

Ассоциации полиморфизмов генов глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы 2-го типа у детей с острым лимфобластным лейкозом

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, И.В. Малов¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия;

²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Associations of polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase type 2 genes in children with acute lymphoblastic leukemia

Yu.P. Sjemshikova^{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. Tolmacheva, I.V. Malov¹

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Развитие персонализированной медицины неразрывно связано с изучением генетического профиля пациента, определяющего не только особенности течения заболевания, но и риск его возникновения.

Цель исследования. Изучение возможных ассоциаций между полиморфизмами генов *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2* и предрасположенностью к развитию острых лимфобластных лейкозов у детей Восточно-Сибирского региона.

Материалы и методы. Обследованы 82 ребенка с острым лимфобластным лейкозом и 227 здоровых добровольцев, не имевших в анамнезе онкогематологической патологии. Выявление делеционных полиморфизмов в генах глутатион-S-трансфераз *GSTT1* и *GSTM1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле; определение типа ацетилирования — с помощью генотипирования однонуклеотидного полиморфизма rs1495741 гена *NAT2* путем проведения ПЦР в реальном времени. Материалом для исследования послужили пробы ДНК, выделенные из образцов буккального эпителия.

Результаты. Установлено преобладание медленного типа ацетилирования у пациентов Восточно-Сибирского региона, проведен расчет ассоциативной связи между типом ацетилирования и генетическими полиморфизмами *GSTT1* и *GSTM1*, построены генетические сети с помощью алгоритма GeneMANIA и программы Cytoscape 3.10.1.

Заключение. Скорость ацетилирования ксенобиотиков не влияет на риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона; ассоциативная связь между делециями в генах *GSTM1* и *GSTT1* и риском развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона отсутствует. Установлено, что риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей достоверно выше при варианте сочетаний аллелей быстрого типа ацетилирования *NAT2* и нормальной активностью *GSTT1* и *GSTM1* (G/G, active, active).

Ключевые слова: дети, *NAT2*, глутатион-S-трансфераза, *GSTT1*, *GSTM1*, острый лимфобластный лейкоз.

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., Малов И.В. Ассоциации полиморфизмов генов глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы 2-го типа у детей с острым лимфобластным лейкозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 51–56. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–51–56

The development of personalized medicine is inextricably linked with the study of the patient's genetic profile, which determines not only the features of the course of the disease, but also the risks of its occurrence.

Purpose. The aim of the work was to study possible associations between the genetic polymorphisms *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2* and predisposition to the development of acute lymphoblastic leukemia in children of the East Siberian region.

Material and methods. A total of 82 children with acute lymphoblastic leukemia and 227 healthy volunteers with no history of hematological pathology were examined. Deletion polymorphisms in the glutathione S-transferase *GSTT1* and *GSTM1* genes were detected by polymerase chain reaction (PCR) with electrophoretic detection of amplification products in agarose gel; the type of acetylation was determined by genotyping SNP rs1495741 of the *NAT2* gene by conducting a polymerase chain reaction in real time. The material for the study was DNA samples isolated from buccal epithelium samples. Statistical processing allowed us to draw the following conclusions: the rate of acetylation of xenobiotics does not affect the risk of acute lymphoblastic leukemia in children of the Caucasian ethnic group of the East Siberian region. There is no associative relationship between deletions in the *GSTM1* and *GSTT1* genes and the risk of developing acute lymphoblastic leukemia in children of the Caucasian ethnic group of the East Siberian region. It was found that the risk of developing acute lymphoblastic leukemia in children was significantly higher with the variant of combinations of alleles of the rapid type of *NAT2* acetylation and normal activity of *GSTT1* and *GSTM1* (G/G, active, active).

Key words: children, *NAT2*, glutathione-S-transferase, *GSTT1*, *GSTM1*, acute lymphoblastic leukemia.

For citation: Semschikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P., Bokova T.A., Barzunova T.V., Kozlov Yu.A., Malov S.I., Tolmacheva I.P., Malov I.V. Associations of polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase type 2 genes in children with acute lymphoblastic leukemia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 51–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–51–56

Последнее десятилетие ознаменовалось активным изучением фармакогенетического профиля пациента и разработкой персонализированного направления лекарственной терапии. Особый интерес представляет изучение ферментов биотрансформации ксенобиотиков — лекарственных и других чужеродных для организма соединений. К одним из наиболее изученных ферментов второй фазы метаболизма ксенобиотиков относят глутатион-S-трансферазу (GST), N-ацетилтрансферазу 2-го типа (NAT2), которые могут метаболизировать как ксенобиотик, так и метаболиты, образовавшиеся в процессе первой фазы детоксикации [1]. Генетически детерминированное изменение активности этих ферментов влияет на эффективность медикаментозной терапии и частоту ее побочных эффектов. Однако полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков рассматриваются и с позиции их роли в возникновении заболеваний. Это связано с наследственно детерминированной чувствительностью к действию мутагенов, которое может индуцировать онкогенез. Так, по данным литера-

туры, обнаружена связь нулевых генотипов *GSTT1*, *GSTM1* и рака мочевого пузыря, первичного рака печени и пищевода в китайской популяции [2]. Установлен повышенный риск развития миело-пролиферативных болезней при гомозиготном носительстве нулевого аллеля *GSTT1* [3]. С повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза ассоциирован нулевой генотип *GSTM1* у жителей Восточной Азии [4].

Точные причины развития острого лейкоза неизвестны. Одна из моделей возникновения острого лейкоза у детей — результат сложного взаимодействия полиморфных генетических систем организма и различных факторов окружающей среды [5]. Поскольку GST и NAT2 осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков, представляет интерес изучение распространенности в популяции полиморфных вариантов генов, кодирующих эти ферменты, и их возможной ассоциации с развитием острых лейкозов у детей

Цель исследования: выявить ассоциации между генетическими полиморфизмами *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2* и предрасположенностью к развитию острых лимфобластных лейкозов у детей Восточно-Сибирского региона.

Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 82 ребенка, больных острым лимфобластным лейкозом (основная группа), находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении ГБУЗ ИГОДКБ. Группу контроля составили 227 здоровых студентов медицинского колледжа. Все обследуемые принадлежали к этнической группе русских. Группы были сопоставимы по полу. Средний возраст пациентов основной группы составил $5,6 \pm 4,6$ года, контрольной группы — $19,6 \pm 1,6$ года. Контрольная группа здоровых добровольцев именно этого возрастного диапазона была выбрана в связи с достоверным отсутствием у них гемобластоза и иного онкогематологического заболевания по данным анамнеза и амбулаторных карт.

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 делеционных полиморфизмов в генах глутатион-S-трансфераз *GSTT1* и *GSTM1* человека осуществляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс *GSTT1/GSTM1-EPH*» (Москва) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Молекулярно-генетические

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Съемщикова Юлия Павловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования Иркутского государственного медицинского университета; врач-педиатр, гастроэнтеролог Иркутской государственной областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9049-0450

Степаненко Лилия Александровна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней и детских инфекций Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5792-7283

Перетолчина Надежда Павловна — старший преподаватель кафедры медицинской биологии Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9426-5197

Барзунова Татьяна Владимировна — асс. кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2799-5680

Малов Сергей Игоревич — д.м.н., проректор по научной работе, доц. кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3135-4616

Малов Игорь Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0122-4618

664003 Иркутск, ул. Красное Восстания, д. 1

Козлов Юрий Андреевич — д.м.н., чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования Иркутского государственного медицинского университета, гл. врач Иркутской государственной областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2313-897X

Толмачева Ольга Петровна — врач-гематолог, онколог отделения онкогематологии Иркутской государственной областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0472-7605

664003 Иркутск, б-р Гагарина, д. 4

Бокова Татьяна Алексеевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр., рук. отделения педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-6428-7424

129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

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	Больные (n=82)	Контроль (n=250)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC модели
Кодоминантная модель наследования					
Медленный	44 (53,7%)	141 (56,4%)	1,00		
Промежуточный	29 (35,4%)	95 (38%)	0,98 (0,57–1,67)	0,2829	374,7
Быстрый	9 (11%)	14 (5,6%)	2,06 (0,83–5,08)		
Доминантная модель наследования					
Медленный	44 (53,7%)	141 (56,4%)	1,00		
Промежуточный + быстрый	38 (46,3%)	109 (43,6%)	1,12 (0,68–1,84)	0,6648	375,0
Рецессивная модель наследования					
Медленный + Промежуточный	73 (89%)	236 (94,4%)	1,00		
Быстрый	9 (11%)	14 (5,6%)	2,08 (0,86–5)	0,1125	372,7

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; AIC — информационный критерий Акаике.

исследования проводили на базе НИИ биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета. Для экстракции ДНК использовали комплект реагентов РИБО-преп («АмплиСенс», Россия), рекомендованный ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в соответствии с инструкцией. Выделенную ДНК непосредственно использовали для постановки ПЦР с электрофоретической детекцией на амплификаторе «БИС» (Новосибирск). С пробами ДНК проводили реакцию амплификации фрагментов генов *GSTT1* и *GSTM1*, содержащих делеционные полиморфизмы, при помощи специфических праймеров и фермента Taq-полимеразы. В качестве внутреннего контроля использовали ген альбумина (после амплификации фрагмент присутствовал всегда). Приготовление реакционных смесей проводили согласно инструкции к набору реагентов. Общий объем реакционной смеси составил 25 мкл, включая объем пробы ДНК — 10 мкл. Программа амплификации включала следующие этапы: удержание температуры — 95 °С 5 мин; циклирование 1 — 95 °С — 15 с, 60 °С — 15 с, 72 °С — 20 с, число циклов 45; циклирование 2 — 72 °С — 2 мин, число циклов 1. Анализ продуктов амплификации проводили разделением фрагментов ДНК в агарозном геле в соответствии с инструкцией к используемому комплексу реагентов. Разделение фрагментов осуществляли в агарозном геле толщиной около 0,6 см, концентрацией агарозы 1,7%. Количество продукта амплификации, вносимого в лунку, составляло 5 мкл. В каждом ряду дорожек геля обязательно содержались положительный контроль ПЦР (К+) и маркер молекулярных масс ДНК. Интерпретацию результатов ПЦР-исследования проводили по наличию или отсутствию на электрофореграмме специфических полос амплифицированной ДНК. Длина специфических полос амплифицированных

фрагментов ДНК составляла: *GSTT1* — 459 п.н., *GSTM1* — 219 п.н., ALB — 350 п.н.

Интерпретацию результатов анализа полиморфизма в генах *GSTT1* и *GSTM1* проводили следующим образом:

1. Отсутствие в дорожке полосы 459 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — делеция в гене *GSTT1* в гомозиготном состоянии.
2. Наличие в дорожке полосы 459 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — не обнаружено делеции в гене *GSTT1* в гомозиготном состоянии.
3. Отсутствие в дорожке полосы 219 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — делеция в гене *GSTM1* в гомозиготном состоянии.
4. Наличие в дорожке полосы 219 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — не обнаружено делеции в гене *GSTM1* в гомозиготном состоянии.
5. В дорожке, соответствующей положительному контролю этапа ПЦР (К+), должны быть 3 полосы на уровне 459, 350 и 219 п.н.
6. Полоса 350 п.н. должна быть во всех пробах, содержащих ДНК человека. Результат ПЦР-исследования считали достоверными, если были получены правильные результаты для положительного и отрицательного контролей амплификации и отрицательного контроля экстракции ДНК.

Тип ацетилирования определяли в НИИ биомедицинских технологий ИГМУ с помощью генотипирования SNP rs1495741 гена *NAT2* путем проведения ПЦР в реальном времени [6]. Суммарную фракцию нуклеиновых кислот (ДНК) выделяли из 100 мкл исследуемого материала сорбционным методом с помощью набора ДНК-сорб-В согласно протоколу производителя («ИнтерЛабСервис», Москва). Идентификацию генотипа осуществляли по стандартному протоколу с использованием амплификатора Real-time CFX96 Touch, сигнал флуоресценции регистрировали по каналам FAM (520 нм) R6G (557 нм) путем

детекции сигнала между 18–38 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 [7]. Частоты аллелей в исследуемых группах сравнивали с использованием точного критерия Фишера при уровне значимости $p < 0,05$. Ассоциацию генотипов *GSTT1*, *GSTM1* и *NAT2* рассчитывали с использованием пакета SNPpass и перестановочного точного теста Фишера [8]. Различия в группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

N-ацетилтрансфераза 2-го типа (*NAT2*) и глутатион-S-трансфераза (*GST*) относятся к ферментам второй фазы универсального комплекса детоксикации человека. *NAT2* участвует в активации и обезвреживании лекарственных препаратов и возможных канцерогенов. Полиморфизмы в гене определяют различную скорость работы фермента: быстрое, промежуточное и медленное ацетилирование. Тип ацетилирования и некоторые полиморфизмы гена ассоциированы с высоким риском развития рака и лекарственной токсичности. Так, известна роль однонуклеотидного полиморфизма rs1799931 и медленного типа ацетилирования в развитии острого лейкоза, показанного в китайской популяции [9].

Согласно полученным нами данным частота генотипа *NAT2*, связанного с медленным ацетилированием, была преобладающей — 53,7%, промежуточный тип ацетилирования составил 35,37%, быстрый тип — 10,97% (табл. 1). Расчет отношения шансов (ОШ) развития острого лейкоза проводился по трем моделям наследования: модель 1 (кодминантная) основана на влиянии каждого типа ацетилирования, модель 2 (доминантная) — только медленного типа ацетилирования, модель 3 (рецессивная) — только быстрого типа ацетилирования. Согласно результатам во всех трех моделях наследования не получено статистически значимых различий и, соответственно,

не выявлено ассоциативной связи между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и развитием лейкозов у детей.

GSTT1 — ген, кодирующий фермент глутатион-S-трансферазу класса "тета" (Θ). Этот белок катализирует конъюгацию восстановленного глутатиона с разнообразными электрофильными и гидрофобными молекулами. Есть сведения, что нулевые генотипы *GSTT1* связаны с повышенным риском возникновения лейкозов у жителей Восточной Азии [10].

GSTM1 — ген, кодирующий глутатион-S-трансферазу класса «мю» (μ). Данный фермент участвует в обезвреживании путем связывания с глутатионом электрофильных веществ, включающих канцерогены, лекарственные препараты, продукты окислительного стресса, токсины и токсиканты из окружающей среды. Делеции гена *GSTM1* ассоциированы с повышенным риском развития некоторых раковых заболеваний вследствие недостаточной дезактивации токсичных веществ и карциногенов [11].

Установлено, что частота заболевания острым лимфобластным лейкозом, в зависимости от делеций *GSTT1* и *GSTM1*, не имеет статистически значимых отличий от группы контроля (табл. 2).

Для установления ассоциативной связи между типом ацетилирования и генетическими полиморфизмами *GSTT1* и *GSTM1* был проведен расчет ОШ по рецессивной модели наследования, так как у носителей гомозиготных вариантов аллелей с делецией синтез фермента не происходит [12]. Согласно рецессивной модели ($F = 13,266$; $df = 6$; $p = 0,032$) риск развития острого лейкоза выше в 7,45 раза при варианте сочетаний аллелей быстрого типа ацетилирования (*G/G*) и нормальной активностью *GSTT1* и *GSTM1* ($p_{\text{perm}} < 0,05$). В отношении других показателей достоверных отличий не получено (табл. 3). Приведенные данные получены впервые, и в доступных источниках литературы ранее нам не встречались.

Для выявления взаимодействий генов *NAT2*, *GSTT1* и *GSTM1* были построены генетические сети с помощью алгоритма GeneMANIA и программы Cytoscape 3.10.1 (см. рисунок) [13]. Продукты этих генов, участвуя во второй фазе метаболизма чуже-

Таблица 2. Частота генотипов *GSTT1* и *GSTM1* среди взрослых и детей, проживающих на территории Восточной Сибири
Table 2. The frequency of *GSTT1* and *GSTM1* genotypes among adults and children living in Eastern Siberia

Генотип	Группа контроля ($n=227$)	Основная группа ($n=82$)	ОШ (95% ДИ)	p (критерий χ^2)
<i>GSTT1-active</i>	182 (0,8018)	68 (0,8293)		
<i>GSTT1-null</i>	45 (0,1982)	14 (0,1707)	0,84 (0,42–1,59)	0,587
<i>GSTM1-active</i>	115 (0,5066)	38 (0,4634)		
<i>GSTM1-null</i>	112 (0,4934)	44 (0,5366)	1,19 (0,71–1,98)	0,5025

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

родных веществ, катализируют разные процессы: *NAT2* — перенос ацетильной группы к субстрату, а *GSTT1* и *GSTM1* — перенос глутатиона к субстрату или восстановление органических гидро- и эндопероксидов до спиртов [14]. Таким образом, конъюгация потенциально токсичных веществ и участие в этом ферментов зависят от химической структуры веществ и функциональных групп, которые доступны для процессов метаболизма.

Согласно результатам межгенных и белковых взаимодействий *NAT2* и *GSTM1* имеют общие связи с DAO и FAH. DAO — диаминоксидаза, участвует в метаболизме, окислении и инактивации гистамина и полиаминов [15]. FAH — фумарилацетатгидролаза, катализирует метаболизм аминокислот и липидов. Наиболее известна роль мутаций в гене *FAH* в развитии наследственной тирозинемии I типа [16]. Исходя из представленных данных в результате реакций, которые катализируются DAO и FAH, образуются промежуточные метаболиты, используемые в качестве субстрата в реакциях, катализируемых *NAT2* или *GSTM1* и *GSTT1*.

Таким образом, быстрая активация канцерогенов путем N-ацелирования может быть частью накопительного эффекта, приводящего к мутациям в стволовых клетках, и служить триггером в развитии острого лейкоза у детей. Процесс метаболизма чужеродных веществ — многостадийный, в нем участвуют белки-ферменты различных семейств. Следовательно, для определения роли полиморфизмов необходимо рассматривать их взаимодействие на разных стадиях. Дальнейшее изучение фармакогеномных маркеров представляется перспективным, особенно для определения групп риска, а в последующем — персонализации терапии.

Выводы

1. Скорость ацелирования ксенобиотиков не влияет на риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона.

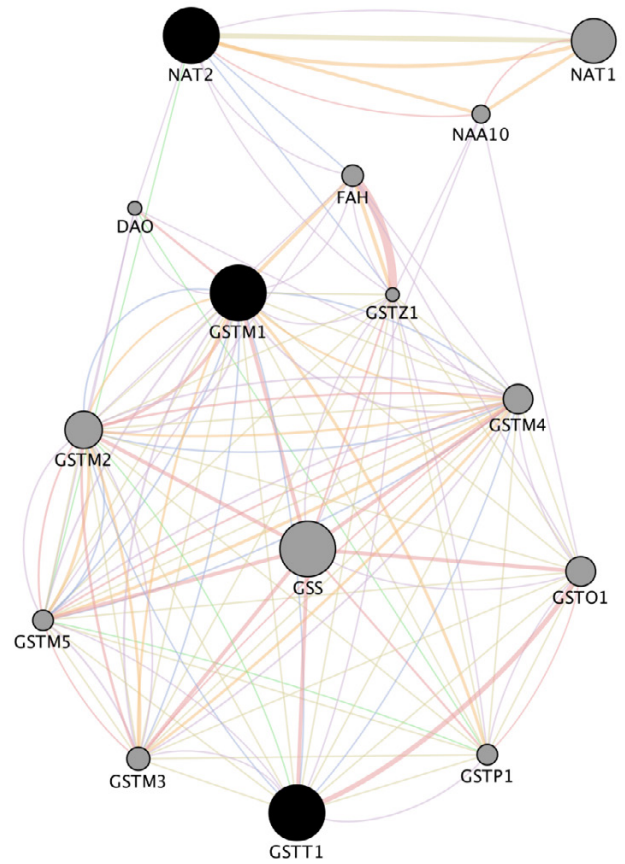


Рисунок. Генная сеть генов *NAT2*, *GSTT1* и *GSTM1* (использование алгоритма GeneMANIA).

Fig. The gene network of the *NAT2*, *GSTT1* and *GSTM1* genes (using the GeneMANIA algorithm).

2. Ассоциативная связь между делециями в генах *GSTM1* и *GSTT1* и риском развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона отсутствует.

3. Риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей достоверно выше при варианте сочетаний аллелей быстрого типа ацелирования *NAT2* и нормальной активностью *GSST1* и *GSTM1* (*G/G*, *active*, *active*).

Таблица 3. Распределение детей по типу ацелирования и генетических полиморфизмов *GSTT1* и *GSTM1* в исследуемых группах

Table 3. Distribution of children by type of acetylation and genetic polymorphisms *GSTT1* and *GSTM1* in the study groups

Сочетание генотипов (rs1495741, <i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i>)	Контроль, % (n=255)	Больные, % (n=82)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> _{perm}
<i>A</i> /–, <i>active</i> , <i>active</i>	30,86	20,73	1,00	
<i>A</i> /–, <i>active</i> , <i>null</i>	28,46	37,19	1,89 (1,02–3,49)	0,088
<i>A</i> /–, <i>null</i> , <i>active</i>	9,12	10,98	1,55 (0,61–3,98)	0,77
<i>A</i> /–, <i>null</i> , <i>null</i>	6,79	2,44	0,66 (0,14–3,05)	0,343
<i>G</i> / <i>G</i> –, <i>active</i> , <i>active</i>	8,76	12,2	7,45 (1,79–30,98)	0,008*
<i>G</i> / <i>G</i> –, <i>active</i> , <i>null</i>	12,12	12,8	1,18 (0,23–6,03)	1
<i>G</i> / <i>G</i> –, <i>null</i> , <i>active</i> + <i>G</i> / <i>G</i> , <i>null</i> , <i>null</i>	3,89	3,66	1,9 (0,16–21,45)	0,604

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Зобнин Ю.В.* Токсическое повреждение печени у детей. Сибирский медицинский журнал 2017; 4: 37–51. [*Zobnin Yu.V.* Toxic liver damage in children. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* 2017; 4: 37–51. (in Russ.)]
2. *Xiao Y., Ma J.Z.* Study of the relationship between glutathione S-transferase genetic polymorphisms M1 and T1 and susceptibility to primary liver cancer in Chinese: a meta-analysis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012; 20(10): 774–779. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2012.10.014
3. *Ovsepyan V.A., Tregubova E.V., Luchinin A.S., Minaeva N.V.* Gene Polymorphism of Xenobiotic Biotransformation Enzymes in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Bull Exp Biol Med* 2019; 167(6): 767–770. DOI: 10.1007/s10517–019–04619–5
4. *He H.R., You H.S., Sun J.Y., Hu S.S., Ma Y., Dong Y.L., Lu J.* Glutathione S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to acute myeloid leukemia: meta-analyses. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(11): 1070–1081. DOI: 10.1093/jco/hyu121
5. *Масчан М.А., Мякова Н.В.* Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология 2006; 1(2): 50–63. [*Maschan M.A., Myakova N.V.* Acute lymphoblastic leukemia in children. *Onkogematologiya* 2006; 1(2): 50–63. (in Russ.)]
6. *Огарков О.Б., Перетолчина Н.П., Малов С.И., Орлова Е.А., Степаненко Л.А., Хромова П.А. и др.* Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по таq SNP rs1495741. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2022; 173(4): 527–531. [*Ogarkov O.B., Peretolchina N.P., Malov S.I., Orlova E.A., Stepanenko L.A., Khromova P.A. et al.* Methodology for determining the rate of acetylation of xenobiotics using taq SNP rs1495741. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* 2022; 173(4): 527–531. (in Russ.)] DOI: 10.47056/0365–9615–2022–173–4–527–531
7. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. <https://www.R-project.org/> / Ссылка активна на 27.06.2024.
8. *González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V.* SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* 2007; 23(5): 654–655. DOI: ORG/10.1093/BIOINFORMATICS/BTM025
9. *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.0000000000014942
10. *Hu T., Zhou G., Li W.* Association between the Individual and Combined Effects of the GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Risk of Leukemia: A Meta-Analysis. *Front Genet* 2022; 13:898937. DOI: 10.3389/fgene.2022.898937
11. *Rostami G., Assad D., Ghadyani F., Hamid M., Karami A., Jalaeikhoo H. et al.* Influence of glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genetic polymorphisms and smoking on susceptibility risk of chronic myeloid leukemia and treatment response. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(7): e00717. DOI: 10.1002/mgg3.717
12. *McIlwain C.C., Townsend D.M., Tew K.D.* Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. *Oncogene* 2006; 25(11): 1639–1648. DOI: 10.1038/sj.onc.1209373
13. *Warde-Farley D., Donaldson S.L., Comes O., Zuberi K., Badrawi R., Chao P. et al.* The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Web Server issue): W214–20. DOI: 10.1093/nar/gkq537
14. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. Биомедицинская химия 2009; 55(3): 255–277. [*Kulinskij V.I., Kolesnichenko L.S.* Glutathione system I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. *Biomeditsinskaya khimiya* 2009; 55(3): 255–277. (in Russ.)]
15. *Nagano T., Yamao S., Terachi A., Yarimizu H., Itoh H., Katasho R. et al.* D-amino acid oxidase promotes cellular senescence via the production of reactive oxygen species. *Life Sci Alliance* 2019; 2(1): e201800045. DOI: 10.26508/lsa.201800045
16. *Morrow G., Angileri F., Tanguay R.M.* Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959: 25–48. DOI: 10.1007/978–3–319–55780–9_3

Поступила: 02.07.24

Received on: 2024.07.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.