

# Фармакогенетическое тестирование — инструмент для предотвращения гепатотоксических реакций изониазида при терапии туберкулеза легких: клинический случай

Н.М. Краснова<sup>1,✉</sup>, Э.А. Емельянова<sup>1</sup>, А.А. Егорова<sup>2</sup>, Е.С. Прокопьев<sup>2</sup>, А.И. Венгеровский<sup>3</sup>, Д.А. Сычев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, ул. Белинского, д. 58, г. Якутск, 677000, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», ул. Петра Алексеева, д. 93, г. Якутск, 677015, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Краснова Наталья Михайловна [nm.krasnova@s-vfu.ru](mailto:nm.krasnova@s-vfu.ru), [krasnova14@mail.ru](mailto:krasnova14@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Потенциальная гепатотоксичность изониазида является ведущей причиной его отмены, что значительно уменьшает эффективность противотуберкулезной терапии, повышает риск рецидива заболевания и вызывает вторичную лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*. Развитие гепатотоксических реакций при применении изониазида связано с генетическими особенностями активности изофермента N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2), участвующего в биотрансформации препарата в печени. Снижение дозы изониазида у пациентов с медленным типом ацетилирования позволяет предотвратить поражение печени, но единый алгоритм дозирования этого противотуберкулезного средства в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования отсутствует.

**ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ.** Мужчина 35 лет, якут, с диагнозом «A16.0 Очаговый туберкулез S1–2 обоих легких в фазе инфильтрации без выделения микобактерий туберкулеза» в 2022 г. проходил лечение в отделении туберкулеза органов дыхания ГБУ Республики Саха (Якутия) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Диагноз установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Назначена внутрь 1 раз/сут комбинация противотуберкулезных средств: изониазид — 500 мг, рифампицин — 600 мг, пирразинамид — 1750 мг и этамбутол — 1200 мг. В интенсивной фазе терапии туберкулеза легких у пациента появились симптомы токсического поражения печени гепатоцеллюлярного типа умеренной степени тяжести: тошнота, однократная рвота, слабость, боль в эпигастриальной области. Активность аланиновой трансаминазы в сыворотке крови повышена до 665,5 Ед/л, аспарагиновой трансаминазы — до 218,8 Ед/л. При ультразвуковом исследовании диагностированы умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, селезенки, хронический холецистит, реактивный панкреатит. По результатам фармакогенетического тестирования установлено, что пациент является носителем аллельных вариантов гена NAT2: \*5, \*11, \*12,

© Н.М. Краснова, Э.А. Емельянова, А.А. Егорова, Е.С. Прокопьев, А.И. Венгеровский, Д.А. Сычев, 2025

ассоциированных с медленным типом ацелирования изониазида. Противотуберкулезные средства были временно отменены, назначена гепатопротективная терапия. При продолжении лечения доза изониазида была снижена до 300 мг/сут, остальные препараты пациент принимал в прежней дозе. Переносимость противотуберкулезной терапии была удовлетворительной, гепатотоксические реакции не развивались. Интенсивная фаза лечения туберкулеза составила 64 сут. По результатам положительной клинко-рентгенологической динамики пациент выписан из стационара. Терапия в фазе продолжения включала комбинацию изониазида в дозе 300 мг и рифампицина в дозе 600 мг 1 раз/сут в течение 120 сут. После завершения терапии было констатировано клиническое излечение, пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения.

**ВЫВОДЫ.** Индивидуализация дозы изониазида по результатам фармакогенетического тестирования позволила продолжить лечение пациента лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и избежать повторного развития изониазид-индуцированного поражения печени.

**Ключевые слова:** изониазид; противотуберкулезные средства; лекарственное поражение печени; туберкулез легких; *Mycobacterium tuberculosis*; фармакогенетическое тестирование; аланиновая трансаминаза; пациент с медленным типом ацелирования; N-ацетилтрансфераза 2; клинический случай

**Для цитирования:** Краснова Н.М., Емельянова Э.А., Егорова А.А., Прокопьев Е.С., Венгеровский А.И., Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование — инструмент для предотвращения гепатотоксических реакций изониазида при терапии туберкулеза легких: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-450>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов.** Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pharmacogenetic Testing as a Tool to Prevent Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Pulmonary Tuberculosis Therapy: A Case Report

Natalia M. Krasnova<sup>1✉</sup>, Elvira A. Emelyanova<sup>1</sup>, Alexandra A. Egorova<sup>2</sup>, Egor S. Prokopiev<sup>2</sup>, Alexander I. Vengerovskii<sup>3</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, 58 Belinskogo St., Yakutsk 677000, Russian Federation

<sup>2</sup> E.N. Andreev Phthisiology Research-Practice Center, 93 Petra Alekseeva St., Yakutsk 677015, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Hwy, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Natalia M. Krasnova [nm.krasnova@s-vfu.ru](mailto:nm.krasnova@s-vfu.ru), [krasnova14@mail.ru](mailto:krasnova14@mail.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Hepatotoxicity is the leading cause of isoniazid discontinuation, significantly reducing the efficacy of antituberculosis therapy, increasing the risk of disease relapse, and contributing to secondary drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. The development of hepatotoxic reactions to isoniazid is associated with genetic variations in the activity of N-acetyltransferase 2 (NAT2), an enzyme responsible for hepatic biotransformation of the medicinal product. Dose reduction may prevent liver damage in slow acetylators. However, there is no unified algorithm for dosing this antituberculosis medicinal product based on the results of pharmacogenetic testing.

**CASE DESCRIPTION.** A 35-year-old man, a Yakut, was diagnosed with A16.0 Focal tuberculosis in the upper lobes of both lungs (S1–2) at the stage of infiltration without isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in 2022 and was treated in the respiratory tuberculosis department of the E.N. Andreev Phthisiology Research-Practice Center, Republic of Sakha (Yakutia). Diagnosis was confirmed via clinical, laboratory, and imaging findings. Initial therapy included a daily oral combination comprising isoniazid (500 mg), rifampicin (600 mg), pyrazinamide (1750 mg), and ethambutol (1200 mg). During the intensive of therapy, the patient developed moderate hepatocellular liver damage, which manifested as nausea, vomiting (one episode), weakness, and epigastric pain. Serum alanine transaminase (ALT) increased to 665.5 U/L and aspartate transaminase (AST) increased to 218.8 U/L. Ultrasound examination revealed hepatomegaly, diffuse hepatic and splenic parenchymal changes, chronic cholecystitis, and reactive pancreatitis. Pharmacogenetic testing identified *NAT2* allelic variants (\*5, \*11, \*12) associated with slow isoniazid acetylation. When treatment continued, the dose of isoniazid was reduced to 300 mg/day; the patient took the other medicines at the same doses. The tolerability of antituberculosis therapy was satisfactory, and hepatotoxic reactions did not develop. The intensive phase of tuberculosis treatment was 64 days. Showing clinical and radiological improvement, the patient was discharged from the hospital. Therapy in the continuation phase included a combination of isoniazid (300 mg) and rifampicin (600 mg) once a day for 120 days. After completion of therapy, the patient was considered clinically cured and was transferred to group III of dispensary observation (regular follow-up visits).

**CONCLUSIONS.** Individualisation of isoniazid dosing according to the results of pharmacogenetic testing allowed the medical team to continue treatment of the patient with drug-sensitive pulmonary tuberculosis and to avoid recurrent development of isoniazid-induced liver damage.

**Keywords:** isoniazid; antituberculosis agents; drug-induced liver injury; DILI; pulmonary tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; pharmacogenetic testing; alanine transaminase; slow acetylator patient; N-acetyltransferase 2; case report

**For citation:** Krasnova N.M., Emelyanova E.A., Egorova A.A., Prokopiev E.S., Vengerovskii A.I., Sychev D.A. Pharmacogenetic testing as a tool to prevent isoniazid-induced hepatotoxicity in pulmonary tuberculosis therapy: A case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025.  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-450>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при лечении туберкулеза используют более 20 лекарственных средств. Изониазид с 1952 г. остается препаратом первой линии в комплексной фармакотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза<sup>1</sup> [1]. Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза, но его потенциальная гепатотоксичность признана серьезной проблемой во фтизиатрии. В клинической практике острое повреждение печени, вызванное изониазидом, диагностируют у 0,5–1% пациентов, летальный исход встречается в 0,05–0,1% случаев [2].

В настоящее время установлена связь между индивидуальной активностью изофермента N-ацетилтрансферазы-2 (N-acetyltransferase 2, *NAT2*) и частотой гепатотоксических реакций при приеме изониазида<sup>2</sup> [3, 4].

Большая часть молекул изониазида ацетилируется в печени при участии *NAT2* с образованием N-ацетилизониазида, затем этот метабо-

лит гидролизуется до изоникотиновой кислоты и гепатотоксического ацетилгидразина. Ацетилгидразин окисляется изоферментом цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) в реакционноспособные метаболиты: ацетилдиазен, кетен и ион ацетилоний. Изониазид также гидролизуется амидазой с образованием гепатотоксичного соединения гидразина. Системой защиты печени служит ацетилирование ацетилгидразина до нетоксического диацетилгидразина под влиянием *NAT2* [5]. Поскольку *NAT2* является основным ферментом, участвующим в метаболизме изониазида, его низкая активность сопровождается накоплением основного токсического метаболита ацетилгидразина и развитием гепатотоксических реакций [6].

В качестве важной причины поражения печени при лечении пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания рассматривают генетические особенности скорости биотрансформации изониазида. Ген

<sup>1</sup> Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

<sup>2</sup> LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548754/>

NAT2 отличается выраженным полиморфизмом, что является основной причиной межличностных различий фармакокинетики, действия изониазида и влияет на режим его дозирования [7, 8]. Клиническое значение для выбора дозы изониазида имеет носительство полиморфных единичных нуклеотидов NAT2: \*5, \*6, \*7, \*11, \*12, \*13. Метаболизм изониазида ускоряют аллельные варианты NAT2\*11, \*12 и \*13, замедляют — NAT2\*5, \*6, \*7 [9]. На распределение полиморфного аллеля NAT2 влияют раса, этническое происхождение и место проживания пациента [10].

В популяции в зависимости от генетически детерминированной активности изофермента NAT2 выделяют три фенотипические группы: быстрые, промежуточные и медленные ацетиляторы. Медленный тип ацетилирования оценивается как маркер гепатотоксичности изониазида во всех этнических группах [3, 4, 11, 12]. У медленных ацетиляторов концентрация изониазида в плазме выше, чем концентрация у быстрых и промежуточных ацетиляторов. Площадь под фармакокинетической кривой в пределах интервала дозирования в стационарных условиях при многократном введении ( $AUC_{t,ss}$ ) и средняя стационарная концентрация ( $C_{av}$ ) изониазида в плазме крови в 2,5 раза выше у медленных ацетиляторов, чем у промежуточных, и в 3,5 раза выше, чем у быстрых [13].

Результаты метаанализа 37 клинических исследований, включающие данные о 1527 пациентах с туберкулезом, получавших изониазид (контрольная группа — 7184 человека), подтвердили, что пациенты с медленным типом ацетилирования имеют более высокий риск развития поражения печени по сравнению с таковым у быстрых и промежуточных ацетиляторов (отношение шансов 3,15; 95% доверительный интервал: 2,58–3,84; уровень статистической значимости  $p < 0,000$ ; показатель гетерогенности  $I^2 = 51,3\%$ ) [4].

Следует отметить, что изониазид-индуцированное поражение печени может быть обусловлено не только вариантами генетически детерминированной активности NAT2, но и негенетическими факторами: хронические заболевания печени, женский пол, истощение, ВИЧ-инфекция<sup>3</sup>, совместное применение некоторых лекарственных средств, например рифампицина, пиразинамида [2].

Использование фармакогенетического тестирования как инструмента персонализированной медицины позволяет выявлять генетические

особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, что обеспечивает эффективное лечение и уменьшает частоту терапевтических неудач [14]. Уменьшение дозы изониазида у пациентов с туберкулезом с медленным типом ацетилирования позволяет снизить частоту гепатотоксических реакций [15–17]. Однако единый алгоритм дозирования изониазида в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования не разработан, и проблема подбора оптимальной фармакотерапии туберкулеза по-прежнему остается актуальной.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 35 лет, якут, в 2022 г. проходил лечение в отделении туберкулеза органов дыхания государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр "Фтизиатрия" им. Е.Н. Андреева» (далее — НПЦ «Фтизиатрия»).

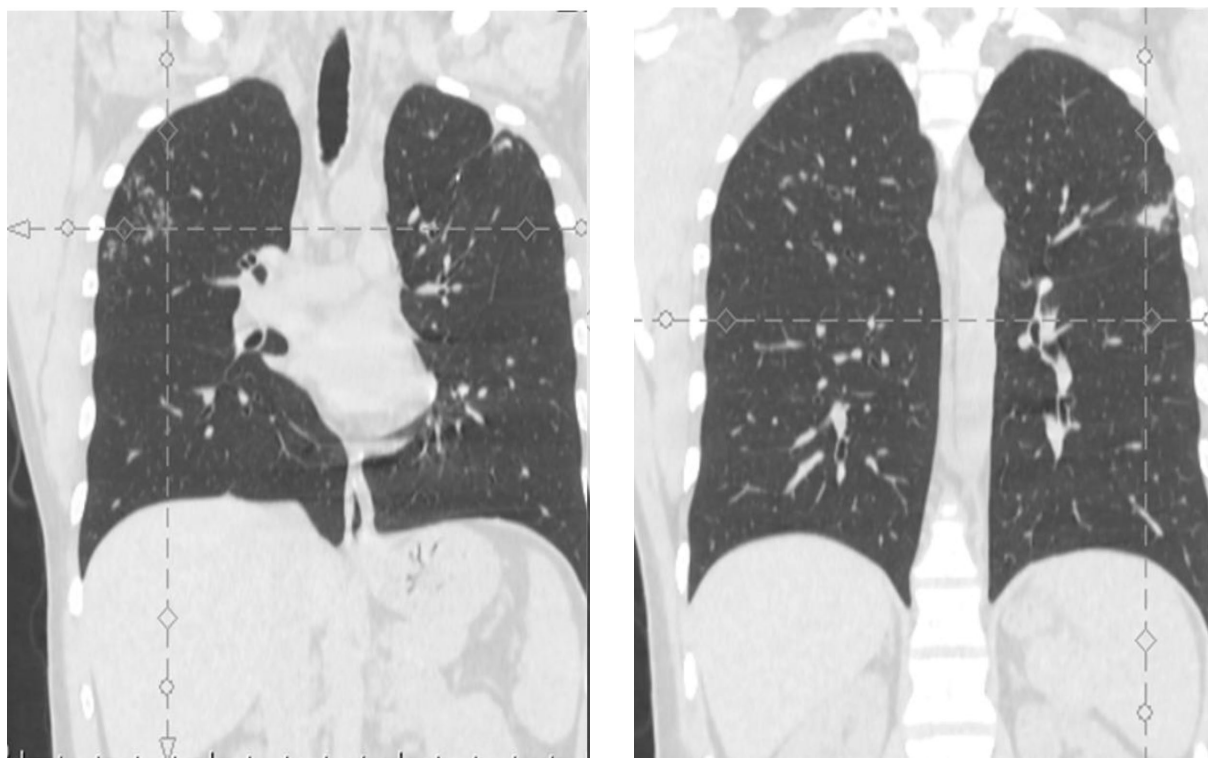
**Из анамнеза:** по результатам флюорографического исследования, выполненного в июле 2022 г. при медицинском осмотре, у пациента заподозрен туберкулез легких, в связи с этим он направлен на дополнительное обследование. В НПЦ «Фтизиатрия» проведена компьютерная томография органов грудной клетки (рис. 1), выявлены очаговые изменения специфического характера в сегментах S1–2 обоих легких. Пациент был госпитализирован для проведения химиотерапии туберкулеза.

При поступлении в отделение и во время противотуберкулезной химиотерапии выполняли клинические, лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых»<sup>4</sup>.

**Объективные данные на момент поступления:** состояние удовлетворительное, симптомы интоксикации отсутствуют, температура тела 36,6 °C, рост 170 см, масса тела 68 кг, индекс массы тела 23,5 кг/м<sup>2</sup> (норма). Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски, язык чистый, влажный. Тургор мягких тканей сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Пальпация грудной клетки безболезненная. При перкуссии звук легочный, проводится во все отделы легких. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18–20 в минуту. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений

<sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

<sup>4</sup> Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.



Фотография предоставлена авторами / The photograph is provided by the authors

**Рис. 1.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента О. от 05.07.2022, до начала лечения

**Fig. 1.** Computed tomography scan of the chest: Patient O., 5 July 2022, before treatment

(ЧСС) 100 уд. в минуту, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул, со слов пациента, ежедневный, оформлен.

**Анамнез жизни:** женат, имеет 2 детей, работает водителем. Контакт с источником туберкулеза не установлен.

### Диагностические процедуры

**Клинический анализ крови:** количество эритроцитов  $4,89 \times 10^{12}/л$ , средний объем эритроцита 93,00, содержание общего гемоглобина 124 г/л, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 311,00 г/л, гематокрит 47,10%, скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч, количество лейкоцитов  $4,66 \times 10^9/л$ , из них лимфоцитов 23,00%, моноцитов 7,00%, сегментоядерных нейтрофилов 68,00%, эозинофилов 2,00%, количество тромбоцитов  $232,00 \times 10^9/л$ .

**Биохимический анализ крови:** содержание общего белка 55,30 г/л, альбуминов 33,40 г/л, креатинина 84,00 мкмоль/л, мочевины 3,20 ммоль/л, мочевой кислоты 406,30 мкмоль/л, общего холестерина 3,40 ммоль/л, глюкозы 5,26 ммоль/л,

общего билирубина 3,95 мкмоль/л, С-реактивного белка 8,30 мг/л, железа 24,90 мкмоль/л, кальция 4,40 ммоль/л, натрия 139,00 ммоль/л, кальция 1,92 ммоль/л, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) 26,60 Ед/л, аспарагиновой трансаминазы (АСТ) 20,48 Ед/л,  $\alpha$ -амилазы 78,00 Ед/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) 53,00 Ед/л.

**Коагулограмма (гемостазиограмма):** содержание фибриногена 4,00 г/л, тромбиновое время 17,70 с, протромбиновое время 13,30 с, активированное частичное тромбопластиновое время 21,40 с, протромбиновый индекс 102,00%, международное нормализованное отношение 1,00, содержание D-димера 282,3 нг/мл.

**Фибробронхоскопия** диагностическая с получением материала для выявления микобактерий туберкулеза от 27.07.2022. Заключение: деформирующий эндобронхит 1 ст.

**Определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*** (микобактерий туберкулеза) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени и в мокроте методом полимеразной цепной реакции GeneXpert – микобактерии не идентифицированы.

Исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в 100 полях зрения — реакция отрицательная.

**Диагноз.** На основании анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования, рентгеновской томографии поставлен диагноз: А16.0 Очаговый туберкулез S1–2 обоих легких в фазе инфильтрации без выделения микобактерий туберкулеза.

**Медицинские вмешательства.** В соответствии с клиническими рекомендациями<sup>5</sup> пациенту назначен стационарный режим для проведения химиотерапии туберкулеза в интенсивной фазе: внутрь 1 раз/сут в разное время: изониазид 500 мг (7,35 мг/кг/сут), рифампицин 600 мг (8,82 мг/кг/сут), пиразинамид 1750 мг (25,74 мг/кг/сут), этамбутол 1200 мг (17,65 мг/кг/сут). Эффективность и безопасность химиотерапии туберкулеза оценивали ежедневно по клиническим симптомам и 1 раз в месяц по показателям лабораторных и инструментальных исследований.

Пациенту выполнено фармакогенетическое тестирование для определения носительства аллельных вариантов гена *NAT2*. Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК с помощью набора реагентов ExtractDNA Blood («Евроген», Россия). Носительство полиморфных вариантов *NAT2\*5* (rs1801280, T341C), *NAT2\*6* (rs1799930, G590A), *NAT2\*7* (rs1799931, G857A), *NAT2\*11* (rs1799929, C481T), *NAT2\*12* (rs1208, A803G), *NAT2\*13* (rs1041983, C282T) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью набора реагентов «ГенТест-М *NAT2*» (ООО «НОМОТЕК», Россия).

Для генетического исследования осуществляли забор 3–4 мл крови из вены локтевого сгиба в вакуумные пробирки с помощью закрытой вакуумной системы (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Китай). Пробирки имели мелкодисперсное напыление этилендиаминетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Генетически детерминированную скорость метаболизма измеряли, основываясь на информации веб-сайта<sup>6</sup>.

По результатам тестирования у пациента установлен генотип, ассоциированный с медлен-

ным типом ацетилирования изониазида (табл. 1), коррекцию дозы изониазида не проводили.

На 13 сут после начала приема противотуберкулезных средств у пациента появились жалобы на тошноту, однократную рвоту, слабость. При обследовании выявлены боль в эпигастриальной области, печень выступает из-под реберной дуги на 2,0–3,0 см, мягкой консистенции, с гладкой ровной поверхностью. В крови активность АЛТ повышена до 665,5 Ед/л, АСТ — до 218,8 Ед/л, активность ЩФ и содержание билирубина в пределах референсных значений. При ультразвуковом исследовании диагностированы умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, селезенки, хронический холецистит, реактивный панкреатит. Результаты клинико-лабораторного мониторинга и инструментальных исследований свидетельствуют о развитии осложнения противотуберкулезной химиотерапии — токсического поражения печени умеренной степени тяжести гепатоцеллюлярного типа<sup>7</sup>.

Согласно утвержденным клиническим рекомендациям<sup>8</sup> пациенту временно, до нормализации активности трансаминаз в крови, отменены противотуберкулезные средства и проведена гепатопротективная терапия: 2 раза/сут в течение 10 сут внутривенное капельное вливание 400 мг адеметионина в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида и 400 мл раствора

**Таблица 1.** Результаты фармакогенетического исследования пациента О. на носительство полиморфизма гена *NAT2*

**Table 1.** Results of pharmacogenetic testing of Patient O. for *NAT2* gene polymorphism carrier status

| Исследуемый ген<br><i>Gene analyzed</i> | Идентификатор ПЕН<br><i>SNP identifier</i> | Комбинации аллелей<br><i>Allele combinations</i> |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>NAT2*13 C282T</i>                    | rs1041983                                  | CC                                               |
| <i>NAT2*5 T341C</i>                     | rs1801280                                  | CC                                               |
| <i>NAT2*11 C481T</i>                    | rs1799929                                  | TT                                               |
| <i>NAT2*6 G590A</i>                     | rs1799930                                  | GG                                               |
| <i>NAT2*12 A803G</i>                    | rs1208                                     | GG                                               |
| <i>NAT2*7 G857A</i>                     | rs1799931                                  | GG                                               |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. ПЕН — полиморфизм единичных нуклеотидов.  
Note. SNP, single nucleotide polymorphism.

<sup>5</sup> Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

<sup>6</sup> [https://nat.mbg.duth.gr/Human\\_NAT2\\_alleles.htm](https://nat.mbg.duth.gr/Human_NAT2_alleles.htm)

<sup>7</sup> Лекарственные поражения печени у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

<sup>8</sup> Там же.

инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота.

Извещение о развитии нежелательной реакции передано в Автоматизированную информационную систему Росздравнадзора<sup>9</sup>.

**Динамика и исход.** В результате этих мероприятий у пациента улучшилось самочувствие, в крови нормализовались активность АЛТ и АСТ (рис. 2). Через 21 сут возобновлена противотуберкулезная химиотерапия изониазидом, доза которого снижена до 300 мг/сут (5 мг/кг/сут). Другие противотуберкулезные средства пациент продолжил принимать в ранее назначенном режиме.

После снижения дозы изониазида переносимость противотуберкулезной терапии расценена как удовлетворительная, пациент жалоб не предъявлял, активность печеночных трансаминаз не повышалась.

Пациент успешно завершил интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза длительностью 64 сут и был выписан из стационара. По решению врачебной комиссии рекомендовано контролируемое лечение в условиях дневного стационара в фазе продолжения: комбинация изониазид 300 мг + рифампицин 600 мг внутрь 1 раз/сут в течение 120 сут. После завершения этой фазы терапии установлено клиническое излечение, пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез поражения печени, вызванного изониазидом, до конца не изучен. В настоящее время установлены три основных механизма развития поражения печени: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, активация иммунной системы [18]. При применении изониазида чаще всего развивается гепатоцеллюлярный тип поражения печени, он может вызывать диффузный гепатоцеллюлярный некроз [19]. Гепатоцеллюлярный тип поражения печени характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза или соотношением АЛТ/ЩФ >5<sup>10</sup>. Активность трансаминаз в сыворотке крови растет в срок от 1 нед. до 9–12 мес. после начала лечения изониазидом [20]. В половине случаев высокий уровень АЛТ определяется к 1–6 мес. после приема изониазида [21, 22].

У большинства пациентов поражение печени изониазидом протекает бессимптомно и диагностируется только после определения в крови маркеров гепатотоксичности. Клинически может проявляться такими симптомами, как слабость, боль в животе, желтуха, тошнота и рвота [22]. В представленном клиническом случае активность АЛТ на 13 сут после начала приема изониазида превысила норму более чем в 18 раз, что сопровождалось слабостью и симптомами нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

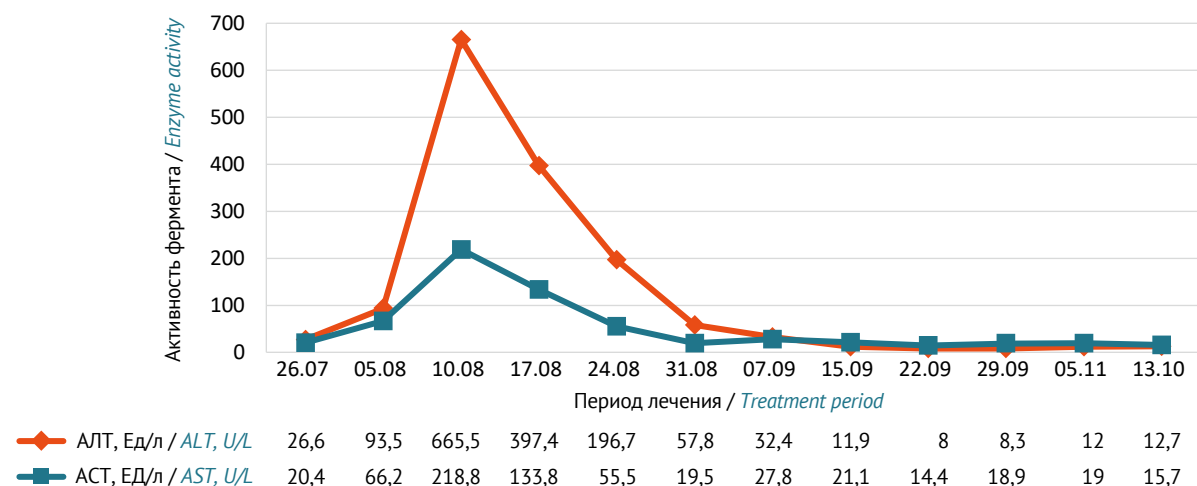


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

**Рис. 2.** Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ) в плазме крови пациента О. во время химиотерапии туберкулеза

**Fig. 2.** Changes in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) activity in the plasma of Patient O. during chemotherapy of tuberculosis

<sup>9</sup> <http://npr.roszdravnadzor.ru/>

<sup>10</sup> Лекарственные поражения печени у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

В ретроспективном наблюдательном исследовании [23] у пациентов с медленным типом ацелирования гепатотоксические реакции изониазида развивались на более ранних сроках противотуберкулезной терапии: в среднем через 2 нед. (межквартильный размах: 0,5–3 мес.), у быстрых и промежуточных ацелираторов поражение печени регистрировалось через 2 мес. от начала терапии туберкулеза (межквартильный размах: 1,7–5,5 мес.). У 5% медленных ацелираторов патология печени выявлялась в течение первой недели, у 16% — на второй неделе, у 45% — к 13 мес. противотуберкулезной терапии. У 2% быстрых/промежуточных ацелираторов гепатотоксические реакции возникали через 1,5 мес. от старта лечения, частота этих реакций постепенно нарастала до 13% случаев к 13 мес.

Результаты исследования [23] свидетельствуют о важности проведения фармакогенетического тестирования для раннего выявления пациентов с медленным типом ацелирования. Для таких пациентов риск гепатотоксичности в ранний период, особенно во время интенсивной фазы терапии (1,5 мес.), значительно выше, чем в остальной популяции, что также подтверждают данные рассматриваемого клинического случая. Поэтому необходима разработка комплекса мероприятий, направленных на своевременное прогнозирование, предотвращение и устранение гепатотоксических реакций у медленных ацелираторов, в том числе проведение более частого клинико-лабораторного мониторинга для выявления ранних признаков гепатотоксичности. Но в настоящее время единого мнения об оптимальных сроках такого мониторинга нет.

В российских исследованиях установлены различия по распространенности медленных ацелираторов среди этнических групп европейцев и монголоидов, проживающих на территории Российской Федерации. Медленный тип ацелирования наиболее часто встречается среди русского населения Санкт-Петербурга (60,0%) [24], Воронежской области (58,0%) [25], Москвы (49,0%) [26], Республики Саха (Якутия) (61,5%) [27]. Реже носителями медленных аллельных вариантов гена *NAT2* являются коренное население Республики Саха (Якутия) — якуты (22,7%) [10], а также проживающие в Республике Башкортостан русские (12,8%), татары (11,8%) и башкиры (11,4%) [28]. Учитывая такие

различия в распространенности медленных ацелираторов среди этнических групп, врачам следует иметь настороженность в отношении вероятности медленного типа ацелирования в указанных группах.

В инструкции по медицинскому применению (ИМП) изониазида указано, что медленным ацелираторам препарат следует назначать с осторожностью в связи с высоким риском развития нежелательных реакций.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез органов дыхания у взрослых»<sup>11</sup>, утвержденными Минздравом России, и ИМП изониазид для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза назначают ежедневно внутрь пациентам с массой тела 33–50 кг в суточной дозе 300 мг, пациентам с массой тела 51–70 кг — в дозе 300–600 мг, пациентам с массой тела более 70 кг — в дозе 600 мг. Максимальная суточная доза — 600 мг.

При приеме изониазида в стандартных дозах медленными ацелираторами низкая скорость ацелирования способствует медленному метаболизму препарата и увеличению концентрации его гепатотоксических промежуточных соединений в крови [29] с высоким риском поражения печени. Рекомендованные дозы изониазида для медленных ацелираторов являются избыточными. Результаты метаанализов [16, 17], охватывающих в общей сложности данные 52 клинических исследований, показали, что предварительная коррекция дозы изониазида в соответствии с генотипом *NAT2* снижает частоту развития нежелательных реакций без потери терапевтической эффективности.

Медленным ацелираторам изониазид может быть назначен в дозе, уменьшенной вдвое по сравнению со стандартной [9]. Дозы изониазида, обеспечивающие эффективное лечение и снижение частоты гепатотоксических реакций, составляют: для медленных ацелираторов — 2,5 мг/кг/сут, для промежуточных — 5 мг/кг/сут, для быстрых — 7,5 мг/кг/сут [30]. Однако в настоящее время результаты исследований по определению дозы изониазида в зависимости от скорости ацелирования под влиянием *NAT2* имеют низкий уровень доказательности, что недостаточно для создания алгоритма фармакотерапии изониазидом.

Представленный клинический случай свидетельствует о критической роли полиморфизма гена *NAT2* с генотипом медленного ацелиро-

<sup>11</sup> Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

вания в развитии поражения печени при приеме изониазида в стандартной дозе. На клиническом примере показано, что коррекция дозы изониазида с учетом типа ацетилирования позволила продолжить лечение пациента с туберкулезом и избежать повторного развития гепатотоксических реакций. Согласно ИМП, пациентам с массой тела 51–70 кг изониазид назначают в дозе 300–600 мг. В описанном случае у пациента с низкой скоростью ацетилирования дозу изониазида уменьшили до 300 мг/сут (около 4,41 мг/кг).

Эти данные свидетельствуют о том, что фармакогенетически обоснованное дозирование изониазида имеет важное значение для предотвращения нежелательных реакций при лечении пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Результаты исследования могут быть использованы при разработке алгоритма дозирования изониазида в зависимости от генетически детерминированной активности изофермента NAT2.

## ВЫВОДЫ

1. Индивидуализация дозы изониазида по результатам фармакогенетического тестирования позволила продолжить лечение пациента с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и избежать повторного развития изониазид-индуцированного поражения печени.

2. С целью индивидуализации дозы изониазида перед началом химиотерапии всем пациентам необходимо проводить фармакогенетическое тестирование для определения скорости ацетилирования этого препарата при участии NAT2.

3. Пациентам с медленным типом ацетилирования целесообразно назначать изониазид в минимальной рекомендуемой дозе — 300 мг/сут.

4. Для своевременной диагностики и лечения поражения печени на фоне приема изониазида целесообразно разработать единый алгоритм дозирования изониазида и мониторинга клинико-лабораторных показателей у пациентов с медленным типом ацетилирования.

## Литература / References

1. Daniel MT. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>
2. Суханов ДС, Алексеева ЮС, Тимофеев ЕВ. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов. *Медицина: теория и практика.* 2023;8(2):48–62.  
Sukhanov DS, Alekseeva YuS, Timofeev EV. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Medicine: Theory and Practice.* 2023;8(2):48–62 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.56871/MTP.2023.90.21.007>
3. Khan S, Mandal RK, Elsalbi AM, Dar SA, Jawed A, Wahid 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.  
<https://doi.org/10.1042/BSR20180845>
4. Zhang M, Wang S, Wilffert B, Tong R, Soolingen D, Hof S, 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):2747–60.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
5. Pourmohamadi N, Toutkaboni MPA, Roodbari NH, Tabarsi P, Baniasadi S. Association of cytochrome P450 2E1 and N-acetyltransferase 2 genotypes with serum isoniazid level and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a cross-sectional study. *Iran J Med Sci.* 2023;48(5):474–83.  
<https://doi.org/10.30476/ijms.2023.96145.2765>
6. Erwin ER, Addison AP, John SF, Olaleye OA, Rosell RC. Pharmacokinetics of isoniazid: the good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis (Edinb).* 2019;116(1):66–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.012>
7. Hong BL, D'Cunha R, Li P, Al-Shaer MH, Alghamdi WA, An G, et al. A systematic review and meta-analysis of isoniazid pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with tuberculosis. *Clin Ther.* 2020;42(11):e220–e41.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.09.009>
8. Thomas L, Raju AP, Chaitra, Sekhar MS, Varma M, Saravu K, et al. Influence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype/single nucleotide polymorphisms on clearance of isoniazid in tuberculosis patients: a systematic review of population pharmacokinetic models. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(10):1535–53.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-022-03362-7>
9. Качанова АА, Пименова ЮА, Шувев ГН, Акмалова КА, Созаева ЖА, Краснова НМ 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 AA, Pimenova YuA, Shuev GN, Akmalova KA, Sozaeva ZhA, Krasnova NM, 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>
10. Краснова НМ, Алексеева ЕА, Рудых ЗА, Чертовских ЯВ, Климова ТМ, Ефремова ЕН и др. Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(2):154–61.  
Krasnova NM, Alekseeva EA, Rudykh ZA, Chertovskikh YaV, Klimova TM, Efremova EN, et al. Prevalence of polymorphisms in N-acetyltransferase 2 gene among patients of Yakut ethnicity newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):154–61 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.15690/vramn1217>
11. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-Oka L, et al. NAT2 ultraslow acetylators and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(7):167–76.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000339>
12. Yang S, Hwang SJ, Park JY, Chung EK, Lee JI. 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.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
13. Краснова НМ, Николаев ВМ, Макарова ТС, Татаринова ОВ, Прокопьев ЕС, Кравченко АФ и др. Влияние скорости ацетилирования на фармакокинетику изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(5):25–8.  
Krasnova NM, Nikolaev VM, Makarova TS, Tatarinova OV, Prokop'ev ES, Kravchenko AF, et al. Influence of the acetylation rate on isoniazid pharmacokinetics in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Experimental and Clinical Pharmacology.*

- 2022;85(5):25–8 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-25-28>
14. Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(5):538–49.  
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13196>
  15. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(5):1091–101.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
  16. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47769.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
  17. Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):589–95.  
<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0377>
  18. Zhuang X, Li L, Liu T, Zhang R, Yang P, Wang X, Dai L. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review. *Front Pharmacol*. 2022;13:1037814.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>
  19. Wang P, Pradhan K, Zhong X-B, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(5):384–92.  
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
  20. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1030–6.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.12885>
  21. Долгушина АИ, Волчегорский ИА, Новоселов ПН, Ушкарева ЭВ, Олевская ЕР, Кузнецова АС. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;156(8):116–24.  
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124>
  22. Klein DJ, Boukouvala S, McDonagh EM, Shuldiner SR, Laurieri N, Thorn CF, et al. PharmGKB Summary: Isoniazid Pathway, Pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(9):436–44.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000232>
  23. Schiuma M, Dinegro S, Battini V, Torre A, Covizzi A, Civati A, et al. NAT2 acetylation status predicts hepatotoxicity during antituberculosis therapy: Cumulative risk analysis of a multiethnic cohort. *Int J Mol Sci*. 2025;26(8):3881.  
<https://doi.org/10.3390/ijms26083881>
  24. Belogubova EV, Kuligina ESh, Togo AV, Karpova MB, Ulibina JM, Shutkin VA, et al. 'Comparison of extremes' approach provides evidence against the modifying role of NAT2 polymorphism in lung cancer susceptibility. *Cancer Lett*. 2005;221(2):177–83.  
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.11.008>
  25. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):303–12.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-003-0606-2>
  26. Кожебаева ЖМ, Гра ОА, Фадеева ВС, Голденкова-Павлова ИВ, Корсунская ИМ, Брускин СА и др. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в Московской популяции. *Молекулярная биология*. 2009;43(1):62–76.  
<https://doi.org/10.1134/S0026893309010087>
  27. Краснова НМ, Ефремова ЕН, Егорова АА, Филиппова ОИ, Чертовских ЯВ, Рудых ЗА и др. Сравнительный анализ результатов генотипирования гена N-ацетилтрансферазы 2 у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):102–9.  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-102-109>
  28. Генетика — фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции. Материалы VIII научно-практической конференции с международным участием, Ростов-на-Дону, 26–29 сентября 2019 г. Ростов-на-Дону–Таганрог: Издательство Южного федерального университета; 2019.  
*Genetics — the fundamental basis for innovations in medicine and breeding*. Proceedings of the VIII scientific and practical conference with international participation, Rostov-on-Don, September 26–29, 2019. Rostov-on-Don–Taganrog: Southern Federal University Publishing House; 2019 (In Russ.).
  29. Сналина НЕ, Сычев ДА. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида. *Молекулярная медицина*. 2018;16(2):31–6.  
<https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-04>
  30. Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2014;15(5):601–7.  
<https://doi.org/10.2217/pgs.14.38>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.М. Краснова — сбор и анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; Э.А. Емельянова — сбор и анализ данных литературы; А.А. Егорова — забор крови и отслеживание динамики лабораторных показателей пациента; Е.С. Прокопьев — концепция работы, формулировка выводов; А.И. Венгеровский и Д.А. Сычев — утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Информированное согласие на публикацию.** Получено информированное добровольное согласие пациента на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Authors' contributions.** All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Natalia M. Krasnova collected and analysed literature data, analysed and interpreted the study results, drafted the manuscript. Elvira A. Emelyanova collected and analysed literature data. Alexandra A. Egorova took blood samples and monitored the dynamics of the patient's laboratory values; Egor S. Prokopiev developed the concept of the work and formulated the conclusions. Alexander I. Vengerovskii, Dmitry A. Sychev approved the final version of the manuscript for publication.

**Consent for publication.** The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Краснова Наталия Михайловна**, канд. мед. наук,  
доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>

**Емельянова Эльвира Андреевна**, канд. мед. наук,  
доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4544>

**Егорова Александра Алексеевна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3027-2731>

**Прокопьев Егор Спиридонович**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

**Венгеровский Александр Исаакович**, д-р мед. наук,  
профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д-р мед.  
наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

**Natalia M. Krasnova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Pro-  
fessor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>

**Elvira A. Emelyanova**, Cand. Sci. (Med.), Associate  
Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4544>

**Alexandra A. Egorova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3027-2731>

**Egor S. Prokopiev**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

**Alexander I. Vengerovskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

**Dmitry A. Sychev**, Academician of the Russian Academy  
of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

*Поступила 22.07.2024*

*После доработки 15.05.2025*

*Принята к публикации 04.06.2025*

*Online first 01.07.2025*

*Received 22 July 2024*

*Revised 15 May 2025*

*Accepted 4 June 2025*

*Online first 1 July 2025*