

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2026-5-1-72-79>



## ВАЛИДАЦИЯ ПЦР-ТЕСТА В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS1495741 В ГЕНЕ ЧЕЛОВЕКА NAT2, СВЯЗАННОГО С АЦЕТИЛИРОВАНИЕМ КСЕНОБИОТИКОВ

Малов И.В. <sup>1</sup>, Огарков О.Б. <sup>2</sup>, Перетолчина Н.П. <sup>1</sup>, Степаненко Л.А. <sup>1</sup>, Жданова С.Н. <sup>2</sup>,  
Кондратов И.Г. <sup>2</sup>, Малов С.И. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Полиморфизмы гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) определяют два основных типа ацетилирования ксенобиотиков – быстрое и медленное ацетилирование. В зависимости от скорости метаболизма изменяется частота развития побочных эффектов лекарственных препаратов. В частности, медленные ацетилаторы имеют более высокие риски развития нейро- и гепатотоксических поражений, связанных с приёмом противотуберкулёзного препарата – изониазида.

**Цель исследования.** Конструирование и сравнительная оценка применимости разработанного авторами набора реагентов для определения полиморфизма в гене человека N-ацетилтрансферазы 2 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с целью оценки типа ацетилирования ксенобиотиков у человека.

**Материалы и методы.** На основании евразийского патента на изобретение № 042541 осуществлено конструирование лабораторного образца медицинского диагностического изделия – набора реагентов, включающего смесь для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ); прямой и обратный праймеры, специфические для гена NAT2; зонды для детекции полиморфизма rs1495741, содержащие красители FAM и R6G на 5'-конце; гасители BHQ2 RTQ1; замкнутые нуклеотиды. Произведено молекулярно-генетическое конструирование положительных контролей в виде кольцевой плазмиды rJet1.2/blunt, содержащей фрагмент гена NAT2 с аллелями rs149741A и rs1495741G. С использованием разработанного набора произведено исследование 37 проб дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), полученных от практически здоровых людей, в сравнении с известным аналогом. Для оценки применимости (валидации) осуществлено определение аналитической чувствительности, диагностической чувствительности, диагностической специфичности, прецизионности и воспроизводимости.

**Результаты.** Произведена валидация набора реагентов для ПЦР-РВ на определение типа ацетилирования ксенобиотиков у человека. Аналитическая чувствительность теста составила 0,1 нг/мкл ДНК, диагностическая чувствительность – 0,94, диагностическая специфичность – 1. Другие показатели валидации методики удовлетворяют критерию приемлемости, что подтверждается соответствием установленному уровню внутрилабораторной прецизионности и межлабораторной воспроизводимости.

**Заключение.** В сравнении с референтным методом предложенный способ отличается меньшей трудоёмкостью, экономией времени проведения анализа, меньшей стоимостью, сопоставимой чувствительностью и специфичностью. На основании результатов испытаний лабораторный образец набора ПЦР-РВ для определения переменного сайта rs1495741 в гене человека NAT2, связанного с ацетилированием ксенобиотиков, может быть рекомендован для проведения тестов при выполнении генетических исследований у людей.

**Ключевые слова:** ацетилирование, валидация, ген N-ацетилтрансферазы 2, ксенобиотики, полимеразная цепная реакция, туберкулёз

**Для цитирования:** Малов И.В., Огарков О.Б., Перетолчина Н.П., Степаненко Л.А., Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Малов С.И. Валидация ПЦР-теста в режиме реального времени для выявления однонуклеотидного полиморфизма rs1495741 в гене человека NAT2, связанного с ацетилированием ксенобиотиков. *Байкальский медицинский журнал*. 2026; 5(1): 72-79. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2026-5-1-72-79>

## VALIDATION OF A REAL-TIME PCR ASSAY FOR THE DETECTION OF RS1495741 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM IN THE HUMAN NAT2 GENE ASSOCIATED WITH XENOBIOTIC ACETYLATION

Igor V. Malov <sup>1</sup>, Oleg B. Ogarkov <sup>2</sup>, Nadezhda P. Peretolchina <sup>1</sup>, Lilia A. Stepanenko <sup>1</sup>, Svetlana N. Zhdanova <sup>2</sup>, Ilya G. Kondratov <sup>2</sup>, Sergey I. Malov <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Polymorphisms in the N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene determine two main types of xenobiotic acetylation: fast and slow. The rate of metabolism affects the incidence of drug side effects. In particular, slow acetylators have a higher risk of developing neuro- and hepatotoxic damage associated with the anti-tuberculosis drug isoniazid.

**The aim of the study.** To construct and to carry out comparative assessment of the applicability of a reagent kit developed by the authors for the determination of polymorphisms in the human N-acetyltransferase 2 gene using real-time polymerase chain reaction (PCR) to assess the acetylation pattern of xenobiotics in humans.

**Materials and methods.** Based on Eurasian patent for invention No. 042541, a laboratory prototype of a medical diagnostic device was constructed – a reagent kit comprising a mixture for real-time PCR; forward and reverse primers specific for the *NAT2* gene; probes for detecting the rs1495741 polymorphism, containing FAM and R6G dyes at the 5'-end; BHQ2 RTQ1 quenchers; closed nucleotides. Molecular genetic construction of positive controls was performed in the form of a circular plasmid pJet1.2/blunt containing a fragment of the *NAT2* gene with the rs149741A and rs1495741G alleles. Using the developed kit, 37 DNA samples obtained from apparently healthy individuals were tested, compared with a known analogue. To assess applicability (validation), analytical sensitivity, diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, precision, and reproducibility were determined.

**Results.** A real-time PCR reagent kit for determining xenobiotic acetylation type in humans was validated. The analytical sensitivity of the test was 0.1 ng/μL DNA, the diagnostic sensitivity was 0.94, and the diagnostic specificity was 1. Other validation parameters of the method met the acceptance criteria, as confirmed by compliance with the established intralaboratory precision and interlaboratory reproducibility levels.

**Conclusion.** Compared to the reference method, the proposed method is less labor-intensive, saves analysis time, is less expensive, and exhibits comparable sensitivity and specificity. Based on the test results, the laboratory sample of the real-time PCR kit for detecting the variable site rs1495741 in the human *NAT2* gene, associated with xenobiotic acetylation, can be recommended for testing in human genetic studies.

**Key words:** acetylation, validation, N-acetyltransferase 2 gene, xenobiotics, polymerase chain reaction, tuberculosis

**For citation:** Malov I.V., Ogarkov O.B., Peretolchina N.P., Stepanenko L.A., Zhdanova S.N., Kondratov I.G., Malov S.I. Validation of a real-time PCR assay for the detection of rs1495741 single nucleotide polymorphism in the human *NAT2* gene associated with xenobiotic acetylation. *Baikal Medical Journal*. 2026; 5(1): 72-79. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2026-5-1-72-79>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Ариламин-N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2, N-acetyltransferase 2) является ферментом второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, который осуществляет ацетилирование ароматических и гетероциклических аминов. Ген фермента локализован на восьмой хромосоме и имеет ряд переменных локусов, ассоциированных с медленным или быстрым ацетилированием субстрата [1]. Сочетание нуклеотидов в виде однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене *NAT2* используется для генетического тестирования и отнесения людей к категории быстрых или медленных ацетиляторов. Люди – медленные ацетиляторы, имеют более высокие риски развития побочных эффектов при применении лекарственных препаратов, содержащих производные аммиака: изониазид, прокаинамид, гидралазин, сульфаниламиды, нитразепам, призидилол, амринон, клоназепам, кофеин, пищевые канцерогены и др. Определение генотипа *NAT2* позволяет назначать лекарственные средства с учётом ожидаемой фармакокинетики, что является основной задачей перехода к предиктивной персонализированной медицине [2].

Распределение людей по типу ацетилирования ксенобиотиков имеет существенные отличия в различных этнических популяциях: быстрый тип ацетилирования наиболее характерен для монголоидной расы, медленный чаще встречается в популяциях европеоидов [3–5].

Начиная с 1952 г. известно о высокой частоте возникновения нейро- и гепатотоксических эффектов при применении противотуберкулёзного препарата изониазида в группах пациентов с медленной скоростью ацетилирования субстрата по сравнению с быстрыми ацетиляторами [6, 7].

Дальнейшие фармакокинетические исследования показали, что концентрация токсичного метаболита изониазида – гидразина – в сыворотке крови значительно выше у медленных ацетиляторов, чем у быстрых [8]. В работе R. Verma и соавт. (2021) показано, что назначение препарата в меньшей дозировке позволяет снизить риски развития изониазид-индуцированного поражения печени у медленных ацетиляторов при сохранении эффективной концентрации препарата в крови [9].

В связи с этим в современных клинических рекомендациях по лекарственным поражениям печени обращается внимание на важность определения у больных генетически детерминированного типа инактивации препаратов, в ряду которых изониазид по частоте токсического эффекта стоит в первой пятёрке [10–12].

Известно несколько методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) генотипирования гена *NAT2*, основанных на определении шести ОНП, секвенировании второго экзона с последующим определением генотипа с использованием специального алгоритма,

анализе длины рестрикционных фрагментов ДНК, и способ определения полиморфизма гена *NAT2* (rs1801280) в комбинации с генами других ферментов биотрансформации с помощью метода гибридизации на биологическом чипе [9, 13, 14]. Существующие способы отличаются трудоёмкостью и высокой стоимостью, из-за которых они не применимы в практическом здравоохранении и используются только для научных исследований.

Нами предложен метод определения генотипа, связанного с ацетилированием ксенобиотиков у человека, построенный на идентификации нового полиморфизма гена *NAT2* rs1495741 с помощью ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [15] на основе разработанной генно-инженерной конструкции, представляющей собой положительный контроль. Разработка полнофункционального опытного образца и клинико-лабораторные испытания разработанного медицинского изделия позволят использовать его в практическом здравоохранении. В соответствии с требованиями ГОСТ Р ЕН 13612-2010 «Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*» необходимо провести процедуру оценки применимости (валидации) разрабатываемого набора ПЦР [16].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конструирование и сравнительная оценка применимости разработанного авторами набора реагентов для определения полиморфизма в гене человека *NAT2* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для оценки типа ацетилирования ксенобиотиков у человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытания проводили на базе Научно-исследовательского института биомедицинских исследований Иркутского государственного медицинского университета и Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. Конструирование набора ПЦР осуществляли в соответствии с описанием патента на изобретение RU 2756203 от 28.09.2021 [15]. Конструирование праймеров и зондов осуществляли в ручном режиме, исходя из структуры описания ОНП rs1495741 в референсных геномах (в диапазоне 200 нуклеотидных последовательностей справа и слева от позиции мишени)<sup>1</sup>. Положительные контроли разрабатывались на основе кольцевой плазмиды pJet1.2/blunt, содержащей ген *NAT2* с аллелями rs149741A и rs1495741G.

Проверку практической применимости разработанного набора реагентов осуществляли в сравне-

<sup>1</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1495741>

нии с коммерческим набором реагентов для выявления полиморфизмов С282Т, Т341С, С481Т, G590А, А803G, G857А в гене человека *NAT2* методом ПЦР в режиме реального времени для применения в научно-исследовательских целях (ГенТест-М *NAT2*; ООО «НОМОТЕК», Россия). Амплификацию проводили на амплификаторе CFX БиоРад в соответствии с инструкцией производителя.

Для оценки валидации осуществляли опыты по определению аналитической чувствительности (АЧ), диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), прецизионности (П) и воспроизводимости (В).

В качестве материала для исследования использовали ДНК, выделенную из клеток щёчного эпителия, взятых у 37 добровольцев (18 мужчин и 19 женщин). Информированное согласие было получено от каждого участника исследования. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 10.11.2025).

Мазок с внутренней поверхности щеки человека (буккальный соскоб) брали сухим стерильным одноразовым зондом с ватным тампоном с внутренней поверхности обеих щёк вращательными движениями зонда.

Суммарную фракцию нуклеиновых кислот из исследуемого материала сорбционным методом с помощью набора для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови по протоколу производителя (ООО «Биолабмикс», Россия). Приготавливали 20-кратную смесь праймеров таким образом, чтобы конечные концентрации в растворе 1495741F и 1495741R составили по 6 мМ, а 1495741G и 1495741A – по 3 мМ (табл. 1).

Далее отбирали аликвоты по 15 мкл и помещали в амплификатор CFX96 Touch (Bio-Rad, США). По каналу Fam наблюдали вариант «rs1495741A», по каналу Hex – «rs1495741G».

Результаты генотипирования с использованием разработанного набора реагентов сопоставляли с набором ГенТест-М *NAT2* в качестве референс-теста. Исходя из практической значимости медленные ацетиляторы выделялись в отдельную группу,

а промежуточные и быстрые формировали группу людей с быстрым типом ацетилирования ксенобактериотиков [17]. В калькуляторе производителя набора *NAT2 Calculator* часть генотипов не определялась ни как «быстрые ацетиляторы», ни как «медленные ацетиляторы». При этом результаты «быстрые ацетиляторы» набора *NAT2 Calculator* считались по умолчанию таковыми, если они не были определены как «медленные ацетиляторы» этим же тестом.

Расчёт специфичности и чувствительности как статистического показателя, отражающего долю положительных результатов, которые правильно идентифицированы, проводили в соответствии с методикой А. Ahlbom и S. Norell [18].

Для оценки чувствительности и специфичности разработанных тестов использовались следующие критерии.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}},$$

где ИП – количество истинно положительных результатов; ЛО – количество ложноотрицательных результатов.

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}},$$

где ИО – количество истинно отрицательных результатов; ЛП – количество ложноположительных результатов.

Доверительный интервал рассчитывали по методу Вилсона.

Количество истинно положительных результатов определяли набором ГенТест-М *NAT2* компании «Евроген»<sup>2</sup> в соответствии с протоколом производителя по калькулятору *NAT2 Calculator*<sup>3</sup> (Евроген). Количество истинно отрицательных результатов определяли аналогичным образом. Ложноположительными и ложноотрицательными результаты (сомнительные, табл. 2) считали при их несовпадении между разрабатываемым тестом и референс-тестом от компании «Евроген».

ТАБЛИЦА 1  
ПРАЙМЕРЫ И ЗОНДЫ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ

Название	Флюорофор	Последовательность	Гаситель
1495741F		CTCTCTCAGGAAAGGAGCAA	
1495741R		GGGCCTCACATGGTCACTT	
1495741G	R6G	TGAAGCTACTGTGAATGCC+А+СATT	BHQ1
1495741A	FAM	TGAAGCTACTGTGAATGCC+А+TATT	BHQ1

TABLE 1  
PRIMERS AND ZONDS USED IN THE WORK

<sup>2</sup> <https://evrogen.ru/products/nomotech/NAT2?ysclid=mdh5f5va13776200400>  
<sup>3</sup> <https://shstest.evrogen.net/NAT2/>

Воспроизводимость набора определяли на 37 пробах, тестирование которых проводили в двух независимых лабораториях (Научно-исследовательского института биомедицинских исследований Иркутского государственного медицинского университета и Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека) разными аналитиками на разном оборудовании в разные дни и с использованием разных партий реагентов. На основании полученных данных рассчитывали частоту расхождений результатов генотипирования в процентах.

Для определения прецизионности проводили 3-кратное тестирование 10 параллельных анализов одним оператором в одной и той же лаборатории с использованием одной партии реактивов, одного и того же оборудования в пределах временного промежутка в три рабочих дня. Хронометраж времени на одно исследование определяли путём 3-кратного измерения на одной и той же пробе обоими методами.

Обработка данных выполнялась с помощью языка программирования Python 3.12.11.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе сконструированы позитивные контроли «rs1495741G» и «rs1495741A» на основе молекулярного клонирования в плазмиду pJET1.2/blunt, согласно протоколу производителя (набор CloneJET PCR Cloning Kit; Thermo Scientific, США). Работоспособность полученных контролей была проверена по характеру специфического связывания: связывание с контрольным образцом характеризовалось классической S-образной формой кривых, в то время как неспецифичное связывание ха-

рактеризуется либо худшей эффективностью реакции, либо её полным отсутствием.

Оценка аналитической чувствительности проводилась путём постановки ПЦР с серийно разведённой ДНК. По результатам амплификации чувствительность праймеров и TaqMan зондов показала способность выявлять генотип rs1495741 *NAT2* в количестве 0,1 нг/мкл на одну реакцию.

Результаты применимости диагностического набора в части раздельного определения генотипов *NAT2* представлены в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В гене *NAT2* идентифицировано несколько десятков вариабельных сайтов, локализованных как в зоне экзонов, так и в некодируемой области гена [13]. Как правило, для оценки активности ацетилтрансферазы 2 используют 5–7 ОНП, расположенных во втором экзоне. Диагностические наборы, основанные на этих ОНП, в настоящее время используются только в научно-исследовательских целях в связи с трудоёмкостью выполнения анализа, его высокой стоимостью и отсутствием единого подхода к трактовке результата. В отличие от этого, разрабатываемый набор реагентов для ПЦР-РВ для определения типа ацетилирования ксенобиотиков у человека основан на одном ключевом ОНП, находящемся в локусе rs1495741. Этот ОНП изначально был обнаружен при популяционном исследовании рака мочевого пузыря [3]. В процессе исследования на гепатоцитах и использовании классического генетического метода на 7 ОНП было показано, что ОНП rs1495741 имеет сильную коррелятивную связь с известным делением человеческой популяции на «быстрых» и «медленных» метаболи-

ТАБЛИЦА 2  
ПОКАЗАТЕЛИ ВАЛИДАЦИИ ПЦР-ТЕСТА В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS1495741 В ГЕНЕ ЧЕЛОВЕКА *NAT2*

TABLE 2  
VALIDATION PARAMETERS OF A REAL-TIME PCR ASSAY FOR THE DETECTION OF THE RS1495741 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM IN THE HUMAN GENE *NAT2*

Показатели	Разрабатываемый метод ОНП rs1495741	Референтный метод ПЦР-РВ «ГенТест-М <i>NAT2</i> »
Диагностическая чувствительность в сравнении с референтным методом	0,94 (0,74–0,99)	
Диагностическая специфичность в сравнении с референтным методом	1 (0,83–1,00)	
Аналитическая чувствительность	0,1 нг/мкл	1 нг/мкл
Длительность анализа (без учёта времени на выделение ДНК из биопроб)	2 ч	2,5 ч
Прецизионность	100 %	–
Воспроизводимость	97,2 %	–

зеров соединений ариламинов и гидразинов, в том числе изониазида [19]. Проведённые нами исследования на популяциях народов, проживающих в Восточной Сибири, Якутии и Монголии, показали функциональную значимость ОНП rs1495741 для широкого круга национальностей [5, 20]. Полученные результаты позволили приступить к конструированию компонентов диагностического набора для ПЦР-РВ. Дизайн праймеров и TaqMan зондов для ПЦР осуществлен авторами самостоятельно с использованием сервиса Oligo Tools<sup>4</sup>.

Для создания полноценного набора было необходимо разработать адекватные контроли и провести валидацию метода. Проведённые исследования показали применимость набора, высокую специфичность и чувствительность в сравнении с референтными методами. Ранее высокая диагностическая чувствительность разрабатываемого метода была подтверждена в сравнении с «золотым стандартом» – секвенированием по Сэнгеру [15]. Представленное в данной работе сравнение с референтным набором для ПЦР «ГенТест-МNAT2» показало сопоставимые результаты: специфичность – 1, чувствительность – 0,94. Главными достоинствами являются сокращение времени для проведения анализа в 1,25 раза и снижение себестоимости набора в 6,9 раза. Коммерциализация набора во многом будет определяться потребностью практических учреждений здравоохранения и значением анализа для определения лечебной тактики у конкретного больного. Во всех имеющихся клинических рекомендациях по лекарственным поражениям печени есть общие ссылки на важность учёта врождённых факторов риска, к каковым относятся и NAT2. В обновлённой версии китайских клинических рекомендаций по лекарственно-индуцированному поражению печени, вызванному противотуберкулёзными препаратами, необходимость выделения группы медленных ацетиляторов приводится в двух пунктах: рекомендации № 1 (оценка риска) и № 15 (дозирование изониазида) [21]. В российских рекомендациях определение генетических маркеров рассматривается как необходимый тест для прогнозирования идиосинкразии [12]. Очевидно, что наличие надёжного и доступного для клинической практики инструмента определения принадлежности человека к медленным ацетиляторам станет важным шагом к персонализированному лечению и профилактике лекарственных поражений печени [22]. За этим стоят сокращение сроков временной нетрудоспособности, снижение стоимости лечения, профилактика формирования резистентных штаммов патогенов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ разработанной генно-инженерной конструкции в виде набора реаген-

тов для определения полиморфизма в гене человека NAT2 методом ПЦР-РВ с целью оценки типа ацетилирования ксенобиотиков у человека показал его применимость для использования в лабораторной практике. Предлагаемый способ отличается тем, что генотипирование гена ариламинов-ацетилтрансферазы осуществляют путём детекции tag SNP rs1495741 с использованием специфических праймеров и двух флуоресцентно-меченных зондов, содержащих участки «замкнутых нуклеотидов». Сконструированные праймеры, ДНК-зонды, положительные контроли позволяют быстро, с высокой чувствительностью и специфичностью определить генотип NAT2 и соответствующий тип ацетилирования. Результаты внутри- и межлабораторных испытаний подтвердили, что лабораторный образец набора ПЦР-РВ для определения варибельного сайта rs1495741 в гене человека NAT2, связанного с ацетилированием ксенобиотиков, применим для проведения тестов при выполнении генетических исследований у людей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. [Peretolchina N.P., Malov I.V., Seminskiy I.Zh. Role of N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in the human pathology. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 30-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.5.4>
2. Краснова Н.М., Николаев В.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022; 2(3):38-46. [Krasnova N.M., Nikolaev V.M. Isoniazid-induced liver injury: Pharmacogenetic aspects. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022; 2(3): 38-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46>
3. Garcia-Closas M., Hein D.W., Silverman D., Malats N., Yeager M., Jacobs K., et al. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populations of European background. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(4): 231-236. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833e1b54>
4. Lezin G., Kosaka Y., Yost H.J., Kuehn M.R., Brunelli L. A one-step miniprep for the isolation of plasmid DNA and lambda phage particles. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023457>
5. Перетолчина Н.П., Степаненко Л.А., Семенова В.К., Ойдов Б., Малов И.В. Сравнительный анализ полиморфизма rs1495741 гена NAT2 в популяциях народов Восточной Сибири, Якутии и Монголии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023; 2: 13-19. [Peretolchina N.P., Stepanenko L.A., Semenova V.K., Oidov B., Malov I.V. Comparative analysis of polymorphism RS1495741 gene NAT2 in populations of East Siberia, Yakutia and Mongolia. *Far Eastern Medical Journal*. 2023; 2: 13-19. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/0.35177/1994-5191-2023-2-2>

<sup>4</sup> <https://geneglobe.qiagen.com/us/tools>

6. Hoofnagle J.H. Isoniazid. In: *LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31644063/> [date of access: 15.12.2025].
7. Качанова А.А., Пименова Ю.А., Шуев Г.Н., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Краснова Н.М., 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. [Kachanova A.A., Pimenova Yu.A., Shuev G.N., Akmalova K.A., Sozaeva Zh.A., Krasnova N.M., 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. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021; 9(1): 25-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-25-33>
8. Han L.W., Ryu R.J., Cusumano M., Easterling T.R., Phillips B.R., Risler L.J., et al. Effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the pharmacokinetics of hydralazine during pregnancy. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(12): 1678-1689. <https://doi.org/10.1002/jcph.1477>
9. Verma R., Patil S., Zhang N., Moreira F.M.F., Vittorio M.T., Santos A.D.S., et al. A rapid pharmacogenomic assay to detect *NAT2* polymorphisms and guide isoniazid dosing for tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204(11): 1317-1326. <https://doi.org/10.1164/rccm.202103-0564OC>
10. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023; 77(3): 1036-1065. <https://doi.org/10.1002/hep.32689>
11. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M., et al.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2021; 15(2): 258-282. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3>
12. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Е.А., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 85-115. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(1): 85-115. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
13. Hong K.U., Walls K.M., Hein D.W. Non-coding and intergenic genetic variants of human arylamine N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene are associated with differential plasma lipid and cholesterol levels and cardiometabolic disorders. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1091976. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1091976>
14. Selinski S., Blazkewicz M., Lehmann M.L., Ovsianikov D., Moormann O., Guballa C., et al. Genotyping *NAT2* with only two SNPs (rs1041983 and rs1801280) outperforms the tagging SNP rs1495741 and is equivalent to the conventional 7-SNP *NAT2* genotype. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(10): 673-678. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283493a23>
15. Огарков О.Б., Перетолчина Н.П., Малов С.И., Орлова Е.А., Степаненко Л.А., Хромова П.А. Способ определения генотипа человека, связанного с ацетилированием ксенобиотиков: Пат. № 2756203 Рос. Федерация. Заявка № 2020137412; заявл. 13.11.2020; опублик. 28.09.2021. [Ogarkov O.B., Peretolchina N.P., Malov S.I., Orlova E.A., Stepanenko L.A., Khromova P.A. Method for determining the human genotype associated with acetylation of xenobiotics: Patent No. 2756203 of the Russian Federation. 2021 (In Russ.)].
16. ГОСТ Р ЕН 13612-2010. Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*. М.: Стандартинформ; 2011. [GOST R EN 13612-2010. Evaluation of the functional characteristics of medical devices for *in vitro* diagnostics. Moscow: Standartinform; 2011. (In Russ.)].
17. Masiphepethu M.V., Sariko M., Walongo T., Maro A., Mduma D., Gratz J., et al. Pharmacogenetic testing for *NAT2* genotypes in a Tanzanian population across the lifespan to guide future personalized isoniazid dosing. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022; 136: 102246. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102246>
18. Ahlbom A., Norell S. *Introduction to modern epidemiology*. Tallin; 1996: 121.
19. Mahajan R., Tyagi A.K. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment shows the *NAT2* genetic variants linked to hepatotoxicity risk: A systematic review and meta-analysis. *BMC Genom Data*. 2024; 25(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12863-024-01286-y>
20. Ogarkov O.B., Orlova E.A., Malov I.V., Zhdanova S.N., Malov S.I., Khromova P.A., et al. A method for evaluation of the level of circulating mitochondrial DNA by ND1 and ND2 genes. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 172(4): 495-498. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05421-6>
21. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024; 47(11): 1069-1090. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338>
22. Devarbhavi H.C., Andrade R.J. Natural history of idiosyncratic drug-induced liver injury and prognostic models. *Liver Int*. 2025; 45(6): e70138. <https://doi.org/10.1111/liv.70138>

**Соответствие принципам этики**

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval**

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Конфликт интересов**

Малов И.В. являлся главным редактором «Байкальского медицинского журнала» с мая 2022 г. по июнь 2024 г. и является членом редакционной коллегии с июня 2024 г.; Малов С.И. является членом редакционной коллегии с июня 2023 г., но вышеуказанные авторы не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Источник финансирования**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный номер государственного задания 125041005077-6 от 10.04.2025).

**Вклад авторов**

Малов И.В. – разработка дизайна исследования.  
Огарков О.Б. – оценка результатов и их обсуждение.  
Степаненко Л.А. – сбор и выделение ДНК из биологических проб.  
Жданова С.Н. – статистическая обработка материала.  
Кондратов И.Г. – разработка генно-инженерной конструкции.  
Перетолчина Н.П. – тестирование проб ДНК в ПЦР в режиме реального времени.  
Малов С.И. – анализ литературы, стилистическая коррекция.

**Информация об авторах**

**Малов Игорь Владимирович** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института биомедицинских технологий, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

**Огарков Олег Борисович** – д.м.н., директор Института эпидемиологии и микробиологии, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

**Перетолчина Надежда Павловна** – старший преподаватель кафедры медицинской биологии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

**Степаненко Лилия Александровна** – к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института биомедицинских технологий, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>

**Жданова Светлана Николаевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

**Кондратов Илья Геннадьевич** – к.б.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

**Малов Сергей Игоревич** – д.м.н., доцент, проректор по научной работе, профессор кафедры инфекционных болезней, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

**Для переписки**

Степаненко Лилия Александровна, [steplia@mail.ru](mailto:steplia@mail.ru)

Получена 12.12.2025  
Принята 19.01.2026  
Опубликована 10.03.2026

Оригинальные статьи  
Original articles

**Conflict of interest**

I.V. Malov was the editor-in-chief of the Baikal Medical Journal from May 2022 to June 2024 and has been a member of the editorial board since June 2024; S.I. Malov has been a member of the editorial board since June 2023. The authors had no involvement in the decision to publish this article. The article underwent the journal's peer-review process. The authors declared no other conflict of interest.

**Funding source**

The study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 125041005077-6 dated 10.04.2025).

**Authors' contribution**

Malov I.V. – study design.  
Ogarkov O.B. – results evaluation and discussion.  
Stepanenko L.A. – DNA collection and extraction from biological samples.  
Zhdanova S.N. – statistical analysis of the data.  
Kondratov I.G. – development of the genetic engineering construct.  
Peretolchina N.P. – real-time PCR testing of DNA samples.  
Malov S.I. – literature review, stylistic correction.

**Information about the authors**

**Igor V. Malov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

**Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

**Nadezhda P. Peretolchina** – Senior Lecturer at the Department of Medical Biology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

**Lilia A. Stepanenko** – Cand. Sci. (Med), Senior Research Officer at the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>

**Svetlana N. Zhdanova** – Dr. Sci. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Epidemiology and Socially Significant Infections of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

**Ilya G. Kondratov** – Cand. Sci. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Epidemiology and Socially Significant Infections of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/00000000-0002-2631-4724>

**Sergey I. Malov** – Dr. Sci. (Med.), Docent, Vice-Rector for Science, Professor at the Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/00000000-0002-3135-4616>

**Corresponding author**

Lilia A. Stepanenko, [steplia@mail.ru](mailto:steplia@mail.ru)

Received 12.12.2025  
Accepted 19.01.2026  
Published 10.03.2026