

Литература

1. Взаимосвязь полиморфизма генов *ACE* и *NOS3* с уровнем артериального давления у спортсменов Республики Саха (Якутия) / Е.Н. Местникова [и др.] // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2018; – 18(2). – С. 244–251.

The relationship of *ACE* and *NOS3* gene polymorphism with the level of blood pressure in athletes of the Republic of Sakha (Yakutia) / E.N. Mestnikova [et al.] // Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kultury i sporta. – 2018. – №18(2). – P. 244–251.

2. Причины прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии / А.Р. Софронова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2016. – №3 (4). – С. 92–95.

Causes of the progression of chronic viral hepatitis in Yakutia / A.R. Sofronova [et al.] // Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya: Medicinskie nauki. 2016; 3 (4): 92–95 (In Russ.).

3. Caracul L [et al.] Acute-on-chronic liver disease enhances phenylephrine-induced endothelial nitric oxide release in rat mesenteric resis-

tance arteries through enhanced PKA, PI3K/AKT and cGMP signalling pathways. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 69–93. DOI: 10.1038/s41598-019-43513-y

4. Name P [et al.] Association Analysis of Polymorphisms in Genes Related to Oxidative Stress in South Indian Type 2 Diabetic Patients with Retinopathy. *Ophthalmic Genetics*. 2016; 37(1): 1–8. DOI: 10.3109/13816810.2014.895015

5. Huo P [et al.] Association between genetic polymorphisms of *ACE* & *eNOS* and diabetic nephropathy. *Molecular Biology Reports*. 2015; 42(1): 27–33. DOI: 10.1007/s11033-014-3736-y

6. Thaha M [et al.] Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2008; 70: 144–154. DOI: 10.5414/CNP70144

7. Bae J [et al.] Association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms with coronary artery disease in Korean individuals with or without diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2010; 1(4): 719–724. DOI: 10.3892/etm.00000111

8. Dong J, Ping Y, Wang Y, Zhang Y. The roles of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in diabetes mellitus and its associated vascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018; 62(2): 412–422. DOI: 10.1007/s12020-018-1683-4

9. Heidari MM, Khatami M, Tahamtan Y. Molecular Analysis of rs2070744 and rs1799983

Polymorphisms of *NOS3* Gene in Iranian Patients With Multiple Sclerosis. *Basic Clin Neurosci*. 2017; 8(4): 279–284. DOI: 10.18869/bcn.8.4.279

10. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2015; 21(4): 319–325. DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.319

11. Zhang X [et al.] Nitric oxide inhibits autophagy and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Science*. 2019; 110(3): 1054–1063. DOI: 10.1111/cas.13945

12. Li H [et al.] Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. *Nitric Oxide*. 2002; (7): 149–164

13. Jin L [et al.] Role and regulation of autophagy and apoptosis by nitric oxide in hepatic stellate cells during acute liver failure. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017; 37(11): 1651–1659. DOI: 10.1111/liv.13476

14. Tamemoto H, Ishikawa S-E, Kawakami M. Association of the Glu298Asp polymorphism of the *eNOS* Gene with ischemic heart disease in Japanese diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 80(2): 275–279. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.12.019

15. Сайт «1000 геномов» [Электронный ресурс]: <http://www.internationalgenome.org/>

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.05

УДК 615.033.1

Н.М. Краснова, А.И. Фёдоров, О.А. Суворова,
А.Ф. Кравченко, Н.Е. Евдокимова, Е.Н. Ефремова,
Я.В. Чертовских, Е.А. Алексеева, З.А. Рудых,
О.Л. Васильева, Д.А. Сычев

МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *NAT2* У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

КРАСНОВА Наталия Михайловна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, krasnova14@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4811-7801>; **ФЁДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с. НИЦ, доцент МИ СВФУ; **СУВОРОВА Ольга Александровна** – студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** – д.м.н., директор НПЦ «Фтизиатрия», <http://orcid.org/0000-0002-9210-3407>; **ЕВДОКИМОВА Надежда Евстафьевна** – врач фтизиатр НПЦ «Фтизиатрия»; **ЕФРЕМОВА Ефросинья Николаевна** – врач фтизиатр НПЦ «Фтизиатрия»; **ЧЕРТОВСКИХ Яна Валерьевна** – гл. внештат. клинический фармаколог МЗ РС(Я), зав. Центром персонализированной медицины «Республиканской больницы №3»; **АЛЕКСЕЕВА Елизавета Александровна** – биолог Центра персонализированной медицины РБ №3; **РУДЫХ Зоя Александровна** – врач Центра персонализированной медицины РБ №3; **ВАСИЛЬЕВА Ольга Лукинична** – врач клинический фармаколог Центра персонализированной медицины РБ №3; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. РАН, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>.

Изучены межэтнические различия частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* (*NAT2**5, *NAT2**6, *NAT2**7) среди этнических групп якутов и русских с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. В результате исследования впервые была установлена частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* (*NAT2**5, *6, *7) среди этнических групп якутов и русских, постоянно проживающих на территории РС(Я). Определена распространенность полиморфизмов *NAT2**5, *6, *7 среди якутов и русских. Выявлены межэтнические различия частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A) и rs1799931 (857G>A) гена *NAT2*.

Ключевые слова: полиморфизм гена *NAT2*, туберкулез, нежелательные побочные реакции.

Ethnic differences in allele frequencies and genotype distribution for polymorphic variants of *NAT2* gene (*NAT2**5, *NAT2**6, *NAT2**7) were studied among ethnic Yakuts and Russians with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. This is the first study to establish allele and genotype frequencies for polymorphic variants of *NAT2* gene (*NAT2**5, *6, *7) among ethnic Yakuts and Russians, who permanently reside in the Sakha Republic (Yakutia). Prevalence of *NAT2**5, *6, *7 polymorphisms among Yakuts and Russians was determined, and ethnic differences were shown in allele frequencies and genotype distribution of *NAT2* polymorphic variants: rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A), and rs1799931 (857G>A).

Keywords: *NAT2* gene polymorphism, tuberculosis, adverse drug effects.

В России индикаторы эффективности лечения туберкулеза (ТБ) остаются на низком уровне. По данным офици-

альной статистики, эффективный курс химиотерапии всех случаев лечения впервые выявленного ТБ органов ды-

хания по I–III режимам химиотерапии (независимо от результатов бактериоскопии при регистрации) отмечался в 2016 г. у 74,3% пациентов, с положительным результатом микроскопии мокроты – у 64,3% [4]. С клинической точки зрения, низкая эффективность лечения впервые выявленного ТБ обусловлена несоблюдением сроков химиотерапии, перерывами в лечении, временной отменой того или иного противотуберкулезного препарата вследствие развития нежелательных побочных реакций (НПР) (до 61% случаев [3] при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза). Возникновение НПР связано с изменениями кинетики препаратов и может быть обусловлено временными (ингибирование ферментов биотрансформации в результате лекарственных взаимодействий препаратов, особенности питания) и постоянными причинами (пол, сопутствующие заболевания, генетическая мутация генов ферментов метаболизма препаратов) [15, 24].

Генетический полиморфизм установлен и хорошо изучен для N-ацетилтрансферазы (NAT) 2. NAT2 – фермент II фазы биотрансформации, отвечает за ацетилирование более 70% ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов [21]. Однонуклеотидные замены в структурной области гена NAT2 обуславливают генетические изменения активности фермента [1, 12] с пониженной или, напротив, с повышенной скоростью метаболизма ксенобиотиков [2]. Наибольшее клиническое значение для проведения эффективного и безопасного лечения ТБ имеют полиморфизмы NAT2: *4, *5, *6, *7, *12, *13, *14. Пациенты с аллелями медленного ацетилирования NAT2*5, *6, *7, *14 имеют риск поражения печени [7, 23]. Аллели NAT2 медленного метаболизма обуславливают повреждение клеточных структур гепатоцитов из-за значимого уменьшения количества N-ацетилтрансферазы в печени, снижения скорости метаболизма и задержки элиминации противотуберкулезных препаратов из организма. Распределение полиморфных аллелей NAT2 широко варьируется между популяциями и этническими группами [19]. В настоящее время в научной литературе недостаточно сведений о распространенности генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 (NAT2*5, *6, *7) среди пациентов якутской и русской национальностей с впервые выявленным ТБ органов дыхания, постоянно про-

живающих на территории Республики Саха (Якутия).

Цель исследования: изучить межэтнические различия частот аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 (NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7) среди этнических групп якутов и русских с впервые выявленным ТБ органов дыхания.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 197 пациентов с диагнозом впервые выявленный ТБ органов дыхания. Среди обследованных пациентов, постоянно проживающих на территории Якутии, 132 (67%) относились к якутам (77 женщин, 55 мужчин), 65 (33%) – к русским (35 женщин, 30 мужчин). Этническая принадлежность определялась способом самоидентификации, который сопоставим с микросателлитным анализом [10]. Средний возраст пациентов составил 43,3 года со стандартным отклонением в 14,4 лет. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведено секвенирование участка гена NAT2 методом Сэнгера с дидезоксинуклеозидтрифосфатами (ddNTP) в несколько этапов: 1) изучаемый фрагмент молекулы ДНК гибридизовался с праймером; 2) затем происходил ферментативный синтез молекулы; 3) на следующей стадии материал подвергался электрофорезу; 4) полученные результаты анализировались на радиоавтографе. Хроматограммы секвенирования были оценены визуально, проанализированы с применением программного обеспечения Finch TV 1.4 и сравнены с референсной последовательностью NAT2 для определения индивидуальных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000015.2. Для секвенирования выбрано 3 полиморфных варианта: rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A) и rs1799931 (857G>A).

Соответствие распределения частот изученных генотипов закону равновесия Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. За пороговый уровень статистической значимости приняли значение 0,05. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 версии (лицензия Северо-Восточного федерального университета) с использованием классического критерия χ^2 Пирсона и его модификации с поправкой на правдоподобие в случаях, когда в 15% и более ячеек таблиц сопряженности ожидаемые частоты принимали значение менее 5.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были обнаружены все искомые полиморфные варианты гена NAT2. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1801280 (T341C) гена NAT2, полиморфного маркера rs1799931 (G857A) гена NAT2 среди якутов и русских соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов NAT2*5, NAT2*7 в группе якутов статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от данных группы русских (таблица).

При анализе частоты распределения аллеля T полиморфизма NAT2*5(T341C) установлено, что исследуемый аллель значимо чаще встречается среди якутов (0,82), чем у русских (0,58). Наибольшая частота мутантного аллеля C установлена у русских – 0,42, у якутов значительно реже – 0,18 ($p < 0,05$). Для населения

Анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у якутов и русских с туберкулезом органов дыхания

Генотип	Якуты, n (%)	Русские, n (%)	χ^2	p
NAT2*5 (T341C)				
T/T	91 (68,9)	20(30,8)	26,54	0,000*
T/C	35 (26,5)	36(55,4)		
C/C	6(4,5)	9(13,8)		
NAT2*6 (G590A)				
G/G	78(59,1)	29(44,6)	5,57	0,062
G/A	49(37,1)	29(44,6)		
A/A	5(3,8)	7(10,8)		
NAT2*7 (G857A)				
G/G	94(71,2)	56(86,2)	7,06	0,029*
G/A	35(26,5)	9(13,8)		
A/A	3(2,3)	0		

Примечание. χ^2 – значение хи-квадрата Пирсона, * статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Европы частота распространённости аллеля С составляет 0,45, у жителей Южной Азии – 0,35, Восточной Азии – 0,04 [20]. Следует отметить, что частота встречаемости аллеля С NAT2*5 (T341C) у якутов значительно выше, чем у жителей Восточной Азии. У 68,9% лиц якутской национальности распространен генотип T/T NAT2*5 (T341C). При этом русские пациенты в 2 раза чаще являются носителями генотипа T/C и в 3 раза чаще – C/C, что в процентном отношении составило 55,4 и 13,8% соответственно ($p < 0,05$) (таблица).

Установлены значимые межэтнические различия частоты полиморфизма NAT2*5 (T341C) у якутов и русских – 31,1 и 69,2% соответственно ($p < 0,05$). Полиморфизм NAT2*5 наиболее распространен среди европейцев (от 35 до 55%) [5,11,13] и представителей Западной Азии (до 40%) [13], по данным Gra O. et al. (2010), частота встречаемости NAT2*5 среди русских варьирует от 38 до 45% [16].

Частота носительства аллеля G NAT2*7 у якутов составила 0,84, у русских – 0,93. Мутантный аллель A у якутов встречался с частотой 0,16, а у русских – 0,07 ($p < 0,05$). В мире частота аллеля A NAT2*7 у европейцев составляет 0,02, у жителей Восточной Азии – 0,18, у населения Южной Азии – 0,07 [20]. Наши данные указывают наибольшую частоту распространённости аллеля A NAT2*7 среди русских Якутии, чем у жителей Европы (в 3,5 раза). Лица якутской национальности в 1,9 раза чаще являлись носителями генотипа G/A NAT2*7 (G857A) по сравнению с русскими – 26,5 и 13,8% соответственно ($p < 0,05$). Среди русских не выявлены носители генотипа A/A, тогда как 2,3% якутов являются носителями данного генотипа (таблица). Имеются немногочисленные противоречивые литературные данные о наличии связи развития гепатотоксичности с генотипами NAT2*7. Авторы указывают на повышенный риск развития гепатотоксичности у носителей генотипа G/A при лечении противотуберкулёзными препаратами первого ряда по сравнению с таковым у носителей G/G [14,18], в других исследованиях подобные ассоциации не обнаружены [6, 9].

Полиморфный вариант NAT2*7 (G857A) чаще встречался среди якутов (28,8 %) по сравнению с русскими пациентами (13,8%) ($p < 0,05$). Частота встречаемости данного полиморфизма среди якутов согласуется с литературными данными и соответствует его частоте встречаемости в азиатской

популяции Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии, где этот показатель достигает 20% в среднем. У русского населения Якутии распространенность данного полиморфизма NAT2*7 значительно выше по сравнению с европейцами и составляет 5% [5, 11, 13].

По частоте встречаемости генотипов полиморфного маркера rs1799930 (G590A) гена NAT2 среди якутов и русских не было обнаружено статистически значимых межэтнических различий, что согласуется с литературными данными. Частота носительства аллеля G и аллеля A NAT2*6 (G590A) среди якутов составила 0,78 и 0,22, у русских – 0,67 и 0,33 соответственно. В литературе описана частота носительства аллеля G и аллеля A NAT2*6 у жителей Восточной Азии – 0,74 и 0,26; у населения Европы – 0,72 и 0,28 соответственно [20]. Якуты имели наименьшую частоту носительства аллеля A исследуемого полиморфного варианта по сравнению с русскими, а также представителями Восточной Азии и Европы.

Генотип G/G NAT2*6 у якутов встречался с преобладающей частотой в 59,1%, в то время как у русских с одинаковой частотой в 29,0% встречались генотипы G/G и G/A. Генотип A/A характерен для пациентов русской национальности и встречается в 2,8 раза чаще, чем у якутов (таблица). В литературе аллель A NAT2*6 (G590A) связывают с повышенным риском развития НПР [9]. Среди жителей Турции, Китая и Туниса с установленным диагнозом ТБ и генотипом A/A по полиморфному маркеру rs1799930 (G590A) гена NAT2 установлен самый высокий риск гепатотоксичности при лечении противотуберкулёзными препаратами по сравнению с пациентами с аналогичным диагнозом, но носителями генотипов G/G и G/A [8, 18, 22]. При лечении ТБ у жителей Кореи с генотипом AA или GA было установлено снижение ацетилирования препаратов по сравнению с пациентами с установленным генотипом GG [9].

Полиморфизм NAT2*6 распространён примерно с одинаковой частотой во всём мире (10%-35%) [5,11]. В нашем исследовании полиморфизм NAT2*6 среди якутов и русских с ТБ органов дыхания встречался чаще, по сравнению с литературными данными: у русских – 55,4%, у якутов – 40,9%, и заметных межэтнических различий не обнаружено.

Заключение. Впервые были установлены частоты аллелей и геноти-

пов полиморфных вариантов гена NAT2 (NAT2*5, *6, *7) среди этнических якутов и русских с впервые выявленным ТБ органов дыхания, постоянно проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Определена распространённость полиморфизмов NAT2*5, *6, *7 среди якутов и русских. Выявлены межэтнические различия частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A) и rs1799931 (857G>A) гена NAT2.

Литература

1. Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области / Т.В. Сатырова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1 (23). – С. 73–77.
Variability of N-acetyltransferase phenotype in the citizens of Gomel and Gomel region / T.V. Satyrov, E.I. Mihailova, A.N. Osipenko [et al.] // Problems of health and ecology. – 2010. – №1 (23). – P.73-77.
2. Казаков Р.Е. Фармакогенетика и клинические исследования: точки соприкосновения / Р.Е. Казаков, Н.Г. Бердникова, Д.А. Сычёв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 1. – С. 18–23.
Kazakov R.E. Pharmacogenetics and clinical studies: common ground / R.E. Kazakov, N.G. Berdnikova, D.A. Sychev // Pharmacogenetics & pharmacogenomics. – 2016. – № 1. – P. 18–23.
3. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты основного ряда / Н.А. Степанова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 42–45. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-42-45.
Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs / N.A. Stepanova [et al.] // Tuberculosis and Lung Diseases. – 2016. – V. 94. – № 5. – P. 42–45.
4. Показатели по туберкулезу в Российской Федерации 2008-2017 гг.: сайт Федерального государственного бюджетного учреждения Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗиСР РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://old.mednet.ru/r/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения 08.06.2019г).
5. Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation. Indicators for tuberculosis in Russian Federation 2008-2017. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf. (accessed 8 June 2019).
6. Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey / A. Sabbagh [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol.4, № 6. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018507> (accessed 20 June 2019). doi.org/10.1371/journal.pone.0018507.
6. Association and clinical utility of NAT2 in the prediction of isoniazid-induced liver injury in Singaporean patients / S.L. Chan [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642896/pdf/pone.0186200.pdf> (accessed 20 June 2019). doi: 10.1371/journal.pone.0186200.

7. Correlation of N-Acetyltransferase 2 Genotype with Isoniazid Acetylation in Polish Tuberculosis Patients / J. Jagodziński [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383060> (accessed 6 June 2019) doi: 10.1155/2013/853602.
8. Determining the relation between N-acetyltransferase-2 acetylator phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular biologic tests / V. BozokCetintaş [et al.] // *Tuberk-Toraks.* – 2008. – Vol. 56, № 1. – P. 81–86.
9. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and anti-TB drug-induced hepatitis / SH. Kim [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2009. – Vol. 10, № 11. – P. 1767–1779. doi: 10.2217/pgs.09.100.
10. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies/ H. Tang [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 76, № 2. – P. 268–275.
11. Hein D. W. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk / D. W. Hein // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25, № 11. – P. 1649–1658.
12. Jarrar YB. Sequence analysis of the N-acetyltransferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers / YB Jarrar, AA Balasmeh, W Jarrar // *Libyan J Med.* – 2018 – Vol. 13, № 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717714/>–1408381 (accessed 1 June 2019). doi: 10.1080/19932820.2017.1408381.
13. Kurose K. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics / pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development / K. Kurose, E. Sugiyama, Y. Saito // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 27, №1. – P. 9–54.
14. Low N-acetyltransferase 2 activity in isoniazid-associated acute hepatitis requiring liver transplantation / JP. Cramer [et al.] // *Transpl Int.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 231–233. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00921.x.
15. Ma Q. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine / Q Ma, A.Y. Lu // *Pharmacol Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 437–459. doi: 10.1124/pr.110.003533
16. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and AB0 allele frequencies in native Russians / O. Gra [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 329–342. doi: 10.1089/gtmb.2009.0158.
17. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients / HR. An [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2012. – Vol. 39, № 6. – P. 535–543. doi: 10.1111/j.1440-1681.2012.05713.x.
18. NAT2 Gene Polymorphisms in Turkish Patients with Psoriasis Vulgaris / R. Dursun [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=NAT2+Gene+Polymorphisms+in+Turkish+Patients+with+Psoriasis+Vulgaris> (accessed 15 June 2019) doi: 10.1155/2018/3258708.
19. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine / Whirl-Carrillo [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 414–417. doi: 10.1038/clpt.2012.96
20. PharmGKB Summary: Isoniazid Pathway, Pharmacokinetics / Daniel J. Klein [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2016. – Vol. 26, № 9. – P. 436–444. doi: 10.1097/FPC.0000000000000232
21. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis / L Ben Mahmoud [et al.] // *Pathol Biol (Paris).* – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 324–330. doi: 10.1016/j.patbio.2011.07.001.
22. The Pharmacogenetics of NAT2 Enzyme Maturation in Perinatally HIV Exposed Infants Receiving Isoniazid / R. Zhu [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 6, №11. – P. 1249–1254.
23. Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art (March 20th 2013) / Raquel Lima de Figueiredo Teixeira [et al.] // *Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis and Management* Available from: <https://www.intechopen.com/books/tuberculosis-current-issues-in-diagnosis-and-management/tuberculosis-pharmacogenetics-state-of-the-art> (accessed 5 June 2019). doi: 10.5772/54984.

И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко, А.В. Харин

ПЕРЕСТРОЙКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ГАЗООБМЕНА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ НАГРУЗОЧНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.06

УДК 612.13-15:22-23

Изучены особенности срочных адаптационных перестроек ряда функциональных систем организма в ответ на проведение велоэргометрического теста, а также выявлены маркерные критерии оценки уровня нагрузочной толерантности. На основании изучения показателей вариабельности сердечного ритма, непрямой калориметрии, капиллярного кровотока и с помощью модифицированного теста PWC₁₇₀ было проведено сравнительное исследование юношей – студентов 17–19 лет из числа европеоидов – уроженцев Севера в 1-м и 2-м поколениях. Результаты исследования позволили установить, что наиболее важными и информативными показателями в покое, отражающими степень толерантности к нагрузке, являются частота сердечных сокращений, концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе, коэффициент использования кислорода и скорость капиллярного кровотока. Во время выполнения нагрузочной пробы такими критериями выступают частота сердечных сокращений, MxDMn в соотношении с ЧСС, отражающий степень снижения парасимпатической активации, а также уровень потребления кислорода.

Ключевые слова: юноши, вариабельность сердечного ритма, газообмен, микроциркуляция, нагрузочный тест.

The specific features of urgent adaptations of a number of functional systems of the body in response to a cycle-ergometric test were under study, and marker criteria for assessing the level of exercise tolerance were identified. Based on the study of heart rate variability, indirect calorimetry, capillary blood flow and a modified PWC₁₇₀ test, a comparative study was carried out on young men aged 17–19 who were students from among Caucasians born in the North in the 1st and 2nd generations. The results of the study made it possible to establish that the most important and informative indices reflecting the degree of tolerance to the load are the heart rate, the concentration of carbon dioxide in the exhaled air, the oxygen utilization factor, and the rate of capillary blood flow. During the performance of the stress test, such criteria are heart rate, MxDMn in relation to heart rate, reflecting the degree of decrease in parasympathetic activation, as well as the level of oxygen consumption, whose values in individuals with normal load resistance continue to increase until the end of the test.

Keywords: young men, heart rate variability, gas exchange, microcirculation, exercise test.

НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан: **АВЕРЬЯНОВА Инесса Владиславовна** – к.б.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>, Inessa1382@mail.ru, **ВДОВЕНКО Сергей Игоревич** – н.с., <http://orcid.org/0000-0003-4761-5144>, Vdovenko.sergei@yandex.ru, **ХАРИН Антон Владимирович** – м.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-8983-2553>, Anton-harin@yandex.ru.

Исследование физической работоспособности является важным элементом количественной оценки уровня здоровья, а оценка степени нагрузочной толерантности может служить прогностическим и объективным