētā bilirubīna līmeņa pieauguma.

Izoniazīda farmakokinētikas dati

Izmantojot tikai 2 līdz 3 paraugus, ir iespējams precīzi un ar augstu ticamību prognozēt laukuma zem līknes (AUC) vērtības, tādējādi atrisinot nepilnīga zāļu ekspozīcijas novērtējuma problēmu, kas balstās tikai uz maksimālo koncentrāciju (C_{max}) pēc divu stundu uzraudzības (Akkerman et al., 2014). Ignatius un Dooley (2023) veiktajā pētījumā INH tika konstatētas no koncentrācijas atkarīgas baktericīdas īpašības, kas korelē ar AUC 0–24 stundas

vai C_{max} , lai gan minimālās inhibitorās koncentrācijas (MIC) ar klīniskajiem *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) celmiem dažādās valstīs atšķiras. NAT2 enzīma aktivitāte saistīta ar ģenētisku variabilitāti, kas izraisa atšķirīgu INH eliminācijas pusperiodu plazmā: 70 minūtes RA statusa nēsātājiem un 2–5 stundas SA statusa nēsātājiem (Brunton et al., 2005). Trešajā prospektīvajā pētījumā INH, AcINH un INA koncentrācijas plazmā tika noteiktas trīs laika punktos (pirms devas 0 stundās, 2 un 6 stundas pēc zāļu lietošanas), izmantojot šķidrums hromatogrāfijas-tandēma masas spektrometrijas metodi. Šī metode tika lietota, lai novērtētu ģenētisko un ar pacientu saistīto faktoru ietekmi uz sešiem PK parametriem: INH C_{max} pēc 2 stundām, INH, AcINH un INA laukumu zem līknes 0–6 stundās (AUC_{0-6h}), kā arī zāļu metabolīta un zāļu vielas koncentrācijas attiecību (MR) AcINH/INH un INA/INH vērtības. Šie rādītāji varētu nodrošināt precīzāku datu analīzi.

Ģenētisko un pacientu faktoru saistība ar izoniazīda farmakokinētiskajiem parametriem

Trešā pētījuma rezultāti norāda, ka nevienam no analizētajiem PK parametriem nebija būtisku atšķirību starp pacientu grupām, kad tās tika stratificētas pēc bioloģiskā dzimuma, smēķēšanas statusa, ķermeņa masas indeksa (KMI) un pašziņotās ikdienas alkohola lietošanas. Turklāt vecumam un INH devai (mg/kg) nebija korelācijas ar kādu no INH PK parametriem. Trešajā pētījumā tika novērota statistiski nozīmīga korelācija starp INH C_{max} pēc divām stundām un INA (AUC_{0-6h}) ($p = 0,0099$) visā kohortā. PK parametru korelācijas bija ievērojami spēcīgākas, ja pacienti tika stratificēti pēc acetilatora statusa. Lielākā daļa novēroto korelācijas koeficientu bija statistiski nozīmīgi, un tika novērotas skaidras NAT2 starptipiskās atšķirības INH un tā metabolītu korelācijas modeļos. PK parametru vidējās un mediānas vērtības būtiski atšķīrās starp NAT2 SA un IA grupām, izņemot INA AUC_{0-6h} . Konkrētāk, INH AUC_{0-6h} un C_{max} vērtības pēc divām stundām bija ievērojami augstākas, savukārt AcINH

AUC_{0-6h} vērtības bija ievērojami zemākas lēnajiem *NAT2* acetilatoriem. Papildus tam AcINH/INH un INA/INH attiecību mediānas vērtības bija ievērojami zemākas *NAT2* SA grupā. Dati apstiprināja iepriekšējos pētījumos, kas veikti pieaugušo populācijā ar DS-TB, konstatēto, ka INH un tā metabolītu līmenis plazmā būtiski atšķiras starp *NAT2* grupām (Thomas et al., 2022; Ignatius un Dooley, 2023). *NAT2* gēna varianti, kas spēlē nozīmīgu lomu enzīmu aktivitātes regulēšanā, ir identificēti kā būtiski faktori enzīmu regulācijas procesos (WHO, 2022a). Ņemot to vērā, Pasaules Veselības organizācija piedāvā detalizētas stratēģijas, kā pielāgot INH devu atbilstoši pacienta *NAT2* acetilatora statusam, lai nodrošinātu mērķtiecīgāku un efektīvāku ārstēšanu (WHO, 2022a). Turklāt noteikt *NAT2* genotipu, iekļaujot šo noteikšanu ikdienas klīniskajā praksē, varētu būt īpaši vērtīgi, jo īpaši populācijās ar lielu *NAT2* acetilatora statusa variabilitāti, tādējādi ļaujot precīzāk pārvaldīt TB ārstēšanu.

Turpretī pacientu stratifikācija pēc *GSTMI* genotipa neuzlaboja PK parametru korelācijas koeficientus, un skaidra grupēšana netika novērota. Būtiskas atšķirības nevienā no PK parametriem starp indivīdiem ar *GSTMI* plus un *GSTMI* nulles genotipiem netika konstatētas. Eksperimentālā pieeja, lai novērtētu *GSTMI* nulles genotipu ietekmi uz uzsūkšanos, izplatīšanos, metabolismu, izvadīšanu un toksicitāti, joprojām ir ļoti ierobežota (Arakawa, 2013). Lielākajā daļā pētījumu galvenā uzmanība ir pievērsta *NAT2* mainīgumam kā galvenajam faktoram, kas ietekmē INH metabolisma ātruma variācijas. Tomēr *GSTMI* loma saistībā ar INH kinētiku nav pietiekami izpētīta, un pašlaik pieejamā informācija ir ierobežota. Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai saprastu, vai un kā *GSTMI* varianti varētu ietekmēt INH metabolismu un klīniskos ārstēšanas iznākus.

Līdzīgi PK parametri tika salīdzināti starp pacientu grupām, kuras tika stratificētas pēc katra *CYP2E1* gēna varianta klātbūtnes vai neesamības. Mūsu dati norāda, ka tikai *CYP2E1**6 alēliskais variants (rs6413432) bija saistīts ar

ievērojami lielākām INH AUC_{0-6h} vērtībām, savukārt gan AcINH/INH, gan INA/INH MR mediānas vērtības bija ievērojami zemākas. Nevienam no citiem identificētajiem gēnu variantiem, tostarp diviem alēliskajiem variantiem *CYP2E1**4 (rs6413419) un *CYP2E1**7A (rs2070673), kas iepriekš tika saistīti ar iespējamu ietekmi uz *CYP2E1* enzīma funkciju, netika konstatētas statistiski nozīmīgas saistības. *CYP2E1**6, kas lokalizēts 6. intronā un identificējams ar DraI restrikcijas endonukleāzi (Fang et al., 2017), ir ticis saistīts ar izmainītu *CYP2E1* matricē ribonukleīnskābes (mRNS) ekspresiju (Uematsu u. c., 1994). Lai gan klīniskie pētījumi, piemēram, O'Shea et al. (1997), norāda uz starpfenotipiskām atšķirībām *CYP2E1* aktivitātes inhibēšanā SA statusa nēsātājiem, *in vitro* pētījumi liecina, ka būtiskas *CYP2E1* inhibīcijas ar INH vai tā metabolītiem nav novērotas (Balhara et al., 2021). DS-TB ārstēšana ietver vairākas zāles, tostarp RIF, kas ir *CYP2E1* inducētājs, radot bažas par iespējamu zāļu mijiedarbību. Tas var ietekmēt INH metabolismu vai pastiprināt ADR, īpaši SA statusa nēsātājiem, caur pastiprinātu reaktīvo metabolītu veidošanos (Shen et al., 2008; Yamada et al., 2009). Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai izpētītu *CYP2E1* gēna variantu funkcionālās sekas uz zāļu atbildes reakciju un klīniskajiem iznākumiem.

Ģenētisko un ar pacientu saistīto faktoru, kā arī izoniazīda farmakokinētisko parametru saistība ar tuberkulozes ārstēšanas iznākumu un laiku līdz krēpu kultūras konversijai

Trešajā pētījumā ārstēšanas atbildes reakcijas marķierim tika izmantots laiks līdz krēpu kultūras konversijai (tSCC). To nosaka kā dienu skaitu līdz pirmajai negatīvajai inokulācijai *Löwenstein-Jensen* barotnē (ieskaitot pēdējo dienu), kas atspoguļo ārstēšanas iznākumu. Neskatoties uz INH ekspozīcijas mainīgumu, tika sasniegts augsts TB ārstēšanas panākumu rādītājs – 94,1 %. Lielākā daļa pacientu tika izārstēti – 82,4 % (28/34), savukārt 11,8 % (4/34)

pabeidza ārstēšanu, un 5,9 % (2/34) pacientu netika veikts turpmākais novērojums. Kopumā tSCC dati bija pieejami par 28 pacientiem. Mediānais tSCC bija 52 dienas (robežas: 11–197 dienas). No šiem pacientiem 57,1 % (16/28) pacientu kļuva Mtb kultūras negatīvi mazāk nekā 60 dienās, savukārt 12 pacientiem (42,9 %) tSCC pārsniedza 60 dienas. Tomēr netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība starp faktoriem, saistītiem ar pacientu, un ārstēšanas iznākumiem.

Smēķēšanas statuss jau iepriekš tika identificēts kā būtisks riska faktors, kas saistīts ar nelabvēlīgu ietekmi uz TB ārstēšanas panākumiem, tostarp aizkavētu krēpu kultūras pārveidi un pagarinātu ārstēšanas periodu (Silva et al., 2018; WHO, 2022b). Trešajā pētījumā tika konstatēts, ka smēķēšana ir būtiski saistīta ar pozitīvu krēpu mikroskopijas rezultātu, uzsverot smēķēšanas nelabvēlīgo ietekmi uz ārstēšanu. Tomēr gan smēķētājiem, gan pacientiem ar pozitīviem krēpu mikroskopijas rezultātiem bija lielāka iespēja sasniegt ārstēšanas rezultātu “izārstēts” salīdzinājumā ar “ārstēšana pabeigta” vai “zaudēts novērošanai”. Šis rezultāts varētu būt saistīts ar to, ka pacienti ar pozitīvu krēpu mikroskopijas rezultātu tika ārstēti slimnīcā, līdz tika apstiprināts negatīvs krēpu mikroskopijas rezultāts. Šī pieeja nodrošināja labāku ārstēšanas ievērošanu nekā ambulatorā aprūpe.

Viens no mūsu pētījuma mērķiem bija noteikt iespējamo saistību starp INH PK un TB ārstēšanas iznākumu. Jāatzīmē, ka lielākajai daļai pacientu (64,7 %) INH C_{max} līmenis pēc divām stundām bija zem terapeitiskā references diapazona šajā laika punktā. Mūsu rezultāti liecina, ka pašreizējie terapeitiskie diapazoni varētu būt pārāk augsti, ņemot vērā novēroto kopējo augsto ārstēšanas panākumu līmeni (Perumal et al., 2020). Turklāt mūsu pētījumā tika konstatēts, ka pacientiem, kuru tSCC bija mazāks par 60 dienām, INA/INH MR bija ievērojami augstāks ($p = 0,026$). Šo novērojumu papildināja Koksas regresijas modelis, kurā tika ņemts vērā vecums, dzimums, uztriepes mikroskopija un

standartizētās AcINH/INH attiecības visai kohortai. Modelis atklāja, ka vienas vienības pieaugums standartizētajā AcINH/INH MR bija saistīts ar 58 % varbūtību sasniegt SCC ātrāk. Dažos pētījumos norādīts, ka ilgāks tSCC un lielāka neveiksmīga iznākuma vai recidīva iespējamība biežāk tiek novērota pacientiem ar zemu INH Cmax pēc divām stundām un/vai AUC koncentrāciju. Tomēr šo pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, un daudzi ietekmējošie faktori vēl nav pilnībā izpētīti (Sekaggya-Wiltshire et al., 2018; Ramachandran et al., 2020). Mūsu pētījumā, līdzīgi kā dažos citos, netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība starp INH koncentrāciju un ārstēšanas efektivitāti.

Tomēr trešajā pētījumā netika novērota *GSTM1* genotipa ietekme uz TB ārstēšanas iznākumu un tSCC. Tāpat nevienam no analizētajiem *CYP2E1* gēna variantiem un *NAT2* acetilatora statusam netika konstatēta nozīmīga saistība ne ar tSCC, ne ar ārstēšanas iznākumu.

Rezultātu variabilitāte var būt saistīta ar atšķirībām pētījuma populācijā, dažādiem ietekmējošiem faktoriem un pētījuma dizainu. TB ārstēšanas iznākumi ir sarežģīti un multifaktoriāli procesi, kurus ietekmē dažādi faktori, kā baktēriju slodze, *Mtb* celms, MIC vērtības, kas tiek noteiktas individuāli vai lokālām populācijām, pamatojoties uz reģionālo *Mtb* izplatību un rezistences modeļiem, ārstēšanas ievērošana, zāļu uzsūkšanās, zāļu mijiedarbība, zāļu koncentrācija TB infekcijas vietā, pacienta demogrāfiskie rādītāji, blakusslimības, kā arī imūnsistēmas stāvoklis un uztura līmenis (Colangeli et al., 2018; Perumal et al., 2020). Jaunākajos pētījumos ir uzsvērtas būtiskas atšķirības INH koncentrācijās starp plaušu un elpošanas ceļu epitēlija apvalka šķidrums un asins plazmu. Šie atklājumi norāda uz iespējamu zāļu uzkrāšanos slimības vietā, kas varētu izskaidrot pirmās rindas ārstēšanas shēmu efektivitāti (McCallum et al., 2021).

Ģenētisko un ar pacientu saistīto faktoru un izoniazīda farmakokinētisko parametru saistība ar zāļu izraisītu hepatotoksicitāti

Desmitgadēs veiktie klīniskie novērojumi ir identificējuši vairākas ADR, kas saistītas ar INH terapiju, tostarp kuņģa-zarnu trakta traucējumus, neiroloģiskus traucējumus, reimatoloģiskas slimības, ādas reakcijas un idiosinkrātisku hepatotoksicitāti, kas ievērojami palielina saslimstību un samazina terapijas efektivitāti (Ramappa un Aithal, 2013; Ignatius un Dooley, 2023).

Aptuveni 2 % līdz 28 % pacientu, kuri lieto INH, 4 līdz 8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas rodas pārejošs seruma alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa pieaugums. Šis pieaugums parasti neprasa terapijas pārtraukšanu, taču tā biežums pieaug līdz ar vecumu. Smagi aknu bojājumi un pat aknu mazspēja rodas aptuveni 0,1 % pacientu (Wang et al., 2016; Yang et al., 2019; Ignatius un Dooley, 2023). Trešajā pētījumā transamināžu līmeņa paaugstināšanās tika novērota 4 pacientiem (11,76 %) 10–12 dienas pēc anti-DS-TB terapijas uzsākšanas. Vienam pacientam tā izraisīja vieglu DIH, bet citam – vidēji smagu DIH. Zīmīgi, ka diviem no šiem pacientiem jau pirms terapijas uzsākšanas bija paaugstināts ALAT/ASAT līmenis, un vienam no tiem tika novērotas arī izmaiņas kopējā un konjugētā bilirubīna līmenī. Turklāt diviem pacientiem attīstījās smaga DIH.

Lai gan mūsu atklājumi teorētiski saskan ar globālajiem ziņojumiem par DIH sastopamību, ir svarīgi šo rezultātu interpretēt piesardzīgi, jo dažādos pētījumos DIH definīcijas var atšķirties. Kā iepriekš uzsvērts, pētījuma populācijas demogrāfiskās īpašības bija līdzīgas arī tad, kad tika salīdzinātas DIH un bez DIH grupu pacientu raksturojums. Tas norāda uz nepieciešamību veikt turpmāku izpēti par iespējamiem molekulārajiem mehānismiem, kas veicina hepatotoksicitāti. Turklāt mūsu pētījumā netika konstatētas būtiskas saistības starp vecumu, ĶMI grupu, pašziņoto alkohola lietošanu, smēķēšanas statusu vai INH devu (mg/kg) un DIH. Iepriekš *Molla et al.* (2021) ziņoja, ka vīriešiem bija

ievērojami mazāka iespēja attīstīties DIH nekā sievietēm. Mūsu pētījumā bioloģiskais dzimums bija nedaudz saistīts ar DIH: vīriešiem bija par 85 % mazāka iespēja to attīstīt nekā sievietēm, tomēr statistiskā nozīmība netika sasniegta ($p = 0,071$).

Iepriekšējo pētījumu rezultāti liecina, ka INH līmenis plazmā ir augstāks SA nēsātājiem, kas izraisa lielāku akumulāciju un izmaiņas toksisko metabolītu izvadē (Gupta et al., 2013; Lei et al., 2021; Sileshi et al., 2023). Šie metabolīti galvenokārt veido kovalentus aduktus ar aknu makromolekulām, kas var izraisīt hepatocelulāro nekrozi un imūnās reakcijas (Peretti et al., 1987; Lei et al., 2021). Turklāt INH spēj saistīties ar nozīmīgiem enzīmiem citokīnu ceļos, piemēram, peroksidāzi, pateicoties tā augstajai afinitātei (Metcalf et al., 2008). Šie faktori, iespējams, veicina DIH biežo sastopamību lēnajiem acetilatoriem, savukārt RA ir paaugstināts risks sasniegt ārstēšanas neveiksmi (Sileshi et al., 2023). Trešajā pētījumā rezultāti parādīja, ka DIH tika novērota tikai pacientiem ar *NAT2* SA ($n = 4$). Tomēr statistiski nozīmīga atšķirība starp *NAT2* SA un IA grupām netika konstatēta. Jāatzīmē, ka INH PK parametru ietvaros AcINH AUC_{0-6h} vērtības pacientiem ar DIH bija ievērojami zemākas ($p = 0,019$).

Iepriekšējie pētījumi par *CYP2E1* PGx variabilitāti norāda, ka sinonīmais variants rs2515641 var ietekmēt *CYP2E1* mRNS un proteīna ekspresiju, kā arī predispozīciju DIH attīstībai. Turklāt *CYP2E1*1B* CG genotips (rs2070676) ir saistīts ar ADR attīstību pacientiem ar latentu TB infekciju (Yu et al., 2019; Chen et al., 2020). Tomēr mūsu pētījumā netika iegūti tieši pierādījumi, kas apstiprinātu analizēto *CYP2E1* gēna variantu ietekmi uz DIH attīstību. Tāpat mūsu pētījumā netika konstatēta *GSTM1* genotipa ietekme uz DIH attīstību. Rezultāti joprojām ir pretrunīgi, jo dažādās populācijās tiek novērota atšķirīga *GSTM1* nulles genotipa ģenētiskā ietekme uz DIH attīstību. Piemēram, pētījumi par *GSTM1* nulles genotipa izplatību pacientiem ar Centrālāzijas izcelsmi un Japānas populācijā norādīja uz paaugstinātu DIH risku (Sotsuka et al., 2011;

Chanhom et al., 2020), savukārt Eiropas (Leiro et al., 2008), Indijas un Ķīnas (Wang et al., 2016) populācijās rezultāti nebija konsekventi. Iepriekš aplūkotajos INH metabolisma ceļos GST enzīmi piedalās reaktīvo starpproduktu detoksikācijā, kas veidojas Hz un AcHz oksidēšanās procesā (Klein et al., 2016).

GST arī ir nozīmīga loma citohroma P450 aktivēto savienojumu saistīšanās ar glutationu. Līdz šim metabolīti, kas veidojas GST detoksikācijas procesā, vēl nav pilnībā identificēti (Sotsuka et al., 2011; Wang et al., 2016). Nulles genotips var samazināt kopējo GST enzīmu katalītisko aktivitāti, izraisot toksisko metabolītu bioakumulāciju un to saistīšanos ar makromolekulām aknu šūnās, kas savukārt var izraisīt aknu šūnu nekrozi (Lei et al., 2021).

Tādējādi pirmā hipotēze tika apstiprināta tikai daļēji. Mēs novērojām, ka trīs galveno INH metabolismā iesaistīto enzīmu gēnu varianti (NAT2, GSTM1 un CYP2E1) nebija statistiski nozīmīgi saistīti ar tSCC, TB ārstēšanas iznākumu vai DIH attīstību pacientiem ar DS-TB Latvijā. Turpretī viens no sešiem INH PK parametriem (AcINH) bija nozīmīgs INH izraisītu DIH attīstībā. Neviens no INH PK parametriem nebija saistīts ar ārstēšanas iznākumu, taču samazinātas INA/INH un AcINH/INH MR attiecības bija saistītas ar pozitīvu Mtb kultūras rezultātu otrajā ārstēšanas mēnesī.

Neskatoties uz to, promocijas darbā izklāstītie secinājumi ir būtiski turpmākai personalizētās medicīnas pieejas attīstībai TB ārstēšanā. Lai gan starp pētītajiem ģenētiskajiem faktoriem un ārstēšanas iznākumiem netika konstatētas tiešas statistiski nozīmīgas saistības, pētījumu rezultātu dažādība uzsver TB ārstēšanas ietekmes sarežģītību. Šie dati norāda, ka personalizētu ārstēšanas stratēģiju izstrādei nepieciešama daudzdimensionāla pieeja, kas aptver ģenētiskos, PK un ar pacientu saistītos faktorus. Visbeidzot, mūsu pētījums apstiprina personalizētās medicīnas potenciālu TB ārstēšanā, uzsverot, ka individuālie pacientu profili, tostarp MR rādītāji un riska faktori, piemēram, smēķēšana, var būtiski ietekmēt ārstēšanas rezultātus. Turpmākajās TB

izskaušanas programmās būtu jāņem vērā šie dati, lai uzlabotu ārstēšanas drošumu un efektivitāti, tādējādi paverot ceļu uz personalizētākām un efektīvākām TB kontroles stratēģijām.

Aminoglikozīdu īpašības

AG joprojām ir būtiski ārstniecības līdzekļi, kurus plaši izmanto visā pasaulē. Tiem piemīt plaša spektra antibakteriālas īpašības un augsta efektivitāte pret grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām, mikobaktērijām un dažkārt arī pret ameboīdiem un vienšūņiem (Kim et al., 2022). AG raksturo koncentrācijas atkarīgas baktericīdas īpašības, tāpēc plazmas C_{max} attiecība pret mikroorganisma MIC ir galvenais AG efektivitātes rādītājs. Turklāt AG spēj noturīgi nomākt baktēriju augšanu pēc īslaicīgas iedarbības – fenomens, kurš pazīstams kā postantibiotiskais efekts un uz kura pamata tiek veidoti augsto devu paplašināta intervāla dozēšanas režīmi (MacDougall, 2017). AG terapeitiskā funkcija tiek īstenota, specifiski inhibējot olbaltumvielu sintēzi prokariotiskās šūnās, neatgriezeniski saistoties ar 16S ribosomālās ribonukleīnskābes (rRNS) dekodēšanas vietu baktēriju ribosomas 30S apakšvienībā. Lai gan šī saistīšanās nenovērš translācijas iniciācijas kompleksa veidošanos, tā aptur turpmāko mRNS translāciju un traucē proteīnu sintēzes uzsākšanu. AG arī veicina mRNS kļūdainu translāciju, kas izraisa priekšlaicīgu translācijas pārtraukšanu ar ribosomālā kompleksa atdalīšanos un nepilnīgi sintezētu olbaltumvielu vai nepareizu aminoskābju iekļaušanu. Tā rezultātā rodas saīsinātas un nefunkcionālas olbaltumvielas. Šis process inducē stresa reakciju un izraisa baktēriju šūnu nāvi, sabrūkot to membrānai (MacDougall, 2017; Kim et al., 2022).

Aminoglikozīdu nevēlamas blakusparādības

Tomēr AG lietošana ir saistīta ar būtiskām blakusparādībām, kas galvenokārt ietekmē vestibulāros un dzirdes orgānus (ototoksicitāte), nieres (nefrotoksicitāte) un neiromuskulārās sinapses (MacDougall, 2017). Šis ADR

rodas ar plašu biežuma diapazonu. Neiromuskulārās transmisijas traucējumi ir salīdzinoši reti, savukārt ototoksicitāte novērota 6 līdz 62 % (dzirdes bojājumi) un 0 līdz 19 % (vestibulārie traucējumi). Nefrotoksicitātes sastopamība svārstās no 0 līdz 50 % pacientu (Lanvers-Kaminsky un Ciarimboli, 2017). AG izraisīta ototoksicitāte var izraisīt neatgriezenisku, abpusēju augstfrekvences dzirdes zudumu vai vestibulāro hipofunkciju (Kim et al., 2022). Specifiski faktori var palielināt zāļu izraisītas ototoksicitātes risku, tostarp ilgstoša iedarbība ar augstāku apkārtējās vides skaņas līmeni un specifisku terapeitisko līdzekļu lietošana, piemēram, cilpas diurētiskie līdzekļi, hinīna un salicilātu analģētiķi, platīna pretvēža preparāti, makrolīdu grupas antibiotikas un glikopeptīdi, kā arī pacienta ģenētiskais profils (Cianfrone et al., 2011; Kim et al., 2022). Ilgstošas ārstēšanas gadījumā, piemēram, MDR-TB terapijas ietvaros, bieži tiek novērota dzirdes funkcijas pasliktināšanās. Vairāki pētījumi ir identificējuši dzirdes zudumu kā nozīmīgu ADR pacientiem ar MDR-TB (Jiang et al., 2017; Barbarino et al., 2016). Lielākā daļa ar zāļu rezistenci saistīto problēmu rodas terapijas ilguma dēļ, īpaši attiecībā uz panesamību un ievērošanu. Pagarinātais periods, kas nepieciešams MDR-TB ārstēšanai, būtiski palielina nepilnīgas ievērošanas un neveiksmīga iznākuma risku (Duggal un Sarkar, 2007).

Funkcionāli bojājumi un iekšējās auss šūnu degradācija var rasties pēc jebkura AG lietošanas. Atkarībā no ietekmētajām struktūrām šos bojājumus iedala kohleārajā ototoksicitātē, kas galvenokārt ietekmē dzirdi, un vestibulārajā toksicitātē, kas izraisa pusloka kanālu izmaiņas un līdzsvara traucējumus (Jiang et al., 2017; Lanvers-Kaminsky un Ciarimboli, 2017). Viens no AG ototoksicitātes iemesliem ir to eliminācijas pusperiods: asins plazmā tas ir aptuveni 2–3 stundas, bet auss šķidrumā piecas līdz sešas reizes ilgāks. Iekšējās auss maņu šūnu jutība pret AG var būt saistīta ar zāļu ilgstošu klātbūtni šajā reģionā, kā arī ar to spēju veicināt ROS veidošanos (Jiang et al., 2017). Papildus tam *MT-RNR1* gēns, kas kodē mitohondriju ribosomu 12S apakšvienību, tiek

uzskatīts par karsto punktu AIHL variantiem. Tomēr dažādās populācijās pastāv būtiskas atšķirības šo ģenētisko izmaiņu raksturā un biežumā (Barbarino et al., 2016).

Ar ototoksicitāti saistīto mtDNS *MT-RNR1* gēna variantu daudzveidība baltu valodās runājošajā etnisko latviešu populācijā un salīdzināmās populācijās

Cilvēka genomā ietilpst cirkulāra mtDNS, kuras garums ir 16 569 bp un kura satur 37 gēnus (Barshad et al., 2018). Šie gēni kodē 13 polipeptīdus, kas ir iesaistīti oksidatīvās fosforilēšanas sistēmā, kā arī būtiskus ribonukleīnskābju komponentus translācijai, tostarp 12S un 16S rRNS, 22 transporta ribonukleīnskābes (tRNS) un vairākas nekodējošās RNS (Dong et al., 2020; Jones et al., 2021; Kim et al., 2022).

Mitohondriju genomam piemīt unikālas ģenētiskās īpašības, tostarp mātes pārmantojamība, heteroplazmija, sliekšņa efekti un mitotiskā segregācija, kā arī salīdzinoši augsts kļūdu īpatsvars, kas saistīts ar nepietiekamu kļūdu pārbaudes sistēmu (Dong et al., 2020; Wei and Chinnery, 2020). mtDNS kopiju skaits svārstās no 500 līdz 2000 plaušu un aknu šūnās un no 4000 līdz 6000 sirds un skeleta muskuļu šūnās, atkarībā no šūnas enerģijas pieprasījuma (Jones et al., 2021). Mitohondriālais genoms ir bez introniem, un aptuveni 93 % no DNS ir kodējošs, kas nozīmē, ka jebkuram gēnu variantam var būt potenciāli nozīmīgas sekas (Lopez Sanchez et al., 2021). Daži no šiem variantiem ir atrasti vairākiem indivīdiem dažādās populācijās, savukārt citi ir identificēti tikai atsevišķiem indivīdiem. To patogēnā loma dzirdes zudumā vēl ir jāpārstiprina un jāraksturo.

Ceturtais pētījums atklāja, ka 7,3 % DNS paraugu (14/191) no etniski nesaistītiem latviešiem saturēja *MT-RNR1* gēna variantus. No tiem 10 paraugi bija sievietēm (9,3 %), bet 4 – vīriešiem (4,8 %) ($p = 0,273$). Visi identificētie mtDNS gēnu varianti bija homoplazmatiski un konstatēti atsevišķos DNS paraugos. Rezultāti atklāja sešas dažādas ģenētiskās izmaiņas *MT-RNR1* gēnā. Visbiežāk novērotie gēna varianti šajā pētījumā bija m.961insC(n) un m.961T>G

ar biežumu 2,09 % (4/191). Abi gēna varianti tika novēroti ievērojami biežāk etniskajiem latviešiem nekā vispārējā ASV populācijā (baltajiem amerikāņiem) (attiecīgi $p = 0,0273$ un $p = 0,0406$) (Tang et al., 2002), kā arī biežāk nekā Polijas populācijā (attiecīgi 0,6 % un 0,8 %) (Rydzanicz et al., 2009), tomēr šīs pētījuma grupas ietvaros atšķirība nebija statistiski nozīmīga. Vairāki pētījumi liecina, ka citozīnu ievietošana m.961 pozīcijā var pastiprināt divu variantu (1555A>G un 1494C>T) fenotipisko efektu, netieši ietekmējot rRNS terciāro struktūru un tās spēju saistīties ar AG (Li et al., 2004; Li et al., 2005). Jāatzīmē, ka m.961 atrodas mtDNS genoma C klasterī starp rRNS cilpām 21 un 22 un šis reģions evolūcijas gaitā nav saglabājies (Li et al., 2004).

Turklāt m.827A>G un m.951G>A gēnu varianti tika konstatēti katrs 2 no 191 DNS parauga (aplēstais biežums mūsu kohortā = 1,05 %). M.827A>G gēna varianta biežums latviešu populācijā atbilst reģistrētajam Polijā un ASV (1,05 salīdzinājumā ar attiecīgi 0,2 un 0,78) (Rydzanicz et al., 2009; Ealy et al., 2011). Šis gēna variants atrodas ļoti konservatīvā 12S rRNS reģionā, kas kodē ribosomālo A vietu (Barbarino et al., 2016). Turklāt šī ģenētiskā izmaiņa ir saistīta gan ar nesindromisku dzirdes zudumu, gan AG izraisītu ototoksicitāti (Barbarino et al., 2016; Jiang et al., 2016). Tomēr šī varianta izraisītā dzirdes zuduma nepilnīgā penetrance norāda uz nepieciešamību pēc modulējošiem faktoriem, piemēram, kodola modificējošiem gēniem, pakļaušanas ototoksiskiem medikamentiem vai mtDNS haplotipiem, lai izraisītu klīniskās fenotipiskās sekas (Jiang et al., 2016). Iepriekš minētie varianti 1555A>G un 1494C>T mtDNS pozīcijās atrodas cilvēka 12S rRNS gēna augsti konservatīvā kodējošā reģionā savstarpēji blakus, taču neveido pāru. Šo variantu pozīcijas piedalās mazās ribosomālās apakšvienības amino-acil-tRNA akceptora vietas (A vietas) veidošanā. 1555A>G vai 1494C>T klātbūtne izraisa bp veidošanos starp 1555A-1494T vai 1494C-1555G, kā rezultātā cilpas stumbra galā pievienojas terminālais bp. Tas padara 12S mitoribosomas līdzīgākas prokariotu

ribosomām, kur 16S rRNS A vieta ir AGs saistīšanās mērķi (O'Sullivan et al., 2017). Šo variantu nozīme eksperimentāli pierādīta, izveidojot baktēriju ribosomu fona sistēmu ar integrētu cilvēka mitoribosomu, kurā baktēriju 16S rRNS A vietas 44. spirāles atlikumi tika aizstāti ar eikariotu homoloģiem A fragmentiem (gan savvaļas tipa, gan mutantu) (Hobbie et al., 2008b; O'Sullivan et al., 2017). Mitohibrīdas ribosomas *in vitro* eksperimentos uzrādīja samazinātu olbaltumvielu sintēzi, kas korelēja ar antibiotiku toksicitāti (Hobbie et al., 2008b; O'Sullivan et al., 2017). Līdz ar to mitohondriālo disfunkciju var uzskatīt gan par devas atkarīgu, gan ģenētiski mantotu jutību pret AG izraisītu ototoksicitāti. Tomēr šis patogēnais variants populācijās ir konstatēts salīdzinoši reti – Ķīnā un baltajiem amerikāņiem nesēju biežums ir attiecīgi 0,024 % un 0,05 % (Ealy et al., 2011; Han et al., 2016). Ceturtajā pētījuma kohortā gan m.1555A>G, gan m.961T>A varianti tika identificēti katrs vienam nēsātājam ar aplēsto biežumu 0,52 %. Novērotā m.1555A>G varianta izplatība Latvijas iedzīvotājiem (t. i., 0,52 %) bija statistiski līdzīga Somijā, Polijā, ASV, Jaunzēlandē un Apvienotajā Karalistē veiktajos pētījumos (Scrimshaw et al., 1999; Rydzanicz et al., 2009; Ealy et al., 2011; Rahman et al., 2012; Soini et al., 2017). Turklāt patogēnais m.1555A>G variants bieži tiek ziņots starp pacientiem ar AIHL Āzijas populācijās, sasniedzot līdz pat 13,3 % un 33 % Ķīnā un Japānā. Savukārt Spānijas populācijā augsts biežums – 17 % – tika novērots pieaugušiem pacientiem ar nesindromisku dzirdes zudumu (Li et al., 2005; Lu et al., 2010; Yano et al., 2014). Turpretī 1095T>C variants atrodas konservatīvā 12S rRNS reģionā, netālu no P vietas mazajā ribosomas apakšvienībā, norādot uz tā nozīmīgo lomu mitohondriālās olbaltumvielu sintēzes iniciācijā. Šī nukleotīdu aizvietošana izjauc evolūcijas gaitā saglabājušos bp 12S rRNS spirāles 25. cilpā (Wang et al., 2005). Minētā varianta ietekme uz rRNS terciāro vai kvaternāro struktūru var radīt būtiskas izmaiņas mitohondriālajā funkcionalitātē, tostarp mitohondriālās olbaltumvielu sintēzes samazināšanos, translācijas procesu

traucējumus, būtisku citohroma c oksidāzes aktivitātes samazināšanos un attiecīgi dzirdes traucējumus (Thyagarajan et al., 2000). Vispārējā populācijā vai normālas dzirdes kontrolgrupās visā pasaulē m.1095T>C variants ir dokumentēts ārkārtīgi reti. Tomēr tas ir ticis saistīts ar sensorineirāliem dzirdes traucējumiem pacientiem no Krievijas (Dzhemileva et al., 2009), kā arī no Ķīnas un Japānas (Li et al., 2005; Lu et al., 2010; Yano et al., 2014). Jāatzīmē, ka mūsu pētījuma kohortā trīs *MT-RNR1* gēna varianti – m.961delTinsC(n), m.1494C>T un m.1095T>C –, kuri iepriekš tika saistīti ar AIHL, netika konstatēti (Tang et al., 2002; Ealy et al., 2011).

mtDNS haplogrupu ietekme uz aminoglikozīdu izraisītu ototoksicitāti

mtDNS haplogrupas (hgs) tiek izmantotas mūsdienu populāciju ģenealoģijas pētījumos un tiek definētas pēc variantiem, kas konstatēti mitohondriālajā genomā. Piederība vienai no mātes līnijā pārmantotajām hg dažādās populācijās ievērojami atšķiras (Wei un Chinnery, 2020). Saistība starp hg un iedzimtām slimībām vai traucējumiem joprojām ir neskaidra un nav balstīta uz pārlicinošiem pierādījumiem. Tomēr daži pētījumi ir norādījuši uz korelāciju starp piederību noteiktai hg un slimību izplatību, piemēram, Parkinsona slimības (Hudson et al., 2013), Alcheimera slimības (Santoro et al., 2010), II tipa diabēta (Ye et al., 2013), vīriešu neauglības (Ruiz-Pesini et al., 2000) un multiplās sklerozes (Tranah et al., 2015) gadījumos. Līdz šim nav konstatēta skaidra saistība starp AG izraisītu ototoksicitāti, mtDNS variantiem un pacientu piederību noteiktām hg. Piemēram, hg analīžu rezultāti pacientiem ar m.961 varianta nēsātājiem liecina, ka tie pieder dažādām hg. Tas norāda, ka šis variants sekvences m.961 pozīcijā laika gaitā ir parādījies vairāk nekā vienu reizi un var būt kopīgs dažādām etniskām grupām (Rydzanicz et al., 2010).

Lai novērtētu *MT-RNR1* gēna variantu sastopamību specifiskās mātes līnijas hgs, tika analizēts mtDNS hg sastāvs paraugos. Iepriekšminētie seši

MT-RNR1 gēna varianti tika konstatēti četros mtDNS hgs: H, U, T un J. Šīs hgs bija arī visbiežāk sastopamās mūsu pētījuma kohortā.

Hg H, kas ir visbiežāk sastopamā mtDNS hg visās Eiropas populācijās, izņemot sāmu populāciju, veidoja 38,74 % no šī pētījuma paraugiem. Starp hg H paraugiem tika konstatēti trīs dažādi *MT-RNR1* gēna varianti: m.961T>G tika konstatēts četros, m.951T>A – divos un m.961T>A – vienā paraugā. Nevieni no šiem variantiem netika konstatēts paraugos, kas pieder citām mtDNS hg. Visi četri m.961T>G pozitīvie paraugi piederēja hg H apakšgrupai H11a. Lai gan m.961T>G variants ir sastopams arī citās hgs, tas visbiežāk tiek atrasts hg H pārstāvjos (Tang et al., 2002), kas norāda uz iespējamu šī varianta neitralitāti šīs hgs pārstāvjos.

Aptuveni viena trešdaļa (32,46 %) no mtDNS variantiem šajā pētījumā piederēja hg U. Šis novērojums bija līdzīgs iepriekšējiem rezultātiem, kas iegūti Latvijas gēnu kopumā un kaimiņvalstu populācijās (Pliss et al., 2006). Mūsu pētījumā visi četri m.961insC(n) pozitīvie paraugi piederēja hg U un šī varianta aplēstais biežums šajā mtDNS hg bija pat 6,45 %. Tomēr identificētā ģenētiskā izmaiņa tika novērota arī Eiropas izcelsmes hp T, Amerikas pamatiedzīvotāju / Āzijas hp A un vismaz vienā citā mtDNS hp Amerikas Savienotajās Valstīs. Šis fakts norāda uz iespējamu vairākas etniskās grupas aptverošu uzņēmību pret šo variantu (Tang et al., 2002).

Apkopojot, arī otrā hipotēze tika daļēji apstiprināta. Mēs identificējām divus ar AG ototoksicitāti saistītus variantus (m.1555A>G un m.827A>G), kas sastopami arī vispārējās populācijās. Potenciāli patogēnie varianti (m.961insC(n) un m.961T>G) tika identificēti pētījumos par vispārējās populācijas ģenētiskajiem datiem Centrāleiropas izcelsmes grupās. Turpretī m.951G>A variants sakrita ar vispārējās populācijas datiem Centrāleiropas izcelsmes grupās. Jāatzīmē, ka papildu varianti, kas iepriekš saistīti ar AIHL (m.961delTinsC(n), m.1494C>T un m.1095T>C), mūsu pētījuma kohortā netika konstatēti. Lielākā

daļa novēroto mtDNA variantu piederēja hg, kas parasti sastopami Eiropas populācijās, kas arī daļēji apstiprina hipotēzi.

Secinājumi

1. Tika novērota *NAT2* SA un IA statusa pārsvars salīdzinājumā ar RA statusu, un *GSTM1* nulles genotipa biežums bija līdzīgs tam, kas dokumentēts vispārējās pasaules populācijās.
2. NGS tehnoloģijā balstītā pilna garuma *CYP2E1* gēna sekvencēšana nodrošina augstas precizitātes gēna variantu identificēšanu ar augstu ticamības pakāpi, izmaksu efektivitāti un iespēju vienlaikus analizēt vairākus genoma reģionus.
3. Visi INH un tā metabolītu PK parametri, izņemot vienu, bija atkarīgi no *NAT2* acetilatora statusa, savukārt *GSTM1* gēna varianti neuzrādīja nekādu ietekmi. Turklāt alēliskais variants *CYP2E1**6 (T>A) tika saistīts ar INH AUC_{0-6h}, kā arī AcINH/INH un INA/INH attiecībām pacientiem ar DS-TB Latvijā. Šie secinājumi norāda uz kombinēto genotipu pieeju lietderību PGx un TDM pētījumos un izceļ šādu pieeju potenciālo klīnisko nozīmīgumu.
4. Ģenētiskie faktori, kā *NAT2* acetilatora statuss, *GSTM1* genotips un analizētie *CYP2E1* gēna varianti, nebija statistiski nozīmīgi saistīti ne ar tSCC, ne ar prettuberkulozes ārstēšanas iznākumu. Tomēr vairāki INH PK parametri bija statistiski nozīmīgi saistīti ar prettuberkulozes ārstēšanas efektivitāti: (a) Samazinātas INA/INH un AcINH/INH attiecības vērtības bija saistītas ar Mtb pozitīvu krēpu kultūru otrajā ārstēšanas mēnesī. (b) Augstāks INH standarta devas metabolisma ātrums bija saistīts ar lielāku varbūtību, ka pirmā izvēseļošanās notiks ātrāk, savukārt zems INH metabolisma ātrums bija saistīts ar nelabvēlīgu iznākumu. Šie atklājumi var veicināt personalizētās medicīnas stratēģiju izstrādi prettuberkulozes ārstēšanā.
5. Ģenētiskie faktori, kā *NAT2* acetilatora statuss, *GSTM1* genotips un analizētie *CYP2E1* gēna varianti, nebija statistiski nozīmīgi saistīti ar DIH. Tomēr no visiem PK parametriem tikai samazināts AcINH līmenis plazmā

bija saistīts ar DIH. Tas norāda, ka AcINH plazmas līmenis varētu kalpot kā biomarķieris INH inducētai aknu bojājuma diagnostikai.

6. Sešu *MT-RNR1* gēna variantu klātbūtne, tostarp divu ar AIHL saistītu variantu (m.1555A>G un m.827A>G) un trīs potenciāli patogēnu variantu (m.961insC(n), m.961T>G un m.951G>A), baltu valodās runājošajā Eiropas izcelsmes etnisko latviešu populācijā norāda uz nepieciešamību turpmākajos pētījumos iekļaut ototoksicitātes saistīto variantu analīzi. Šādi pētījumi palīdzētu izvērtēt mtDNS skrīninga lietderību pacientiem pirms AG terapijas uzsākšanas.

Priekšlikumi

1. Isoniazīda un tā metabolītu iekļaušana TDM procesā, izmantojot trīs laika punktus AUC vērtību prognozēšanai ar augstu precizitāti un ticamību, kā arī klīnisko Mtb celmu MIC noteikšana un PGx skrīninga veikšana varētu būt noderīga klīniskajos pētījumos optimālu dozēšanas stratēģiju izstrādei.
2. Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka INH un tā metabolītu PK parametri ir atkarīgi no *NAT2* acetilatora statusa. Turklāt samazināts AcINH līmenis bija saistīts ar DIH, kas uzsver PGx variāciju nozīmīgumu zāļu iedarbības kontekstā. Tomēr, lai izprastu ar DIH saistītos mehānismus, nepieciešami papildu pētījumi.
3. *MT-RNRI* gēna variantu, kas saistīti ar AIHL, klātbūtne baltu valodās runājošajā etnisko latviešu populācijā izceļ nepieciešamību nākotnes pētījumos iekļaut ar ototoksicitāti saistīto variantu analīzi. Šāda analīze ir būtiska, lai novērtētu DNS skrīninga piemērotību pacientiem pirms AG terapijas uzsākšanas.
4. Ir būtiski uzsvērt nepieciešamību pēc papildu pētījumiem, lai izvērtētu, vai zāļu metabolismā iesaistīto enzīmu alēliskie varianti rada risku nepietiekamai reakcijai uz TB ārstēšanā lietotajām zālēm un paaugstinātu uzņēmību pret zāļu ADR pacientiem ar dažādu ģenētisko izcelsmi. Šādi pētījumi ir svarīgi, lai veicinātu PGx zināšanu bāzes attīstību dažādām cilvēku populācijām.

Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. **Igumnova, V.**, Capligina, V., Krams, A., Cirule, A., Elferts, D., Pole, I., Jansone, I., Bandere, D., Ranka, R. (2016). Genotype and allele frequencies of isoniazid-metabolizing enzymes NAT2 and GSTM1 in Latvian tuberculosis patients. *J Infect Chemother.* 22(7), 472–7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.04.003>
2. **Igumnova, V.**, Kivrane, A., Viksna, A., Norvaisa, I., Ranka, R. Next-Generation Sequencing and Bioinformatics-Based Protocol for the Full-Length CYP2E1 Gene Polymorphism Analysis. (2022). *Pharmgenomics Pers Med.* 15, 959–965. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S371709>
3. **Ulanova, V.**, Kivrane, A., Viksna, A., Pahirko, L., Freimane, L., Sadovska, D., Ozere, I., Cirule, A., Sevostjanovs, E., Grinberga, S., Bandere, D., Ranka, R. (2024). Effect of NAT2, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms on plasma concentration of isoniazid and its metabolites in patients with tuberculosis, and the assessment of exposure-response relationships. *Front Pharmacol.* 15, 1332752. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1332752>
4. **Igumnova, V.**, Veidemane, L., Viksna, A., Capligina, V., Zole, E., Ranka, R. (2019). The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced deafness in ethnic Latvian population: the appraisal of the evidence. *J Hum Genet.* 64(3), 199–206. <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0544-6>

Ziņojumi un tēzes starptautiskos kongresos un konferencēs:

1. **Ulanova, V.**, Kivrane, A., Viksna, A., Pahirko, L., Norvaisa, I., Ranka, R. (2023, July 8–12). Exploring the role of single nucleotide variants in CYP2E1 gene: possible implications for tuberculosis pharmacogenetic studies. The Biochemistry Global Summit Tours, The 47th FEBS congress: FEBS Open Bio, Tours, France. Book of Abstracts, 219.
2. **Igumnova, V.**, Kivrane, A., Viksna, A., Pahirko, L., Ozere, I., Bogdanova, I., Krams, A., Cirule, A., Grinberga, S., Sevostjanovs, E., Bandere, D., Ranka, R. (2022, July 14–19). The assessment of first-line anti-tuberculosis drug exposure, inflammatory biomarkers and pulmonary tuberculosis severity association with treatment response. The Biochemistry Global Summit Lisabon, The 46th FEBS congress: FEBS Open Bio, Lisabon, Portugal. Book of Abstracts, 318.
3. **Igumnova, V.**, Kivrane, A., Viksna, A., Freimane, L., Sadovska, D., Capligina, V., Pahirko, L., Ozere, I., Norvaisa, I., Bogdanova, I., Krams, A., Cirule, A., Pugovics, O., Solveiga, G., Sevostjanovs, E., Bandere, D., Ranka, R. (2022, March 25–26). Importance of clinical pharmacogenetic-pharmacokinetic studies in unravelling determinants of tuberculosis treatment outcomes: findings and implications in Latvia. International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 80th International Scientific Conference of the University of Latvia: Medicina (Kaunas), Riga, Latvia. Book of Abstracts: 58, (Suppl 1), 47.

4. **Igumnova, V.**, Kivrane, A., Freimane, L., Pole, I., Viksna, A., Čapligina, V., Sevostjanovs, E., Grinberga, S., Bandere, D., Ranka, R. (2021, March 24–26). Mapping the potential of pharmaco-metabolomics for personalised antituberculosis therapy. Knowledge for Use in Practice, Riga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences, Riga, Latvia. Book of Abstracts, 253.
5. **Igumnova, V.**, Veidemane, L., Pole, I., Viksna, A., Kivrane, A., Bandere, D., Ranka, R. (2020, February 5–7). Genotype and allele frequencies of anti-tuberculosis drug metabolizing enzymes NAT2, GSTM1 and XHD in Latvian tuberculosis patients. Expanding the Druggable Proteome with Chemical Biology, EMBL Heidelberg, Germany. Book of Abstracts, 88.
6. **Igumnova, V.**, Veidemane, L., Pole, I., Viksna, A., Ozere, I., Čapligina, V., Bandere, D., Ranka, R. (2020, January 23–March 20). Exploring pharmacogenetics aspects of anti-tuberculosis treatment in Latvian tuberculosis patients. International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78 International Scientific Conference of the University of Latvia: Medicina (Kaunas), Riga, Latvia. Book of Abstracts: 56, (Suppl 1), 15.
7. **Igumnova, V.**, Veidemane, L., Zole, E., Pole, I., Viksna, A., Bandere, D., Ranka, R. (2017, October 19–20). Screening for mitochondrial DNA mutations associated with antibiotic-induced and non-syndromic deafness in the ethnic Latvian population. 2nd International Conference in Pharmacology: From Cellular Processes to Drug Targets (ICP2017RIGA), Riga, Latvia. Book of Abstracts: Intrinsic Activity. 5 (Suppl. 2): A2.11, doi:10.25006/IA.5.S2-A2.11
8. **Igumnova, V.**, Čapligina, V., Bandere, D., Krams, A., Cirule, A., Jansone, I., Ranka, R. (2015, September 29th–3rd October). Distribution of genotypes of NAT2 and GSTM genes in tuberculosis patients in Latvia. 75th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2015, Düsseldorf, Germany. Accessed: <https://www.fip.org/abstracts?page=abstracts&action=item&item=12097>

Ziņojumi un tēzes vietējos kongresos un konferencēs:

1. **Igumnova, V.**, Veidemane, L., Pole, I., Viksna, A., Bandere, D., Ranka, R. (2018, 22.–23. marts). Allele Genotyping of Arylamine N-acetyltransferase 2 Gene in Latvian Population: Comparison of Two Methods. RSU Zinātniskā konference, Sekc. “Infekcijas slimības un imunoloģija”, Rīga, Latvija. Tēzes, 10. lpp.
2. **Igumnova, V.**, Pole, I., Čapligina, V., Ozere, I., Bandere, D., Ranka, R. (2017, 6.–7. aprīlis). Prettuberkulozes līdzekļu blakusparādību ietekmējošo ģenētisko faktoru izpēte bērnu tuberkulozes gadījumā. RSU Zinātniskā konference, Sekc. “Infekcijas slimības un imunoloģija”, Rīga, Latvija. Tēzes, 10. lpp.
3. **Igumnova, V.**, Čapligina, V., Pole, I., Krams, A., Cīrule, A., Ozere, I., Šķenders, Ģ., Bandere, D., Jansone, I., Ranka, R. (2016, 17.–18. marts). Isoniazīda metabolizējošo enzīmu gēnu analīze Latvijas tuberkulozes slimniekiem. RSU Zinātniskā konference, Sekc. “Latvijas iedzīvotāju veselību apdraudošo eksogēno un endogēno faktoru izpēte”, Rīga, Latvija. Tēzes, 49. lpp.

4. **Igunnova, V.**, Bandere, D., Ranka, R. (2015, 26.–27. marts). Prettuberkulozes līdzekļu blakusparādību ietekmējošo faktoru izpēte. RSU Zinātniskā konference, Sekc. “Latvijas iedzīvotāju veselību apdraudošo eksogēno un endogēno faktoru izpēte”, Rīga, Latvija. Tēzes, 118. lpp.

Literatūras un avotu saraksts

1. Akkerman, O. W., van Altena, R., Bolhuis, M. S., van der Werf, T. S., & Alffenaar, J.-W. (2014). Strategy to limit sampling of antituberculosis drugs instead of determining concentrations at two hours postingestion in relation to treatment response. *Antimicrob Agents Chemother.* 58(1), 628. <https://doi.org/10.1128/AAC.01535-13>
2. Alsultan, A., & Peloquin, C. A. (2014). Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: An update. *Drugs.* 74(9), 839–854. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0222-8>
3. Arakawa, S. (2013). Utilization of *glutathione S-transferase Mu 1-* and *Theta 1*-null mice as animal models for absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9(6), 725–736. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.780027>
4. Balhara, A., Kumar, A., Kumar, S., Samiulla, D. S., Giri, S., & Singh, S. (2021). Exploration of inhibition potential of isoniazid and its metabolites towards CYP2E1 in human liver microsomes through LC-MS/MS analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 203, 114223. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114223>
5. Barbarino, J. M., McGregor, T. L., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2016). PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for MT-RNR1. *Pharmacogenetics and Genomics.* 26(12), 558–567. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000247>
6. Barshad, G., Marom, S., Cohen, T., & Mishmar, D. (2018). Mitochondrial DNA transcription and its regulation: an evolutionary perspective. *Trends in genetics*, 34(9), 682-692. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.05.009>
7. Becker, C., Dressman, J. B., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Kopp, S., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Barends, D. M. (2007). International Pharmaceutical Federation, Groupe BCS. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: isoniazid. *J Pharm Sci.* 96(3), 522–531. <https://doi.org/10.1002/jps.20765>
8. Bhattacharjee, P., Paul, S., Banerjee, M., Patra, D., Banerjee, P., Ghoshal, N., Bandyopadhyay, A., & Giri, A. K. (2013). Functional compensation of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) null by another GST superfamily member, GSTM2. *Sci Rep.* 3, 2704. <https://doi.org/10.1038/srep02704>
9. Board, P. G. (1981). Gene deletion and partial deficiency of the glutathione S-transferase (ligandin) system in man. *FEBS Letters.* 135(1), 12–14. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(81\)80933-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(81)80933-7)
10. Brunton, L., Lazo, J., Parker, K. (2005). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill Professional. Available from: GoogleBooks.

11. Burdick, K. J., Cogan, J. D., Rives, L. C., Robertson, A. K., Koziura, M. E., Brokamp, E., Duncan, L., Hannig, V., Pfothenauer, J., Vanzo, R., Paul, M. S., Bican, A., Morgan, T., Duis, J., Newman, J. H., Hamid, R., Phillips, J. A. (2020). 3rd, Undiagnosed Diseases Network. Limitations of exome sequencing in detecting rare and undiagnosed diseases. *Am J Med Genet A*. 2020 Jun;182(6):1400–1406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61558>
12. Chanhom, N., Udomsinprasert, W., Chaikledkaew, U., Mahasirimongkol, S., Wattanapokayakit, S., & Jittikoon, J. (2020). GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and their association with antituberculosis drug-induced liver injury. *Biomed Rep*. 12(4), 153–162. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1275>
13. Chen, K., Guo, R., & Wei, C. (2020). Synonymous mutation rs2515641 affects CYP2E1 mRNA and protein expression and susceptibility to drug-induced liver injury. *Pharmacogenomics*. 21(7), 459–470. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0151>
14. Cianfrone, G., Pentangelo, D., Cianfrone, F., Mazzei, F., Turchetta, R., Orlando, M. P., & Altissimi, G. (2011). Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: A reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 15(6), 601–636.
15. Colangeli, R., Jedrey, H., Kim, S., Connell, R., Ma, S., Chippada Venkata, U. D., Chakravorty, S., Gupta, A., Sizemore, E. E., Diem, L., Sherman, D. R., Okwera, A., Dietze, R., Boom, W. H., Johnson, J. L., Mac Kenzie, W. R., Alland, D., & DMID 01-009/Tuberculosis Trials Consortium Study 22 Teams. (2018). Bacterial Factors That Predict Relapse after Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med*. 379(9), 823–833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715849>
16. Cummins, I., Dixon, D. P., Freitag-Pohl, S., Skipsey, M., & Edwards, R. (2011). Multiple roles for plant glutathione transferases in xenobiotic detoxification. *Drug Metab Rev*. 43 (2), 266–280. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.552910>
17. Desai, H. D., Seabolt, J., & Jann, M. W. (2001). Smoking in Patients Receiving Psychotropic Medications. *CNS Drugs*. 15(6), 469–494. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115060-00005>
18. Dong, Z., Pu, L., & Cui, H. (2020). Mitoepigenetics and Its Emerging Roles in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 8, 4. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00004>.
19. Driest van, S. L., Shi, Y., Bowton, E. A., Schildcrout, J. S., Peterson, J. F., Pulley, J., Denny, J. C., Roden, D. M. (2014). Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 95(4):423–31. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.229>.
20. Duggal, P., & Sarkar, M. (2007). Audiologic monitoring of multi-drug-resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 7, 5. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-7-5>

21. Dzhemileva, L. U., Posukh, O. L., Tazetdinov, A. M., Barashkov, N.A., Zhuravskii, S. G., Ponidelko, S. N., Markova, T. G., Tadinova, V. N., Fedorova, S. A., Maksimova, N. R., Khusnutdinova, E. K. (2009). Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNA (Ser(UCN)) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from various regions of Russia. *Genetika*. 45(7), 982–991.
22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), & World Health Organisation (WHO) Regional Office for Europe. (2022). *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022–2020 data*. Licence: CC BY-3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057820> [viewed 14.08.2024.]
23. Ealy, M., Lynch, K. A., Meyer, N. C., & Smith, R. J. H. (2011). The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced sensorineural hearing loss in an NICU population. *Laryngoscope*. 121(6), 1184–1186. <https://doi.org/10.1002/lary.21778>
24. Eaton, D. L., & Bammler, T. K. (1999). Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci*. 49(2), 156–164. <https://doi.org/10.1093/toxsci/49.2.156>
25. Ellard, G. A., & Gammon, P. T. (1976). Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 4(2), 83–113. <https://doi.org/10.1007/BF01086149>
26. Fang, Z., Wu, Y., & Zhang, N. (2017). Association between CYP2E1 genetic polymorphisms and urinary cancer risk: A meta-analysis. *Oncotarget*. 8(49), 86853–86864. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20993>
27. Fang, Z., Zhang, H., Guo, J., & Guo, J. (2024). Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice. *Talanta*, 266, 124996. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124996>
28. Freimane, L., Barkāne, L., Kivrane, A., Sadovska, D., Ulanova, V., & Ranka, R. (2023). Assessment of Amikacin- and Capreomycin-Related Adverse Drug Reactions in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis and Exploring the Role of Genetic Factors. *J Pers Med*. 13(4), 599. <https://doi.org/10.3390/jpm13040599>
29. Gra, O., Mityaeva, O., Berdichevets, I., Kozhebaeva, Z., Fesenko, D., Kurbatova, O., Goldenkova-Pavlova, I., & Nasedkina, T. (2010). Microarray-Based Detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and ABO Allele Frequencies in Native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers*. 14(3), 329–342. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2009.0158>
30. Gross, M., Kruisselbrink, T., Anderson, K., Lang, N., McGovern, P., Delongchamp, R., & Kadlubar, F. (1999). Distribution and concordance of N-acetyltransferase genotype and phenotype in an American population. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*. 8(8), 683–692.

31. Gupta, V. H., Amarapurkar, D. N., Singh, M., Sasi, P., Joshi, J. M., Baijal, R., Ramegowda, P. H., Amarapurkar, A. D., Joshi, K., & Wangikar, P. P. (2013). Association of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India. *J Gastroenterol Hepatol.* 28(8), 1368–1374. <https://doi.org/10.1111/jgh.12194>
32. Gutiérrez-Virgen, J. E., Piña-Pozas, M., Hernández-Tobías, E. A., Taja-Chayeb, L., López-González, Ma. de L., Meraz-Ríos, M. A., & Gómez, R. (2023). NAT2 global landscape: Genetic diversity and acetylation statuses from a systematic review. *Plos One.* 18(4), e0283726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283726>
33. Han, S., Yang, X., Zhou, Y., Hao, J., Shen, A., Xu, F., Chu, P., Jin, Y., Lu, J., Guo, Y., Shi, J., Liu, H., & Ni, X. (2016). Deafness gene mutations in newborns in Beijing. *Acta OtoLaryngol.* 136(5), 475–479. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1128121>
34. Harjumäki, R., Pridgeon, C. S., & Ingelman-Sundberg, M. (2021). CYP2E1 in Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Injury. Roles of ROS, Reactive Intermediates and Lipid Overload. *Int J Mol Sci.* 22(15), 8221. <https://doi.org/10.3390/ijms22158221>
35. Hein, D. W. (2009). N-acetyltransferase SNPs: Emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 5(4), 353–366. <https://doi.org/10.1517/17425250902877698>
36. Hein, D. W., & Doll, M. A. (2012). Accuracy of various human NAT2 SNP genotyping panels to infer rapid, intermediate and slow acetylator phenotypes. *Pharmacogenomics.* 13(1), 31–41. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.122>
37. Hein, D. W., Doll, M. A., Fretland, A. J., Leff, M. A., Webb, S. J., Xiao, G. H., Devanaboyina, U. S., Nangju, N. A., & Feng, Y. (2000). Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9(1), 29–42.
38. Hlaváč, V., Holý, P., & Souček, P. (2020). Pharmacogenomics to Predict Tumor Therapy Response: A Focus on ATP-Binding Cassette Transporters and Cytochromes P450. *J Pers Med.* 10(3), 108. <https://doi.org/10.3390/jpm10030108>
39. Hobbie, S. N., Akshay, S., Kalapala, S. K., Bruell, C. M., Shcherbakov, D., & Böttger, E. C. (2008a). Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(52), 20888–20893. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811258106>
40. Hobbie, S. N., Bruell, C. M., Akshay, S., Kalapala, S. K., Shcherbakov, D., & Böttger, E. C. (2008b). Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(9), 3244–3249. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707265105>

41. Hong, H., Dowdy, D. W., Dooley, K. E., Francis, H. W., Budhathoki, C., Han, H. R., Farley, J. E. (2020). Risk of hearing loss among multidrug-resistant tuberculosis patients according to cumulative aminoglycoside dose. *Int J Tuberc Lung Dis.* 24(1), 65–72. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0062>.
42. Huang, Y. S., Chern, H. D., Su, W. J., Wu, J. C., Lai, S. L., Yang, S. Y., Chang, F. Y., & Lee, S. D. (2002). Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug–induced hepatitis. *Hepatology.* 35(4), 883–889. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32102>
43. Hudson, G., Nalls, M., Evans, J. R., Breen, D. P., Winder-Rhodes, S., Morrison, K. E., Morris, H. R., Williams-Gray, C. H., Barker, R. A., Singleton, A. B., Hardy, J., Wood, N. E., Burn, D. J., & Chinnery, P. F. (2013). Two-stage association study and meta-analysis of mitochondrial DNA variants in Parkinson disease. *Neurology.* 80(22), 2042–2048. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b434>
44. Iacobucci, I., Lonetti, A., Candoni, A., Sazzini, M., Papayannidis, C., Formica, S., Ottaviani, E., Ferrari, A., Michelutti, A., Simeone, E., Astolfi, A., Abbenante, M. C., Parisi, S., Cattina, F., Malagola, M., Russo, D., Damiani, D., Gherlinzoni, F., Gottardi, M., ... Martinelli, G. (2013). Profiling of drug-metabolizing enzymes/transporters in CD33+ acute myeloid leukemia patients treated with Gemtuzumab-Ozogamicin and Fludarabine, Cytarabine and Idarubicin. *Pharmacogenomics J.* 13(4), 335–341. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.13>
45. Ignatius, E. H., and Dooley, K. E. (2023). Chemotherapy of Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria, Including Leprosy. In L. L. Brunton & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=3191§id=269172224> [viewed 08.05.2024.].
46. Jiang, H., Chen, J., Li, Y., Lin, P. F., He, J. G., & Yang, B. B. (2016). Prevalence of mitochondrial DNA mutations in sporadic patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Braz J of Otorhinolaryngol.* 82(4), 391–396. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.06.006>
47. Jiang, M., Karasawa, T., & Steyger, P. S. (2017). Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity: A Review. *Front Cell Neurosci.* 11, 308. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00308>
48. Jones, S. W., Ball, A. L., Chadwick, A. E., & Alfirevic, A. (2021). The Role of Mitochondrial DNA Variation in Drug Response: A Systematic Review. *Front Genet.* 12, 698825. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.698825>
49. Kabbani, D., Akika, R., Wahid, A., Daly, A. K., Cascorbi, I., & Zgheib, N. K. (2023). Pharmacogenomics in practice: A review and implementation guide. *Frontiers in Pharmacology.* 14, 1189976. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693453>

50. Khrunin, A. V., Moisseev, A., Gorbunova, V., & Limborska, S. (2010). Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 10(1), 54–61. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.45>
51. Kim, J., Hemachandran, S., Cheng, A. G., & Ricci, A. J. (2022). Identifying targets to prevent aminoglycoside ototoxicity. *Mol Cell Neurosci.* 120, 103722. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2022.103722>
52. Klaassen Curtis, D. (2008). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 7th ed. McGraw-Hill. Available from: GoogleBooks.
53. Klein, D. J., Boukouvala, S., McDonagh, E. M., Shuldiner, S. R., Laurieri, N., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2016). PharmGKB Summary: Isoniazid Pathway, Pharmacokinetics (PK). *Pharmacogenet Genomics.* 26(9), 436. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000232>
54. Kreile, M., Piekuse, L., Rots, D., Dobeles, Z., Kovalova, Z., Lace, B. (2016). Analysis of possible genetic risk factors contributing to development of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Latvian population. *Arch Med Sci.* 2016 Jun 1;12(3):479–85. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59920>.
55. Kurose, K., Sugiyama, E., & Saito, Y. (2012). Population Differences in Major Functional Polymorphisms of Pharmacokinetics/pharmacodynamics-related Genes in Eastern Asians and Europeans: Implications in the Clinical Trials for Novel Drug Development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27(1), 9–54. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RV-111>
56. Lanvers-Kaminsky C., & Ciarimboli, G. (2017). Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin. *Pharmacogenomics.* 18(18), 1683–1695. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0125>
57. Lea-Henry, T. N., Carland, J. E., Stocker, S. L., Sevastos, J., & Roberts, D. M. (2018). Clinical pharmacokinetics in kidney disease: fundamental principles. *Clin J Am Soc Nephrol.* 13(7), 1085–1095. <https://doi.org/10.2215/CJN.00340118>
58. Lei, S., Gu, R., & Ma, X. (2021). Clinical perspectives of isoniazid-induced liver injury. *Liver Research.* 5, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.02.001>
59. Leiro, V., Fernández-Villar, A., Valverde, D., Constenla, L., Vázquez, R., Piñeiro, L., & González-Quintela, A. (2008). Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasian population. *Liver Int.* 28(6), 835–839. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01700.x>
60. Leiro-Fernandez, V., Valverde, D., Vázquez-Gallardo, R., Botana-Rial, M., Constenla, L., Agúndez, J. A., & Fernández-Villar, A. (2011). N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians. *Int J Tuberc Lung Dis.* 15(10), 1403–1408. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0648>

61. Li, R., Xing, G., Yan, M., Cao, X., Liu, X.-Z., Bu, X., & Guan, M.-X. (2004). Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A155G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss. *Am J Med Genet A*. 124A (2), 113–117. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20305>
62. Li, Z., Li, R., Chen, J., Liao, Z., Zhu, Y., Qian, Y., Xiong, S., Heman-Ackah, S., Wu, J., Choo, D. I., & Guan, M.-X. (2005). Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Hum Genet*. 117(1), 9–15. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1276-1>
63. Li, C., Long, J., Hu, X., Zhou, Y. GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul; 32(7), 859–868. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1831-y>
64. Liu, J., Lu, Y.-F., Corton, J. C., & Klaassen, C. D. (2021). Expression of cytochrome P450 isozyme transcripts and activities in human livers. *Xenobiotica*. 51(3), 279–286. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1867929>
65. Lopez Sanchez, M. I. G., Krüger, A., Shiriaev, D. I., Liu, Y., & Rorbach, J. (2021). Human Mitochondrion Biogenesis and Its Emerging Links to Disease. *Int J Mol Sci*. 22(8), 3827. <https://doi.org/10.3390/ijms22083827>
66. Lu, J., Li, Z., Zhu, Y., Yang, A., Li, R., Zheng, J., Cai, Q., Peng, G., Zheng, W., Tang, X., Chen, B., Chen, J., Liao, Z., Yang, L., Li, Y., You, J., Ding, Y., Yu, H., Wang, J., ... Guan, M.-X. (2010). Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Mitochondrion*. 10(4), 380–390. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.01.007>
67. MacDougall, C. (2017). Aminoglycosides. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education. Access Medicine. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=2189§ionid=172485100> [viewed 08.05.2024.].
68. McCallum, A. D., Pertinez, H. E., Else, L. J., Dilly-Penchala, S., Chirambo, A. P., Sheha, I., Chasweka, M., Chitani, A., Malamba, R. D., Meghji, J. Z., Gordon, S. B., Davies, G. R., Khoo, S. H., Sloan, D. J., & Mwandumba, H. C. (2021). Intrapulmonary Pharmacokinetics of First-line Anti-tuberculosis Drugs in Malawian Patients with Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 73(9), e3365–e3373. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1265>
69. Metcalfe, C., Macdonald, I. K., Murphy, E. J., Brown, K. A., Raven, E. L., & Moody, P. C. E. (2008). The tuberculosis prodrug isoniazid bound to activating peroxidases. *J Biol Chem*. 283(10), 6193–6200. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707412200>

70. Metushi, I. G., Nakagawa, T., & Utrecht, J. (2012). Direct oxidation and covalent binding of isoniazid to rodent liver and human hepatic microsomes: Humans are more like mice than rats. *Chem Res Toxicol.* 25(11), 2567–2576. <https://doi.org/10.1021/tx300341r>
71. Metushi, I. G., Sanders, C., Lee, W. M., & Utrecht, J. (2014). Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure. *Hepatology.* 59(3), 1084–1093. <https://doi.org/10.1002/hep.26564>
72. Molla, Y., Wubetu, M., & Dessie, B. (2021). Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia. *Hepat Med.* 13, 1–8. <https://doi.org/10.2147/HMER.S290542>
73. Mthiyane, T., Millard, J., Adamson, J., Balakrishna, Y., Connolly, C., Owen, A., Rustomjee, R., Dheda, K., McIlleron, H., & Pym, A. S. (2020). N-Acetyltransferase 2 Genotypes among Zulu-Speaking South Africans and Isoniazid and N-Acetyl-Isoniazid Pharmacokinetics during Antituberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 64(4), e02376-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02376-19>
74. Nagel, S., Streicher, E. M., Klopper, M., Warren, R. M., & van Helden, P. D. (2017). Isoniazid Resistance and Dosage as Treatment for Patients with Tuberculosis. *Curr Drug Metab.* 18(11), 1030–1039. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171031121905>
75. Nakanishi, G., Pita-Oliveira, M., Bertagnolli, L. S., Torres-Loureiro, S., Scudeler, M. M., Cirino, H. S., Chaves, M. L., Miwa, B., & Rodrigues-Soares, F. (2022). Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area. *OMICS.* 26(10), 528–541. <https://doi.org/10.1089/omi.2022.009>
76. Namdar, R., Peloquin, C. (2023). Tuberculosis. In: DiPiro, J. T., Yee, G. C., Haines, S. T., Nolin, T. D., Ellingrod, V. L., Posey, L. (Eds). *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition*. New York: McGraw Hill Professional. Access Medicine. Available from: <https://accesspharmacy-mhmedical.com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=3097§ionid=268015702> [viewed 08.05.2024.].
77. Nebert, D. W., Dalton, T. P. (2006). The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 6(12), 947–60. <https://doi.org/10.1038/nrc2015>
78. O'Shea, D., Kim, R. B., & Wilkinson, G. R. (1997). Modulation of CYP2E1 activity by isoniazid in rapid and slow N-acetylators. *Br J of Clin Pharmacol.* 43(1), 99–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00144.x>
79. O'Sullivan, M. E., Perez, A., Lin, R., Sajjadi, A., Ricci, A. J., & Cheng, A. G. (2017). Towards the Prevention of Aminoglycoside-Related Hearing Loss. *Front Cell Neurosci.* 11, 325. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00325>
80. Pasipanodya, J. G., McIlleron, H., Burger, A., Wash, P. A., Smith, P., & Gumbo, T. (2013). Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis.* 208(9), 1464–1473. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit352>

81. Danielson, P. B. (2002). The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Curr Drug Metab.* 3(6), 561–597. <https://doi.org/10.2174/1389200023337054>
82. Pearson, W. R., Vorachek, W. R., Xu, S. J., Berger, R., Hart, I., Vannais, D., & Patterson, D. (1993). Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13. *Am J Hum Genet.* 53(1), 220–233.
83. Peretti, E., Karlaganis, G., & Lauterburg, B. H. (1987). Acetylation of acetylhydrazine, the toxic metabolite of isoniazid, in humans. Inhibition by concomitant administration of isoniazid. *J Pharmacol Exp Ther.* 243(2), 686–689.
84. Perumal, R., Naidoo, K., Naidoo, A., Ramachandran, G., Requena-Mendez, A., Sekagya-Wiltshire, C., Mpagama, S. G., Matteelli, A., Fehr, J., Heysell, S. K., & Padayatchi, N. (2020). A systematic review and meta-analysis of first-line tuberculosis drug concentrations and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 24(1), 48–64. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0025>
85. Pliss, L., Tambets, K., Loogväli, E.-L., Pronina, N., Lazdins, M., Krumina, A., Baumanis, V., & Villems, R. (2006). Mitochondrial DNA portrait of Latvians: Towards the understanding of the genetic structure of Baltic-speaking populations. *Ann Hum Genet.* 70(Pt 4), 439–458. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2005.00238.x>
86. Preziosi, P. (2007). Isoniazid: Metabolic aspects and toxicological correlates. *Curr Drug Metab.* 8(8), 839–851. <https://doi.org/10.2174/138920007782798216>
87. Rahman, S., Ecob, R., Costello, H., Sweeney, M. G., Duncan, A. J., Pearce, K., Strachan, D., Forge, A., Davis, A., & Bitner-Glindzicz, M. (2012). Hearing in 44–45 year olds with m.1555A>G, a genetic mutation predisposing to aminoglycoside-induced deafness: A population-based cohort study. *BMJ Open.* 2(1), e000411. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000411>
88. Ramachandran, G., Chandrasekaran, P., Gaikwad, S., Agibothu Kupparam, H. K., Thiruvengadam, K., Gupte, N., Paradkar, M., Dhanasekaran, K., Sivaramakrishnan, G. N., Kagal, A., Thomas, B., Pradhan, N., Kadam, D., Hanna, L. E., Balasubramanian, U., Kulkarni, V., Murali, L., Golub, J., Gupte, A. Cohort for Tuberculosis Research by the Indo-US Partnership (CTRIUMPh) Team. (2020). Subtherapeutic Rifampicin Concentration Is Associated with Unfavorable Tuberculosis Treatment Outcomes. *Clin Infect Dis.* 70(7), 1463–1470. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz380>
89. Ramachandran, G., & Swaminathan, S. (2012). Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: A review. *Pharmacogenomics Pers Med.* 5, 89–98. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S15454>
90. Ramappa, V., & Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Clin Exp Hepatol.* 3(1), 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>

91. Requena-Méndez, A., Davies, G., Waterhouse, D., Ardrey, A., Jave, O., López-Romero, S. L., Ward, S. A., & Moore, D. A. J. (2014). Effects of Dosage, Comorbidities, and Food on Isoniazid Pharmacokinetics in Peruvian Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 58(12), 7164–7170. <https://doi.org/10.1128/aac.03258-14>
92. Reid, M. J., Arinaminpathy, N., Bloom, A., Bloom, B. R., Boehme, C., Chaisson, R., ... & Goosby, E. P. (2019). Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *The Lancet.* 393(10178), 1331–1384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30024-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30024-8)
93. Richardson, M., Kirkham, J., Dwan, K., Sloan, D. J., Davies, G., & Jorgensen, A. L. (2018). CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 7(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0861-z>
94. Ruiz, J. D., Martínez, C., Anderson, K., Gross, M., Lang, N. P., García-Martín, E., & Agúndez, J. A. G. (2012). The differential effect of NAT2 variant alleles permits refinement in phenotype inference and identifies a very slow acetylation genotype. *PLoS One.* 7(9), e44629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044629>
95. Ruiz-Pesini, E., Lapeña, A. C., Díez-Sánchez, C., Pérez-Martos, A., Montoya, J., Alvarez, E., Díaz, M., Urriés, A., Montoro, L., López-Pérez, M. J., & Enríquez, J. A. (2000). Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet.* 67(3), 682–696. <https://doi.org/10.1086/303040>
96. Rydzanicz, M., Wróbel, M., Cywińska, K., Froehlich, D., Gawecki, W., Szyfter, W., & Szyfter, K. (2009). Screening of the general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12S rRNA and tRNA Ser (UCN) genes. *Genet Test Mol Biomarkers.* 13(2), 167–172. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2008.0098>
97. Rydzanicz, M., Wróbel, M., Pollak, A., Gawecki, W., Brauze, D., Kostrzewska-Poczekaj, M., Wojsyk-Banaszak, I., Lechowicz, U., Mueller-Malesińska, M., Ołdak, M., Płoski, R., Skarzyński, H., & Szyfter, K. (2010). Mutation analysis of mitochondrial 12S rRNA gene in Polish patients with non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun.* 395(1), 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.03.149>
98. Sabbagh, A., Darlu, P., Crouau-Roy, B., & Poloni, E. S. (2011). Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: A worldwide population survey. *PLoS One.* 6(4), e18507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018507>
99. Xu, S., Wang, Y., Roe, B., Pearson, W. R. (1998). Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *J Biol Chem.* 273(6):3517–27. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.6.3517>

100. Santoro, A., Balbi, V., Balducci, E., Pirazzini, C., Rosini, F., Tavano, F., Achilli, A., Siviero, P., Minicuci, N., Bellavista, E., Mishto, M., Salvioli, S., Marchegiani, F., Cardelli, M., Olivieri, F., Nacmias, B., Chiamenti, A. M., Benussi, L., Ghidoni, R., ... Franceschi, C. (2010). Evidence for sub-haplogroup h5 of mitochondrial DNA as a risk factor for late onset Alzheimer's disease. *PLoS One*. 5(8), e12037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012037>
101. Sathyanarayanan, G., Haapala, M., & Sikanen, T. (2020). Digital Microfluidics-Enabled Analysis of Individual Variation in Liver Cytochrome P450 Activity. *Anal Chem*. 92(21), 14693–14701. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c03258>
102. Scrimshaw, B. J., Faed, J. M., Tate, W. P., & Yun, K. (1999). The frequency in New Zealand of a mitochondrial DNA mutation (1555 A to G) associated with aminoglycoside-induced hearing loss. *N Z Med J*. 112(1089), 216–217.
103. Sekaggya-Wiltshire, C., von Braun, A., Lamorde, M., Ledergerber, B., Buzibye, A., Henning, L., MUSAZI, J., Gutteck, U., Denti, P., de Kock, M., Jetter, A., Byakika-Kibwika, P., Eberhard, N., Matovu, J., Joloba, M., Muller, D., Manabe, Y. C., Kanya, M. R., Corti, N., ... Fehr, J. S. (2018). Delayed Sputum Culture Conversion in Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients with Low Isoniazid and Rifampicin Concentrations. *Clin Infect Dis*. 67(5), 708–716. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy179>
104. Shen, C., Meng, Q., Zhang, G., & Hu, W. (2008). Rifampicin exacerbates isoniazid-induced toxicity in human but not in rat hepatocytes in tissue-like cultures. *Br J Pharmacol*. 153(4), 784–791. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707611>
105. Shimada, T., Yamazaki, H., Mimura, M., Inui, Y., & Guengerich, F. P. (1994). Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*. 270(1), 414–423.
106. Sileshi, T., Telele, N. F., Burkley, V., Makonnen, E., & Aklillu, E. (2023). Correlation of N-acetyltransferase 2 genotype and acetylation status with plasma isoniazid concentration and its metabolic ratio in ethiopian tuberculosis patients. *Sci Rep*. 13(1), 11438 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38716-3>
107. Silva, D. R., Muñoz-Torrico, M., Duarte, R., Galvão, T., Bonini, E. H., Arbex, F. F., Arbex, M. A., Augusto, V. M., Rabahi, M. F., Mello, F. C. de Q. (2018). Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 44(2), 145–152. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000443>
108. Sim, E., Lack, N., Wang, C.-J., Long H., Westwood, I., Fullam, E., & Kawamura, A. (2008). Arylamine N-acetyltransferases: Structural and functional implications of polymorphisms. *Toxicology*. 254(3), 170–183. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.08.022>

109. Sim, E., Abuhammad, A., Ryan, A. (2014). Arylamine N-acetyltransferases: from drug metabolism and pharmacogenetics to drug discovery. *Br J Pharmacol.* 171(11), 2705–25. <https://doi.org/10.1111/bph.12598>.
110. Singla, N., Gupta, D., Birbian, N., & Singh, J. (2014). Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Tuberculosis (Edinb).* 94(3), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.02.003>
111. Soini, H. K., Karjalainen, M. K., Hinttala, R., Rautio, A., Hallman, M., & Uusimaa, J. (2017). Mitochondrial hearing loss mutations among Finnish preterm and term-born infants. *Audiol Res.* 7(2), 189. <https://doi.org/10.4081/audiore.2017.189>
112. Sotsuka, T., Sasaki, Y., Hirai, S., Yamagishi, F., & Ueno, K. (2011). Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. *In Vivo.* 25(5), 803–812.
113. Sturkenboom, M. G., Märtson, A. G., Svensson, E. M., Sloan, D. J., Dooley, K. E., van den Elsen, S. H., ... & Alffenaar, J. W. C. (2021). Population pharmacokinetics and Bayesian dose adjustment to advance TDM of anti-TB drugs. *Clinical pharmacokinetics.* 60, 685–710. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-00997-0>
114. Sun, F., Chen, Y., Xiang, Y., & Zhan, S. (2008). Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 12(9), 994–1002.
115. Tafazolli, A., Guchelaar, H. J., Miltyk, W., Kretowski, A. J., & Swen, J. J. (2021). Applying next-generation sequencing platforms for pharmacogenomic testing in clinical practice. *Frontiers in Pharmacology.* 12, 693453. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693453>
116. Tang, H.-Y., Hutcheson, E., Neill, S., Drummond-Borg, M., Speer, M., & Alford, R. L. (2002). Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk? *Genet Med.* 4(5), 336–345. <https://doi.org/10.1097/00125817-200209000-00004>
117. Thomas, L., Raju, A. P., Chaithra, M. S. S., Varma, M., Saravu, K., Banerjee, M., SV, C. S., Mallayasamy, S., & Rao, M. (2022). Influence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype/single nucleotide polymorphisms on clearance of isoniazid in tuberculosis patients: A systematic review of population pharmacokinetic models. *Eur J Clin Pharmacol.* 78(10), 1535–1553. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03362-7>
118. Thu, N. Q., Tien, N. T. N., Yen, N. T. H., Duong, T. H., Long, N. P., & Nguyen, H. T. (2024). Push forward LC-MS-based therapeutic drug monitoring and pharmacometabolomics for anti-tuberculosis precision dosing and comprehensive clinical management. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 14(1), 16–38. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.09.009>
119. Thyagarajan, D., Bressman, S., Bruno, C., Przedborski, S., Shanske, S., Lynch, T., Fahn, S., & DiMauro, S. (2000). A novel mitochondrial 12SrRNA point mutation in parkinsonism, deafness, and neuropathy. *Ann Neurol.* 48(5), 730–736.

120. Tiis, R. P., Osipova, L. P., Lichman, D. V., Voronina, E. N., & Filipenko, M. L. (2020). Studying polymorphic variants of the NAT2 gene (NAT2*5 and NAT2*7) in Nenets populations of Northern Siberia. *BMC Genet.* 21(Suppl 1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12863-020-00909-4>
121. Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., de Lange, W. C. M., van der Ven, A. J. A. M., & Dekhuijzen, R. (2008). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 23(2), 192–202. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x>
122. Townsend, D. M., & Tew, K. D. (2003). The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene.* 22(47), 7369–7375. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206940>
123. Tranah, G. J., Santaniello, A., Caillier, S. J., D'Alfonso, S., Martinelli Boneschi, F., Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R. (2015). Mitochondrial DNA sequence variation in multiple sclerosis. *Neurology.* 85(4), 325–330. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001744>
124. Tuzimski, T., & Petruczynik, A. (2020). Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM). *Molecules.* 25(17), 4026. <https://doi.org/10.3390/molecules25174026>
125. Uematsu, F., Ikawa, S., Kikuchi, H., Sagami, I., Kanamaru, R., Abe, T., Satoh, K., Motomiya, M., & Watanabe, M. (1994). Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: Possible relevance to low smoking exposure. *Pharmacogenetics.* 4(2), 58–63. <https://doi.org/10.1097/00008571-199404000-00002>
126. Upton, A., Johnson, N., Sandy, J., & Sim, E. (2001). Arylamine N- acetyltransferases – of mice, men and microorganisms. *Trends Pharmacol Sci.* 22(3), 140–146. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01639-4](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01639-4)
127. Vuilleumier, N., Rossier, M. F., Chiappe, A., Degoumois, F., Dayer, P., Mermillod, B., Nicod, L., Desmeules, J., & Hochstrasser, D. (2006). CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 62(6), 423–429. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0111-5>
128. Wang, P., Pradhan, K., Zhong, X.-B., & Ma, X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B.* 6(5), 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
129. Wang, Q., Li, R., Zhao, H., Peters, J. L., Liu, Q., Yang, L., Han, D., Greinwald, J. H., Young, W.-Y., & Guan, M.-X. (2005). Clinical and molecular characterization of a Chinese patient with auditory neuropathy associated with mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation. *Am J Med Genet.* 133A(1), 27–30. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30424>

130. Wei, W., & Chinnery, P. F. (2020). Inheritance of mitochondrial DNA in humans: Implications for rare and common diseases. *J Intern Med.* 287(6), 634–644. <https://doi.org/10.1111/joim.13047>
131. Whirl-Carrillo, M., Huddart, R., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Whaley, R., & Klein, T. E. (2021). An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Therap.* 110(3), 563–572. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>
132. World Health Organization (WHO). (2022a). *WHO operational handbook on tuberculosis: Module 4: Treatment: Drug-susceptible tuberculosis treatment*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761> [viewed 4.10.2024.]
133. World Health Organization (WHO), (2022b). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240048126> [viewed 08.05.2024.].
134. World Health Organization (WHO), (2022c). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> [viewed 25.06.2024.].
135. World Health Organization (WHO), (2023). *Global Tuberculosis Report 2023*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> [viewed 08.05.2024.].
136. Wouden van der, C. H., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K. C., Dávila-Fajardo, C. L., Deneer, V. H., Dolžan, V., Ingelman-Sundberg, M., Jönsson, S., Karlsson, M. O., Kriek, M., Mitropoulou, C., Patrinos, G. P., Pirmohamed, M., Samwald, M., Schaeffeler, E., Schwab, M., Steinberger, D., Stingl, J., Sunder-Plassmann, G., Toffoli, G., Turner, R. M., van Rhenen, M. H., Swen, J. J., Guchelaar, H. J. (2017). Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 101(3):341–358. <https://doi.org/10.1002/cpt.602>.
137. Wu, H., Dombrovsky, L., Tempel, W., Martin, F., Loppnau, P., Goodfellow, G. H., Grant, D. M., & Plotnikov, A. N. (2007). Structural Basis of Substrate-binding Specificity of Human Arylamine N-Acetyltransferases*. *J Biol Chem.* 282(41), 30189–30197. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704138200>
138. Wu, W., Peden, D., & Diaz-Sanchez, D. (2012). Role of GSTM1 in Resistance to Lung Inflammation. *Free Radic Biol Med.* 53(4), 721. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.037>

139. Wu, Z., Liu, Q., Wang, L., Zheng, M., Guan, M., Zhang, M., Zhao, W., Wang, C., Lu, S., Cheng, J., & Leng, S. (2019). The essential role of CYP2E1 in metabolism and hepatotoxicity of N,N-dimethylformamide using a novel Cyp2e1 knockout mouse model and a population study. *Arch Toxicol.* 93(11), 3169–3181. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02567-7>
140. Yamada, S., Tang, M., Richardson, K., Halaschek-Wiener, J., Chan, M., Cook, V. J., Fitzgerald, J. M., Elwood, R. K., Brooks-Wilson, A., & Marra, F. (2009). Genetic variations of NAT2 and CYP2E1 and isoniazid hepatotoxicity in a diverse population. *Pharmacogenomics.* 10(9), 1433–1445. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.66>
141. Yang, S., Hwang, S. J., Park, J. Y., Chung, E. K., & Lee, J. I. (2019). Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 9(8), e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
142. Yano, T., Nishio, S., & Usami, S. (2014). Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *In Hum Genet.* 59(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.128>
143. Ye, Z., Gillson, C., Sims, M., Khaw, K.-T., Plotka, M., Poulton, J., Langenberg, C., & Wareham, N. J. (2013). The association of the mitochondrial DNA OriB variant (16184–16193 polycytosine tract) with type 2 diabetes in Europid populations. *Diabetologia.* 56(9), 1907–1913. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2945-6>
144. Yu, Y.-Y., Tsao, S.-M., Yang, W.-T., Huang, W.-C., Lin, C.-H., Chen, W.-W., Yang, S.-F., Chiou, H.-L., & Huang, Y.-W. (2019). Association of Drug Metabolic Enzyme Genetic Polymorphisms and Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Rifapentine and Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health.* 17(1), 210. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010210>
145. Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci.* 22(23), 12808. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>

Pateicības

Es vēlos izteikt īpašu un sirsnīgu pateicību savām darba vadītājām – profesorei Renātei Rankai un profesorei Dacei Banderei. Prof. Renāte Ranka sniedza neatslābstošu iedrošinājumu, pacietību, vadību un atbalstu visos mana pētījuma posmos, kā arī sniedza vērtīgus ieteikumus. Esmu pateicīga par viņas palīdzību finansiālā atbalsta piesaistē, kas ļāva man īstenot šo darbu. Prof. Dacei Banderei bija izšķiroša loma manas aizrautības ar farmakoloģiju iedvesmošanā un nenovērtējamā vadībā, virzoties sarežģītajā farmakokinētikas ceļā.

Vēlos pateikties visiem saviem līdzautoriem un kolēģiem – Molekulārās mikrobioloģijas grupas kolektīvam – par sinerģiju un radošu sadarbību. Īpašs paldies Valentīnai Čapliginai, viņa bija mana pirmā skolotāja pētniecības laboratorijā. Īpašs paldies Agnijai Kivrānei par viņas nelokāmo gatavību palīdzēt un saglabāt pozitīvu attieksmi, lai arī kas notiktu. Vēlos pateikties Laumai Freimanei, Andai Vīksnai, Leonorai Pahirko, Jānim Ķimšim, Alisei Kazarinai, Darjai Sadovskai par palīdzību un atbalstu.

Esmu dziļi pateicīga Rīgas Stradiņa universitātei, savai *Alma Mater*, par atbalstu šim darbam ar doktora studiju grantiem. Es pateicos par lieliskajām pētniecības iespējām un atbalstu, ko man sniedza Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs, Latvijas Organiskās sintēzes institūts un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca, Tuberkulozes un plaušu slimību centrs.

Vēlos sirsnīgi pateikties visiem saviem draugiem, kuri palīdzēja man saglabāt motivāciju doktorantūras ceļā. Visbeidzot, mana visdziļākā pateicība manai ģimenei – jūs esat spēks un iedvesma maniem panākumiem.