



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ И КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИЗОНИАЗИДА НА ГУМАНИЗИРОВАННЫХ ТРАНСГЕННЫХ МЫШАХ NAT2

Н.В. Петрова*, Н.Н. Каркищенко, И.А. Помыткин, В.В. Слободенюк,
С.Б. Курашев, М.А. Савина

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

Настоящая работа показывает, что исследования и скрининг новых, перспективных средств, применяемых в фармации и промышленности, целесообразно проводить на трансгенных мышах гуманизированной линии NAT2. Показано, что изониазид индуцирует транскрипцию гена *NAT2^{hom}*, кодирующего N-ацетилтрансферазу 2, инактивирующую изониазид. Изониазид индуцирует транскрипцию гена *NAT2^{mus}*, кодирующего N-ацетилтрансферазу, сходную с NAT1 человека, инактивирующую экзогенные биоактивные амины, подавляет транскрипцию гена *SIRT1*, кодирующего ядерную деацетилазу III класса, в мозге и почках, причем Лейтрагин, активатор транскрипции гена *SIRT1*, только частично снижает эффект изониазида. Изониазид влияет на транскрипцию гена *TNF-α* в зависимости от типа ткани.

Ключевые слова: гуманизированные трансгенные линии мышей, изониазид, экспрессия генов *NAT2*, *NAT2^{mus}*, *SIRT1*, *TNF-α*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петрова Н.В., Каркищенко Н.Н., Помыткин И.А., Слободенюк В.В., Курашев С.Б., Савина М.А. Фармакологический анализ механизмов действия и коррекции токсических эффектов изониазида на гуманизированных трансгенных мышах NAT2. *Биомедицина*. 2026;22(1):38–47. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-38-47>

Поступила 12.01.2026

Принята после доработки 16.02.2026

Опубликована 30.04.2026

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE MECHANISMS OF ACTION AND CORRECTION OF ISONIAZID-INDUCED TOXICITY IN NAT2-HUMANIZED TRANSGENIC MICE

Natalia V. Petrova*, Nikolay N. Karkischenko, Igor A. Pomytkin, Vladimir V. Slobodenyuk,
Sergej B. Kurashev, Mariya A. Savina

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

This study demonstrates that NAT2-humanized mice are an effective biomodel for the research and screening of promising new drugs in pharmacy and industry. We show that isoniazid induces the transcription of the human *NAT2* gene, which encodes N-acetyltransferase 2 (the enzyme responsible for isoniazid inactivation). Isoniazid also induces transcription of the mouse *NAT2* gene, which encodes an N-acetyltransferase similar to human NAT1 that inactivates exogenous bioactive amines. Furthermore, isoniazid inhibits the transcription of the *SIRT1* gene (encoding a class III nuclear deacetylase) in the brain and kid-

neys. Notably, *Leytragin* (*SIRT1* transcription activator) only partially mitigates the effect of isoniazid. Finally, isoniazid affects *TNF- α* gene transcription depending on the type of tissue.

Keywords: humanized mouse lines, isoniazid, gene expression, *NAT2*, *SIRT1*, *TNF- α*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Petrova N.V., Karkischenko N.N., Pomytkin I.A., Slobodenyuk V.V., Kurashov S.B., Savina M.A. Pharmacological Analysis of the Mechanisms of Action and Correction of Isoniazid-induced Toxicity in NAT2-humanized Transgenic Mice. *Journal Biomed.* 2026;22(1):38–47. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-38-47>

Submitted 12.01.2026

Revised 16.02.2026

Published 30.04.2026

Введение

Изониазид — это антибактериальный препарат, который является основным и наиболее эффективным средством для лечения туберкулёза, а также для его профилактики. Данный препарат относится к группе гидразидов изоникотиновой кислоты и показан при лечении всех форм активного туберкулёза в комбинации с другими противотуберкулёзными препаратами, такими как рифампицин, пирразинамид, этамбутол, чтобы избежать развития устойчивости, нарушая синтез клеточной стенки микобактерий, особенно на стадии активного деления [4, 14]. Это один из первых противотуберкулёзных препаратов, открытый в 1952 г. Его внедрение стало революцией в лечении туберкулёза, позволив перевести его из почти смертельного заболевания в контролируемое [4].

Изониазид нарушает синтез миколовых кислот, оказывая селективное бактериостатическое действие на неделящиеся микобактерии туберкулёза и бактерицидное влияние на микроорганизмы в стадии размножения. К сожалению, применение изониазида сопряжено с развитием таких нежелательных побочных реакций, как нейротоксичность, гепатотоксичность, угнетение кроветворения [12]. Гепатотоксические реакции становятся ведущей причиной отмены препарата, что значительно уменьшает эффективность противотуберкулёзной тера-

пии, повышает риск рецидива заболевания и способствует формированию вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза [8, 18].

Изониазид — это краеугольный камень современной противотуберкулёзной терапии, препарат первой линии, без которого практически невозможно эффективное лечение туберкулёза. Его приём должен строго контролироваться врачом из-за возможных серьёзных побочных эффектов.

Широкое клиническое применение изониазида сопряжено с двумя фундаментальными проблемами. Во-первых, это исключительно быстрое развитие лекарственной устойчивости, вплоть до 70% случаев как при монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения [2]. Формирование множественной и широкой лекарственной устойчивости является ключевым фактором, ограничивающим эффективность терапии. Во-вторых, препарат характеризуется серьёзными нежелательными реакциями, среди которых ведущее место занимает гепатотоксичность.

Важнейшим фактором, определяющим эффективность и безопасность изониазида, является индивидуальная вариабельность его метаболизма у пациентов. Скорость биотрансформации препарата в значительной степени зависит от генетически детерминированной активности фермента N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2).

Полиморфизм гена *NAT2* определяет индивидуальные различия фармакокинетики изониазида и идентифицирован как фактор риска гепатотоксичности этого лекарственного средства [9, 12, 19, 21].

В 1995 г. в работах Bell и соавт. выявлены полиморфизмы в гене *NAT2*, которые, как было показано, существенно влияют на экспрессию, стабильность и каталитическую активность фермента. Основываясь на этих полиморфизмах, индивидуумы могут быть классифицированы как быстрые ацетиляторы, промежуточные ацетиляторы и медленные ацетиляторы [5, 7, 17]. У медленных ацетиляторов после приема изониазида в стандартных дозах его концентрация в плазме в 4–6 раз выше, чем в плазме быстрых ацетиляторов [8, 15, 20]. Установлены положительные корреляционные связи между медленным фенотипом ацелирования изониазида и высокой частотой развития гепатотоксических реакций. Низкая концентрация изониазида в плазме быстрых ацетиляторов ассоциируется с неудачей лечения туберкулеза и ростом лекарственной устойчивости микобактерий [16]. *NAT2* является ключевым ферментом детоксикации II фазы, который катализирует перенос ацетильных групп от ацетил-КоА к ароматическим и гетероциклическим аминам, играя решающую роль в активации и/или инактивации изониазида, а также в метаболизме различных лекарственных средств. *NAT2* экспрессируется в эпителии нескольких органов, включая пищевод, желудок, тонкую кишку, толстую кишку и мочевой пузырь, причем эпителиальные клетки печени и кишечника являются основными участками экспрессии.

Концентрации изониазида в плазме крови значительно различаются у лиц с различными фенотипами ацелирования при введении одной и той же дозы внутривенно вводимых препаратов. В Китае рекомендуемая доза внутривенно вводимых препаратов обычно составляет от 300 до 600 мг/сут.

Оптимальная клиническая доза изониазида остается спорной. Стандартная доза изониазида для взрослых обычно не превышает 300 мг/сут. Однако предыдущие исследования показывают, что увеличение дозы до 600–900 мг/сут может повысить эффективность лечения и снизить риск развития лекарственно-устойчивого туберкулеза [3]. Подбор дозы изониазида на основе полиморфизма гена *NAT2* может оптимизировать схемы лечения, потенциально сводя к минимуму неудачи лечения и побочные эффекты [10, 11].

Таким образом, традиционный подход к дозированию изониазида без учета индивидуальных генетических особенностей пациента представляется недостаточно оптимизированным. Современные исследования указывают на перспективу персонализации терапии на основе фармакогенетического тестирования полиморфизма гена *NAT2*.

Индивидуальный подбор дозы, учитывающий фенотип ацелирования, рассматривается как стратегия, позволяющая максимизировать клиническую эффективность лечения, минимизировать риск серьезных побочных эффектов и потенциально противостоять развитию лекарственной устойчивости. Изучение взаимосвязи между генотипом *NAT2*, фармакокинетикой изониазида и исходами терапии является актуальной задачей для повышения рациональности и безопасности противотуберкулезной химиотерапии.

Кроме этого, в недавних исследованиях было показано, что изониазид (как противотуберкулезный препарат) показал эффективность в улучшении когнитивных функций и уменьшении амилоидных бляшек (основной патологический признак болезни Альцгеймера — БА) в моделях на животных. Это позволяет считать его кандидатом в препараты для лечения БА [6]. При этом сниженная экспрессия мышшиного *mNAT1* / человеческого *hNAT2* способству-

ет метаболическим нарушениям в церебромикроваскулярной системе при БА [22]. Соединение этих фактов дает возможность вести поиск новых механизмов действия изониазида. Так, изониазид является известным субстратом и ингибитором NAT2, а NAT2, в свою очередь, — это фермент, участвующий в детоксикации и метаболизме различных соединений (фаза II метаболизма ксенобиотиков), и при БА, согласно исследованиям, активность NAT2 снижена, что может способствовать накоплению токсичных веществ, нарушению метаболизма нейромедиаторов (например, дофамина, серотонина, которые также являются субстратами NAT) и дисфункции гематоэнцефалического барьера, то следует вести работу по созданию минимизации ингибирования и/или восстановления активности NAT2.

В то же время, снижая активность NAT2 при БА в мозге / цереброваскулярной системе, изониазид, являясь субстратом NAT2, может «отвлекать» на себя остаточную активность фермента, возможно, изменяя баланс эндогенных метаболитов, что может оказывать парадоксально положительный, нормализующий эффект (например, через компенсаторные механизмы или альтернативные пути детоксикации). В результате чего улучшается церебральный метаболизм, снижается образование амилоидных бляшек и улучшаются когнитивные функции.

Новый взгляд на старый препарат дает возможность осуществления идеи перефилирования лекарств — поиска новых применений для уже известных и одобренных препаратов. Это может значительно ускорить доклиническую разработку. Безусловно, требуется осуществление дальнейших масштабных исследований для подтверждения механизма (действительно ли эффект изониазида опосредован через NAT2), определения оптимальной дозировки и, в конечном итоге, проведения клинических испытаний на пациентах с БА.

Это направление требует глубокого изучения, но представляет собой обоснованную научную гипотезу для поиска новых методов лечения и моделей изучения.

Таким образом, это затрагивает тему, которая лежит на стыке нейробиологии, фармакогенетики и персонализированной медицины, демонстрируя, как фундаментальные исследования могут открывать новые возможности для старых препаратов и одновременно указывать на необходимость решения давних проблем их безопасности.

Цель работы — оценить возможность применения трансгенных гуманизированных животных-биомоделей линии NAT2 в доклинических биомедицинских исследованиях токсического действия изониазида.

Материалы и методы

Материалы

Набор РНК-экстрактов для извлечения РНК был приобретён в ООО «Синтол» (Россия). Набор РЕВЕРТА-L для синтеза кДНК был получен от ООО «АмплиСенс» (Россия). Специфические праймеры и зонды для генов *NAT2*, *NAT1*, *SIRT1 μ s*, *HMGB1 μ s* были синтезированы ЗАО «Синтол» (Россия) на основе последовательностей, представленных ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Лабораторные животные

Исследования проводились в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России на самцах трансгенных гуманизированных мышей линии NAT2 (n=12) собственного производства. Возраст животных — 10–12 недель, средняя масса — $20 \pm 2,0$ г. Животные были отобраны в эксперимент методом рандомизации. Мышей содержали в микроизоляторной системе Rair Iso System по 6 особей в группе. Животные соответствовали категории улучшенных конвенциональных. В качестве рациона мыши получали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-

2001 P.5. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 60–70% и искусственном освещении с циклом 12/12.

Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета о защите животных, используемых в научных целях от 22.09.2010; Базельской декларацией (2011); ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»; Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [1]. Все эксперименты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Группы и введение препаратов

Для исследования токсического системного действия изониазида и пути коррекции его Лейтрагином были рандомно сфор-

мированы три группы: интакт, контроль (введение физ. р-ра + изониазид) и опыт (введение Лейтрагина). Схема исследования представлена на рис. 1. Лейтрагин вводился подкожно в дозе 0,1 мг/кг в объеме 100 мкл, физ. р-р вводился в аналогичном объеме. Изониазид вводился внутривенно в дозе 100 мг/кг. Через 120 мин после начала исследования животные умерщвлялись дислокацией шейных позвонков, извлекались ткани органов (печени, почек, мозга) и помещались в пробирки типа Eppendorf. Хранение образцов до проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (РВ-ПЦР) осуществлялось в морозильной камере при -80°C.

ПЦР в реальном времени

Общую РНК экстрагировали из образцов с помощью набора «РНК-экстран» («Синтол», Россия) и переводили в комплементарную ДНК с помощью набора «РЕВЕРТА-Л» («АмплиСенс», Россия) в соответствии с инструкциями производителей. В качестве референсного гена был выбран ген *GAPDH*. Уровни транскрипции генов *NAT2hom* и *NAT2mus*, *TNF- α mus*, *Sirt1mus* в исследуемых пробах определяли с помощью амплификатора CFX-96 («BioRad», США) с использованием специфических праймеров и флуоресцентных зондов, указанных в таблице.

Результаты измерений представляли как кратное изменение уровней мРНК целевого гена.



Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Experimental design.

Таблица. Олигонуклеотидные праймеры и зонды
Table. Oligonucleotide primers and PCR probes

Ген	Праймер / Зонд	Нуклеотидная последовательность
<i>TNF-αmus</i>	F	5'-TCTGTCTCTCACCTGCTCTG-3'
	R	5'-GGTTCTCAGATGTGTACGA-3'
	Z	ROX-GAATGGATGGGCTACATAAGTTACG-BHQ2
<i>NAT2hom</i>	F	5-GGT TTA CTG TTT GGT GGG CT-3
	R	5-CAG GTT TGG GCA CGA GAT TT-3
	Z	R6G- CT GAG GAA GAG GTT GAA GAA GTG CT -BHQ2
<i>SIRT1mus</i>	F	5'-TCCTTGGAGACTGCGATGTT-3'
	R	5'-ATGAAGAGGTGTTGGTGGCA-3'
	Z	ROX-TGAGTTGTGTGCATAGGCTAGGTGGT-BHQ2
<i>NAT2mus</i>	F	5'-TTGTGAGGAAGAAGCGGGGT-3'
	R	5'-TGTCAAACGGAAGATGGCAG-3'
	Z	FAM-GTTAATCATCTGCTGTACTGGGCTC-BHQ

Результаты и их обсуждение

Влияние изониазида на транскрипцию генов *NAT2 hom* , *NAT2 mus* , *SIRT1 mus* и *TNF- α mus* у мышей трансгенной гуманизированной линии NAT2 показано на рис. 2–5.

Изониазид статистически значимо и многократно (45–150 раз) повышал транскрипцию гена *NAT2 mus* во всех исследованных тканях. Кроме того, изониазид значимо и многократно (12 раз) повышал транскрипцию гена *NAT2 hom* в печени, основном сайте действия фермента NAT2 hom , инактивирующего изониазид. Таким обра-

зом, введение изониазида индуцирует транскрипцию N-ацетилтрансфераз, инактивирующих ксенобиотики, и, что важно, *NAT2 hom* в печени, где и происходит основной процесс инактивации изониазида.

Статистически значимое повышение (1,5–2 раза) транскрипции *NAT2 hom* также происходит в мозге и почках, дополнительных сайтах выведения изониазида.

Изониазид статистически значимо и многократно подавляет транскрипцию гена *SIRT1 mus* , кодирующего ядерную деацетилазу III класса, в мозге и почках. С учетом

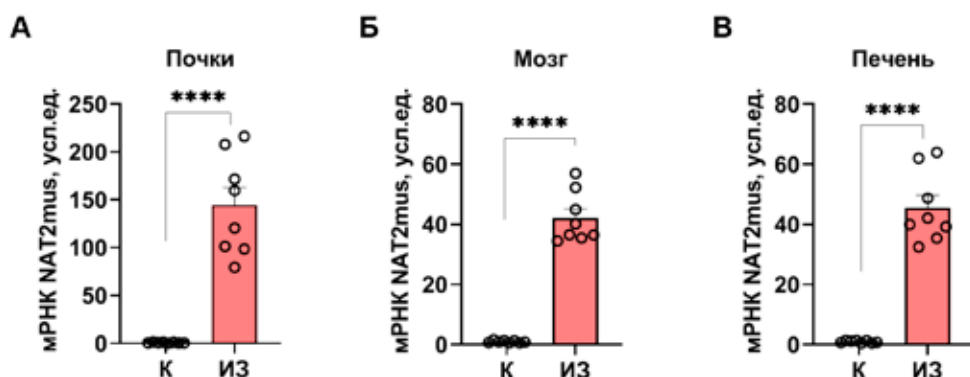


Рис. 2. Влияние изониазида (ИЗ) на уровни мРНК *NAT2 mus* в почках (А), мозге (Б) и печени (В) мышей трансгенной гуманизированной линии NAT2. **** — $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (К) (непарный двусторонний t -тест Стьюдента, $n=8$).

Fig. 2. Effect of isoniazid (ИЗ) on *Nat2* mRNA levels in the kidneys (А), brain (Б), and liver (В) of NAT2-humanized mice. **** — $p < 0.0001$ compared to control (К) (unpaired two-tailed Student's t -test, $n=8$).

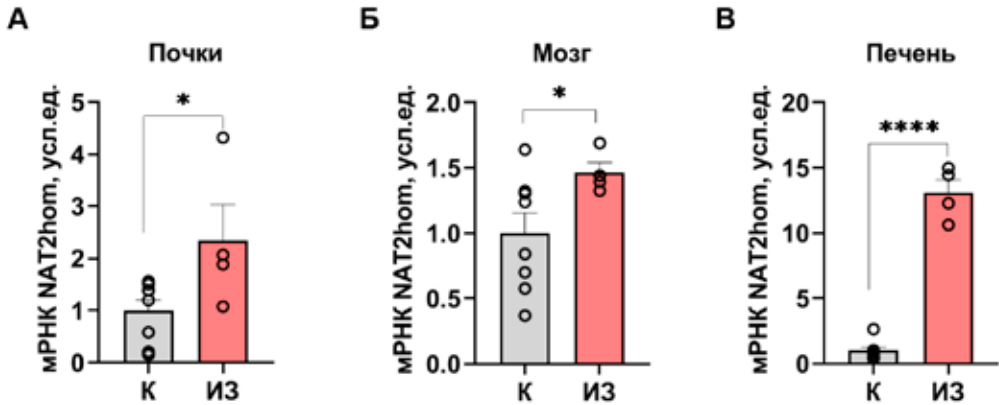


Рис. 3. Влияние изониазида (ИЗ) на уровни мРНК NAT2hот в почках (А), мозге (Б) и печени (В) мышей трансгенной гуманизированной линии NAT2. * — $p < 0,05$ и **** — $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (К) (непарный двусторонний t-тест Стьюдента, $n=5-8$).

Fig. 3. Effect of isoniazid (ИЗ) on human NAT2 mRNA levels in the kidneys (А), brain (Б), and liver (В) of NAT2-humanized mice. * — $p < 0.05$ and **** — $p < 0.0001$ compared to control (К) (unpaired two-tailed Student's t-test, $n=5-8$).

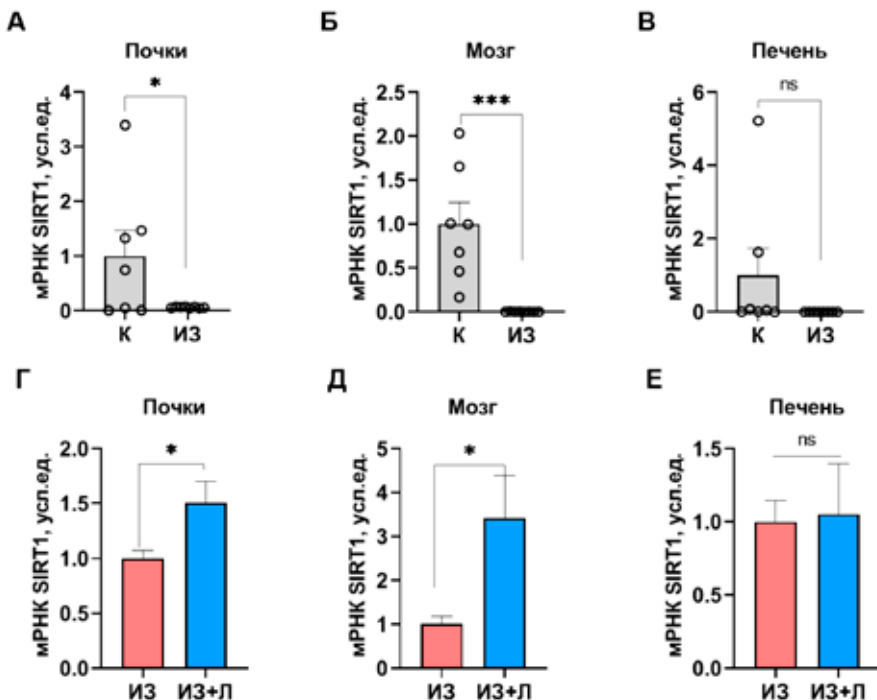


Рис. 4. Влияние изониазида (ИЗ) и Лейтрагина (ИЗ+Л) на уровни мРНК SIRT1tus в почках (А, Г), мозге (Б, Д) и печени (В, Е) мышей трансгенной гуманизированной линии NAT2. * — $p < 0,05$ и *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем (К) или изониазидом (непарный двусторонний t-тест Стьюдента, $n=8$).

Fig. 4. Effect of isoniazid (ИЗ) and Leutragin (ИЗ+Л) on SIRT1 mRNA levels in the kidneys (А, Г), brain (Б, Д), and liver (В, Е) of NAT2-humanized mice. * — $p < 0.05$ and *** — $p < 0.001$ compared to control (К) or isoniazid (unpaired two-tailed Student's t-test, $n=8$).

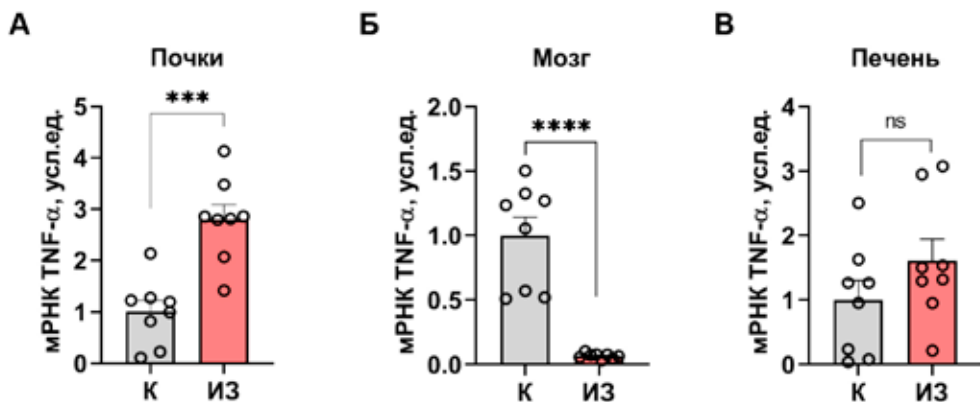


Рис. 5. Влияние изониазида (ИЗ) на уровни мРНК *TNF-α* в почках (А), мозге (Б) и печени (В) мышей трансгенной гуманизированной линии NAT2. *** — $p < 0,001$ и **** — $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (К) (непарный двусторонний *t*-тест Стьюдента, $n=8$).

Fig. 5. Effect of isoniazid (ИЗ) on *TNF-α* mRNA levels in the kidneys (А), brain (Б), and liver (В) of NAT2-humanized mice. *** — $p < 0.001$ and **** — $p < 0.0001$ compared to control (К) (unpaired two-tailed Student's *t*-test, $n=8$).

известной роли *SIRT1* полученный результат указывает на токсическое действие изониазида в отношении метаболических процессов в клетках. Введение Лейтрагина, активатора транскрипции гена *SIRT1*, только частично, хотя и статистически значимо, повышает подавленную изониазидом транскрипцию гена *SIRT1* *mus*.

Эффект изониазида на транскрипцию гена *TNF-α* *mus*, кодирующего провоспалительный фактор некроза опухоли α (TNF- α), зависит от типа ткани. Изониазид статистически значимо повышает уровни мРНК *TNF-α* *mus* в почках, снижает в мозге и не влияет на уровни мРНК *TNF-α* *mus* в печени.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Изониазид индуцирует транскрипцию гена *NAT2* *hom*, кодирующего N-ацетилтрансферазу 2, инактивирующую изониазид.

2. Изониазид индуцирует транскрипцию гена *NAT2* *mus*, кодирующего N-ацетилтрансферазу, сходную с NAT1 че-

ловека, инактивирующую экзогенные биоактивные амины.

3. Изониазид подавляет транскрипцию гена *SIRT1*, кодирующего ядерную деацетилазу III класса, в мозге и почках, причем Лейтрагин, активатор транскрипции гена *SIRT1*, только частично снижает эффект изониазида.

4. Изониазид влияет на транскрипцию гена *TNF-α* *mus* в зависимости от типа ткани.

Результаты разных исследований показывают, что мыши представляют собой адекватную систему для изучения полиморфизма N-ацетилтрансферазы, а также полезны для моделирования нескольких аспектов полиморфизма N-ацетилтрансферазы человека [13]. Созданная в НЦБМТ ФМБА России трансгенная гуманизированная линия мышей показывает характерные особенности действия токсикантов на человеческий ген *NAT2*, интегрированный в геном мыши. В настоящей работе впервые изучены эффекты изониазида как модельного токсиканта на транскрипцию ряда генов у мышей трансгенной линии NAT2.

Полученная фармакогенетическая экстраполяционная платформа позволяет

прогнозировать и осуществлять направленный скрининг средств, влияющих на N-ацетилтрансферазные механизмы, а также определять различия в действии быстрых и медленных ацетиляторов в отношении субстратов NAT2.

Настоящая работа показывает, что исследования и скрининг новых, перспективных средств, применяемых в фармации и промышленности, целесообразно проводить на трансгенных мышах гуманизированной линии NAT2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010:358. [*Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym I alternativnym modelyam v biomeditsinskih issledovaniyah* [Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research]. Ed. by N.N. Karkischenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil-2C Publ., 2010:358. (In Russian)].
2. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В., Игуменьшева В.В. Развитие токсикологической толерантности к изониазиду в условиях эксперимента. *Токсикологический вестник*. 2017;2:2–11. [Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G., Mashanov A.V., Igumenshcheva V.V. Razvitiye toksikologicheskoy tolerantsnosti k izoniazidu v usloviyakh eksperimenta [Development of toxicological tolerance to isoniazid under experimental conditions]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological bulletin]. 2017;2:2–11. (In Russian)].
3. Adole P.S., Kharbanda P.S., Sharma S. N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism as a predisposing factor for phenytoin intoxication in tuberculous meningitis or tuberculoma patients having seizures — A pilot study. *Indian J. Med. Res.* 2016;143:581–590. DOI: 10.4103/0971-5916.187106.
4. Bernstein J., Lott W.A., Steinberg B.A., Yale H.L. Chemotherapy of Experimental Tuberculosis. V. Isonicotinic Acid Hydrazide (Nydrazid) and Related Compounds. *American Review of Tuberculosis*, 1952;65(4):357–364. DOI: 10.1164/art.1952.65.4.357.
5. Bolt H.M., Selinski S., Dannappel D., Blaszkewicz M., Golka K. Re-investigation of the concordance of human NAT2 phenotypes and genotypes. *Arch. Toxicol.* 2005;79:196–200. DOI: 10.1007/s00204-004-0622-8.
6. Chen J., Guo N., Ruan Y., Mai Y., Liao W., Feng Y. Isoniazid improves cognitive performance, clears Aβ plaques, and protects dendritic synapses in APP/PS1 transgenic mice. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1105095. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1105095.
7. Hein D.W., Doll M.A., Fretland A.J., Leff M.A., Webb S.J., Xiao G.H., et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:29–42.
8. Imam F., Sharma M., Khayyam K.U., et al. Determination of isoniazid acetylation patterns in tuberculosis patients receiving DOT therapy under the Revised National tuberculosis Control Program (RNTCP) in India. *Saudi Pharm. J.* 2020;28(6):641–647. DOI: 10.1016/j.jsps.2020.04.003.
9. 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.
10. Jian Y., Bao Y., Yang F., Zhu M. The role of isoniazid dosage and NAT2 gene polymorphism in the treatment of tuberculous meningitis. *Front. Immunol.* 2025;15:1535447. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1535447.
11. Jung J. Ah., Kim T.-E., Lee H., Jeong B.-H., Park H.Y., Jeon K., et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015;9:5433–5438. DOI: 10.2147/DDDT.S87131.
12. Khan S., Mandal R.K., Elasmeh A.M., et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: Trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci. Rep.* 2019;39(1):BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845.
13. Levy G.N., Martell K.J., DeLeon J.H., Weber W.W. Metabolic, molecular genetic and toxicological aspects of the acetylation polymorphism in inbred mice. *Pharmacogenetics*. 1992;2(5):197–206. DOI: 10.1097/00008571-199210000-00002.
14. McDermott W., Ormond L., Muschenheim C., Deuschle K., McCune R.M. Jr., Tompsett R. Pyrazinamide-Isoniazid in Tuberculosis. *Am. Review of Tuberculosis*. 1954;69(3):319–333. DOI: 10.1164/art.1954.69.3.319.
15. Metushi I., Utrecht 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. Mthiyane T., Millard J., Adamson J., et al. N-acetyltransferase 2 genotypes among Zulu-speaking South Africans and isoniazid and N-acetyl-isoniazid pharmacokinetics during antituberculosis treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020;64(4):e02376-19. DOI: 10.1128/AAC.02376-19.
17. Meyer U.A., Zanger U.M. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997;37:269–296. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.269.
18. Rens N.E., Uyl-de Groot C.A., Goldhaber-Fiebert J.D., et al. Cost-effectiveness of a phar-

- macogenomic test for stratified isoniazid dosing in treatment of active tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2020;6:ciz1212. DOI: 10.1093/cid/ciz1212.
19. 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.
20. Wang P., Pradhan K., Zhong X.-bo, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm.* 2016;6(5):384–392. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.07.014.
21. 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.
22. Zou C., Miffin L., Hu Zh., Zhang T., Shan B., et al. Reduction of mNAT1/hNAT2 Contributes to Cerebral Endothelial Necroptosis and A β Accumulation in Alzheimer's Disease. *Cell Reports.* 2020;33(10):108447. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108447.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петрова Наталья Владимировна*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: m-sklad@yandex.ru

Nataliya V. Petrova*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: m-sklad@yandex.ru

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., acad. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Помыткин Игорь Анатольевич, д.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Igor A. Pomytkin, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Слободенюк Владимир Владимирович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: prof-v-iprim@mail.ru

Vladimir V. Slobodenyuk, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: prof-v-iprim@mail.ru

Курашев Сергей Борисович, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: barrat220@gmail.com

Sergej B. Kurashov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: barrat220@gmail.com

Савина Мария Анатольевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: graff22@mail.ru

Mariya A. Savina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: graff22@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author