

Распространённость полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулёзом

Суворова О. А.^{1,2}, Кравченко А. Ф.³, Валь Н. С.³, Краснова Н. М.⁴, Чертовских Я. В.⁵,

Рудых З. А.⁵, Алексеева Е. А.⁵, Васильева О. Л.⁵, Евдокимова Н. Е.³, Иващенко Д. В.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ – ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

⁴ – ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск

⁵ – Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск

Резюме. Для выявления пациентов с риском неэффективности или нежелательных реакций на стандартные дозы противотуберкулёзных препаратов было предложено использование фармакогенетические исследования генов ферментов, метаболизирующих данные лекарственные средства. Так как частота генотипов варьируется в зависимости от этнической принадлежности пациентов, необходимо проведение исследований среди различных этнических групп. Целью данного исследования было выявить типы и распространённость полиморфизмов и фенотипов изониазид-метаболизирующего фермента NAT2 среди якутов, болеющих туберкулёзом, а также провести сравнительный анализ с русскими пациентами. Всего было прогенотипировано 158 пациентов: 50 были якутами, 41 – русскими, проживающими на территории Якутии, 67 – русскими, проживающими на территории Московской области. Было идентифицировано 6 полиморфизмов NAT2 (*5, *6, *7, *11, *12, *13). Обнаружены значимые отличия в распространённости NAT2*5, *11, *12 между якутами и русскими, встречаемость данных полиморфных вариантов выше среди русских пациентов. Частота встречаемости быстрого фенотипа среди якутов значимо выше таковой среди русских. Полученные данные могут внести вклад в улучшение эффективности противотуберкулёзной терапии у пациентов из Якутии, основанной на фармакогенетических исследованиях.

Ключевые слова: туберкулёз; изониазид; фармакогенетика; NAT2; якуты; русские

Для цитирования:

Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Алексеева Е.А., Васильева О.Л., Евдокимова Н.Е., Иващенко Д.В., Сычёв Д.А. Распространённость полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулёзом // *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 35–40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040

Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients

Suvorova OA^{1,2}, Kravchenko AF³, Val NS³, Krasnova NM⁴, Chertovskikh IaV⁵, Rudykh ZA⁵, Alekseeva EA⁵, Vasileva OL⁵, Evdokimova NE³, Ivashchenko DV¹, Sychev DA¹

¹ – FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

² – FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

³ – SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

⁴ – North-Eastern Federal University

⁵ – Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Abstract. To assess the risk of insufficient response or adverse reactions to standard doses of anti-TB drugs, it was proposed to use pharmacogenetic testing of genes of enzymes that metabolize these drugs. Since the frequency of genotypes varies depending on patients' ethnicity, it is necessary to conduct studies among ethnic groups. The aim of this study was to identify the types of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms and phenotypes and their prevalence among Yakutian tuberculosis patients, as well as to conduct a comparative analysis with Russian patients. In total 158 patients were examined using real-time PCR: 50 – Yakutians, 41 – Russians (Yakutia), 67 – Russians (Moscow region). Six NAT2 polymorphisms were identified (*5, *6, *7, *11, *12, *13). Significant differences in the distribution of NAT2*5, *11, *12 between Yakutians and Russians were found: these polymorphisms prevail among Russian patients. The frequency of rapid phenotype among Yakutians is higher compared to Russians. The data obtained can contribute to the improvement of the anti-tuberculosis therapy effectiveness in Yakutian patients.

Keywords: tuberculosis; isoniazid; pharmacogenetics; NAT2; yakutians; russians

For citations:

Suvorova OA, Kravchenko AF, Val NS, Krasnova NM, Chertovskikh YaV, Rudykh ZA, Alekseeva EA, Vasileva OL, Evdokimova NE, Ivashchenko DV, Sychev DA. Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:35–40. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040

Введение

Туберкулёз (ТБ) занимает 2-ое место по причинам смертности среди инфекционных заболеваний [1]. Стандартная терапия ТБ включает следующие препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид. При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких ВОЗ рекомендует назначать 6-месячный режим лечения, который состоит из 2-месячного курса всех 4 препаратов первого ряда и 4-месячного курса изониазида и рифампицина [2]. Таким образом, изониазид является одним из наиболее распространённых и эффективных противотуберкулёзных препаратов. Однако он обладает выраженными побочными эффектами, одним из которых является изониазид-индуцированное поражение печени (ИИПП) [3].

В метаболизме данного препарата в организме человека принимает участие N-ацетилтрансфераза 2 типа (NAT2). ИИПП считается идиосинক্রазированной, в основе которой лежит воздействие высокоактивных метаболитов изониазида на печень пациента. К таким метаболитам относят гидразин и ацетилгидразин [4]. В зависимости от генетически детерминированной скорости ацетилирования NAT2 выделяют пациентов (ацетиляторов) с быстрым, промежуточным и медленным типом метаболизма. В нескольких мета-анализах и систематическом обзоре была подтверждена взаимосвязь между медленным фенотипом гена NAT2 и развитием ИИПП [5–9]. Быстрый фенотип ассоциирован со сниженной эффективностью стандартной схемы противотуберкулёзного лечения изониазидом [10, 11]. С помощью определения скорости ацетилирования фермента NAT2 можно оценить риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) у пациентов. На основании фармакогенетических исследований *Kinzig-Schippers M, et al. (2005)*, *Hasunuma T, et al. (2007)*, *Azuma J, et al. (2013)* были установлены наиболее подходящие дозировки изониазида в зависимости от фенотипа NAT2: для медленных, быстрых и промежуточных ацетиляторов составили 2,5; 7,5; и 5 мг/кг соответственно [12–14].

Наибольшее клиническое значение для выбора дозы изониазида при лечении туберкулёза имеют следующие полиморфизмы NAT2: *4, *5, *6, *7, *12, *13, *14 (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA18/clinicalAnnotation/982030222>). Пациенты с аллелями *4, *12 и *13 ассоциированы с повышенной скоростью метаболизма изониазида [15]. Пациенты с аллелями *5, *6, *7, *14 имеют риск пониженного метаболизма [15, 16].

Фармакогенетические исследования ассоциации полиморфизмов NAT2 с параметрами безопасности терапии, а также их распространённость среди различных этнических групп необходимы для подбора наиболее эффективного и безопасного курса лечения туберкулёза.

Актуальность изучения вопроса лечения ТБ основана на его высокой распространённости среди

населения Российской Федерации (РФ): показатель распространённости ТБ в РФ за 2018 г. – 101,6 на 100 000 населения [1]. ТБ остаётся одним из наиболее распространённых инфекционных заболеваний в Дальневосточном районе, в том числе в Республике Саха (Якутия) в России. В настоящее время выявляется положительная тенденция в распространённости ТБ в данном регионе. Так, в 2017 году заболеваемость ТБ в Якутии составила 58,1 на 100 000 населения, что на 1,7 % ниже, чем в 2016 г. Смертность от туберкулёза в республике составляет 5,6 на 100 000 населения, что в 1,1 раза ниже, чем по России и в 2,2 раза ниже, чем по Дальневосточному федеральному округу [17].

Исследования распространённости генотипов и фенотипов NAT2 в этнически разнообразных популяциях имеют важное значение для разработки более эффективных подходов к лечению. Так, частота встречаемости быстрых и медленных ацетиляторов различается в африканских популяциях даже среди представителей одних географических регионов [18, 19]. Согласно последним данным, быстрый фенотип NAT2 более распространён среди азиатов и американцев, а медленный – среди русских и французов [20]. Однако население Российской Федерации состоит из множества этносов, что делает необходимым проведение фармакогенетических исследований по выявлению пациентов из групп риска для дальнейшего улучшения качества их лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 158 пациентов с установленным диагнозом «туберкулёз органов дыхания». Среди включённых пациентов 50 относились к этническим якутам (Я), 41 – к русским, проживающим на территории Республики Саха (Якутия) (РЯ) и 67 – к русским, проживающим на территории московского региона (группа сравнения) (РМ). Этническая принадлежность определялась способом самоидентификации, который сопоставим с микросателлитным анализом [21]. Из всех пациентов 91 являлись мужчинами, 67 – женщинами. Средний возраст пациентов: $42,64 \pm 14,63$ лет. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено секвенирование участка гена NAT2 методом Сэнгера с дидезоксинуклеозидтрифосфатами (ddNTP) в несколько этапов: 1) изучаемый фрагмент молекулы ДНК гибридизовался с праймером; 2) затем происходил ферментативный синтез молекулы; 3) на следующей стадии материал подвергался электрофорезу; 4) полученные результаты анализировались на радиоавтографе.

Хроматограммы секвенирования были оценены визуально, проанализированы с применением программного обеспечения FinchTV 1.4 и сравнены с референсной последовательностью NAT2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000015.2) для опре-

деления индивидуальных SNP. Для секвенирования выбрано 6 наиболее значимых полиморфных вариантов: rs1041983 (282C>T), rs1801280 (341T>C), rs1799929 (481C>T), rs1799930 (590G>A), rs1208 (803A>G) и rs1799931 (857G>A) (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие мутаций и фенотипов полиморфизмам NAT2

Аллель	Мутация	Фенотип
NAT2*5	T341C	Медленный
NAT2*6	G590A	Медленный
NAT2*7	G857A	Медленный
NAT2*11	C481T	Быстрый
NAT2*12	A803G	Быстрый
NAT2*13	C282T	Быстрый

С помощью онлайн калькулятора NATpred, который рассчитывает скорость работы ацетилятора с учётом шести полиморфизмов гена, была рассчитана генетически детерминированная скорость метаболизма для каждого пациента (<http://nat2pred.rit.albany.edu/help.html#batch>).

Результаты

Частоты аллелей среди русских, проживающих в Якутии, полиморфизмов NAT2*5 (T341C), NAT2*12 (A803G), NAT2*11 (C481T), а также среди русских, проживающих в московской области, полиморфизмов NAT2*5(T341C) и NAT2*7(G857A) не соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

При анализе последовательностей NAT2 у пациентов, больных туберкулёзом, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), было выявлено 6 полиморфных вариантов NAT2: 3 медленных (NAT2*5(T341C), NAT2*6(G590A), NAT2*7(G857A)) и 3 быстрых (NAT2*11(C481T), NAT2*12(A803G), NAT2*13(C282T)). Статистически значимые различия были выявлены в распространённости следующих полиморфизмов NAT2: NAT2*5, NAT2*11, NAT2*12, которые чаще встречаются у русских (табл. 2).

Из всех пациентов, проанализированных по фенотипу NAT2, 19 (12) являлись быстрыми ацетиляторами, 66 (41,8) были промежуточными и 73 (46,2) медленными.

Проведённое попарное сравнение типов ацетилирования NAT2 между тремя исследуемыми группами установило, что «быстрые» ацетиляторы значимо чаще встречаются среди якутов по сравнению с русскими, в то время как «медленный» тип метаболизма продемонстрировал обратную тенденцию.

Наглядно частоты разных типов ацетилирования представлены на рис. 1.

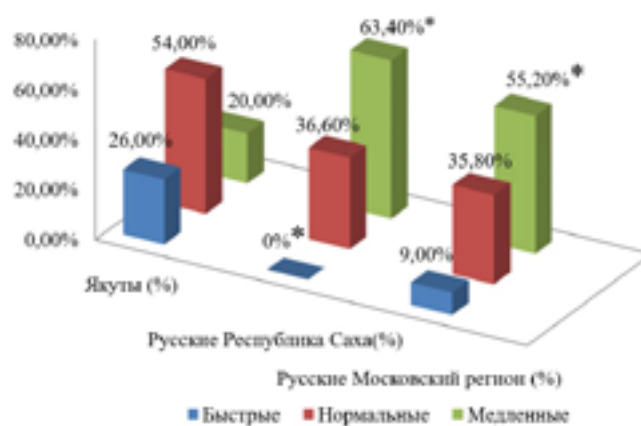


Рис. 1. Распространённость фенотипов NAT2 среди якутов и русских, проживающих в Республике Саха (Якутия) и в московской области

Примечание: * – значимые отличия по сравнению с Якутиями, p < 0,01

Обсуждение

Согласно этническим исследованиям, полиморфизм NAT2*5 наиболее распространён среди европейцев (от 35 до 55 [22–24]) и среди представителей Западной Азии (до 40 [24]), а NAT2*7 – среди представителей Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии (до 20 среди азиатов и до 5 среди европейцев) [22–24]. По данным Gra O, et al. (2010), частота

Таблица 2

Распространённость полиморфизмов NAT2 среди якутов и русских, проживающих в Республике Саха (Якутия) и в Московской области

Полиморфизмы	Якуты		Русские из Республики Саха (Якутия)		Русские из Московского региона		p
	n	%	n	%	n	%	
NAT2*5	16	32,00	33	80,50*	41	61,20*	0,0001
NAT2*6	20	40,00	20	48,80	35	52,20	0,415
NAT2*7	8	16,00	4	9,80	4	6,00	0,205
NAT2*11	17	34,00	32	78,00*	38	56,70	0,0001
NAT2*12	17	34,00	34	82,90*	39	58,20*,#	0,0001
NAT2*13	26	52,00	24	58,50	39	58,20	0,756

Примечания: * – значимые отличия по сравнению с Якутиями, p < 0,01; # – значимые отличия по сравнению с Русскими из Республики Саха, p < 0,01.

встречаемости NAT2*5 среди русских варьируется от 38 до 45 [25]. NAT2*6 имеет примерно одинаковую распространённость во всем мире (10–35) [22, 23]. Полиморфизмы NAT2*12 и NAT2*13 наиболее часто встречаются среди африканцев и редко – среди европейцев и азиатов (до 20 и 12 для первых; до 4 и 2 для вторых) [22, 23]. В исследовании *Gra O, et al.* (2010) частота NAT2*12 среди русских достигала 0,1 [25].

По результатам нашего исследования наиболее распространёнными полиморфизмами среди РЯ являлись NAT2*5, NAT2*11, NAT2*12 (80,5; 78; 82,9). Среди РМ преобладали полиморфизмы NAT2*5, NAT2*12, NAT2*13 (61,2; 58,2; 58,2). Наименее встречаемым полиморфизмом среди РЯ и РМ являлся NAT2*7 (9,8 и 6 соответственно). Полученные данные по распространённости NAT2*5 и NAT2*7 у русских в целом сопоставимы с вышеописанными исследованиями среди европейцев. Возможными объяснениями несоответствия распространённости NAT2*11, NAT2*12 и NAT2*13 с проведёнными ранее исследованиями, в которых данные полиморфизмы чаще встречаются среди африканцев по сравнению с европеоидами, могут быть региональные особенности.

Наиболее часто встречаемыми полиморфизмами среди якутов являлись NAT2*6, NAT2*13 (40 и 52 соответственно). Приведённая распространённость NAT2*13 не соответствует данным исследований по распределению полиморфизмов NAT2 ни среди азиатов, в том числе в северной и восточной Азии, ни среди европейцев. Необходимо отметить, что разнообразие в распределении различных полиморфизмов NAT2 среди азиатов значительно выше такового среди европейцев [22]. В связи с полученными данными и высокой вариабельностью распространения полиморфизмов NAT2 среди азиатов необходимо проведение дальнейших исследований в различных этнических группах в многонациональных популяциях для создания наиболее полной картины случаев ТБ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иващенко Дмитрий Владимирович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dvi1991@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2295-7167
к. м. н. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
н. с. отдела персонализированной медицины НИИ МПМ;
Доцент кафедры детской психиатрии и психотерапии

Суворова Ольга Александровна
ORCID ID: 0000-0001-9661-7213
студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), Москва

Кравченко Александр Федорович
ORCID ID: 0000-0002-9210-3407
д. м. н., директор, ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр
«Фтизиатрия», Якутск

В среднем, до 59 европейцев относятся к медленным ацетиляторам NAT2 [22]. Распространённость медленного фенотипа NAT2 среди азиатов варьируется: наиболее часто встречается в Северной, Западной и Южной Азии; значительно реже в Северо-Восточной (в среднем 18); в Центральной Азии распространённость медленных ацетиляторов сильно варьирует среди населения от 34 до 59 [22].

По результатам нашего исследования выявлено преобладание медленного фенотипа у русских из Якутии и Московской области (63,4 и 55,2 соответственно), что согласуется с вышеописанными данными среди европейцев. Среди якутов преобладали пациенты с промежуточным фенотипом NAT2 (54) и значимо чаще встречались быстрые ацетиляторы (26) по сравнению с русскими пациентами, что согласуется с проведёнными ранее сравнительными исследованиями азиатов и европеоидов.

Заключение

Была выявлена большая распространённость «быстрых» ацетиляторов NAT2 среди якутов по сравнению с русскими, что может являться фактором риска недостаточного ответа на терапию стандартной дозой изониазида. Необходимо иметь в виду данные генетические особенности пациентов при подборе терапии и оценки её эффективности в динамике.

Было обнаружено, что распределение полиморфизмов NAT2 среди якутов не соответствует таковому ни среди азиатов, ни среди европейцев: широкая представленность полиморфизма NAT2*13 (традиционно более распространённого среди африканского населения), а также низкая распространённость NAT2*7 (часто встречаемого среди азиатов) означает, что нельзя экстраполировать данные распределения NAT2 среди азиатов на якутов. Необходимо расширить выборку для более точного анализа результатов.

Ivashchenko Dmitriy
Corresponding author
e-mail: dvi1991@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2295-7167
PhD; Research Officer Department of Personalized medicine
of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia; Associate Professor,
department of child psychiatry and psychotherapy

Suvorova Olga
ORCID ID: 0000-0001-9661-7213
Student of General Medicine of FSAEI HE I.M. Sechenov First
MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Kravchenko Alexander
ORCID ID: 0000-0002-2659-7998
PhD, director, SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of
Phthiology», Yakutsk

Валь Наталия Семеновна

ORCID ID: 0000-0003-2910-1895

к. м. н., ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

Val Natalia

ORCID ID: 0000-0003-2910-1895

PhD, SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

Краснова Наталия Михайловна

ORCID ID: 0000-0002-4811-7801

к. м. н., ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

Krasnova Natalia

ORCID ID: 0000-0002-4811-7801

PhD, North-Eastern Federal University

Чертовских Яна Валерьевна

ORCID ID: 0000-0003-0941-8633

врач, Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №3», Якутск

Chertovskikh Yana

ORCID ID: 0000-0003-0941-8633

doctor, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Рудых Зоя Александровна

ORCID ID: 0000-0001-8212-0150

врач, Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск

Rudykh Zoya

ORCID ID: 0000-0001-8212-0150

doctor, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Алексеева Елизавета Александровна

ORCID ID: 0000-0001-6116-5720

Биолог, Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск

Alekseeva Elizaveta

ORCID ID: 0000-0001-6116-5720

biologist, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Васильева Ольга Лукична

ORCID ID: 0000-0001-9726-5715

врач, Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск

Vasilieva Olga

ORCID ID: 0000-0001-9726-5715

doctor, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Евдокимова Надежда Евстафьевна

ORCID ID: 0000-0002-0187-280X

врач, ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

Evdokimova Nadezhda

ORCID ID: 0000-0002-0187-280X

doctor, SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

Сычѳв Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Sychev Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-code: 4525-7556

MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: *World Health Organization*; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Treatment of tuberculosis. World Heal. Organ. 2010.
3. Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2014;15:601–607. DOI: 10.2217/pgs.14.38
4. Wang P, Pradhan K, Zhong X, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm. Sin. B*. 2016;6(5):384–392.
5. Cai Y, Yi JY, Zhou CH, Shen XZ. Pharmacogenetic Study of Drug-Metabolising Enzyme Polymorphisms on the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):1–8.
6. Zhang M, et al. 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.
7. Mahto H, et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci. Rep*. 2018;39(1): BSR20180845.

8. Wang PY, Xie SY, Hao Q, et al. Jiang. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2012;16(5):589–595.
9. Shi J, Xie M, Wang J, et al. Susceptibility of N-acetyltransferase 2 slow acetylators to antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16:2083–2097.
10. Donald PR, et al. The Influence of Human N-Acetyltransferase Genotype on the Early Bactericidal Activity of Isoniazid. *Clin. Infect. Dis. Published by Oxford Univ. Press*. 2004;39(10): 1425–1430.
11. Weiner M, et al. Low Isoniazid Concentrations and Outcome of Tuberculosis Treatment with Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003;167:1341–1347.
12. Kinzig-schippers M, et al. Should We Use N-Acetyltransferase Type 2 Genotyping To Personalize Isoniazid Doses? *Society*. 2005;49(5):1733–1738.
13. Hasunuma T, Azuma J, Ohno M, et al. Dose-escalation study of isoniazid in healthy volunteers with the rapid acetylator genotype of arylamine N-acetyltransferase 2. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2007;63(10):927–933.
14. Azuma J, Ohno M, Kubota R. 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. *Pharmacogenetics*. 2013; 1091–1101.

15. Zhu R, et al. The Pharmacogenetics of NAT2 Enzyme Maturation in Perinatally HIV Exposed Infants Receiving Isoniazid. *J Clin Pharmacol*. 2009;6(11):1249–1254.

16. Jagodziński J, et al. Correlation of N-Acetyltransferase 2 Genotype with Isoniazid Acetylation in Polish Tuberculosis Patients. *Biomed Res. Int*. 2013;2013(Figure 1):1–5.

17. Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия) ГБУ «Республиканский детский туберкулезный санаторий имени Т.П. Дмитриевой». Статистический отчет за 2018 год. [Ministry of health of the Republic of Sakha (Yakutia) GBU «Republican children's tuberculosis sanatorium named after T. P. Dmitrieva». Statistical report for 2018. (In Russ).]

18. Diallo I, Vangenot C, Sanchez-mazas A, et al. Variation in NAT2 acetylation phenotypes is associated with differences in food-producing subsistence modes and ecoregions in Africa. *BMC Evol. Biol*. 2015;1–20.

19. Toure A, et al. Prevention of isoniazid toxicity by NAT2 genotyping in Senegalese tuberculosis patients. *Toxicol. Reports*. 2016;3:826–831.

20. Mortensen HM, et al. Characterization of genetic variation and natural selection at the arylamine N-acetyltransferase genes in global human populations. *Pharmacogenomics*. 2015;12(11):1545–1558.

21. Tang H, et al. Genetic Structure, Self-Identified Race, Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. 2005;268–275.

22. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-roy B, Poloni ES. 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

23. Hein DW. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism : effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene*. 2006;2:1649–1658.

24. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. 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 metabolism and pharmacokinetics*. 2012;27(1):1–18.

25. Gra O, et al. Microarray-Based Detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and AB0 Allele Frequencies in Native Russians. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010;14(3):329–342.

КОРРИГЕНДУМ

Корригендум к статье Загородникова К.А., Рустанович Ю.Г., Костючек Д.Ф., Мурзина А.А. «Частота полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 у женщин с неразвивающейся беременностью». *Фармакогенетика и фармакогеномика* — 2018. — № 1. — С. 27–30.

«В резюме к статье были замечены опечатки, требующие коррекции. Строчку «rs776746 C>T» следует читать «rs776746 T>C». В английском варианте – «rs776746 C>T» should be read as «rs776746 T>C». Обращаем также внимание, что в настоящей статье полиморфизм rs776746 обозначен по комплементарной цепочке ДНК».