

Сравнительный анализ результатов генотипирования гена N-ацетилтрансферазы 2 у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия)

Краснова Н.М.¹, Ефремова Е.Н.², Егорова А.А.², Филиппова О.И.², Чертовских Я.В.³, Рудых З.А.³, Алексеева Е.А.³, Татарина Т.Е.³, Сокоуртов Д.А.¹, Валь Н.С.², Винокурова М.К.², Кравченко А.Ф.², Венгеровский А.И.⁴, Сычёв Д.А.⁵

¹ Северо-Восточный федеральный университет (СВФУ) им. М.К. Аммосова
Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

² Научно-практический центр (НПЦ) «Фтизиатрия»
Россия, 677000, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 93

³ Республиканская клиническая больница (РКБ) № 3
Россия, 677027, г. Якутск, ул. Кирова, 34

⁴ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить вариабельность гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2), провести сравнительный анализ распространенности его полиморфизмов гена NAT2 и типов ацетилирования среди якутов и русских с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. В исследование включены 197 пациентов (132 якута и 65 русских) в возрасте (43,3 ± 14,4) года с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени исследованы однонуклеотидные полиморфизмы NAT2*5 (rs1801280, T341C), NAT2*6 (rs1799930, G590A), NAT2*7 (rs1799931, G857A), NAT2*11 (rs1799929, C481T), NAT2*12 (rs1208, A803G), NAT2*13 (rs1041983, C282T). Генетически детерминированную скорость метаболизма рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора NATpred.

Результаты. Полиморфные варианты гена NAT2, ассоциированные со скоростью биотрансформации изониазида, встречаются у 75% якутов и всех русских, проживающих в Якутии. Якуты являются частыми носителями аллельных вариантов NAT2*6 и *13 (с частотой встречаемости 40,9 и 64,4% соответственно), русские – носителями NAT2*5, *6, *11, *12 и *13 (с частотой встречаемости 69,2; 55,4; 67,7; 69,2 и 64,6% соответственно). Распределение полиморфизмов NAT2*5, *7, *11, *12 значительно зависит от национальности. Установлена большая распространенность промежуточного типа ацетилирования (58,3%) среди якутов, медленного типа – среди русских (61,5%). Различия распространенности быстрого, промежуточного и медленного типов ацетилирования у пациентов с туберкулезом зависят от национальности.

Заключение. Особенности распределения полиморфизмов гена NAT2 и типов ацетилирования изониазида среди пациентов якутской и русской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания свидетельствуют о том, что фармакологический ответ может значительно различаться среди пациентов национальных групп. Данные фармакогенетического исследования у якутов и русских необходимо учитывать в клинической практике для персонализированного применения изониазида.

✉ Краснова Наталья Михайловна, e-mail: krasnova14@mail.ru.

Ключевые слова: якуты, русские, туберкулез, изониазид, фармакогенетика, полиморфизм, NAT2, медленный, быстрый, промежуточный, тип ацетилирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (протокол № 3 от 26.09.2018).

Для цитирования: Краснова Н.М., Ефремова Е.Н., Егорова А.А., Филиппова О.И., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Алексеева Е.А., Татарина Т.Е., Сокорут Д.А., Валь Н.С., Винокурова М.К., Кравченко А.Ф., Венгеровский А.И., Сычѳв Д.А. Сравнительный анализ результатов генотипирования гена N-ацетилтрансферазы 2 у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-102-109>.

Comparative analysis of N-acetyltransferase 2 genotyping results among patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis residing in the Sakha Republic (Yakutia)

Krasnova N.M.¹, Efremova E.N.², Egorova A.A.², Filippova O.I.², Chertovskikh Y.V.³, Rudykh Z.A.³, Alekseeva E.A.³, Tatarinova T.E.³, Sokorutov D.A.¹, Val N.S.², Vinokurova M.K.², Karvchenko A.F.², Vengerovskii A.I.⁴, Sychev D.A.⁵

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
58, Belinsky Str., Yakutsk, 677000, Russian Federation

² Phthisiatry Research-Practice Center
93, Petr Alekseev Str., Yakutsk, 677000, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital No. 3
34, Kirov Str., Yakutsk, 677027, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the variability of the *NAT2* gene and to comparatively analyze the prevalence of *NAT2* polymorphisms and acetylation types among Yakut and Russian patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis (TB), permanently residing in the Sakha Republic (Yakutia).

Materials and methods. The study included 197 patients with newly diagnosed pulmonary TB (132 Yakuts and 65 Russians) aged (43.3 ± 14.4). The following single-nucleotide polymorphisms were analyzed, using real-time polymerase chain reaction (PCR): *NAT2**5 (rs1801280, T341C), *NAT2**6 (rs1799930, G590A), *NAT2**7 (rs1799931, G857A), *NAT2**11 (rs1799929, C481T), *NAT2**12 (rs1208, A803G), and *NAT2**13 (rs1041983, C282T). Genetically determined basal metabolic rates were calculated using the NATpred online tool.

Results. 75% of residents, both of Yakut and Russian ethnicity, were identified as carriers of *NAT2* polymorphic variants known to be related to isoniazid biotransformation. *NAT2**6 and *13 allelic variants were more frequent in

Yakuts (occurring in 40.9% and 64.4%, respectively); variants *NAT2**5, *6, *11, *12, and *13 were more common in Russians (69.2; 55.4; 67.7; 69.2, and 64.6%, respectively). The *NAT2**5, *7, *11, and *12 polymorphisms were found to be significantly ethnicity-dependent. The study established substantial prevalence of medium acetylation type (58.3%) in Yakuts and slow acetylation type in Russians (61.5%). Correlations were shown between ethnicity and different prevalence rates of rapid, medium, or slow acetylation types among patients with TB.

Conclusion. The observed *NAT2* polymorphism distribution patterns and isoniazid acetylation types among Yakut and Russian patients with newly diagnosed pulmonary TB demonstrated that pharmacologic responses can be significantly different between ethnic groups. Findings of pharmacogenetic studies in Yakut and Russian populations should be incorporated in clinical practice for personalized administration of isoniazid.

Key words: Yakut, Russian, tuberculosis, isoniazid, pharmacogenetics, polymorphism, *NAT2*, acetylation, isoniazid acetyltransferase.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. This study was financially supported by the Republican clinical hospital no. 3 of the Ministry of Health of the Sakha Republic (Yakutia).

Conformity to the principles of ethics. All patients signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Phthisiatry Research-Practice Center (Protocol No. 3 of 26.09.2018).

For citation: Krasnova N.M., Efremova E.N., Egorova A.A., Filippova O.I., Chertovskikh Y.V., Rudykh Z.A., Alekseeva E.A., Tatarinova T.E., Sokorutov D.A., Val N.S., Vinokurova M.K., Karvchenko A.F., Vengerovskii A.I., Sychev D.A. Comparative analysis of N-acetyltransferase 2 genotyping results among patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis residing in the Sakha Republic (Yakutia). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-102-109>.

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулеза органов дыхания рекомендуется применять комбинацию из четырех наиболее эффективных противотуберкулезных средств – изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола в стандартных дозах (<http://sr.gosminzdrav.ru/#!/schema/943>). В практической фтизиатрии часто отмечаются индивидуальные различия в фармакологическом ответе на эти лекарственные средства: у части пациентов лечение оказывается малоэффективным, может сформироваться лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, возникает рецидив заболевания, у других больных развиваются нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные средства [1]. В частности, изониазид обладает гепатотоксическим действием, вызываемое им поражение печени проявляется от бессимптомной гиперферментемии (у 10–20% больных) до тяжелого гепатита и острой печеночной недостаточности (у 0,5–1%) [2]. Токсическое действие на печень оказывают высокоактивные метаболиты изониазида – гидразин и ацетилгидразин [3, 4].

Изониазид метаболизируется в печени в реакциях ацетилирования и гидролиза. Ацетилирование катализирует N-ацетилтрансфераза-2 (*NAT2*),

гидролиз – ациламидаза [5]. Изофермент *NAT2* кодируется высокополиморфным геном, в настоящее время установлено 106 его различных аллелей. Активность *NAT2* зависит от однонуклеотидных замен в структурной области кодирующего фермент гена [6, 7]. В зависимости от комбинаций аллелей гена *NAT2* формируются различные фенотипы ацетилирования изониазида: быстрый (носители одной или двух быстрых аллелей), промежуточный (носители одной медленной аллели) и медленный (носители двух медленных аллелей) тип [5, 8].

Распределение полиморфизма гена *NAT2* широко варьирует и связано с расовым, этническим происхождением людей и местом их проживания [9–11]. В настоящее время в научной литературе недостаточно сведений о распространенности генотипов полиморфных маркеров гена *NAT2* и типов ацетилирования среди пациентов якутской и русской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, постоянно проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

Цель данной работы – оценить вариабельность гена *NAT2*, провести сравнительный анализ распространенности его полиморфизмов и типов ацетилирования среди якутов и русских с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровом одномоментном обсервационном выборочном исследовании приняли участие 197 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания из числа представителей двух этнических групп Республики Саха (Якутия): 132 якута (77 женщин, 55 мужчин) и 65 русских (35 женщин, 30 мужчин). Пациенты были госпитализированы в ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (г. Якутск) для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Средний возраст участников исследования составил $(43,3 \pm 14,4)$ года. Критерии включения в исследование: впервые в жизни установленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и старше, наличие подписанного информированного согласия, принадлежность к этническим группам якутов и русских. Этническую принадлежность устанавливали путем самоидентификации пациентов и их родителей, анализировали родословную до второго поколения. В ранее проведенных исследованиях самоидентификация в 99,9% случаев соответствовала микросателлитному анализу этнической принадлежности [12]. В исследование не включали потомков разноэтнических браков, а также людей, несоответствующих любому из критериев включения.

Для генетического исследования использовали кровь, полученную из вены локтевого сгиба. Из цельной крови, собранной с помощью закрытой вакуумной системы в пробирки объемом 4 мл с мелкодисперсным напылением этилендиаминтетрауксусной кислоты (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd., КНР), выделяли дезоксирибонуклеиновую кислоту с помощью наборов реагентов ExtractDNA Blood (Евроген, Россия). Носительство полиморф-

ных вариантов генов *NAT2*5* (rs1801280, T341C), *NAT2*6* (rs1799930, G590A), *NAT2*7* (rs1799931, G857A), *NAT2*11* (rs1799929, C481T), *NAT2*12* (rs1208, A803G), *NAT2*13* (rs1041983, C282T) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора реагентов ГенТест-М *NAT2* (НОМОТЕК, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Генетически детерминированную скорость метаболизма рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора NATpred [13].

Для статистического анализа данных применяли пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 с использованием классического критерия χ^2 Пирсона и его модификации с поправкой Йетса. Для проверки соответствия распределения частот генотипов закону равновесия Харди – Вайнберга рассчитывали 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) методом Клоппера – Пирсона. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов якутской и русской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания установлены частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* – *NAT2*5*, *6, *7, *11, *12 и *13, ассоциированные со скоростью биотрансформации изониазида. Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов *NAT2* у якутов соответствовало закону Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). У русских, проживающих в Республике Саха (Якутия), распределение аллелей и генотипов *NAT2*5*, *6, *7, *12 и *13 также соответствовало закону Харди – Вайнберга, не соответствовал только полиморфизм *NAT2*11* (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена <i>NAT2</i> у якутов и русских с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания														
Полиморфный маркер	Якуты, $n = 132$						Русские, $n = 65$							
	Генотип, n (%)			Аллель, %		χ^2	p	Генотип, n (%)			Аллель, %		χ^2	p
T/T	T/C	C/C	T	C	T/T			T/C	C/C	T	C	T		
<i>NAT2*5</i> (T341C)	91 (68,9)	35 (26,5)	6 (4,6)	0,82	0,18	1,17	0,558	20 (30,8)*	36 (55,4)*	9 (13,8)*	0,58	0,42	1,28	0,527
	<i>NAT2*6</i> (G590A)	78 (59,1)	49 (37,1)	5 (3,8)	0,78			0,22	29 (44,6)	29 (44,6)	7 (10,8)	0,67		
<i>NAT2*7</i> (G857A)	G/G	G/A	A/A	G	A	0,01	0,993	G/G	G/A	A/A	G	A	0,36	0,976
	94 (71,2)	35 (26,5)	3 (2,3)	0,84	0,16			56 (86,2)*	9 (13,8)*	0 (0)*	0,93	0,07		
<i>NAT2*11</i> (C481T)	C/C	C/T	T/T	C	T	0,00	1,000	C/C	C/T	T/T	C	T	6,70	0,035
	90 (68,2)	38 (28,8)	4 (3,0)	0,83	0,17			21 (32,3)*	40 (61,5)*	4 (6,2)*	0,63	0,37		
<i>NAT2*12</i> (A803G)	A/A	A/G	G/G	A	G	0,17	0,916	A/A	A/G	G/G	A	G	2,07	0,354
	91 (68,9)	38 (28,8)	3 (2,3)	0,83	0,17			20 (30,8)*	37 (56,9)*	8 (12,3)*	0,59	0,41		
<i>NAT2*13</i> (C282T)	C/C	C/T	T/T	C	T	5,89	0,052	C/C	C/T	T/T	C	T	0,72	0,699
	47 (35,6)	74 (56,1)	11 (8,3)	0,64	0,36			23 (35,4)	34 (52,3)	8 (12,3)	0,62	0,38		

Примечание. χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – статистически значимые различия ($<0,05$).

* значимые отличия по сравнению с якутами, $p < 0,05$.

Полиморфные варианты гена *NAT2* выявлены у 75% (99/132) пациентов якутской национальности и у всех русских (65/65). Среди якутов наиболее часто регистрировалось носительство аллельных вариантов *NAT2*6* (у 40,9%) и *NAT2*13* (у 64,4%). У русских полиморфные варианты *NAT2*5*, *6, *11, *12 и *13 встречались с примерно одинаковой частотой (69,2; 55,4; 67,7; 69,2 и 64,6% соответственно) (табл. 1).

Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов *NAT2*5*, *7, *11, *12 статистически значимо различалась в зависимости от национальности (табл. 1). Полиморфные варианты *NAT2*6* и *NAT2*13* с одинаковой частотой встречались у якутов и русских.

У 58,3% (77/132) якутов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания определялся промежуточный тип ацетилования изониазида, у 22,7% (30/132) – медленный, у 18,9% (25/132) – быстрый тип. У 61,5% (40/65) русских пациентов встречался медленный тип ацетилования, у 35,4% (23/65) –

промежуточный, у 3,1% (2/65) – быстрый. Распространенность трех типов ацетилования статистически значимо различалась в зависимости от национальности ($\chi^2 = 30,977$; $p = 0,000$).

Частота встречаемости генотипов *NAT2*6*, *7 и *11 среди промежуточных и медленных ацетиляторов у пациентов якутской и русской национальности значимо не различалась, но распространенность полиморфизмов *NAT2*5*, *12 и *13 оказалась значимо различной.

У 74% якутов (57/77; 95%-й ДИ [0,62–0,83]) с промежуточным типом ацетилования установлено носительство гомозиготного генотипа Т/Т варианта *NAT2*5* (Т341С). В группе больных русской национальности такое носительство выявлялось у 39,1% (9/23; 95%-й ДИ [0,19–0,61]), $p < 0,05$.

Гетерозиготный генотип Т/С варианта *NAT2*5* определялся у 24,7% якутов (19/77; 95%-й ДИ [0,15–0,35]) и 60,9% русских (14/23; 95%-й ДИ [0,38–0,80]) с промежуточным типом ацетилования, $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2

Типы ацетилования у пациентов с туберкулезом органов дыхания при разных генотипах полиморфных вариантов гена *NAT2*

Полиморфный маркер	Генотип	Якуты, n = 132			Русские, n = 65		
		Медленный ацетилятор (n = 30), n (%)	Промежуточный ацетилятор (n = 77), n (%)	Быстрый ацетилятор (n = 25), n (%)	Медленный ацетилятор (n = 40), n (%)	Промежуточный ацетилятор (n = 23), n (%)	Быстрый ацетилятор (n = 2), n (%)
<i>NAT2*5</i> (Т341С)	Т/Т	9 (30,0)	57 (74,0)	25 (100,0)	9 (22,5)	9 (39,1)	2 (100,0)
	Т/С	16 (53,3)	19 (24,7)	0	22 (55,0)	14 (60,9)	0
	С/С	5 (16,7)	1 (1,3)	0	9 (22,5)	0	0
<i>NAT2*6</i> (G590A)	G/G	12 (40,0)	41 (53,2)	25 (100,0)	11 (27,5)	16 (69,6)	2 (100,0)
	G/A	15 (50,0)	34 (44,2)	0	23 (57,5)	6 (26,1)	0
	A/A	3 (10,0)	2 (2,6)	0	6 (15,0)	1 (4,3)	0
<i>NAT2*7</i> (G857A)	G/G	16 (53,3)	53 (68,8)	25 (100,0)	32 (80,0)	22 (95,7)	2 (100,0)
	G/A	12 (40,0)	23 (29,9)	0	8 (20,0)	1 (4,3)	0
	A/A	2 (6,7)	1 (1,3)	0	0	0	0
<i>NAT2*11</i> (C481T)	С/С	9 (30,0)	56 (72,7)	25 (100,0)	9 (22,5)	10 (43,5)	2 (100,0)
	С/Т	18 (60,0)	20 (26,0)	0	27 (67,5)	13 (56,5)	0
	Т/Т	3 (10,0)	1 (1,3)	0	4 (10,0)	0	0
<i>NAT2*12</i> (A803G)	A/A	9 (30,0)	57 (74,0)	25 (100,0)	10 (25,0)	8 (34,8)	2 (100,0)
	A/G	19 (63,3)	19 (24,7)	0	23 (57,5)	14 (60,9)	0
	G/G	2 (6,7)	1 (1,3)	0	7 (17,5)	1 (4,3)	0
<i>NAT2*13</i> (C282T)	С/С	3 (10,0)	19 (24,7)	25 (100,0)	6 (15,0)	15 (65,2)	2 (100,0)
	С/Т	18 (60,0)	56 (72,7)	0	27 (67,5)	7 (30,4)	0
	Т/Т	9 (30,0)	2 (2,6)	0	7 (17,5)	1 (4,3)	0

В группе пациентов с промежуточным типом ацетилования генотип А/А варианта (A803G) встречался у 74% якутов (57/77; 95%-й ДИ [0,62–0,83]) и 34,8% русских (8/23; 95%-й ДИ [0,16–0,57]), $p < 0,05$. У 60,9% русских пациентов чаще регистрировалось носительство гетерозиготного генотипа А/Г *NAT2*12* (14/23; 95%-й ДИ [0,38–0,80]). В якутской популяции носительство этого генотипа встречалось реже (у 24,7%, 19/77; 95%-й ДИ [0,15–0,35]) ($p < 0,05$). Генотип С/С *NAT2*13* (C282T) выявлялся у 24,7% якутов (19/77; 95%-й ДИ [0,15–0,35]) и у 65,2% русских (15/23; 95%-й ДИ [0,42–0,83])

($p < 0,05$). Носителями гетерозиготы Т/С варианта *NAT2*13* чаще являлись якуты (72,7%; 56/77; 95%-й ДИ [0,61–0,82]), чем русские (30,4%; 7/23; 95%-й ДИ [0,13–0,52]) ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическое разнообразие гена *NAT2* и фенотипов ацетилования сформировалось в результате адаптации людей к условиям жизни. Переход от кочевого к оседлому образу жизни значительно изменил рацион питания, организм подвергся воздействию новых патогенов и ксенобиотиков, для повышения

выживаемости изменялась активность ферментов детоксикации и формировался новый генетически передаваемый фенотип биотрансформации [14].

Во всем мире распространенность полиморфизмов гена *NAT2* зависит от расовой принадлежности. Согласно данным, опубликованным в базе The International Genome Sample Resource (<https://www.internationalgenome.org>), полиморфные варианты *NAT2**5, *11 и *12 наиболее распространены среди жителей Европы и Южной Азии (68,4 и 56,5% для первого; 67,6 и 53,1% для второго, 67,2 и 58,1% для третьего вариантов). *NAT2**5, *11 и *12 встречаются у 7,3; 7,1 и 7,7% жителей Восточной Азии соответственно. Полиморфизм *NAT2**7 распространен среди коренных жителей Восточной Азии (31,8%) и реже встречается у европейцев (4,6%). Полиморфизм *NAT2**6 определяется у 58,7% жителей Южной Азии и с одинаковой частотой распространен среди жителей Европы (46,9%) и Восточной Азии (43,2%). Люди азиатской и европеоидной рас примерно одинаково часто являются носителями полиморфного варианта *NAT2**13 (50,5% азиатов и 69,4% европейцев).

Проведенное нами исследование показало, что якуты наиболее часто являются носителями аллельных вариантов *NAT2**6 и *NAT2**13 (см. табл. 1), это согласуется с данными, опубликованными о распространенности таких вариантов среди азиатов. Частота носительства аллельных вариантов *NAT2**5 среди якутов составила 31,1%, *NAT2**11 – 31,8%, *NAT2**12 – 31,1%, что отличается от данных, полученных у представителей азиатской расы. Аллельный вариант *NAT2**7 с примерно одинаковой частотой встречается в популяции якутов (28,8%) и жителей Восточной Азии (31,8%), реже среди жителей Южной Азии (13,5%).

Полиморфные варианты *NAT2**5, *6, *11, *12 и *13 встречаются соответственно у 69,2; 55,4; 67,7; 69,2 и 64,6% русских (см. табл. 1). Полиморфизм *NAT2**7 у русских, проживающих в Якутии, встречается чаще, чем среди жителей Европы (13,8 и 4,6% соответственно).

Сравнительный анализ распределения генотипов гена *NAT2* показал, что русские пациенты намного чаще являются носителями полиморфных вариантов *NAT2**5, *11, *12, чем якуты (см. табл. 1). В настоящее время недостаточно данных о влиянии генотипов полиморфных вариантов *NAT2**5 и *11 на частоту и тяжесть течения поражения печени у больных туберкулезом, вызванного изониазидом. Известна связь носительства гомозиготных генотипов по минорным аллелям и более высоким риском гепатотоксичности изониазида по сравнению с риском у носителей основных аллелей *NAT**5 и *11 [15, 16].

Полиморфный вариант *NAT2**7 чаще встречался среди якутов (28,8%), чем у русских (13,8%), $p < 0,05$. Пациенты якутской национальности редко являлись носителями генотипа A/A *NAT2**7 (2,3%), у русских пациентов данный генотип не регистрировался (см. табл. 1). В немногочисленных научных публикациях приводятся неоднозначные данные об ассоциативной связи носительства минорного аллеля A *NAT2**7 и риском развития гепатотоксичности. Одни авторы указывают на более высокий риск развития гепатотоксичности противотуберкулезных средств первого ряда у носителей генотипа A/A, чем у носителей генотипа G/G [17, 18], другие исследователи подобные ассоциации не обнаружили [2, 19].

Основные аллели *NAT2**5, *6 и *NAT2**7 кодируют синтез *NAT2* с измененной последовательностью аминокислот и вследствие этого низкой активностью. У людей с аллелем *NAT2**5 и сочетанием с полиморфными вариантами *NAT2**6, *7 формируется медленный тип ацетилирования [8]. Географическое распределение медленных ацетиляторов хорошо изучено: такой фенотип встречается у 60% жителей Европы, Ближнего Востока, Северной Африки и Южной Азии и у 10% населения Восточной Азии и коренных американцев [20].

В якутской популяции наиболее распространен промежуточный тип ацетилирования (58,3%), у русских – медленный (61,5%). Среди якутов значительно чаще встречаются быстрые ацетиляторы (18,9%), чем среди пациентов русской национальности (3,1%). Это согласуется с сравнительными исследованиями азиатов и европеоидов.

Полиморфизм гена *NAT2* и генетически обусловленная вариабельность скорости ацетилирования изониазида в клинической практике существенно влияют на эффективность и безопасность фармако-терапии туберкулеза. Взаимосвязь между медленным типом ацетилирования и частотой поражения печени была подтверждена в нескольких метаанализах [21–24]. У медленных ацетиляторов в плазме определяются высокие концентрации изониазида и его токсических метаболитов [25]. В плазме быстрых ацетиляторов концентрация изониазида ниже, возрастает риск развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза [25–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о большой распространенности среди якутов и русских полиморфных вариантов гена *NAT2*, ассоциированных со скоростью ацетилирования изониазида. Якуты являлись частыми носителями аллельных вариантов *NAT2**6 и *13, русские – *NAT2**5, *6, *11,

*12 и *13. Сравнительный анализ в анализируемой выборке показал значимые различия в частоте распределения полиморфизмов NAT2*5, *7, *11, *12 в зависимости от национальности. Среди якутов комбинации генотипов NAT2 наиболее часто приводили к формированию промежуточного типа ацетилирования, у русских – медленного. Особенности распределения полиморфизмов гена *NAT2* и типов ацетилирования среди якутов и русских с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания свидетельствуют о том, что фармакологический ответ может значительно различаться у пациентов разных национальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (5): 42–45. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-42-45.
2. Chan S.L., Chua A.P.G., Aminkeng F., Chee C.B.E., Jin S., Loh M., Gan S.H., Wang Y.T., Brunham L.R. Association and clinical utility of NAT2 in the prediction of isoniazid-induced liver injury in Singaporean patients. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186200. DOI: 10.1371/journal.pone.0186200.
3. Uduv V.V., Dygai A.M., Vengerovsky A.I. Effects of phospholipid hepatoprotectors on apoptosis during experimental liver pathology induced by isoniazid and paracetamol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 154 (11): 568–571. DOI: 10.1007/s10517-013-2012-9.
4. Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D.J., Davies G., Jorgensen A.L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2019; 23 (3): 293–316. DOI: 10.5588/ijtld.18.0324.
5. Сналина Н.Е., Сычев Д.А. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида. *Молекулярная медицина*. 2018; 16 (2): 31–36. DOI: 10.29296/24999490-2018-02-04.
6. Jarrar Y.B., Balasmeh A.A., Jarrar W. Sequence analysis of the *N*-acetyltransferase 2 gene (*NAT2*) among Jordanian volunteers. *Libyan J. Med.* 2018; 13 (1): 1408381. DOI: 10.1080/19932820.2017.1408381.
7. Khan S., Mandal R.K., Elsbali A.M., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Mahto H., Lohani M., Mishra B.N., Akhter N., Rababan A.A., Haque S. Pharmacogenetic association between gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (1): pii: BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845.
8. Yadav D., Kumar R., Dixit R.K., Kant S., Verma A., Srivastava K., Singh S.K., Singh S. Association of *NAT2* gene polymorphism with antitubercular drug-induced hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh population. *Cureus*. 2019; 11 (4): e4425. DOI: 10.7759/cureus.4425.
9. Dursun R., Dursun H.G., Zamani A.G., Yıldırım M.S., Çınar İ. *NAT2* gene polymorphisms in Turkish patients with psoriasis vulgaris. *Biomed. Res. Int.* 2018; 3258708. DOI: 10.1155/2018/3258708.
10. Birch Kristensen E., Yakimov V., Bjorn-Mortensen K., Soborg B., Koch A., Andersson M., Birch Kristensen K., Michelsen S.W., Skotte L., Ahrendt Bjerregaard A., Blaszkewicz M., Golka K., Hengstler J.G., Feenstra B., Melbye M., Geller F. Study of correlation between the *NAT2* phenotype and genotype status among Greenlandic Inuit. *EXCLI J.* 2018; 17: 1043–1053. DOI: 10.17179/excli2018-1671.
11. Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B., Poloni E.S. Arylamine N acetyltransferase 2 (*NAT2*) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS One*. 2011; 6 (4): e18507. DOI: 10.1371/journal.pone.0018507.
12. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardia S.L., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Amer. J. Human Genet.* 2005; 76 (2): 268–275.
13. Kuznetsov I.B., McDuffie M., Moslehi R. A web-server for inferring the human *N*-acetyltransferase-2 (*NAT2*) enzymatic phenotype from *NAT2* genotype. *Bioinformatics*. 2009; 25 (9): 1185–1186.
14. Magalon H., Patin E., Austerlitz F., Quintana-Murci L., Heyer E. Population genetic diversity of the *NAT2* gene supports a role of acetylation in human adaptation to farming in Central Asia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008; 16 (2): 243–251. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201963.
15. Xiang Y., Ma L., Wu W., Liu W., Li Y., Zhu X., Wang Q., Ma J., Cao M., Wang Q., Yao X., Yang L., Wubuli A., Merle C., Milligan P., Mao Y., Gu J., Xin X. The incidence of liver injury in Uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms *NAT2*, *CYP2E1*, *GSTM1* and *GSTT1*. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85905. DOI: 10.1371/journal.pone.0085905.
16. Possuelo L.G., Castelan J.A., de Brito T.C., Ribeiro A.W., Cafune P.I., Picon P.D., Santos A.R., Teixeira R.L., Gregiani T.S., Hutz M.H., Rossetti M.L., Zaha A. Association of slow *N*-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug-induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (7): 673–681. DOI: 10.1007/s00228-008-0484-8.
17. Cramer J.P., Lohse A.W., Burchard G.D., Fischer L., Nashan B., Zimmermann M., Marx A., Kluge S. *N*-acetyltransferase 2 activity in isoniazid-associated acute hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl. Int.* 2010; 23 (2): 231–233. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00921.x.
18. An H.R., Wu X.Q., Wang Z.Y., Zhang J.X., Liang Y. *NAT2* and *CYP2E1* polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012; 39 (6): 535–543. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2012.05713.x.
19. Kim S.H., Kim S.H., Bahn J.W., Kim Y.K., Chang Y.S., Shin E.S., Kim Y.S., Park J.S., Kim B.H., Jang I.J., Song J., Kim S.H., Park H.S., Min K.U., Jee Y.K. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and anti-TB drug-induced hepatitis. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (11): 1767–1779. DOI: 10.2217/pgs.09.100.
20. Hemanth Kumar A.K., Ramesh K., Kannan T., Sudha V., Haribabu H., Lavanya J., Swaminathan S., Ramachandran G. *N*-acetyltransferase gene polymorphisms plasma isoniazid concentrations in patients with tuberculosis. *Indian J. Med. Res.* 2017; 145 (1): 118–123. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_2013_15.

21. Shi J., Xie M., Wang J., Xu Y., Liu X. Susceptibility of N-acetyltransferase 2 slow acetylators to antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015; 16 (18): 2083–2097. DOI: 10.2217/pgs.15.144.
22. Suvichapanich S., Fukunaga K., Zahroh H., Mushiroda T., Mahasirimongkol S., Toyo-Oka L., Chaikledkaew U., Jititikon J., Yuliwulandari R., Yanai H., Wattanapokayakit S., Tokunaga K. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet. Genomics*. 2018; 28 (7): 167–176. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000339.
23. Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B.F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16 (5): 589–595. DOI: 10.5588/ijtld.11.0377.
24. Zhang M., Wang S., Wilffert B., Tong R., van Soolingen D., van den Hof S., Alffenaar J.W. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84 (12): 2747–2760. DOI: 10.1111/bcp.13722.
25. Lauterburg B., Smith C., Todd E., Mitchell J. Pharmacokinetics of the toxic hydrazine metabolites formed from isoniazid in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985; 235 (3): 566–570.
26. Donald P.R., Sirgel F.A., Venter A., Parkin D.P., Seifart H.I., van de Wal B.W., Werely C., van Helden P.D., Maritz J.S. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin. Infect Dis.* 2004; 39 (10): 1425–1430.
27. Weiner M., Burman W., Vernon A., Benator D., Peloquin C.A., Khan A., Weis S., King B., Shah N., Hodge T. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once weekly isoniazid and rifapentine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1341–1347.
28. Azuma J., Ohno M., Kubota R., Yokota S., Nagai T., Tsuyuguchi K., Okuda Y., Takashima T., Kamimura S., Fujio Y., Kawase I. Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (5): 1091–1101. DOI: 10.1007/s00228-012-1429-9.

Вклад авторов

Краснова Н.М., Ефремова Е.Н., Егорова А.А., Филиппова О.И., Винокурова М.К., Алексеева Е.А. Чертовских Я.В., Рудых З.А., Татарнинова Т.Е., Соколутов Д.А., Валь Н.С. – проведение исследования, статистический анализ и интерпретация данных. Кравченко А.Ф., Венгеровский А.И., Сычѳв Д.А. – идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Краснова Наталия Михайловна, канд. мед. наук, доцент, кафедра «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология», СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск. ORCID 0000-0002-4811-7801.

Ефремова Ефросинья Николаевна, врач-фтизиатр, НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск. ORCID 0000-0001-6934-2971.

Егорова Александра Алексеевна, врач-фтизиатр, НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск. ORCID 0000-0002-3027-2731.

Филиппова Ольга Ивановна, врач-фтизиатр, зав. отделением для больных туберкулезом органов дыхания, НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск. ORCID 0000-0003-4213-2901.

Чертовских Яна Валерьевна, врач клинический фармаколог, зав. Центром персонализированной медицины, РКБ № 3, г. Якутск. ORCID 0000-0003-0941-8633.

Рудых Зоя Александровна, врач клинический фармаколог, Центр персонализированной медицины, РКБ № 3, г. Якутск. ORCID 0000-0001-8212-0150.

Алексеева Елизавета Александровна, биолог, Центр персонализированной медицины, РКБ № 3, г. Якутск. ORCID 0000-0001-6116-5720.

Татарнинова Татьяна Евгеньевна, врач клинический фармаколог, Центр персонализированной медицины, РКБ № 3, г. Якутск. ORCID 0000-0002-2616-3655.

Соколутов Денис Андреевич, ординатор, СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск. ORCID 0000-0002-7255-5238.

Валь Наталья Семеновна, канд. мед. наук, зам. директора по медицинской части, НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск. ORCID 0000-0003-2910-1895.

Винокурова Мария Константиновна, д-р мед. наук, зам. директора по науке, НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск. ORCID 0000-0001-7673-3815.

Кравченко Александр Федорович, д-р мед. наук, директор, НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск. ORCID 0000-0002-9210-3407.

Венгеровский Александр Исаакович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, зав. кафедрой фармакологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5094-3742.

Сычѳв Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0002-4496-3680.

(✉) **Краснова Наталия Михайловна**, e-mail: krasnova14@mail.ru.

Поступила в редакцию 19.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020