

## ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Перетолчина Н.П.,  
Малов И.В.,  
Семинский И.Ж.

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

Автор, ответственный за переписку:  
Перетолчина Надежда Павловна,  
e-mail: nadine1lenz@gmail.com

#### РЕЗЮМЕ

Современный человек ежедневно находится под действием чужеродных для организма химических веществ, включая лекарственные препараты, вещества бытовой химии и продукты хозяйственной деятельности человека. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков являются факторами защиты от патологического воздействия токсичных метаболитов. Но известен также эффект токсификации, когда биотрансформация и различия в скорости протекания её процессов способствуют накоплению токсинов и канцерогенов, повреждающих клетки организма человека. Одним из основных ферментов второй фазы метаболизма является N-ацетилтрансфераза 2, участвующая в ацетилировании ароматических аминов.

Ген фермента имеет ряд полиморфизмов, комбинация которых привела к существованию двух гаплотипов, ассоциированных с медленным или быстрым ацетилированием субстрата. Сочетание аллельных вариантов гена приводит к тримодальному распределению популяции на быстрых, медленных и промежуточных ацетиляторов. Известно, что среди больных туберкулёзом, получающих лечение, частота развития побочных эффектов со стороны печени значительно выше у лиц с медленным типом ацетилирования. В последние годы в литературе появились новые данные о роли полиморфизма гена в развитии опухолевых и неинфекционных заболеваний. Сочетание определённого типа ацетилирования, чаще всего медленного, и высокой ксенобиотической нагрузки является фактором накопления токсических веществ, приводящих к повреждению клеток.

Таким образом, определение типа ацетилирования перед назначением лекарственных препаратов позволяет использовать более эффективные и безопасные дозы препаратов, что способствует развитию персонализированного направления в фармакотерапии, а также выявить группы риска среди населения с целью профилактики и раннего выявления заболеваний.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена NAT2, биотрансформация ксенобиотиков, ацетилирование, N-ацетилтрансфераза, болезни человека, токсификация

Статья поступила: 24.08.2021  
Статья принята: 07.10.2021  
Статья опубликована: 17.11.2021

**Для цитирования:** 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

## ROLE OF N-ACETYLTRANSFERASE 2 GENE POLYMORPHISM IN THE HUMAN PATHOLOGY

**Peretolchina N.P.,  
Malov I.V.,  
Seminskiy I.Zh.**

Irkutsk State Medical University  
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk  
664003, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Nadezhda P. Peretolchina,**  
e-mail: nadine1lenz@gmail.com

### ABSTRACT

*Nowadays multiple heterogeneous chemicals affect the human body. They include drugs, household chemicals, dyes, food supplements and others. The human organism can modify, inactivate, and eliminate the chemicals by biotransformation enzymes. But it is well known that biotransformation can lead to toxification phenomenon. Individuals differ from each other by the rate of chemical modification that promotes accumulation of toxins and carcinogens in some patients. An N-acetyltransferase 2 enzyme participates in the aromatic amines second phase metabolism. This work reviews the acetyltransferase gene polymorphism possible role in diseases development including drug-induced organs damage.*

*Gene of acetyltransferase has polymorphisms associated with two haplotypes of fast and slow substrate acetylation. Gene alleles combine in three genotypes: fast, intermediate, and slow acetylators. Acetylation rate plays a significant role in side effects development during tuberculosis treatment and cancer pathogenesis. Recently, new data described the role of enzyme in development of non-infectious diseases in the human. Scientists consider that slow acetylation genotype in combination with high xenobiotic load result in accumulation of toxic substances able to damage cells.*

*Therefore, acetyltransferase genotyping helps to reveal risk groups of cancer and non-infectious disease development and to prescribe more effective and safe doses of drugs.*

**Key words:** NAT2 gene polymorphism, xenobiotics biotransformation, acetylation, N-acetyltransferase, human diseases, toxification

Received: 24.08.2021  
Accepted: 07.10.2021  
Published: 17.11.2021

**For citation:** Peretolchina N.P., Malov I.V., Seminskiy I.Zh. Role of N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in the human pathology. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 30-43. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.4

## ВВЕДЕНИЕ

В течение жизни человек сталкивается с множеством чужеродных химических веществ – ксенобиотиков, – большинство из которых обладают токсическим и канцерогенным эффектами для организма. К основным ксенобиотикам стандартно относят фармацевтические препараты, вещества бытовой химии (моющие и косметические средства, дезинфектанты и дезинсектициды) и продукты хозяйственной деятельности человека (промышленные и транспортные выбросы, красители, добавки в продуктах питания). Для защиты от патологического действия в барьерных органах и системах синтезируются ферменты-модификаторы, которые обеззараживают и способствуют выведению веществ из организма. Ферментативные процессы обеззараживания и экскреции объединены в систему биотрансформации (метаболизма) ксенобиотиков (рис. 1). Метаболизм ксенобиотиков включает три фазы. Фаза I направлена на присоединение функциональных групп, облегчающих взаимодействие с ферментами следующей фазы; фаза II – конъюгация с метаболитами первой фазы с целью увеличения гидрофильности молекулы для экскреции веществ; фаза III – выведение ксенобиотиков из организма [1, 2]. Ферменты второй фазы биотрансформации имеют важное значение, поскольку осуществляют окончательную детоксикацию и способствуют выведению чужеродных веществ. Эффект действия и частота побочных эффектов лекарственных препаратов во многом зависят от активности ферментов данной фазы.

Филогенетическим анализом показано, что одним из ранних механизмов адаптации организма человека к биотрансформации ксенобиотиков является ацетилирование субстрата. У человека ацетилирование осуществляет фермент N-ацетилтрансфераза (NAT), которая

представлена несколькими изоферментами – NAT1, NAT8, NAT9, NAT10 и NAT2. Изофермент NAT1 синтезируется в клетках различных органов и тканей, тогда как NAT2 представлен преимущественно в клетках печени и кишечника [2, 3]. Экспрессия NAT8 выражена в почках, NAT9 – преимущественно в половых железах и во время эмбриогенеза, а NAT10 экспрессируется в лимфоузлах, яичках и коже [4, 5]. Известно, что NAT участвует в метаболизме многих лекарственных препаратов и веществ, содержащих ароматические амины, гидросиламины и гидразидные группы: изониазид, сульфаниламиды, гидралазин, прокаинамид, нитразепам, призидилол, амринон, клоназепам, кофеин, канцерогены в пище, табачном дыме и окружающей среде. При этом изофермент NAT2 обладает меньшей специфичностью к субстрату и метаболизирует большее количество ксенобиотиков [6].

## ГЕН NAT2 И ТИПЫ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Ген фермента NAT2 локализован на 8-й хромосоме (8p22) и имеет ряд полиморфизмов, комбинация которых привела к существованию двух гаплотипов, ассоциированных с медленным или быстрым ацетилированием субстрата. Сочетание аллельных вариантов гена NAT2 приводит к тримодальному распределению популяции на быстрых, медленных и промежуточных ацетиляторов. Для быстрых ацетиляторов характерно наличие двух копий гена дикого ( $NAT2^*4$ ) или быстрого типа ( $NAT2^*11$ ,  $NAT2^*12A$ ,  $NAT2^*12B$ ,  $NAT2^*12C$ ,  $NAT2^*13A$ ,  $NAT2^*18$ ) или их сочетание. Медленные ацетиляторы имеют две копии гена, кодирующие фермент со сниженной активностью ( $NAT2^*5A-J$ ,  $NAT2^*6A-E$ ,  $NAT2^*7$ ,  $NAT2^*12D$ ,  $NAT2^*14A-G$ ,  $NAT2^*19$ ). Промежуточные ацетиляторы имеют по одной

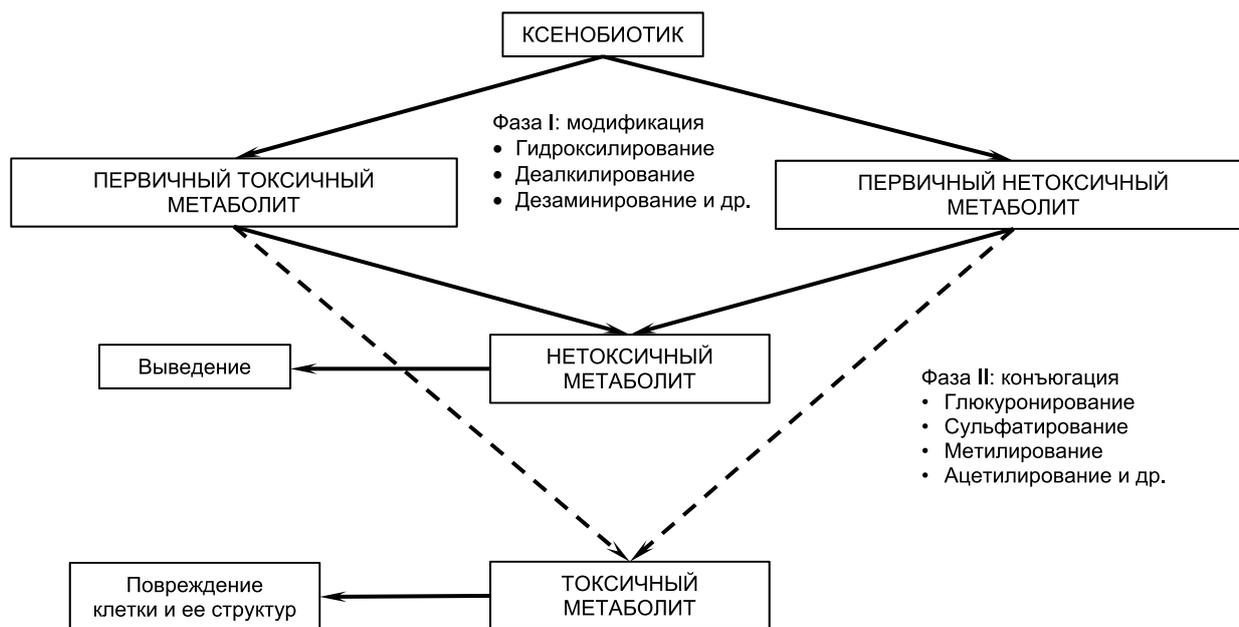


РИС. 1.  
Биотрансформация ксенобиотиков

FIG. 1.  
Biotransformation of xenobiotics

копии гена дикого или быстрого типа и медленного типа [2, 7–11]. Кроме того, определённое сочетание медленных аллелей позволяет выделить группу ультрамедленных ацетиляторов (NAT2\*6/\*6 или NAT2\*6/\*7) [12].

Распределение генотипа имеет значительные отличия в различных популяциях: быстрый тип ацетилирования наиболее характерен для Восточной Азии, а медленный тип чаще встречается в популяциях европеоидов (табл. 1) [2].

В Российской Федерации проведены исследования по частоте встречаемости аллелей медленного типа ацетилирования (табл. 2). В целом распределение генотипов среди русского населения совпадает с таковым в популяции европейцев. При этом отмечаются статистически значимые отличия между популяциями якутов и азиатов. Так, по данным Н.М. Красновой и соавт. (2020), в популяции якутов наиболее часто встречается промежуточный тип ацетилирования, а быстрые и медленные ацетиляторы встречаются более чем в 20 % случаев. Данный тип распределения частот больше схож с распределением генотипов у европейцев и жителей Южной Азии, но не у восточных азиатов. Среди татар и башкиров, проживающих на территории Республики Башкортостан, наиболее распространены быстрый и промежуточный типы ацетилирования, что наблюдается у восточных азиатов [14, 15].

Результаты исследований показали, что частоты встречаемости аллелей быстрого и медленного типов ацетилирования в некоторых популяциях народов России не соответствуют распределениям частот аллелей в других популяциях мира. Это свидетельствует о необходимости определения генотипа ацетилирования перед назначением лекарственных препаратов с целью повышения эффективности лечения и профилактики развития побочных эффектов. Кроме того, тип ацетилирования чужеродных веществ может являться предрасполагающим фактором или фактором риска развития неопластических и неинфекционных заболеваний, связанных с высокой ксенобиотической нагрузкой. Поэтому целью данного обзора является представление современных данных о роли полиморфизма гена NAT2 в развитии заболеваний человека. Данная работа позволит расширить представление врачей о возможности использования определения генотипа ацетилирования для предотвращения развития побочных эффектов при лечении некоторых заболеваний, определить группы риска среди населения, что важно для развития и перехода к персонализированной медицине. Систематизация результатов исследований также позволит раскрыть и дополнить сведения об этиопатогенетических механизмах развития некоторых групп заболеваний.

**ТАБЛИЦА 1**  
**ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ/ГЕНОТИПОВ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ [13]**

Популяция	Тип ацетилирования / Частота генотипов			
	Быстрое	Промежуточное	Медленное	Ультрамедленное
Африканцы	0,203	0,479	0,244	0,074
Американцы	0,144	0,421	0,332	0,103
Восточные азиаты	0,312	0,431	0,042	0,215
Европейцы	0,068	0,356	0,472	0,104
Южные азиаты	0,059	0,331	0,411	0,199

**TABLE 1**  
**FREQUENCY OF ALLELES/GENOTYPES IN DIFFERENT POPULATIONS [13]**

**ТАБЛИЦА 2**  
**ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Популяция	Тип ацетилирования / Частота генотипов			Ссылка
	Быстрое	Промежуточное	Медленное	
Русские, Воронежская область	0,051	0,369	0,58	[16]
Русские, г. Москва		0,51	0,49	[17]
Русские, г. Санкт-Петербург	0,08	0,32	0,6	[18]
Русские, Республика Башкортостан	0,325	0,547	0,128	
Башкиры, Республика Башкортостан	0,49	0,396	0,114	[14]
Татары, Республика Башкортостан	0,435	0,447	0,118	
Якуты, Республика Саха (Якутия)	0,189	0,583	0,227	[15]

**TABLE 2**  
**GENOTYPE FREQUENCIES IN RUSSIAN FEDERATION**

## ЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

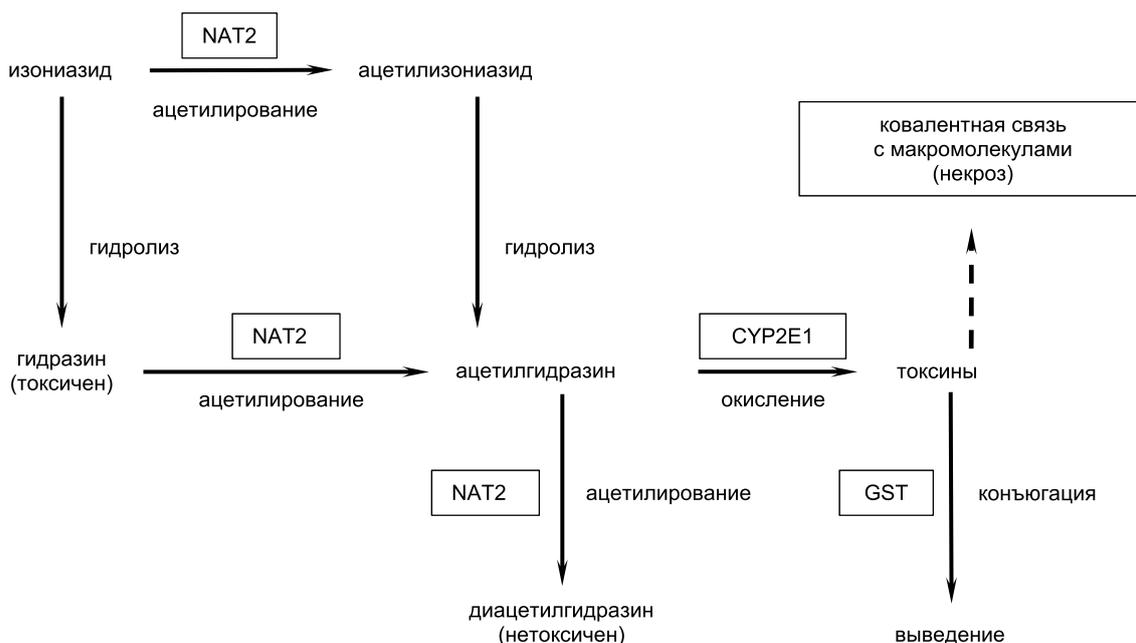
Первые наблюдения о различиях в метаболизме изониазида были получены в 1952 году при использовании препарата для лечения туберкулёза. Исследования показали, что в популяции существует группа людей с высокой скоростью экскреции метаболитов изониазида. Позже, в 1960 году, на различных этнических группах было показано бимодальное распределение типа инактивации изониазида. Дальнейшие исследования эффективности и безопасности использования изониазида для лечения больных туберкулёзом подтвердили зависимость частоты нейро- и гепатотоксического эффектов препарата от генотипа: медленные ацетиляторы имели более высокие риски развития токсических эффектов при применении изониазида [19–23].

При ацелировании изониазида образуется малотоксичный метаболит ацелизониазид, который превращается в ацелигидразин, а затем в нетоксичный ди-ацелигидразин. При недостаточной активности фермента NAT2 из-за избытка изониазида препарат подвергается гидролизу под действием фермента амидазы с образованием токсичного гидразина, который под действием NAT2 должен превращаться в менее токсичный ацелигидразин (рис. 1). Таким образом, у медленных ацелиляторов недостаточная активность фермента приводит к накоплению токсичных метаболитов (ацелизониазид, ацелигидразин и гидразин) [2]. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация гидразина в сыворотке крови была значительно выше у медленных ацелиляторов, чем у быстрых [24–26]. В недавнем исследовании безопасности и фармакокинетики

изониазида H. Yoo et al. (2021) показали, что назначение препарата в меньшей дозировке позволяет снизить риски развития осложнений в группе медленных ацелиляторов при сохранении эффективной концентрации изониазида в плазме крови [27].

Другим лекарственным препаратом, метаболизм которого осуществляется посредством ацелирования, является **сульфаметоксазол, антибиотик сульфаниламидного ряда**. Сульфаниламиды – антибиотики широкого спектра действия, которые используются для лечения оппортунистических инфекций. Другой антибиотик – **дапсон** – схож по строению с сульфаниламидами и поэтому метаболизируется в организме похожим образом. Применение антибиотиков ассоциировано с лекарственным поражением печени, сыпью и развитием синдрома Стивенса – Джонсона [2]. В первой фазе биотрансформации сульфаметаксазол метаболизируется цитохромом P450 до N-ацелисульфаметоксазола или сульфаметоксазол гидроксилamina, которые являются гепатотоксинами и в последующем деактивируются ацелилтрансферазой [2, 29, 30]. Следовательно, при медленном типе ацелирования происходит накопление токсических метаболитов сульфаметоксазола, что способствует развитию нежелательных явлений при использовании антибиотика. Кроме того, частота нежелательных явлений возрастает у пациентов с трансплантатами почек, так как концентрация сульфаметоксазола значительно выше, особенно у пациентов с медленным типом ацелирования [31].

Часто побочные эффекты при лечении и профилактике пневмоцистной пневмонии наблюдаются в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией, но данные о корреляции частоты развития эффектов с генотипом NAT2 противоречивы. Так, системные реакции гиперчувствитель-



**РИС. 2.**  
Схема метаболизма изониазида с участием NAT2 [28]

**FIG. 2.**  
Metabolism of isoniazid by NAT2 [28]

ности в равной степени были выражены в группах пациентов с медленным и быстрым типами ацетилирования, но при сочетании генотипов медленного типа ацетилирования и «нулевого» генотипа глутатионтрансферазы M1 риск развития кожных проявлений оказался выше у медленных ацетиляторов по сравнению с быстрыми и промежуточными, что свидетельствует о необходимости диагностики и определения генотипов нескольких ферментов-модификаторов [2, 32–34]. Кроме того, различия в результатах исследований могут быть объяснены снижением активности фермента у ВИЧ-инфицированных по сравнению с группой здоровых лиц, как было показано в исследовании A.E. Jones et al. (2010) [35].

Лекарственные препараты – **сульфасалазин, лефлуноמיד** – используются для лечения аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита. Наиболее часто побочные эффекты применения препарата наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта, при длительном его применении увеличивается вероятность развития волчаночноподобного синдрома, системных реакций гиперчувствительности (синдром Стивенса – Джонсона) и гепатотоксичности [2, 36–39]. Последние данные метаанализа показали, что частота развития побочных эффектов выше у лиц с медленным типом ацетилирования в популяции азиатов. Но результаты исследований в популяции европеоидов малочисленны и противоречивы, что не позволяет сделать убедительных выводов о роли полиморфизма *NAT2* в развитии побочных эффектов [21, 38].

Вазодилататор **гидралазин** используют для лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности во время беременности и в дополнение к антигипертензивным препаратам других классов. Гидралазин метаболизируется в печени путём ацетилирования при участии *NAT2* с образованием 3-метилтриазолофталазина и N-ацетилгидразинфалазинона. Так как основной механизм метаболизма основан на ацетилировании, в сыворотке крови быстрых и промежуточных ацетиляторов, концентрация препарата значительно ниже эффективной в связи с быстрым его инактивированием в клетках печени [2]. Поэтому данной группе пациентов рекомендовано назначать гидралазин в дозировке, превышающей стартовую на 50–100 %, но не более 300 мг в сутки, согласно последним исследованиям, проведённым в США. У пациентов с медленным типом ацетилирования концентрация активного вещества значительно выше, что повышает риск развития побочных эффектов, в частности волчаночноподобного синдрома. Для предупреждения развития побочных реакций рекомендовано не превышать суточную дозу препарата 200 мг [40–42]. Ещё одно сердечно-сосудистое средство, метаболизирующееся с помощью ацетилтрансферазы, – **прокаинамид**. Препараты прокаинамида используют для лечения аритмий. Длительное применение лекарственного средства, как и в случае гидралазина, может привести к развитию лекарственной красной волчанки. Ранее считалось, что у 30 % пациентов, принимав-

ших прокаинамид, развивалась лекарственная волчанка. Сегодня частота развития побочных эффектов значительно снижена за счёт появления аналогов гидралазина и прокаинамида [43].

В недавнем исследовании L.P. Conway et al. (2020) на культуре клеток линии RKO и *in vitro* показали, что *NAT2* способен использовать в качестве субстрата алифатические амины. В частности, в культуре клеток с генотипом быстрого ацетилирования наблюдалось значительное снижение концентрации спермидина и повышение диацетилспермидина, что также подтверждалось в исследованиях *in vitro*. Другие эндогенные полиамины – кадаверин и путресцин – также подвергались ацетилированию под действием рекомбинантного фермента [44]. Возможно, результаты данного исследования позволят пересмотреть роль полиморфизма *NAT2* в механизмах развития побочных действий лекарственных препаратов, при риске развития заболеваний и рака и в механизмах старения организма.

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

В последнее время возрос интерес учёных и врачей к изучению механизмов развития мультифакториальных и онкологических заболеваний и определению факторов и генов, предрасполагающих к развитию заболевания у определённых лиц. Так, ферменты биотрансформации, участвующие в метаболизме токсинов и канцерогенов, могут играть ключевую роль в развитии предрасположенности к некоторым заболеваниям [45].

Метаанализ 54 исследований по типу «случай – контроль» показал, что генотип медленного ацетилирования коррелирует с риском развития рака мочевого пузыря, особенно в подгруппах европеоидов, азиатов, курильщиков и у лиц, раннее не подвергавшихся воздействию канцерогенных факторов. Кроме того, была выявлена предрасположенность к развитию рака у азиатов и больных переходно-клеточной карциномой [45, 46]. В исследованиях, проведённых в группе пациентов с раком головного мозга в Тайване, показано, что астроцитомы и глиобластомы чаще встречаются у носителей аллеля *NAT2*\*7, особенно при генотипе *NAT2*\*4/\*7 [47]. Метаанализ статей подтвердил роль однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1799931 и медленного типа ацетилирования в развитии острого лейкоза [48].

По имеющимся данным развитие рака лёгких не зависит от типа ацетилирования в этнических группах европеоидов и монголоидов. Так, в работе E.V. Belogubova et al. (2005) при исследовании больных раком лёгких и групп сравнения статистически значимых различий в контрольной и исследуемой группах не было выявлено, а также результаты не отличались между группами пациентов с раком лёгких, курящих и некурящих здоровых лиц [18]. Но статистически значимые результаты о связи медленного типа ацетилирования были получены в исследованиях, проведённых на популяциях индусов и японцев [49, 50]. Анализ генотипов *NAT2* показал,

что полиморфизм *NAT2* C282T (rs1041983) ассоциирован с высоким риском развития рака лёгких среди азиатов и европеоидов [51]. Несмотря на противоречивые данные исследований, считается, что медленный тип ацетилирования является предрасполагающим фактором в развитии рака лёгких при наличии дефектов других ферментов метаболизма ксенобиотиков и/или при условиях высокой ксенобиотической и карциногенной нагрузки [52].

Высокий уровень экспрессии гена *NAT2* наблюдается в эпителиальных клетках кишечника, где фермент участвует в N- и O-ацетилировании. Так как ацетилирование необходимо для активации канцерогенов, считается, что быстрые ацетиляторы имеют большую предрасположенность к развитию рака толстого кишечника [2, 45]. Первые наблюдения о роли ароматических аминов и типа ацетилирования в развитии колоректального рака были опубликованы в 1986 году. В последующих исследованиях было отмечено, что в популяциях, где чаще встречаются аллели быстрого типа ацетилирования, заболеваемость колоректальным раком значительно выше, чем в популяциях с преобладающим медленным типом ацетилирования [52–58].

Но роль и механизм действия фермента в раковых клетках малоизучены. На клеточных культурах нормальных энтероцитов и колоректальных раковых клеток показано, что уровень экспрессии гена значительно выше в раковых клетках, а подавление его экспрессии ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток, препятствуя разрастанию опухоли. Иммуногистохимический анализ показал, что уровень экспрессии гена коррелирует со стадией, размером опухоли и количеством метастазов в лимфоузлах и других органах. Данные результаты дополнительно подтверждают роль *NAT2* в развитии рака [59, 60].

Основной путь выведения лекарственных веществ, метаболитов и их конъюгатов – через почки с мочой. В большинстве случаев развитие рака мочевого пузыря связано с действием канцерогенных факторов внешней среды: токсические вещества, образующиеся при курении, ароматические амины и другие химикаты, с которыми человек может контактировать в течение жизни. Отмечено, что у курящих медленных ацетиляторов риск развития рака значительно выше по сравнению с быстрыми и промежуточными ацетиляторами [58, 60, 61]. Полногеномные исследования также позволили определить роль других ферментов, участвующих во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков: глутатион-S-трансферазы и УДФ-глюкуронилтрансферазы [62]. Таким образом, как и в случае рака лёгких, медленный тип ацетилирования может быть предрасполагающим фактором в развитии рака мочевого пузыря в сочетании с высокой ксенобиотической нагрузкой и структурно-функциональными дефектами ферментов модификации чужеродных веществ [2, 45].

Большинство исследований направлены на изучение ассоциации полиморфизма гена *NAT2* с развитием опухолевых заболеваний, а данные о роли ацетилирования в развитии неинфекционных болезней противоречивы, малочисленны и представлены только на малых

выборках в определённых популяциях. Так, у жителей южных штатов Индии обнаружен более высокий риск развития болезни Паркинсона при медленном типе ацетилирования ксенобиотиков [63]. В популяции азиатов наблюдается повышенный риск развития эндометриоза у медленных ацетиляторов, но у европеоидов статистически значимых различий между медленными и быстрыми ацетиляторами не выявлено [64].

Легкие, как кишечник и печень, взаимодействуют с окружающей средой. Присутствующие в воздухе химические вещества различного происхождения способствуют прогрессивному росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА) у детей. *NAT2* как фермент биотрансформации также экспрессируется в клетках лёгких [3]. В исследованиях детей с различными формами БА показано, что полиморфизмы гена rs179929\*T/T и rs179930\*A/A, соответствующие генотипу медленного ацетилирования, ассоциированы со среднетяжёлым течением заболевания и значительным снижением жизненной ёмкости лёгких [14]. Другие исследования также подтверждают ассоциацию медленного типа ацетилирования с развитием, прогрессированием и продолжительностью периодов обострений хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и тяжестью заболевания. Наиболее часто аллель медленного ацетилирования встречался в группах пациентов со второй и последующими стадиями заболевания, при этом статистически значимых различий в группах пациентов с разным числом обострений и их продолжительностью не было выявлено [65].

Повреждение печени как основного органа метаболизма ксенобиотиков вызывают лекарственные препараты и химические вещества, присутствующие в окружающей среде и пище. Как было показано выше, изониазид, антибиотики сульфаниламидного ряда, вазодилаторы и другие препараты приводят к развитию побочных эффектов у медленных ацетиляторов, что связано с накоплением токсических веществ. Кроме того, ариламины и гетероциклические амины, содержащиеся в сигаретном дыме и жареной пище, относят к канцерогенам, которые метаболизируются в печени с участием *NAT* и цитохрома P450 [2, 9, 45, 66]. В результате накопления токсинов и канцерогенов в печени формируется очаг воспаления, который в условиях постоянной повышенной нагрузки ксенобиотиками приводит к хроническому повреждению печени с дальнейшей трансформацией в фиброз и цирроз.

В литературе представлены противоречивые данные о роли полиморфизма *NAT2* в развитии цирроза печени. Наибольшее количество публикаций касается развития цирроза, обусловленного действием изониазида в стандартной дозировке, когда частота побочных эффектов, включая развитие хронического гепатита, значительно выше у медленных ацетиляторов [2, 23, 24, 67].

Развитие же алкогольного цирроза печени (АЦП) не зависит от типа ацетилирования. При сравнении 95 испанцев и 148 китайцев с АЦП с группами контроля статистически значимых различий не обнаружено. Но среди испанцев у 15 пациентов в ходе исследования

был поставлен диагноз гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). У 12 из них определён медленный тип ацетилирования. Таким образом, J.A.G. Agundez et al. предположили, что медленный тип ацетилирования является предрасполагающим фактором в развитии ГЦК, не связанной с инфицированием вирусом гепатита С [68].

Исследование китайской популяции также не показало статистически значимых различий между статусом ацетилирования в группе пациентов с АЦП, у лиц без поражения печени, но употребляющих алкоголь более 10 лет в количестве > 60 г/день и в контрольной группе. Однако в группе пациентов с хроническим поражением печени и курением частота развития цирроза была выше у быстрых ацетиляторов. Таким образом, K.-C. Yang et al. показали, что полиморфизм гена *NAT2* влияет на развитие цирроза печени у курящих лиц, при этом статус быстрого ацетилятора является предрасполагающим [69]. Данные выводы согласуются с результатами предыдущих исследований российских учёных о связи фенотипа *NAT2* с развитием и течением хронических заболеваний печени, где было показано, что быстрые ацетиляторы обладают высокой предрасположенностью к развитию хронических заболеваний печени с последующей трансформацией в цирроз [70]. Кроме того, имеются похожие данные о риске развития хронического панкреатита у курящих лиц, употребляющих алкоголь. Быстрый тип ацетилирования, а именно полиморфизм rs1799930\*G/G, обладает протективным эффектом при умеренном употреблении алкоголя у некурящих лиц [71].

Описаны различия в распределении генотипов ацетилтрансферазы при сравнении разных форм цирроза печени. Так, активный цирроз чаще встречается у лиц с быстрым типом ацетилирования, и в целом у них показатели функциональных проб печени статистически значимо выше, чем у лиц с циррозом и медленным типом ацетилирования. Для быстрых ацетиляторов характерно поражение гепатоцитов по цитолитическому механизму, для медленных – по холестатическому [72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*NAT2* экспрессируется в основных барьерных органах, где фермент участвует во множестве реакций детоксикации и деактивации лекарственных препаратов, промышленных и бытовых ароматических аминов. В зависимости от скорости действия фермента изменяются эффективность действия препарата, его дезактивация или токсификация, а также частота побочных эффектов. Как показали исследования, пациенты с быстрым типом ацетилирования нуждаются в более высоких дозах препаратов по сравнению с промежуточными и медленными ацетиляторами. Учитывая высокую частоту развития побочных эффектов у носителей аллелей медленного ацетилирования, необходимо снижать дозы препаратов для предупреждения накопления токсичных метаболитов. Таким образом, генотипирование *NAT2* перед назначением лекарственных препаратов позволяет назначать эффективные и безопасные дозы препаратов,

что способствует развитию персонализированного направления в фармакотерапии.

Несмотря на противоречивые данные множества исследований, полиморфизм гена *NAT2* ассоциирован с реакциями, индуцированными применением лекарственных препаратов, развитием неопластических заболеваний и заболеваний органов, контактирующих с чужеродными химическими соединениями. Медленный тип ацетилирования ассоциирован с тяжестью течения БА и хронической обструктивной болезнью лёгких. Медленный тип ацетилирования является предрасполагающим фактором развития рака мочевого пузыря, а быстрые ацетиляторы имеют предрасположенность к развитию колоректального рака и цирроза печени при условии высокой ксенобиотической нагрузки. На наш взгляд, изучение полиморфизма гена ацетилтрансферазы имеет широкое практическое значение в медицине, но с позиции комплексного анализа других ферментативных систем, течения и тяжести заболевания и действия на организм токсических веществ в высоких концентрациях.

Изучение генотипов индивидуумов на предмет определения скорости ацетилирования субстратов, а также комбинации типа ацетилирования со структурно-функциональными дефектами других ферментов-модификаторов, позволяет раскрыть этиопатогенетические механизмы и генетические факторы предрасположенности к различным заболеваниям. Наиболее изучена роль полиморфизма в развитии раковых заболеваний. Сочетание определённого типа ацетилирования, чаще всего медленного, и высокой ксенобиотической нагрузки является фактором накопления мутаций в клетке, способствующих их трансформации в раковые. Таким образом, определение типа ацетилирования позволяет выявить группы риска среди населения с целью профилактики и раннего выявления заболеваний.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. *Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм*. СПб.: Изд-во Политехнического у-та; 2017.
2. McDonagh EM, Boukouvala S, Aklillu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24(8): 409-425. doi: 10.1097/FPC.0000000000000062
3. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015; 347(6220): 1260419-1260419. doi: 10.1126/science.1260419
4. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014; 13(2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600

5. Li Q, Liu X, Jin K, Lu M, Zhang C, Du X, et al. NAT10 is upregulated in hepatocellular carcinoma and enhances mutant p53 activity. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 605. doi: 10.1186/s12885-017-3570-4
6. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(3): 521-590. doi: 10.1124/pr.58.3.6
7. Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, et al. Short communication: Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis*. 1993; 14(8): 1689-1692. doi: 10.1093/carcin/14.8.1689
8. Hein DW, Doll MA, Rustan TD, Ferguson RJ. Metabolic activation of N-hydroxyarylamines and N-hydroxyarylamides by 16 recombinant human NAT2 allozymes: Effects of 7 specific NAT2 nucleic acid substitutions. *Cancer Res*. 1995; 55(16): 3531-3536.
9. Hein DW. N-acetyltransferase SNPs: Emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(4): 353-366. doi: 10.1517/17425250902877698
10. Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: Enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant, and chimeric NAT2 allozymes. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(5): 729-734. doi: 10.1093/hmg/3.5.729
11. Zang Y, Zhao S, Doll MA, Christopher States J, Hein DW. Functional characterization of the A411T (L137F) and G364A (D122N) genetic polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17(1): 37-45. doi: 10.1097/01.fpc.0000236325.73186.2c
12. Selinski S, Blaszkewicz M, Getzmann S, Golka K. N-Acetyltransferase 2: Ultra-slow acetylators enter the stage. *Arch Toxicol*. 2015; 89(12): 2445-2447. doi: org/10.1007/s00204-015-1650-2
13. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Fliceck P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1): D941-D947. doi: 10.1093/nar/gkz836
14. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций фармакогенетического маркера rs1208 гена NAT2 с возрастом в трех этнических группах жителей республики Башкортостан. *Генетика – фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции: Материалы VIII научно-практической конференции с международным участием*. Ростов-на-Дону, Таганрог; 2019: 61-62.
15. Краснова Н.М., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Климова Т.М., Ефремова Е.Н., 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): 154-161. doi: 10.15690/vramn1217
16. 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): 303-312. doi: 10.1007/s00228-003-0606-2
17. Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеева В.С., Годенкова-Павлова И.В., Корсунская И.М., Брускин С.А., и др. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в Московской популяции. *Молекулярная биология*. 2009; 43(1): 55-67.
18. Belogubova EV, Kuligina ESh, Togo AV, Karpova MB, Ul'bina 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): 177-183. doi: 10.1016/j.canlet.2004.11.008
19. Desta Z, Flockhart DA. *Pharmacogenetics of drug metabolism. Clinical and translational science*. Elsevier; 2017.
20. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *BMJ*. 1960; 2(5197): 485-491. doi: 10.1136/bmj.2.5197.485
21. Fukunaga K, Kato K, Okusaka T, Saito T, Ikeda M, Yoshida T, et al. Functional characterization of the effects of N-acetyltransferase 2 alleles on N-acetylation of eight drugs and worldwide distribution of substrate-specific diversity. *Front Genet*. 2021; 12: 652704. doi: 10.3389/fgene.2021.652704
22. Ladero J. Influence of polymorphic N-Acetyltransferases on non-malignant spontaneous disorders and on response to drugs. *Curr Drug Metab*. 2008; 9(6): 532-537. doi: 10.2174/138920008784892038
23. Zhang D, Hao J, Hou R, Yu Y, Hu B, Wei L. The role of NAT2 polymorphism and methylation in anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Mongolian tuberculosis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45: 561-569. doi: 10.1111/jcpt.13097
24. Можокина 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
25. Lauterburg BH, Smith CV, Todd EL, Mitchell JR. Pharmacokinetics of the toxic hydrazino metabolites formed from isoniazid in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985; 235(3): 566-570.
26. Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980; 213(2): 364-369.
27. Yoo H, Chun Ji S, Cho J-Y, Kim S-H, Yoon JG, Goo Lee M, et al. A pilot study to investigate the utility of NAT2 genotype-guided isoniazid monotherapy regimens in NAT2 slow acetylators. *Pharmacogenet Genomics*. 2021; 31(3): 68-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000423
28. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Носова Е.Ю., Краснова М.А., Хахалина А.А., Исакова А.И., и др. *Персонализированный подход в лечении больных туберкулезом на основе результатов фармакогенетического тестирования: методические рекомендации*. М.; 2018.
29. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 101-131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
30. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(4): 826-832. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021
31. Kagaya H, Miura M, Niioka T, Saito M, Numakura K, Habuchi T, et al. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2): 825-829. doi: 10.1128/AAC.05037-11
32. Alfirevic A, Stalford AC, Vilar FJ, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M. Slow acetylator phenotype and genotype in HIV-positive

- patients with sulphamethoxazole hypersensitivity: N-acetylation and SMX hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(2): 158-165. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01754.x
33. O'Neil WM, MacArthur RD, Farrough MJ, Doll MA, Fretland AJ, Hein DW, et al. Acetylator phenotype and genotype in HIV-infected patients with and without sulfonamide hypersensitivity. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(6): 613-619. doi: 10.1177/00970002042006004
34. Wolkenstein P, Lorient MA, Aractingi S, Cabelguenne A, Beaune P, Chosidow O. Prospective evaluation of detoxification pathways as markers of cutaneous adverse reactions to sulfonamides in AIDS. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(9): 821-828. doi: 10.1097/00008571-200012000-00007
35. Jones AE, Brown KC, Werner RE, Gotzkowsky K, Gaedigk A, Blake M, et al. Variability in drug metabolizing enzyme activity in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(5): 475-485. doi: 10.1007/s00228-009-0777-6
36. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005; 65(13): 1825-1849. doi: 10.2165/00003495-200565130-00008
37. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4): 481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27
38. Yee J, Kim SM, Han JM, Lee N, Yoon HY, Gwak HS. The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 3658. doi: 10.1038/s41598-020-60467-8
39. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine: Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci*. 1983; 28(9): 833-842. doi: 10.1007/BF01296907
40. Collins KS, Raviele ALJ, Elchynski AL, Woodcock AM, Zhao Y, Cooper-DeHoff RM, et al. Genotype-guided hydralazine therapy. *Am J Nephrol*. 2020; 51(10): 764-776. doi: 10.1159/000510433
41. Spinasse LB, Santos AR, Suffys PN, Muxfeldt ES, Salles GF. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(2): 169-178. doi: 10.2217/pgs.13.202
42. Han LW, Ryu RJ, Cusumano M, Easterling TR, Phillips BR, Risler LJ, et al. Effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the pharmacokinetics of hydralazine during pregnancy. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(12): 1678-1689. doi: 10.1002/jcph.1477
43. Клюквина Н.Г., Гунчикова В.М., Новикова А.М. Синдром лекарственной волчанки. *Современная ревматология*. 2018; 12(4): 32-41. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41
44. Conway LP, Rendo V, Correia MSP, Bergdahl IA, Sjöblom T, Globisch D. Unexpected acetylation of endogenous aliphatic amines by arylamine N-acetyltransferase NAT2. *Angew Chem Int Ed*. 2020; 59(34): 14342-14346. doi: 10.1002/anie.202005915
45. Pietro GD, Gadelha SR, Sousa SMB, de Melo PRS, Santos FR. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J Genet*. 2012; 02(04): 221-235. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028
46. Song Y, Qi X, Liu X. N-acetyltransferase 2 polymorphism is associated with bladder cancer risk: An updated meta-analysis based on 54 case-control studies. *Gene*. 2020; 757: 144924. doi: 10.1016/j.gene.2020.144924
47. Liu HE, Hsiao P-Y, Lee C-C, Lee J-A, Chen H-Y. NAT2\*7 allele is a potential risk factor for adult brain tumors in Taiwanese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(3): 661-665. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2647
48. Zhu X, Liu Y, Chen G, Guo Q, Zhang Z, Zhao L, et al. Association between NAT2 polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(12): e14942. doi: 10.1097/MD.00000000000014942
49. Sobti RC, Kaur P, Kaur S, Janmeja AK, Jindal SK, Kishan J, et al. Impact of interaction of polymorphic forms of p53 codon 72 and N-acetylation gene (NAT2) on the risk of lung cancer in the North Indian population. *DNA Cell Biol*. 2009; 28(9): 443-449. doi: 10.1089/dna.2008.0797
50. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Yasumoto K, Kodama Y, Mitsudomi T. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation. *Anticancer Research*. 1997; 17(1B): 577-581.
51. Liu C, Cui W, Cong L, Wang L, Ruan X, Jia J, et al. Association between NAT2 polymorphisms and lung cancer susceptibility. *Medicine*. 2015; 94(49): e1947. doi: 10.1097/MD.0000000000001947
52. Lang NP, Chu DZ, Hunter CF, Kendall DC, Flammang TJ, Kadlubar FF. Role of aromatic amine acetyltransferase in human colorectal cancer. *Arch Surg*. 1986; 121(11): 1259-1261. doi: 10.1001/archsurg.121.11.1259
53. Wang H, Iwasaki M, Haiman CA, Kono S, Wilkens LR, Keku TO, et al. Interaction between red meat intake and NAT2 genotype in increasing the risk of colorectal cancer in Japanese and African Americans. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144955. doi: 10.1371/journal.pone.0144955
54. Welfare MR, Cooper J, Bassendine MF, Daly AK. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis*. 1997; 18(7): 1351-1354. doi: 10.1093/carcin/18.7.1351
55. Lilla C, Verla-Tebit E, Risch A, Jäger B, Hoffmeister M, Brenner H, et al. Effect of NAT1 and NAT2 genetic polymorphisms on colorectal cancer risk associated with exposure to tobacco smoke and meat consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(1): 99-107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0618
56. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(1): 198-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0897
57. Ognjanovic S, Yamamoto J, Maskarinec G, Le Marchand L. NAT2, meat consumption and colorectal cancer incidence: An ecological study among 27 countries. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(9): 1175-1182. doi: 10.1007/s10552-006-0061-3
58. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Red meat and processed meat*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
59. Wang C-L, Liu Z-P, Guo L. NAT2 knockdown inhibits the development of colorectal cancer and its clinical significance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(9): 3460-3469. doi: 10.26355/eurrev\_202105\_25827
60. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011; 8(3): 365-374. doi: 10.2217/pme.11.15
61. Figueroa JD, Han SS, Garcia-Closas M, Baris D, Jacobs EJ, Kogevinas M, et al. Genome-wide interaction study of smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014; 35(8): 1737-1744. doi: 10.1093/carcin/bgu064
62. Lukas C, Selinski S, Prager H-M, Blaszkewicz M, Hengstler JG, Golka K. Occupational bladder cancer: Polymorphisms

of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2017; 80(7-8): 439-452. doi: 10.1080/10937404.2017.1304731

63. Pandi S, Chinniah R, Sevak V, Ravi PM, Vijayan M, Vel-laiappan NA, et al. Association of slow acetylator genotype of N-acetyltransferase 2 with Parkinson's disease in south Indian population. *Neurosci Lett*. 2020; 735: 135260. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135260

64. Wei Z, Zhang M, Zhang X, Yi M, Xia X, Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0227043. doi: 10.1371/journal.pone.0227043

65. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*. 2018; 10(1): 11-14.

66. Hein DW. N-Acetyltransferase genetics and their role in predisposition to aromatic and heterocyclic amine-induced carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2000; 112-113: 349-356. doi: 10.1016/S0378-4274(99)00226-X

67. Ho H-T, Wang T-H, Hsiong C-H, Perng W-C, Wang N-C, Huang T-Y, et al. The NAT2 tag SNP rs1495741 correlates with the susceptibility of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23(4): 200-207. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835e95e1

68. Agúndez JAG, Ladero JM, Olivera M, Lozano L, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphism is not related to the risk of advanced alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(1): 99-103. doi: 10.1080/003655202753387437

69. Yang K-C, Huang Y-S, Perng C-L, Lin H-C, Lee S-D. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 gene and the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: interaction with smoking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35(7): 1204-1208. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01453.x

70. Пирузян Л.А., Коршунов И.Б., Морозова Н.В., Пынько Н.Э., Радкевич Л.А. Прогнозирование хронических заболеваний печени на основе фенотипа N-ацетилтрансферазы 2. *Доклады академии наук*. 2004; 395(3): 407-410.

71. Самгина ТА. Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021; 7(2): 143-148. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

72. Радкевич Л.А., Коршунов И.Б., Пынько Н.Э., Морозова Н.В., Маркарова Е.В., Нечаев Д.С., и др. Поиск биохимических предикторов фенотипа NAT2 с целью оптимизации профилактики и фармакотерапии при циррозе печени. *Доклады академии наук*. 2005; 400(3): 400-403.

## REFERENCES

1. Rembovsky VR, Mogilenkova LA. *Detoxification processes when exposed to chemicals on the body*. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Politekhnikheskogo universiteta; 2017. (In Russ.).

2. McDonagh EM, Boukouvala S, Akllilu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24(8): 409-425. doi: 10.1097/FPC.0000000000000062

3. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015; 347(6220): 1260419-1260419. doi: 10.1126/science.1260419

4. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014; 13(2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600

5. Li Q, Liu X, Jin K, Lu M, Zhang C, Du X, et al. NAT10 is upregulated in hepatocellular carcinoma and enhances mutant p53 activity. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 605. doi: 10.1186/s12885-017-3570-4

6. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(3): 521-590. doi: 10.1124/pr.58.3.6

7. Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, et al. Short communication: Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis*. 1993; 14(8): 1689-1692. doi: 10.1093/carcin/14.8.1689

8. Hein DW, Doll MA, Rustan TD, Ferguson RJ. Metabolic activation of N-hydroxyarylamines and N-hydroxyarylamides by 16 recombinant human NAT2 allozymes: Effects of 7 specific NAT2 nucleic acid substitutions. *Cancer Res*. 1995; 55(16): 3531-3536.

9. Hein DW. N-acetyltransferase SNPs: Emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(4): 353-366. doi: 10.1517/17425250902877698

10. Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: Enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant, and chimeric NAT2 allozymes. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(5): 729-734. doi: 10.1093/hmg/3.5.729

11. Zang Y, Zhao S, Doll MA, Christopher States J, Hein DW. Functional characterization of the A411T (L137F) and G364A (D122N) genetic polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17(1): 37-45. doi: 10.1097/01.fpc.0000236325.73186.2c

12. Selinski S, Blaszkewicz M, Getzmann S, Golka K. N-Acetyltransferase 2: Ultra-slow acetylators enter the stage. *Arch Toxicol*. 2015; 89(12): 2445-2447. doi: 10.1007/s00204-015-1650-2

13. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1): D941-D947. doi: 10.1093/nar/gkz836

14. Erdman VV, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Timasheva JaR, Viktorova TV, Mustafina OE. Analysis of associations of the pharmacogenetic marker rs1208 of the NAT2 gene with age in three ethnic groups of residents of the Republic of Bashkortostan. *Genetika – fundamental'naya osnova innovatsiy v meditsine i seleksii: Materialy VIII nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Rostov-na-Donu, Taganrog; 2019: 61-62. (In Russ.).

15. Krasnova NM, Alekseeva EA, Rudykh ZA, Chertovskiykh YV, 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): 154-161. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1217

16. 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): 303-312. doi: 10.1007/s00228-003-0606-2
17. Kozhekbaeva ZhM, Gra OA, Fadeev VS, Goldenkova-Pavlova IV, Bruskin SA, et al. Association of NAT2 polymorphisms with susceptibility to psoriasis in the Moscow population. *Molecular Biology.* 2009; 43(1): 55-67. (In Russ.).
18. 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): 177-183. doi: 10.1016/j.canlet.2004.11.008
19. Desta Z, Flockhart DA. *Pharmacogenetics of drug metabolism. Clinical and translational science.* Elsevier; 2017.
20. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *BMJ.* 1960; 2(5197): 485-491. doi: 10.1136/bmj.2.5197.485
21. Fukunaga K, Kato K, Okusaka T, Saito T, Ikeda M, Yoshida T, et al. Functional characterization of the effects of N-acetyltransferase 2 alleles on N-acetylation of eight drugs and worldwide distribution of substrate-specific diversity. *Front Genet.* 2021; 12: 652704. doi: 10.3389/fgene.2021.652704
22. Ladero J. Influence of polymorphic N-Acetyltransferases on non-malignant spontaneous disorders and on response to drugs. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(6): 532-537. doi: 10.2174/138920008784892038
23. Zhang D, Hao J, Hou R, Yu Y, Hu B, Wei L. The role of NAT2 polymorphism and methylation in anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Mongolian tuberculosis patients. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 45: 561-569. doi: 10.1111/jcpt.13097
24. Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016; 94(4): 6-12. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12
25. Lauterburg BH, Smith CV, Todd EL, Mitchell JR. Pharmacokinetics of the toxic hydrazino metabolites formed from isoniazid in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985; 235(3): 566-570.
26. Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 213(2): 364-369.
27. Yoo H, Chun Ji S, Cho J-Y, Kim S-H, Yoon JG, Goo Lee M, et al. A pilot study to investigate the utility of NAT2 genotype-guided isoniazid monotherapy regimens in NAT2 slow acetylators. *Pharmacogenet Genomics.* 2021; 31(3): 68-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000423
28. Ivanova DA, Galkina KYu, Nosova EYu, Krasnova MA, Khakhalina AA, Isakova AI, et al. *Personalized approach in the treatment of patients with tuberculosis based on the results pharmacogenetic testing: guidelines.* Moscow; 2018. (In Russ.).
29. Ivashkin VT, Baranovsky AYu, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019; 29(1): 101-131. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
30. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(4): 826-832. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021
31. Kagaya H, Miura M, Niioka T, Saito M, Numakura K, Habuchi T, et al. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2): 825-829. doi: 10.1128/AAC.05037-11
32. Alfirevic A, Stallford AC, Vilar FJ, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M. Slow acetylator phenotype and genotype in HIV-positive patients with sulphamethoxazole hypersensitivity: N-acetylation and SMX hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55(2): 158-165. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01754.x
33. O'Neil WM, MacArthur RD, Farrough MJ, Doll MA, Fretland AJ, Hein DW, et al. Acetylator phenotype and genotype in HIV-infected patients with and without sulfonamide hypersensitivity. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(6): 613-619. doi: 10.1177/00970002042006004
34. Wolkenstein P, Lorient MA, Aractingi S, Cabelguenne A, Beaune P, Chosidow O. Prospective evaluation of detoxification pathways as markers of cutaneous adverse reactions to sulfonamides in AIDS. *Pharmacogenetics.* 2000; 10(9): 821-828. doi: 10.1097/00008571-200012000-00007
35. Jones AE, Brown KC, Werner RE, Gotzkowsky K, Gaedigk A, Blake M, et al. Variability in drug metabolizing enzyme activity in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(5): 475-485. doi: 10.1007/s00228-009-0777-6
36. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005; 65(13): 1825-1849. doi: 10.2165/00003495-200565130-00008
37. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(4): 481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27
38. Yee J, Kim SM, Han JM, Lee N, Yoon HY, Gwak HS. The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 3658. doi: 10.1038/s41598-020-60467-8
39. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine: Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci.* 1983; 28(9): 833-842. doi: 10.1007/BF01296907
40. Collins KS, Raviele ALJ, Elchynski AL, Woodcock AM, Zhao Y, Cooper-DeHoff RM, et al. Genotype-guided hydralazine therapy. *Am J Nephrol.* 2020; 51(10): 764-776. doi: 10.1159/000510433
41. Spinasse LB, Santos AR, Suffys PN, Muxfeldt ES, Salles GF. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(2): 169-178. doi: 10.2217/pgs.13.202
42. Han LW, Ryu RJ, Cusumano M, Easterling TR, Phillips BR, Risler LJ, et al. Effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the pharmacokinetics of hydralazine during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2019; 59(12): 1678-1689. doi: 10.1002/jcph.1477
43. Klyukvina NG, Gunchikova VM, Novikova AM. Drug-induced lupus. *Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(4): 32-41. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41
44. Conway LP, Rendo V, Correia MSP, Bergdahl IA, Sjöblom T, Globisch D. Unexpected acetylation of endogenous aliphatic amines by arylamine N-acetyltransferase NAT2. *Angew Chem Int Ed.* 2020; 59(34): 14342-14346. doi: 10.1002/anie.202005915
45. Pietro GD, Gadelha SR, Sousa SMB, de Melo PRS, Santos FR. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J Genet.* 2012; 02(04): 221-235. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028

46. Song Y, Qi X, Liu X. N-acetyltransferase 2 polymorphism is associated with bladder cancer risk: An updated meta-analysis based on 54 case-control studies. *Gene*. 2020; 757: 144924. doi: 10.1016/j.gene.2020.144924
47. Liu HE, Hsiao P-Y, Lee C-C, Lee J-A, Chen H-Y. NAT2\*7 allele is a potential risk factor for adult brain tumors in Taiwanese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(3): 661-665. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2647
48. Zhu X, Liu Y, Chen G, Guo Q, Zhang Z, Zhao L, et al. Association between NAT2 polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(12): e14942. doi: 10.1097/MD.00000000000014942
49. Sobti RC, Kaur P, Kaur S, Janmeja AK, Jindal SK, Kishan J, et al. Impact of interaction of polymorphic forms of p53 codon 72 and N-acetylation gene (NAT2) on the risk of lung cancer in the North Indian population. *DNA Cell Biol*. 2009; 28(9): 443-449. doi: 10.1089/dna.2008.0797
50. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Yasumoto K, Kodama Y, Mitsudomi T. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation. *Anticancer Research*. 1997; 17(1B): 577-581.
51. Liu C, Cui W, Cong L, Wang L, Ruan X, Jia J, et al. Association between NAT2 polymorphisms and lung cancer susceptibility. *Medicine*. 2015; 94(49): e1947. doi: 10.1097/MD.0000000000001947
52. Lang NP, Chu DZ, Hunter CF, Kendall DC, Flammang TJ, Kadlubar FF. Role of aromatic amine acetyltransferase in human colorectal cancer. *Arch Surg*. 1986; 121(11): 1259-1261. doi: 10.1001/archsurg.121.11.1259
53. Wang H, Iwasaki M, Haiman CA, Kono S, Wilkens LR, Keku TO, et al. Interaction between red meat intake and NAT2 genotype in increasing the risk of colorectal cancer in Japanese and African Americans. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144955. doi: 10.1371/journal.pone.0144955
54. Welfare MR, Cooper J, Bassendine MF, Daly AK. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis*. 1997; 18(7): 1351-1354. doi: 10.1093/carcin/18.7.1351
55. Lilla C, Verla-Tebit E, Risch A, Jäger B, Hoffmeister M, Brenner H, et al. Effect of NAT1 and NAT2 genetic polymorphisms on colorectal cancer risk associated with exposure to tobacco smoke and meat consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(1): 99-107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0618
56. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(1): 198-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0897
57. Ognjanovic S, Yamamoto J, Maskarinec G, Le Marchand L. NAT2, meat consumption and colorectal cancer incidence: An ecological study among 27 countries. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(9): 1175-1182. doi: 10.1007/s10552-006-0061-3
58. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Red meat and processed meat*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
59. Wang C-L, Liu Z-P, Guo L. NAT2 knockdown inhibits the development of colorectal cancer and its clinical significance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(9): 3460-3469. doi: 10.26355/eurrev\_202105\_25827
60. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011; 8(3): 365-374. doi: 10.2217/pme.11.15
61. Figueroa JD, Han SS, Garcia-Closas M, Baris D, Jacobs EJ, Kogevinas M, et al. Genome-wide interaction study of smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014; 35(8): 1737-1744. doi: 10.1093/carcin/bgu064
62. Lukas C, Selinski S, Prager H-M, Blaszkewicz M, Hengstler JG, Golka K. Occupational bladder cancer: Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2017; 80(7-8): 439-452. doi: 10.1080/10937404.2017.1304731
63. Pandi S, Chinniah R, Sevak V, Ravi PM, Vijayan M, Velaiappan NA, et al. Association of slow acetylator genotype of N-acetyltransferase 2 with Parkinson's disease in south Indian population. *Neurosci Lett*. 2020; 735: 135260. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135260
64. Wei Z, Zhang M, Zhang X, Yi M, Xia X, Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0227043. doi: 10.1371/journal.pone.0227043
65. Kudryashova IA, Novikova NE, Polunina EA. Clinical and diagnostic value of the study of NAT2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease *Russian Medical Journal*. 2018; 10(1): 11-14. (In Russ.).
66. Hein DW. N-Acetyltransferase genetics and their role in predisposition to aromatic and heterocyclic amine-induced carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2000; 112-113: 349-356. doi: 10.1016/S0378-4274(99)00226-X
67. Ho H-T, Wang T-H, Hsiung C-H, Perng W-C, Wang N-C, Huang T-Y, et al. The NAT2 tag SNP rs1495741 correlates with the susceptibility of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23(4): 200-207. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835e95e1
68. Agúndez JAG, Ladero JM, Olivera M, Lozano L, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphism is not related to the risk of advanced alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(1): 99-103. doi: 10.1080/003655202753387437
69. Yang K-C, Huang Y-S, Perng C-L, Lin H-C, Lee S-D. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 gene and the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: interaction with smoking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35(7): 1204-1208. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01453.x
70. Piruzyan LA, Korshunov IB, Morozova NV, Pyn'ko NE, Radkevich LA. Prediction of chronic liver diseases on the basis of the N-acetyltransferase 2 phenotype. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2004; 395(3): 407-410. (In Russ.).
71. Samgina TA. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-59 G>A gene on the development of chronic pancreatitis. *Research Results in Biomedicine*. 2021; 7(2): 143-148. (In Russ.). doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4
72. Radkevich LA, Korshunov IB, Pyn'ko NE, Morozova NV, Markarova EV, Nechaev DS, et al. The search for biochemical predictors of the NAT2 phenotype to optimize prophylaxis and pharmacotherapy of hepatic cirrhosis. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2005; 400(3): 400-403. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

**Перетолчина Надежда Павловна** – младший научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nadine1lenz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

**Малов Игорь Владимирович** – ректор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: igmumalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

**Семинский Игорь Жанович** – проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-0716>

**Information about the authors**

**Nadezhda P. Peretolchina** – Junior Research Officer at the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University, e-mail: nadine1lenz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

**Igor V. Malov** – Rector, Irkutsk State Medical University, e-mail: igmumalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

**Igor Zh. Seminskiy** – Vice-Rector for Scientific Work, Irkutsk State Medical University, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-0716>