

Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе

Ю.П. Съемщикова^{1,2}, Л.А. Степаненко¹, Н.П. Перетолчина¹, Т.А. Бокова^{3,4}, Т.В. Барзунова¹, Ю.А. Козлов^{1,2}, С.И. Малов¹, О.П. Толмачева², С.Ю. Умнова², Ю.С. Биляк², С.В. Ованесян², И.В. Малов¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, б-р Гагарина, 4;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Юлия Павловна Съемщикова jsemshikova@mail.ru

Введение. Активность фермента 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) зависит от полиморфизмов гена, наличие которых связывают не только с особенностями фармакокинетики лекарственных препаратов, но и восприимчивостью к заболеваниям. Имеются этнические особенности распределения генотипов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) этих генов.

Цель исследования — определение структуры детского населения Иркутской области по типу ацетилирования органических соединений и изучение ассоциации между скоростью ацетилирования и предрасположенностью к развитию лейкозов у детей.

Материалы и методы. Обследованы 82 ребенка с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 250 здоровых студентов медицинских колледжей, принадлежащих к русской этнической группе. Средний возраст пациентов составил $5,59 \pm 4,57$ года, в контрольной группе — $19,7 \pm 1,4$ года. Определение типа ацетилирования проводили с помощью генотипирования SNP rs1495741 гена NAT2 путем проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени. Определение типа ацетилирования выполнено в НИИ биомедицинских технологий ИГМУ. Материал для исследования — ДНК, полученная путем соскоба буккального эпителия.

Результаты. В группе детей с лейкозом частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, преобладала и составила 53,66 %, у пациентов с промежуточным ацетилированием — 35,37 %, с быстрым типом ацетилирования — 10,97 %. В группе контроля частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, также преобладала и составила 56,4 %. Частота промежуточного ацетилирования — 38 %, быстрого — 5,6 %. Отклонений в распределении частот генотипов от ожидаемого согласно распределению Харди–Вайнберга не выявлено ($p > 0,05$). По результатам расчета отношения шансов согласно 3 моделям наследования не было получено статистически значимых результатов и не выявлено ассоциативной связи между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и развитием лейкозов у детей. При сравнении частоты распространенности типов ацетилирования среди группы контроля данного исследования и взрослых, обследованных на территории Восточной Сибири ранее, выявлено преобладание медленного типа ацетилирования как среди взрослых, так и среди детей (63 % и 56,4 % соответственно), а самым редким оказался быстрый тип — 6 % и 5,6 % соответственно.

Заключение. Типы ацетилирования не влияют на риск развития лейкозов и встречаются с одинаковой частотой в сравнении с популяцией здоровых представителей европейской этнической группы Восточно-Сибирского региона. У детей с лейкозами и у здоровых представителей контрольной группы частота аллеля SNP rs1495741 NAT2, соответствующая медленным ацетиляторам, является преобладающей. Ассоциативная связь между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и риском развития лейкозов у детей отсутствует. Выявленные фармакогенетические особенности у здоровых жителей Восточно-Сибирского региона и пациентов с ОЛЛ должны учитываться при разработке превентивных и персонализированных методов современной медицины.

Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза 2, NAT2, однонуклеотидные полиморфизмы, типы ацетилирования, ксенобиотики, дети, лейкоз, фармакогенетика, персонализированная медицина

Для цитирования: Съемщикова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Малов С.И., Толмачева О.П., Умнова С.Ю., Биляк Ю.С., Ованесян С.В., Малов И.В. Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):30–6.

Информация об авторах

Ю.П. Съемщикова: к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования ИГМУ, e-mail: jsemshikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>, ResearcherID: JXL-1484-2024

Л.А. Степаненко: к.м.н., ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций ИГМУ, e-mail: steplia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>, ResearcherID: Q-4363-2017

Н.П. Перетолчина: старший преподаватель кафедры медицинской биологии ИГМУ, e-mail: nadine1lenz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>, ResearcherID: P-8868-2017

Т.А. Бокова: д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения педиатрии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bta2304@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>, ResearcherID: HKF 4457-2023

Т.В. Барзунова: ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования ИГМУ, e-mail: barzunova_t@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>, ResearcherID: JXM-0491-2024

Ю.А. Козлов: чл.-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования ИГМУ, главный врач ИГОДКБ, e-mail: igodkb@igodkb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>, ResearcherID: A-8126-2016
С.И. Малов: д.м.н., проректор по научной работе, доцент кафедры инфекционных болезней ИГМУ, e-mail: lynx2000@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>, ResearcherID: O-3239-2017
О.П. Толмачева: врач-гематолог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: olgatolir@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>
С.Ю. Умнова: врач-онколог, гематолог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: irk.oncogem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2876-76280>
Ю.С. Биляк: врач-онколог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: bilyiak.yulia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1190-5477>
С.В. Ованесян: врач-гематолог, онколог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: sveta19725@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-3050-3808>
И.В. Малов: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ИГМУ, e-mail: igmumalov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>, ResearcherID: P-3149-2017

Вклад авторов

Ю.П. Съемщикова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, сбор материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
Л.А. Степаненко: проведение лабораторного этапа работы, предоставление лабораторных данных и их описание
Н.П. Перетолчина: проведение статистического анализа
Т.А. Бокова: разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование
Т.В. Барзунова, О.П. Толмачева: сбор биологического материала, заполнение документации для обработки
Ю.А. Козлов, С.И. Малов, И.В. Малов: научное и литературное редактирование
С.Ю. Умнова, Ю.С. Биляк, С.В. Ованесян: сбор биологического материала

Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemia in the East Siberian region

Yu.P. Semshchikova^{1,2}, L.A. Stepanenko¹, N.P. Peretolchina¹, T.A. Bokova^{3,4}, T.V. Barzunova¹, Yu.A. Kozlov^{1,2}, S.I. Malov¹, O.P. Tolmacheva², S.Yu. Umnova², Yu.S. Bilyak², S.V. Ovanesyan², I.V. Malov¹

¹Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; ²Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarin Blvd., Irkutsk, 664003, Russia; ³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. The activity of the enzyme of the second phase of xenobiotic detoxification N-acetyltransferase 2 (NAT2) depends on gene polymorphisms, the presence of which is associated not only with the pharmacokinetics of drugs, but also with susceptibility to diseases. There are ethnic features in the distribution of genotypes of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of these genes.

Purpose of the study — to determine the structure of the child population of the Irkutsk region according to the type of acetylation of organic compounds and to study the association between the rate of acetylation and the predisposition to the development of leukemia in children.

Materials and methods. 82 children with acute lymphoblastic leukemia and 250 healthy medical college students belonging to the Russian ethnic group were examined. The average age of patients was 5.59 ± 4.57 , in the control group — 19.7 ± 1.4 years. The type of acetylation was determined by genotyping SNP rs1495741 of the NAT2 gene by conducting a polymerase chain reaction in real time. The type of acetylation was determined at the Institute of Biomedical Technologies of IGMU. The material for the study is DNA obtained by scraping the buccal epithelium.

Results. In the group of children with leukemia, the frequency of the genotype associated with slow acetylation prevailed and amounted to 53.66 %, patients with intermediate acetylation — 35.37 %, and with the fast type of acetylation — 10.97 %. In the control group, the frequency of the genotype associated with slow acetylation also prevailed and amounted to 56.4 %. The frequency of intermediate acetylation was 38 %, fast — 5.6 %. No deviations in the distribution of genotype frequencies from the expected according to the Hardy–Weinberg distribution were detected ($p > 0.05$). Based on the results of calculating the odds ratio according to three models of inheritance, no statistically significant results were obtained and no associative relationship was identified between the rate of acetylation of xenobiotics and the development of leukemia in children. When comparing the frequency of prevalence of acetylation types among the control group of this study and adults examined in Eastern Siberia earlier, a predominance of the slow type of acetylation was revealed both among adults and among children (63 % and 56.4 %, respectively), and the fastest type was the rarest: 6 % and 5.6 %, respectively.

Conclusion. Types of acetylation do not affect the risk of developing leukemia and occur with the same frequency in comparison with the population of healthy representatives of the European ethnic group of the East Siberian region. In children with leukemia and in healthy controls, the frequency of the SNP rs1495741 NAT2 allele, corresponding to slow acetylators, is predominant. There is no associative relationship between the rate of acetylation of xenobiotics and the risk of developing leukemia in children. The revealed pharmacogenetic features in healthy residents of the East Siberian region and patients with acute lymphoblastic leukemia should be taken into account when developing preventive and personalized methods of modern medicine.

Key words: N-acetyltransferase 2, NAT2, single nucleotide polymorphisms, types of acetylation, xenobiotics, children, leukemia, pharmacogenetics, personalized medicine

For citation: Semshchikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P., Bokova T.A., Barzunova T.V., Kozlov Yu.A., Malov S.I., Tolmacheva O.P., Umnova S.Yu., Bilyak Yu.S., Ovanesyan S.V., Malov I.V. Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemia in the East Siberian region. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):30–6.

Information about the authors

Yu.P. Semshchikova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery at Irkutsk State Medical University, e-mail: jsemshchikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>, ResearcherID: JXL-1484-2024
L.A. Stepanenko: Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Diseases and Infections at Irkutsk State Medical University, e-mail: stepelia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>, ResearcherID: Q-4363-2017

N.P. Peretolchina: Senior Lecturer of the Department of Medical Biology at Irkutsk State Medical University, e-mail: nadine.lenz@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>, ResearcherID: P-8868-2017

T.A. Bokova: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Pediatrics at M.F. Vladimirovsky MONIKI, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education of the Institute of International Professional Education at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bta2304@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>, ResearcherID: HKF 4457-2023

T.V. Barzunova: Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Continuing Professional Education at Irkutsk State Medical University, e-mail: barzunova_t@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>, ResearcherID: JXM-0491-2024

Yu.A. Kozlov: Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Continuing Professional Education at Irkutsk State Medical University, Chief Physician at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: igodkb@igodkb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>, ResearcherID: A-8126-2016

S.I. Malov: Dr. of Sci. (Med.), Vice-Rector for Research, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at Irkutsk State Medical University, e-mail: lynx2000@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>, ResearcherID: O-3239-2017

O.P. Tolmacheva: Hematologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: olgatolirk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>

S.Yu. Umnova: Oncologist, Hematologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: irk.oncogem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2876-76280>

Yu.S. Bilyak: Oncologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: bilyak.yulia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1190-5477>

S.V. Ovanesyan: Hematologist, Oncologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: sveta19725@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-3050-3808>

I.V. Malov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department of Irkutsk State Medical University, e-mail: igmumalov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>, ResearcherID: P-3149-2017

Authors' contributions

Yu.P. Semshchikova: selection of the publication topic, article design development, collection of material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

L.A. Stepanenko: conducting the laboratory stage of the work, providing laboratory data and their description

N.P. Peretolchina: conducting statistical analysis

T.A. Bokova: article design development, scientific and literary editing

T.V. Barzunova, O.P. Tolmacheva: collection of biological material, filling out documentation for processing

Yu.A. Kozlov, S.I. Malov, I.V. Malov: scientific and literary editing

S.Yu. Umnova, Yu.S. Bilyak, S.V. Ovanesyan: collection of biological material

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Лекарственные препараты, используемые для лечения различных заболеваний, имеют свой фармакокинетический, генетически детерминированный метаболизм. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков являются факторами защиты от патологического действия токсических метаболитов, но известен эффект токсификации, когда биотрансформация и различия скорости протекания ее процессов способствуют накоплению токсинов. Одним из основных ферментов II фазы метаболизма является N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), участвующая в ацетилировании ароматических аминов [1]. NAT2 обеспечивает метаболизм ряда лекарственных препаратов (антибиотики сульфаниламидного ряда, вазодилататоры, изониазид), в том числе эндогенных соединений (серотонин, гистамин, дофамин). Мутации генов, которые определяют повышение или снижение количественного содержания фермента или его активности, влияют на особенности биотрансформации и скорость выведения препаратов [2].

В зависимости от активности фермента NAT2 выделяют 3 фенотипа у людей: быстрые, промежуточные и медленные ацетиляторы. Генотипы, в составе которых имеются аллели дикого типа, ассоциированы с фенотипами быстрого и промежуточного ацетиляторов, а гомозиготы по мутантным аллелям — с фенотипом медленного ацетилятора.

По имеющимся литературным данным, медленный тип ацетилирования — фактор риска развития

рака мочевого пузыря, тяжелого течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [3–5]. Медленный фенотип ацетилирования предрасполагает к гепатотоксичности антифтивазидных препаратов [6]. У пациентов, имеющих быстрый тип ацетилирования, токсические эффекты наблюдаются реже, но при этом эффективность медикаментозной терапии может быть меньше ожидаемой [7]. Установлено, что быстрый тип ацетилирования предрасполагает к развитию колоректального рака и прогрессированию цирроза печени при ксенобиотической нагрузке [4].

В настоящее время в мире проводятся исследования, направленные на изучение корреляций между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и проявлениями токсичности в различных этнических группах больных. В этнических популяциях, проживающих на территории России, подобные исследования только начинаются [8]. С другой стороны, изучается роль SNP не только в генезе нежелательных и токсических явлений лекарственной терапии, но и участия в патогенезе ряда заболеваний. Так, обсуждается роль SNP гена NAT2 в качестве патогенетического фактора развития пролапса тазовых органов [9].

Особый интерес представляет изучение SNP у пациентов с гемобластомами. Установлено, что генотип NAT2 341T/T, 481C/C, 590G/G (*4*4), ассоциированный с быстрым ацетилированием, встречается чаще у больных лейкозами, чем у здоровых доноров и рассматривается как фактор риска развития лей-

козов у детей [10]. Также есть данные, что генотип *NAT2**5*5, определяющий медленное ацетилирование, в сочетании с мутацией гена *CYP1A1*, приводящей к замене Ile>Val, ассоциирован с повышенным риском развития гемобластозов в детском возрасте на примере пациентов различных этнических групп, проживающих в Республике Башкортостан [11].

Частота встречаемости аллелей быстрого и медленного типов ацетилирования отличается среди различных мировых популяций. Так, медленный тип ацетилирования чаще встречается в популяциях европеоидов, а быстрый характерен для Восточной Азии [12]. Кроме того, и фармакогенетический ответ может значительно отличаться у пациентов различных национальностей [13].

На территории Иркутской области, по данным переписи населения, преобладают европеоиды — более 90 %, на 2-м месте — буряты (3,2 %), относящиеся к монголоидной расе [14]. Встречаются смешанные браки, обуславливающие метисацию населения на протяжении 400 лет освоения Сибири. Наличие географических особенностей расположения Восточной Сибири и этнический состав населения обусловили **цель данной работы** — определить структуру детского населения Иркутской области по типу ацетилирования органических соединений и изучить ассоциацию между скоростью ацетилирования и предрасположенностью к развитию лейкозов у детей.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 82 ребенка, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении ГБУЗ ИГОДКБ (главный врач — член-корр. РАН Ю.А. Козлов). Контрольную группу составили 250 здоровых студентов медицинского колледжа, не имеющих в анамнезе онкогематологических заболеваний. Все обследуемые принадлежали к этнической группе русских. Группы были сопоставимы по полу. Средний возраст пациентов основной группы составил $5,59 \pm 4,57$ года, контрольной группы — $19,7 \pm 1,4$ года. Контрольная группа здоровых добровольцев именно этого возрастного диапазона была выбрана в связи с достоверным отсутствием гемобластоза и иного онкогематологического заболевания в детстве по данным анамнеза.

Пациенты с ОЛЛ были выбраны как наиболее часто встречающиеся в структуре гемобластозов детского возраста.

Материалом для исследования служила ДНК, полученная путем соскоба буккального эпителия. Образцы буккального эпителия были взяты после получения информированного согласия добровольца или законного представителя пациента. Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 2018 г.). Определение типа ацетилирования проводили с помощью генотипирования SNP rs1495741 гена *NAT2* путем проведения полиме-

разной цепной реакции в реальном времени [15]. Определение типа ацетилирования выполнено в НИИ биомедицинских технологий ИГМУ. Суммарную фракцию нуклеиновых кислот (ДНК) выделяли из 100 мкл исследуемого материала сорбционным методом с помощью набора «ДНК-сорб-В» согласно протоколу производителя (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Идентификация генотипа проводилась по стандартному протоколу с использованием амплификатора Real-time CFX96 Touch, сигнал флуоресценции регистрировался по каналам FAM (520 нм) R6G (557 нм) путем детекции сигнала между 18–38-м циклами. Генотип AA соответствовал медленному типу ацетилирования, AG — промежуточному, GG — быстрому. Статистический анализ проведен с помощью языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой, соответствие распределения генотипов и аллелей ожидаемому, рассчитанному согласно равновесию Харди–Вайнберга, оценивали с помощью критерия χ^2 [16]. Частоты аллелей в исследуемых группах сравнивали с использованием точного критерия Фишера при уровне значимости $p < 0,05$. Ассоциацию генотипа SNP rs1495741 рассчитывали с использованием пакета “SNPassoc” [17]. Различия в группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение распространенности аллелей, ассоциированных с типами ацетилирования, позволяет развивать фармакогенетическое направление современной медицины и устанавливать возможные патогенетические связи с заболеваниями. Исходя из сочетания аллелей в генотипе SNP rs1495741 гена *NAT2*, в исследуемых группах было установлено распределение детей по типу ацетилирования (табл. 1).

В группе пациентов преобладала частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, она составила 53,7 %, связанного с промежуточным ацетилированием, — 35,37 %. Больных с быстрым типом ацетилирования было всего 10,97 %. В группе контроля частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, также преобладала и составила 56,4 %, частота промежуточного ацетилирования — 38 %, быстрого — 5,6 %. Отклонений в распределении частот генотипов от ожидаемого согласно распределению Харди–Вайнберга не выявлено ($p > 0,05$).

Для выявления ассоциации типов ацетилирования с развитием лейкозов у детей были рассчитаны ОШ согласно 3 моделям наследования. Модель 1 (кодоминантная) основана на влиянии каждого типа ацетилирования, модель 2 (доминантная) — только медленного типа ацетилирования, модель 3 (рецессивная) — только быстрого типа ацетилирования. Модель 3, согласно AIC, является лучшей моделью, которая описывает действие типа ацетилирования на развитие лейкозов у детей. Согласно результатам расчета ОШ развития заболевания в группе больных, по сравнению с группой контроля, у лиц с быстрым типом ацетилирования — несколько выше. Однако

Таблица 1. Распределение детей по типу ацетилирования в исследуемых группах

Table 1. Distribution of children by type of acetylation in the study groups

Тип ацетилирования <i>Acetylation type</i>	Пациенты (<i>n</i> = 82) <i>Patients (n = 82)</i>	Контроль (<i>n</i> = 250) <i>Controls (n = 250)</i>	Отношение шансов (ОШ) (95 % доверительный интервал) <i>Odds ratio (95 % confidence interval)</i>	<i>p</i>	Информационный критерий Акаике (AIC) модели <i>Akaike information criterion (AIC) model</i>
Модель 1 <i>Model 1</i>					
медленный <i>slow</i>	44 (53,7%)	141 (56,4%)	1,00	0,2829	374,7
промежуточный <i>intermediate</i>	29 (35,4 %)	95 (38 %)	0,98 (0,57–1,67)		
быстрый <i>fast</i>	9 (11 %)	14 (5,6 %)	2,06 (0,83–5,08)		
Модель 2 <i>Model 2</i>					
медленный <i>slow</i>	44 (53,7 %)	141 (56,4 %)	1,00	0,6648	375,0
промежуточный + быстрый <i>intermediate + fast</i>	38 (46,3 %)	109 (43,6 %)	1,12 (0,68–1,84)		
Модель 3 <i>Model 3</i>					
медленный + промежуточный <i>slow + intermediate</i>	73 (89 %)	236 (94,4 %)	1,00	0,1125	372,7
быстрый <i>fast</i>	9 (11 %)	14 (5,6 %)	2,08 (0,86–5)		

во всех 3 моделях наследования не было получено статистически значимых различий, соответственно не было выявлено ассоциативной связи между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и развитием лейкозов у детей.

По данным систематического обзора, проведенного в 2023 г., основными носителями статуса медленно-го ацетилятора являются жители Центральной Азии, Ближнего Востока и Западной Европы, в то время как самые высокие частоты быстрого типа ацетилирования отмечены у жителей Восточной Азии, коренных американцев и жителей Южной Европы, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку получены противоречивые выводы о связи между ацетиляторным статусом и восприимчивостью к заболеваниям [18]. В связи с этим представляет интерес сравнение частоты распространенности типов ацетилирования среди группы контроля нашего исследования и взрослых, обследованных на территории Восточной Сибири ранее [19].

Согласно результатам анализа, медленный тип ацетилирования преобладал как среди взрослых, так

и среди детей (63 % и 56,4 % соответственно), тогда как самым редким оказался быстрый тип – 6 % и 5,6 % соответственно. Статистически достоверных отличий выявлено не было (табл. 2).

Таким образом, полученные данные характеризуют русскую популяцию жителей Восточной Сибири как стабильную и генетически однородную. Ранее на примере жителей Республики Башкортостан было показано, что медленный генотип *NAT2* ассоциирован с риском развития гемобластозов в детском возрасте [11]. По данным исследования пациентов с лейкозами из различных регионов России, проведенного в 2009 г., отмечено, что генотип *NAT2* 341T/T, 481 C/C. 590 G/G (*4*4), ассоциированный с быстрым вариантом ацетилирования, встречается чаще у детей с лейкозами, чем у здоровых доноров, и может рассматриваться как фактор риска развития лейкозов [10].

Метаанализ, проведенный в 2019 г., показал, что медленный тип ацетилирования ассоциирован с развитием лейкозов, причем этот эффект более выражен в смешанной популяции. Этот феномен был также обнаружен между полиморфизмом rs 1799929

Таблица 2. Частота распространенности типов ацетилирования среди взрослых и детей, проживающих на территории Восточной Сибири

Table 2. The frequency of the prevalence of acetylation types among adults and children living in Eastern Siberia

Популяция <i>Population</i>	Тип ацетилирования <i>Acetylation type</i>			χ^2	<i>p</i>
	медленный <i>slow</i>	промежуточный <i>intermediate</i>	быстрый <i>fast</i>		
Взрослые ¹ (<i>n</i> = 100) <i>Adults</i> ¹ (<i>n</i> = 100)	63 (63 %)	31 (31 %)	6 (6 %)	1,526	0,4663
Дети ² (<i>n</i> = 200) <i>Children</i> ² (<i>n</i> = 200)	141 (56,4 %)	95 (38 %)	14 (5,6 %)		

Примечание. ¹ – взрослые [19]; ² – группа контроля данного исследования.

Note. ¹ – adults [19]; ² – control group of this study.

и риском ОЛЛ в европеоидной популяции. Однако, согласно данным других исследований, риски развития лейкоза для европеоидной популяции ниже по сравнению с другими популяциями [20]. Есть работы, установившие, что медленный тип ацетилирования является фактором, защищающим от развития заболевания миелоидным лейкозом [21].

В ряде исследований показано, что значимое влияние на развитие лейкозов у детей имеет окружающая среда. В зависимости от ксенобиотиков, аллели, ассоциированные с медленным ацетилированием, могут обладать протективной или предрасполагающей активностью в отношении развития гематологических заболеваний [22].

Таким образом, в литературе представлены противоречивые данные об ассоциации типа ацетилирования с развитием лейкозов в различных популяциях мира. С другой стороны, они могут наблюдаться вследствие различий в возрасте, этнической принадлежности, образе жизни, а также разных методах генотипирования в проведенных ранее исследованиях.

Исходя из участия в процессах детоксификации нескольких ферментов, активность которых может отличаться, следует предположить, что особенности у европеоидной популяции зависят от комбинации

полиморфизмов нескольких генов, отвечающих за активность процессов метаболизма. Поэтому при дальнейших исследованиях следует изучить влияние полиморфизмов генов, участвующих и в I, и во II фазах метаболизма химических веществ в организме человека.

Выводы

1. Типы ацетилирования не влияют на риск развития ОЛЛ и встречаются с одинаковой частотой в сравнении с популяцией здоровых представителей европейской этнической группы Восточно-Сибирского региона.

2. У детей с ОЛЛ, как и у здоровых представителей контрольной группы, частота аллеля SNP rs1495741 *NAT2*, соответствующая медленным ацетиляторам, является преобладающей.

3. Ассоциативная связь между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и риском развития ОЛЛ у детей отсутствует.

4. Выявленные фармакогенетические особенности у здоровых жителей Восточно-Сибирского региона и пациентов с острыми лейкозами должны учитываться при разработке превентивных и персонализированных методов современной медицины.

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. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.4. [Peretolchina N.P., Malov I.V., Seminskiy I.Zh. Rol' polimorfizma gena N-acetyltransferazy 2 v patologii cheloveka. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(5):30–43. (In Russ.)].
2. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина*. 2007;6:29–47. [Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. Farmakogenetika sistemy biotransformacii i transporterov lekarstvennyh sredstv: ot teorii k praktike. *Biomedicina = Biomedicine*. 2007;6:29–47. (In Russ.)].
3. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2018;26(10-1):11–4. [Kudryasheva I.A., Novikova N.E., Polunina E.A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya polimorfizma gena NAT2 pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018;26(10-1):11–4. (In Russ.)].
4. Pietro G.D., Gadelha S.R., Sousa S.M.B., Melo P.R.S., de Santos F.R. N-cetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J Gen*. 2012;2(4):221–35. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028.
5. García-Closas M., Hein D.W., Silverman D., Malats N., Yeager M., Jacobs K., Doll M.A., Figueroa J.D., Baris D., Schwenn M., Kogevinas M., Johnson A., Chatterjee N., Moore L.E., Moeller T., Real F.X., Chanock S., Rothman N. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populationsof European background. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(4):231–6. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833e1b54.
6. Можоккина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(4):6–12. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12. [Mozhokkina G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Fermenty biotransformacii ksenobiotikov i personifikaciya rezhimov lecheniya bol'nyh tuberkulezom. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and lung diseases*. 2016;94(4):6–12. (In Russ.)].
7. Desta Z., Flockhart D.A. Pharmacogenetics of Drug Metabolism. *Clinical and Translational Science*. Elsevier. 2017;327–45. doi: 10.1016/B978-0-12-802101-9.00018-1.
8. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(4):60–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70. [Gurueva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):60–70. (In Russ.)].
9. Дегтярева Ю.А., Иващенко Т.Э., Насыхова Ю.А., Беженарь В.Ф., Баранов В.С. Особенности полиморфизма гена NAT2 у пациенток с пролапсом тазовых органов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(3):12–6. [Degtyareva Yu.A., Ivashchenko T.E., Nasyhova YU.A., Bezhenar' V.F., Baranov V.S. Osobennosti polimorfizma gena NAT2 u pacientok s prolapsom tazovyh organov. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(3):12–6 (In Russ.)].
10. Наседкина Т.В. Анализ генетических изменений у человека в норме и при различных заболеваниях с использованием биологических микрочипов. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2009. 50 с. [Nasedkina T.V. Analiz geneticheskikh izmeneniy u cheloveka v norme i pri razlichnyh zabolevaniyah s ispolzovaniem mikrochipov. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Biol.). M., 2009. 50 p. (In Russ.)].
11. Yakupova E.V., Krasavtseva T.N., Grinchuk O.V., Malyevsky O.A. Polymorphisms of xenobiotic detoxification genes and susceptibility to blood cancer in children. *European Human Genetic Conference*. Birmingham, England, 2003. *Eur J Hum Genet*. 2003. Poster № 003. P. 61.
12. McDonagh E.M., Boukouvala S., Aklillu E., Hein D.W., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(8):409–25. doi: 10.1097/FPC.0000000000000062.
13. Краснова Н.М., Ефремова Е.Н., Егорова А.А. 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. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-102-109. [Krasnova N.M., Efremova E.N., Egorova A.A. Comparative analysis of the results of genotyping of the N-acetyltransferase 2 gene in patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis living in the Republic of Sakha (Yakutia). *Byulleten' Sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):102–9. (In Russ.)].
14. Росстат. [Электронный ресурс]: <https://irkutskstat.gks.ru/folder/107576>. Rosstat. [Electronic resource]: <https://irkutskstat.gks.ru/folder/107576>. (In Russ.)].
15. Огарков О.Б., Перетолчина Н.П., Малов С.И. Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по taq SNP rs1495741. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(4):527–31. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-527-531. [Ogarkov O.B., Peretolchina N.P., Malov S.I. Methodology for determining the rate of acetylation of xenobiotics using taq SNP rs1495741. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(4):527–31. (In Russ.)].
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. [Electronic resource]: <https://www.R-project.org/>.
17. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M. SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):654–5. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025.
18. Gutiérrez-Virgen J.E., Piña-Pozas M., Hernández-Tobías E.A., Taja-Chayeb L., López-González M.L., Meraz-Ríos M.A., Gómez R. NAT2 global landscape: Genetic diversity and acetylation statuses from a systematic review. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283726. doi: 10.1371/journal.pone.0283726.
19. Перетолчина Н.П., Степаненко Л.А., Семенова В.К. Сравнительный анализ полиморфизма rs1495741 гена NAT2 в популяциях народов, проживающих на территории Восточной Сибири, Якутии и Монголии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023;2:13–9. doi: 10.35177/1994-5191-2023-2-2. [Peretolchina N.P., Stepanenko L.A., Semenova V.K. Sravnitel'nyy analiz polimorfizma rs1495741 gena NAT2 v populyaciyah narodov, prozhivayushchih na territorii Vostochnoj Sibiri, Yakutii i Mongolii. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2023;2:13–9. (In Russ.)].
20. Zhu X., Liu Y., Chen G., Guo Q., Zhang Z., Zhao L., Wei R., Yin X., Zhang Y., Wang B., Li X. Association between NAT2 polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14942. doi: 10.1097/MD.00000000000014942.
21. Farasani A. A case-control study in NAT2 gene polymorphism studies in patients diagnosed with acute myeloid leukemia. *Acta Biochim Pol*. 2023;70(3):503–7. doi: 10.18388/abp.2020_6235.
22. Medina-Sanson A., Núñez-Enríquez J.C., Hurtado-Cordova E. Genotype-Environment Interaction Analysis of NQO1, CYP2E1, and NAT2 Polymorphisms and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *Front Oncol*. 2020;10:571869. doi: 10.3389/fonc.2020.571869.