ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.36:615.03-065

ИЗОНИАЗИД-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Краснова Н. М.[1], Николаев В. М.[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», Медицинский институт, Якутск, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия

Контактная информация:
Краснова Наталия Михайловна,
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова»,
ул. Белинского, д. 58, Якутск, Россия, 677000.
E-mail: krasnova14@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.04.2022
и принята к печати 12.04.2022

РЕЗЮМЕ

В клинической практике результаты лечения туберкулеза демонстрируют индивидуальные различия: у одних пациентов противотуберкулезная химиотерапия позволяет достичь желаемого терапевтического эффекта, у других она проявляется недостаточным ответом или его отсутствием, развитием нежелательных побочных реакций, в первую очередь, изониазид-индуцированного поражения печени. Изониазид-индуцированные поражения печени становятся ведущей причиной отмены изониазида, что значительно уменьшает эффективность противотуберкулезной терапии, повышает риск рецидива заболевания и формирует вторичную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза. Гепатотоксические реакции при химиотерапии туберкулеза обусловлены мутацией генов ферментов биотрансформации изониазида: N-ацетилтрансферазы 2, цитохрома P450 2E1 и глутатион-S-трансферазы.

Полиморфизм гена NAT2 идентифицирован как фактор риска гепатотоксичности изониазида. Нуклеотидные замены в гене NAT2 модифицируют белковую структуру фермента, уменьшают синтез и изменяют его активность. В зависимости от генетически детерминированной скорости ацетилирования выделяют три типа ацетиляторов: быстрый, промежуточный и медленный. В метаанализах и систематических обзорах установлены ассоциативные связи между медленным типом ацетилирования изониазида и частотой гепатотоксических реакций.

На основании исследований получены данные о взаимосвязи полиморфизмов генов цитохрома P450 CYP2E1 с повышенным риском поражения печени при терапии изониазидом. Вклад в токсичность изониазида генотипов GSTM1 и GSTT1 требует более подробных исследований, так как полученные данные неоднозначны и противоречивы.

Ключевые слова: гепатотоксичность, глутатион-S-трансфераза, изониазид, полиморфизм генов, туберкулез, фармакогенетика, цитохром P450, N-ацетилтрансфераза 2.

Для цитирования: Краснова Н.М., Николаев В.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты. Российский журнал персонализированной медицины. 22022;2(3):38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46

ISONIAZID-INDUCED LIVER INJURY: PHARMACOGENETIC ASPECTS

Krasnova N. M.[1], Nikolaev V. M.[2].

[1] M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russia
[2] Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

Corresponding author:
Krasnova Nathalya M.,
M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute,
Belinsky str., 58, Yakutsk, Russia, 677000.
E-mail: krasnova14@mail.ru

Received 01 April 2022; accepted 12 April 2022.

ABSTRACT

Inter-individual differences in anti-tuberculosis chemotherapy outcomes have been demonstrated in clinical practice, such as, achievement of intended therapeutic effect in some patients, and insufficiency or absence of response to treatment in others, with development of adverse drug reactions, especially, isoniazid-induced liver injury. Isoniazid-induced liver injuries are the main reason for isoniazid discontinuation, which further leads to considerably reduced effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy, increased relapse risk, and secondary drug-resistance of M. tuberculosis. Hepatotoxic reactions to chemotherapy are predicated by mutations in genes encoding enzymes participating in isoniazid biotransformation: N-acetyltransferase 2 (NAT2), cytochrome P450 2E1, and glutathione-S-transferase.

NAT2 gene polymorphism has been identified as risk factor for isoniazid hepatotoxicity. Nucleotide substitutions in NAT2 gene cause modification of enzyme protein structure, reduction of enzyme synthesis and alteration of its activity. Based on genetically-determined isoniazid acetylation rate, patients are referred to three acetylator types: rapid, intermediate, and slow. Correlations have been established in meta-reviews and systematic reviews between slow acetylator type and frequency of hepatotoxic reactions to isoniazid.

Based on study findings, interrelation was shown between cytochrome P450 CYP2E1 gene polymorphism and increased risk of liver injury during chemotherapy with isoniazid. Contribution of GSTM1 and GSTT1 genotypes to isoniazid toxicity requires further exploration, as the obtained results were ambiguous and controversial.

Key words: cytochrome P450, gene polymorphism, glutathione-S-transferase, hepatotoxicity, isoniazid, N-acetyltransferase 2, pharmacogenetics, tuberculosis.

For citation: Krasnova NM, Nikolaev VM. Isoniazid-induced liver injury: pharmacogenetic aspects.Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(3):38-46. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46

Список сокращений: CYP — цитохром, GST — глутатион-S-трансфераза, NAT2 — N-ацетилтрансфераза 2 типа, $T_{1/2}$ — период полувыведения.

ВВЕДЕНИЕ

В России на протяжении последних 10 лет наблюдается стойкое снижение заболеваемости туберкулезом, в 2021 году по сравнению с 2010 годом этот показатель снизился в 2,5 раза и составил 30,71 случаев на 100 000 населения.

Химиотерапия (этиотропная противотуберкулезная терапия) является основным компонентом лечения туберкулеза вне зависимости от локализации инфекционного процесса, заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis) (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект) [1].

Лечение туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными M. tuberculosis, предусматривает применение стандартной схемы химиотерапии, включающей комбинацию противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин/рифабутин, пиразинамид и этамбутол.

По временным и клиническим интервалам противотуберкулезная химиотерапия проводится в 2 фазы: интенсивная фаза и фаза продолжения. Интенсивная фаза химиотерапии — это первый и основной этап лечения туберкулеза, который направлен на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию M. tuberculosis с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости. Стандартной схемой химиотерапии туберкулеза в интенсивной фазе является сочетанное назначение не менее 2 месяцев изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола. Фаза продолжения длится не менее 4 месяцев и включает препараты: изониазид, рифампицин или изониазид, рифампицин, этамбутол. Эта фаза направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма [1].

Изониазид — производное гидразида изоникотиновой кислоты, является наиболее активным противотуберкулезным препаратом, используется как для лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом, так и для его профилактики. Изониазид был разработан в 1912 году, а в 1952 году впервые применен в клинической практике. С момента внедрения во фтизиатрическую практику изониазид остается чрезвычайно важным компонентом химиотерапии туберкулеза благодаря своей высокой эффективности и относительно низкой токсичности.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИЗОНИАЗИДА

Изониазид нарушает синтез миколовых кислот и оказывает селективное бактериостатическое действие на неделящиеся и бактерицидное влияние на M. tuberculosis в стадии размножения. Среди противотуберкулезных препаратов первой линии изониазид обладает наибольшей ранней антимикобактерицидной активностью.

При приеме внутрь изониазид быстро и полно абсорбируется (пища снижает абсорбцию и биодоступность), может подвергаться значительной биотрансформации при «первом прохождении» через печень. Препарат хорошо распределяется по всему организму, проникает во все ткани и жидкости организма, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую. Высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер и в грудное молоко. Связь с белками незначительная — до 10,0 %. Объем распределения равен 0,57–0,76 л/кг.

Изониазид метаболизируется в печени. Основные пути метаболизма изониазида (рис. 1) вклю-

чают реакцию ацетилирования ферментом N-ацетилтрансферазой 2 типа (NAT2) с образованием N-ацетилизониазида, а также гидролиз ферментом амидазой с образованием гидразина и сопутствующим образованием изоникотиновой кислоты.

На следующем этапе биотрансформации N-ацетилизониазид гидролизуется амидазой до токсического метаболита ацетилгидразина и изоникотиновой кислоты. Ацетилгидразин может быть дополнительно гидролизован амидазой до гидразина и ацетилирован NAT2 до диацетилгидразина. Гидразин может быть расщеплен до аммиака и ацетилирован до ацетилгидразина с помощью NAT2. Нужно отметить, что ни один из метаболитов изониазида не обладает противотуберкулезной активностью кроме гепатотоксического ацетилгидразина [2]. Низкая активность фермента NAT2 приводит к накоплению ацетилгидразина, который окисляется при участии изофермента цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) в токсичные реакционноспособные метаболиты — ацетилдаизен, кетен и ион ацетилоний [3]. Ферменты семейства глутатион-S-трансферазы (GST) путем реакции конъюгации с глутатионом превращают потенциально опасные электрофильные метаболиты изониазида в менее токсичные вещества, повышают их выведение из организма. Однако на сегодня не проведено исследований, которые детализировали бы метаболизм изониазида ферментами GST [4].

Изониазид также может конъюгировать с несколькими эндогенными метаболитами [5], включая кетоновые кислоты, витамин B6. Препарат нарушает гомеостаз эндогенных метаболитов, таких как желчные кислоты, холестерин и триглицериды [5, 6]. Изониазид является индуктором изофермента CYP2E1. Ингибирует изоферменты CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4. Среднее значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5 ч (прием внутрь 900 мг). При повторных назначениях $T_{1/2}$ укорачивается до 2–3 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6,7 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 80 % препарата, в виде неактивных метаболитов изониазида (ацетилизониазид и изоникотиновая кислота). Изоникотиновая кислота может выделяться в виде свободного кислотного метаболита или конъюгированного соединения с глицином (изоникотинилглицин). Менее 10 % пероральной дозы изониазида выводится с калом [4].

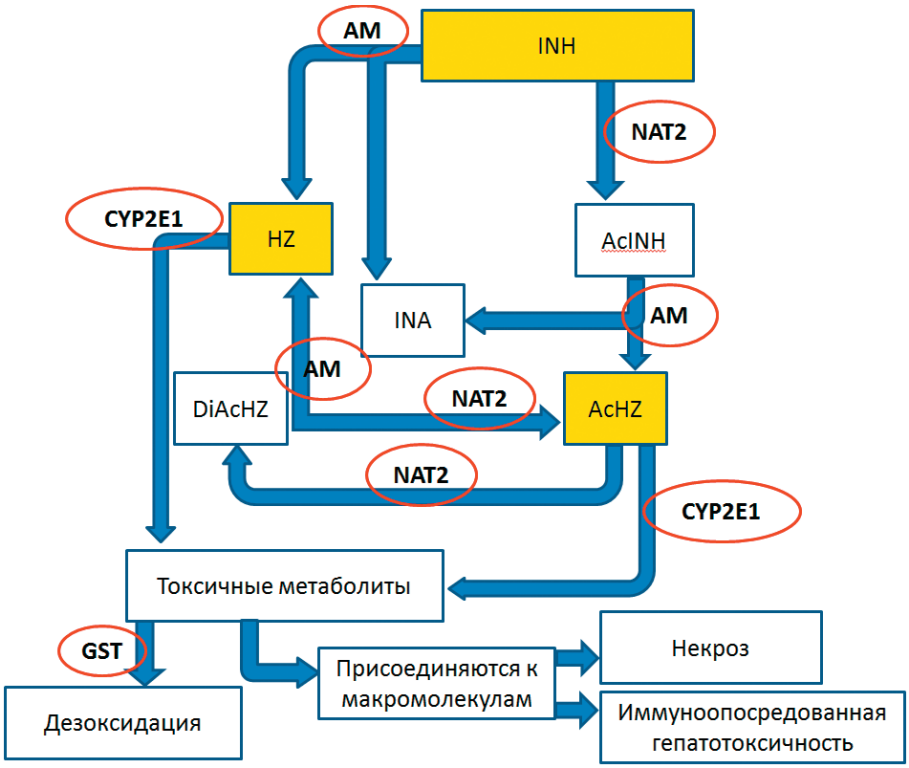

Рис. 1. Схематическое изображение метаболизма изониазида (INH), где:

AcINH — ацетилизониазид; AcHZ — ацетилгидразин; DiAcHz — диацетилгидразин; HZ — гидразин; INA — изоникотиновая кислота; GST — глутатион-S-трансфераза; NAT2 — N-ацетилтрансфераза 2; CYP2E1 — цитохром P450 2E1; AM — амидаза

Фармакокинетика изониазида широко варьирует у пациентов, принимающих стандартные дозы препарата. Вариабельность фармакокинетики изониазида обусловлена полиморфизмом генов ферментов биотрансформации, в частности фермента NAT2.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NAT2

Ген NAT2 локализован на коротком плече хромосомы 8 (8p23.1), имеет протяженность около 9900 пн., содержит 2 экзона и преимущественно экспрессируется в печени и кишечнике. Ген NAT2 является полиморфным Исследования, оценивающие метаболизм изониазида у пациентов с туберкулезом, показали наличие множества однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) в кодирующем экзоне гена NAT2. Аллели (гаплотипы) идентифицируют, основываясь на информации, хранящейся на веб-сайте Согласованной номенклатуры генов ариламин-N-ацетилтрансферазы человека (http://nat.mbg.duth.gr). Однонуклеотидные замены в структурной области гена NAT2 обусловливают генетические изменения активности фермента [7, 8], приводящие к понижению или, напротив, повышению скорости метаболизма изониазида.

Наибольшее клиническое значение для выбора дозы изониазида при лечении туберкулеза имеют полиморфизмы NAT2: *5, *6, *7, *11, *12, *13. Полиморфные варианты гена NAT2 *11, *12 и *13 ассоциированы с повышенной скоростью метаболизма изониазида [9, 10], в то время как аллельные варианты NAT2 *5, *6, *7 — с замедленной скоростью ацетилирования [11, 12].

Скорость ацетилирования генотипа определяется совокупностью аллелей: быстрые ацетиляторы — носители двух быстрых аллелей; промежуточные — носители одной быстрой и одной медленной аллели; медленные — носители двух медленных аллелей. Следовательно, существует три фенотипа скорости реакции ацетилирования: быстрый, промежуточный и медленный.

При изучении географической распространенности фенотипов ацетилирования изониазида установлено, что европеоиды часто являются медленными ацетиляторами (58 %), реже промежуточными (34 %) и быстрыми — 8 %. Среди жителей Восточной Азии распространены быстрый и промежуточный типы ацетилирования, 40 % и 46 % соответственно, медленный тип встречается только в 14 % случаев. В Центральной и Южной Америке наиболее часто встречается промежуточный тип ацетилирования — 52 %, медленный и быстрый — 27 % и 21 % соответственно. На территории Африки одинаково часто встречаются медленный и промежуточный типы ацетилирования, у 46 % и у 40 % соответственно, быстрый тип — у 14 % [13].

Российская Федерация — многонациональная страна, распределение полиморфных вариантов гена NAT2 неравномерное. В европейской части России частота быстрых ацетиляторов составляет 5,4 %, промежуточных — 40,1 % и медленных — 54,5 % [5]. В Республике Саха (Якутия) якуты наиболее часто являются промежуточными ацетиляторами (58,3 %), реже медленными (22,7 %) и быстрыми (18,9 %). Среди татар и башкир, проживающих на территории Республики Башкортостан, наиболее распространены быстрый и промежуточный типы ацетилирования [14].

ПАТОГЕНЕЗ ИЗОНИАЗИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

На основании исследований по изучению патогенеза гепатотоксичности изониазида выделяют несколько механизмов ее развития: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, активация иммунной системы [15, 16].

Гидразин в настоящее время считается одним из ключевых факторов, способствующих гепатотоксичности изониазида. Гепатотоксичность гидразина обусловлена его способностью смещать прооксидантно-антиоксидантное равновесие в сторону инициации активных форм кислорода, путем непосредственного участия гидразина в их генерации, нарушения цепи переноса электронов, вследствие чего митохондрии генерируют больше активных форм кислорода [17, 18]. Повышение в клетках печени активных форм кислорода инициирует свободнорадикальные процессы, которые способны нарушать целостность клеточных мембран и быть причиной гибели клеток.

Непосредственное влияние токсичных метаболитов изониазида на развитие лекарственного поражения печени хорошо изучено на моделях экспериментальных животных (крысах, кроликах), и не существует проверенной животной модели, которая полностью повторяла бы клиническую картину повреждения печени, вызванного изониазидом в организме человека. Однако установлено, что гидразин нарушает работу орнитинового цикла, о чем свидетельствуют нарушения в функционировании митохондрий: уменьшение концентрации цитрулина в моче у человека, истощение промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот в митохондриях и пула молекул аденозинтрифосфата, высвобождение внутриклеточной лактатдегидрогеназы [19, 20].

Гидразин и изониазид препятствуют энергетическому обмену в клетках печени, ингибируют митохондриальный комплекс II цепи переноса электронов, тем самым создают потенциально опасность возникновения коллапса энергетического гомеостаза. Коллапс энергетического гомеостаза может случиться, если по каким-то причинам будет нарушена функциональная целостность комплекса I цепи переноса электронов [21]. Следовательно, митохондриальная токсичность изониазида и его метаболитов оказывает прямое воздействие на энергетический гомеостаз или инициацию окислительного стресса, что приводит к гибели клеток.

Повреждение гепатоцитов при применении изониазида возникает при появлении аддуктов ковалентно связанных макромолекул с ацетилгидразином и гидразином. Метаболиты изониазида способны реагировать с остатками лизина на белках гепатоцитов [22]. Некоторые исследователи объясняют отсроченное начало повреждения печени с образованием модифицированных белков и появлением иммунного ответа [23]. Антитела IgG3 вырабатываются при появлении аддуктов изониазида и ацетилгидразина с белками, участвуют в активации комплемента и могут вызывать повреждение гепатоцитов [24].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ИЗОНИАЗИДА

Медленный тип ацетилирования — маркер гепатотоксичности изониазида. Медленные ацетилляторы недостаточно быстро ацетилируют изониазид, что приводит к увеличению концентрации препарата и его метаболитов — гидразина и ацетилгидразина в плазме крови [25].

Исследование корреляции между генотипами полиморфизмов гена NAT2 и фармакокинетикой изониазида показало, что концентрация изониазида в плазме выше в 4–6 раз у медленных ацетиляторов и они более подвержены токсическому воздействию данного лекарственного препарата [26].

В метаанализах и систематических обзорах были установили ассоциативные связи между медленным типом ацетилирования изониазида и частотой гепатотоксических реакций [8, 27, 28]. Было показано, что у лиц, несущих аллельные варианты гена NAT2 в положениях 481C > T, 590G > A, 857G > A, наиболее часто развивались гепатотоксические реакции [29].

Установлено, что у медленных ацетиляторов, особенно в сочетании с рифампицином, значительно увеличивается гидролиз изониазида с образованием большого количества гидразина и, следовательно, повышается риск поражения печени при лечении туберкулеза [30].

Сегодня устанавливается влияние полиморфизмов гена CYP2E1 фермента системы биотрансформации цитохрома P450 на риск развития изониазид-индуцированного поражения печени. Ген CYP2E1 локализован в локусе 10q24.3-qter, преимущественно экспрессируется в печени. Обнаружено более 100 полиморфизмов этого гена, представленных номенклатурой аллелей, хранящихся на веб-сайте https://www.pharmvar.org/gene/CYP2E1. Некоторые полиморфные варианты гена CYP2E1 могут изменять активность фермента. Существуют 3 основных генотипа CYP2E1, которые классифицируются как c1/c1 (дикий тип), c1/c2 и c2/c2 [5].

В метаанализе S. Yang и соавторов (2019) установлена взаимосвязь между частотой развития гепатотоксических реакций и носительством генотипа c1/c1 гена CYP2E1 при применении изониазида. Есть мнение, что более высокая активность фермента CYP2E1 (дикий тип) связана с повышенным риском поражения печени вследствие избыточного образования токсических метаболитов изониазида. Вероятно, метаболиты изониазида, полученные посредством окисления CYP2E1, стимулируют процесс β-окисления митохондрий и увеличивают накопление желчных кислот [31]. Однако прямых доказательств роли CYP2E1 в метаболизме и биоактивации гидразина нет.

Образующиеся при участии фермента CYP2E1 токсичные метаболиты могут быть обезврежены ферментом GST. GST осуществляет конъюгацию сульфгидрильной группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами, образовавшимися в I фазе биотрансформации [32].

В организме человека различают 7 классов цитозольных ферментов GST (α, μ, π, θ, σ, ω, ζ), в которые входят 17 изоформ фермента. Каждый из которых кодируется отдельным геном или группой генов, расположенных на разных хромосомах. Наиболее изученными являются делеционные полиморфизмы генов GSTM1 и GSTT1. Ген GSTM1 располагается на коротком плече 1-й хромосомы (1p13.3), состоит из 8 экзонов и 7 интронов, является полиморфным. Особенностью гена GSTM1 является делеция его значительной части — около 16kb, захватывающая целиком ген GSTM1. Другой полиморфный ген — GSTT1, располагается на 22 хромосоме (22q11), состоит из 5 экзонов и 4 интронов, имеет более обширную делецию — 54-kb [33]. Делеционные полиморфизмы генов GSTM1 и GSTT1 проявляются снижением или полным отсутствием экспрессии соответствующих фермен-

тов, в результате чего в организме снижается активность глутатиона и повышается риск токсического поражения печени метаболитами изониазида [34]. В исследованиях изучалось влияние генотипов GSTM1 и GSTT1 на частоту развития нежелательных побочных реакций при применении изониазида, полученные данные были неоднозначными и противоречивыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря высокой эффективности в отношении M. tuberculosis и благоприятному профилю безопасности, изониазид на протяжении 70 лет остается препаратом выбора для химиотерапии и профилактики туберкулеза. Тем не менее, в клинической практике результаты лечения туберкулеза демонстрируют индивидуальные различия: у одних пациентов противотуберкулезная химиотерапия позволяет достичь желаемого терапевтического эффекта, у других она проявляется недостаточным ответом или его отсутствием, развитием нежелательных побочных реакций. Изониазид-индуцированное поражение печени продолжает оставаться серьезной проблемой в клинической практике, так как является причиной прекращения приема противотуберкулезных средств и ухудшения исхода лечения туберкулеза. Установлено, что изониазид-индуцированное поражение печени обусловлено полиморфизмами генов биотрансформации изониазида, в первую очередь мутацией гена фермента NAT2. В настоящее время во фтизиатрической практике не используются фармакогенетические исследования на носительство полиморфных вариантов гена NAT2. Авторы статьи считают, что для определения индивидуального профиля безопасности и разработки алгоритмов персонализированного применения изониазида фармакогенетическое тестирование необходимо включать в клиническую практику.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» (2022), утвержденные Минздравом России. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 (дата обращения 10.04.2022).

2. Wang P, Pradhan K, Zhong XB, et al. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. Acta Pharm Sin B. 2016;6(5):384–392. DOI:10.1016/j.apsb.2016.07.014.

3. Erwin ER, Addison AP, John SF, et al. Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. Tuberculosis (Edinb). 2019;116(l):66–70. DOI:10.1016/j.tube.2019.04.012.

4. Klein DJ, Boukouvala S, McDonagh EM, et al. PharmGKBsummary:isoniazidpathway,pharmacokinetics. Pharmacogenet Genomics. 2016;26(9):436–444. DOI:10.1097/FPC.0000000000000232.

5. Snalina NE., Sychev DA. Genetic predictors of isoniazid hepatotoxicity. Molecular Medicine 2018;16(2):31–36. DOI:10.29296/24999490-2018-02-04. In Russian [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. Khan SR, Morgan AG, Michail K, et al. Metabolism of isoniazid by neutrophil myeloperoxidase leads to isoniazid-NAD+ adduct formation: a comparison of the reactivity of isoniazid with its known human metabolites. Biochemical Pharmacology. 2016;106:46–55. DOI:10.1016/j.bcp.2016.02.003.

7. Jarrar YB, Balasmeh AA, 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.

8. Khan S, Mandal RK, Elasbali AM, et al. Pharmacogenetic association between gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. Biosci Rep. 2019;39(1). DOI: 10.1042/BSR20180845.

9. Walraven JM., Zang Yu, et al. Structure/Function Evaluations of Single Nucleotide Polymorphisms in Human N-Acetyltransferase 2. Curr Drug Metab. 2008;9(6):471–486. DOI:10.2174/138920008784892065.

10. Zhu R, Kiser JJ, Seifart HI, et al. The pharmacogenetics of NAT2 enzyme maturation in perinatally HIV exposed infants receiving isoniazid. J Clin Pharmacol. 2012;52(4):511–519. DOI:10.1177/0091270011402826.

11. Zabost A, Brzezińska S, Kozińska M, et al. Correlation of N-Acetyltransferase 2 Genotype with Isoniazid Acetylation in Polish Tuberculosis Patients. Biomed Res Int. 2013; 2013:853602. DOI:10.1155/2013/853602.

12. Yadav D, Kumar R, Dixit RK, et al. 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.

13. Prikladnaya farmakogenetika: Monografiya. Pod redaktsiei D. A. Sycheva. Tver': Triada, 2021. P. 496. In Russian [Прикладная фармакогенетика: Монография/ Под ред. Д. А. Сычева. Тверь: Триада, 2021. С. 496.]

14. Peretolchina NP, Malov IV, Seminskiy IZh. Role of N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in the human pathology. Acta biomedica scientifica. 2021;6(5):30–43. DOI:10.29413/ABS.2021-6.5.4 In Russian [Перетолчина Н.П., Малов И.В., Семинский И.Ж. Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека. Acta biomedica scientifica. 2021;6(5):30–43. DOI:10.29413/ABS.2021-6.5.4.]

15. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(6):1030–1036. DOI:10.1111/bcp.12885.

16. Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(4):678–87. DOI:10.1111/jgh.12516.

17. Hassan HM, Guo HL, Yousef BA. Hepatotoxicity mechanisms of isoniazid: A mini-review. J Appl Toxicol. 2015;35(12):1427–1432. DOI:10.1002/jat.3175.

18. Nanashima K, Mawatari T, Tahara N, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. Tuberculosis (Edinb). 2012;92(3):253–259. DOI:10.1016/j.tube.2011.12.004.

19. Hussain SM, Frazier JM. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes. Toxicol Sci. 2002;69(2):424–432. DOI:10.1093/toxsci/69.2.424.

20. Ghatineh S, Morgan W, Preece NE, et al. A biochemical and NMR spectroscopic study of hydrazine in the isolated rat hepatocyte. Arch Toxicol. 1992;66(9):660–668. DOI:10.1007/BF01981506.

21. Lee KK, Fujimoto K, Zhang C, et al. Isoniazid-induced cell death is precipitated by underlying mitochondrial complex I dysfunction in mouse hepatocytes. Free Radic Biol Med. 2013;65:584–594. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.038.

22. Metushi IG, Cai P, Zhu X, et al. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):911–914. doi:10.1038/clpt.2010.355.

23. Meng X, Maggs JL, Usui T, et al. Auto-oxidation of Isoniazid Leads to Isonicotinic-Lysine Adducts on Human Serum Albumin. Chem Res Toxicol. 2015;28(1):51–58. DOI:10.1021/tx500285k.

24. Metushi IG, Lee WM, Uetrecht J. IgG3 is the dominant subtype of anti-isoniazid antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure. Chem Res Toxicol. 2014;27(5):738–740. DOI:10.1021/tx500108u.

25. O'Connor, Brady MF. Isoniazid Courtney In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

26. Kachanova AA, Pimenova YuA, Shuev GN, et al Study of the effect of polymorphic markers of the NAT2 gene on the risk of adverse drug reactions in patients with pulmonary tuberculosis who received isoniazid and rifampicin. Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2021;9(1):25–33. DOI:10.30895/2312-7821-2021-9-1-25-33. In Russian [Качанова А.А., Пименова Ю.А., Шуев Г.Н. и др. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(1):25–33. DOI:10.30895/2312-7821-2021-9-1-25-33.]

27. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, et al. NAT2 ultraslow 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.

28. Zhang M, Wang S, Wilffert B, 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. DOI:10.1111/bcp.13722.

29. Lei S, Gu R, Ma X. Clinical perspectives of isoniazid-induced liver injury. Liver Research. 2021;5(2):45–52. DOI: 10.1016/j.livres.2021.02.001.

30. Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, et al. Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. In Vivo. Sep-Oct 2011;25(5):803–12.

31. Yang S, Hwang SJ, Park JY, et al. 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. 2019;9(8):e027940. Published 2019 Aug 1. DOI:10.1136/bmjopen-2018-027940.

32. Stepanova NA, Galimzyanov KM, Kantemirova BI. Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the system glutathione transferase gene polymorphism. Journal Infectology. 2017;9(2):13–16. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16. In Russian. [Степанова Н.А., Галимзянов К.М., Кантемирова Б.И. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз. Журнал инфектологии. 2017;9(2):13–16. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16.]

33. Pourkeramati A, Zare Mehrjardi E, Dehghan Tezerjani M, et al. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 Gene Variants with Coronary Artery Disease in Iranian Population: A Case-Control Study. Int J Gen Med. 2020;13:249–259. Published 2020 May 28. DOI:10.2147/IJGM.S252552.

34. Leiro V, Fernández-Villar A, Valverde D, et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis

drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population. Liver Int. 2008;28(6):835–839. DOI:10.1111/j.1478-3231.2008.01700.x.

Информация об авторах:

Краснова Наталия Михайловна, к.м.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова»;

Николаев Вячеслав Михайлович, к.б.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем».

Author information:

Krasnova Natalia M., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Medical Institute of the M. K. Ammosov North-Eastern Federal University;

Nikolaev Vyacheslav M., PhD, Senior Researcher at the Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases of the Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems.