Оригинальное исследование
УДК 575.174.015.3
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА RS1495741 ГЕНА *NAT2* В ПОПУЛЯЦИЯХ НАРОДОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ, ЯКУТИИ И МОНГОЛИИ

Надежда Павловна Перетолчина[1]✉, Лилия Александровна Степаненко[2], Валентина Климовна Семенова[3], Ойдов Баатархуу[4], Игорь Владимирович Малов[5]

[1,2,5]Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия
[1]✉nadine1lenz@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9426-5197
[2]steplia@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5792-7283
[5]igmumalov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0122-4618
[3]Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия, svk.valia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1477-3592
[4]Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия, baatarkhuu65@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0002-0769-3693

Аннотация. На территории Восточной Сибири, Якутии и Монголии проживают разные этнические группы, которые могут быть изолированы друг от друга или образовывать межнациональные сообщества. Эффективность лекарственных препаратов может значительно варьировать в данных группах в зависимости от типа ацетилирования субстрата. Проведено исследование полиморфизма гена фермента NAT2 с целью определения типа ацетилирования. В исследовании приняли участие 406 человек. Популяция русских, проживающих на территории Восточной Сибири, различается по частотам аллелей с популяциями Восточной Азии. Как и в популяциях Европы, у русских аллель, ассоциированный с медленным ацетилированием, встречается чаще. В популяции монголов частоты аллелей совпадают с частотами в популяциях Восточной Азии с преобладанием промежуточного типа ацетилирования. В популяции якутов частоты аллелей различаются между популяциями европейцев, бурят, монголов и русских. Якуты по распределению частот аллелей более похожи на популяции Восточной Азии, чем на соседей, проживающих на территориях Восточной Сибири. Принимая во внимание неоднородность населения Российской Федерации, следует учитывать особенности метаболизма, в частности типа ацетилирования чужеродных веществ в различных этносах. Эффективность лекарственных препаратов будет значительно отличаться между популяциями, что свидетельствует о необходимости определения генотипа ацетилирования с целью повышения эффективности лечения и профилактики развития побочных эффектов перед назначением лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ацетилирование, *NAT2*, полиморфизм, популяция, русские, буряты, якуты, монголы

Для цитирования: Сравнительный анализ полиморфизма RS1495741 гена *NAT2* в популяциях народов, проживающих на территории Восточной Сибири, Якутии и Монголии / Н.П. Перетолчина и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 13-19. http://dx.doi.org/0.35177/1994-5191-2023-2-2.

COMPARATIVE ANALYSIS OF POLYMORPHISM RS1495741 GENE *NAT2* IN POPULATIONS OF EAST SIBERIA, YAKUTIA, AND MONGOLIA

Nadezhda P. Peretolchina[1]✉, Lilia A. Stepanenko[2], Valentina K. Semenova[3], Oidov Baatarkhuu[4], Igor V. Malov[5]

[1,2,5]Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia
[1]✉nadine1lenz@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9426-5197
[2]steplia@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5792-7283
[5]igmumalov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0122-4618
[3]North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia, svk.valia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1477-3592
[4]Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia, baatarkhuu65@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0002-0769-3693

Abstract. Different ethnic groups inhabit East Siberia, Yakutia, and Mongolia. They can form isolate population or international communities. Efficiency of medications varies in these groups depending on substrate acetylation. We studied polymorphism of gene *NAT2* and associated acetylation type in 406 volunteers from East Siberia, Yakutia, and Mongolia. Russians from East Siberia differ by allele frequency with populations of East Asia. As in Europeans, allele of slow acetylation prevails in Russians. Mongolians have similar allele frequencies as East Asians with predominant intermediate acetylation type. Yakuts differ from Europeans, Buryats, and Russians by genotypes and haplotypes. They resemble East Asian populations then neighbors from East Siberia. Russian Federation has heterogeneous population with different acetylating rate. We recommend identifying acetylation genotype before therapy to increase drug efficiency and to prevent development of side effects.

Keywords: acetylation, *NAT2*, polymorphism, population, Russian, Buryat, Yakut, Mongolian

For citation: Comparative analysis of polymorphism RS1495741 gene *NAT2* in populations of East Siberia, Yakutia and Mongolia / N.P. Peretolchina // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 2. – P. 13-19. http://dx.doi.org/0.35177/1994-5191-2023-2-2.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) являются основой вариаций между людьми и причиной индивидуальной чувствительности к различным факторам [5]. В последнее время возрос интерес учёных и врачей к изучению факторов и генов, предрасполагающих к развитию мультифакториальных и онкологических заболеваний у определённых лиц. Так, ферменты биотрансформации, участвующие в метаболизме токсических веществ, лекарственных препаратов и канцерогенов, могут играть ключевую роль в развитии предрасположенности к некоторым заболеваниям [18].

Одним из ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, является N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). 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 [13]. Согласно исследованиям, медленный тип ацетилирования является предрасполагающим фактором развития рака мочевого пузыря, ассоциирован с тяжестью течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких, способствует развитию побочных эффектов при применении ряда препаратов: изониазид, прокаинамид, гидралазин, сульфаниламиды и другие. У быстрых ацетиляторов токсические эффекты препаратов наблюдаются реже, но эффективность лекарственных средств может быть снижена. Быстрый тип ацетилирования также предрасполагает к развитию колоректального рака и цирроза печени при условии высокой ксенобиотической нагрузки [4, 10, 14].

Для генотипирования *NAT2* можно использовать несколько методов, основанных на секвенировании гена или определении SNP. Одним из простых и чувствительных методов является определение tagSNP (rs1495741), позволяющий определить тип ацетилирования с помощью ПЦР в реальном времени [12].

Результаты исследований показали, что частота встречаемости аллелей быстрого и медленного типов ацетилирования в некоторых популяциях народов России не соответствует распределениям частот аллелей в других популяциях мира [2, 3, 11]. Это свидетельствует о необходимости определения генотипа ацетилирования с целью выявления предрасполагающих факторов к развитию неопластических и неинфекционных заболеваний в популяциях, повышения эффективности лечения и профилактики развития побочных эффектов перед назначением лекарственных препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, что является актуальным направлением персонализированной медицины.

Цель данной работы – определить частоты аллелей быстрого и медленного ацетилирования в популяциях народов, проживающих на территории Восточной Сибири, Якутии и Монголии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 406 человек, из них, 106 – буряты, проживающие в Восточной Сибири, 100 – монголы, проживающие в Монголии, 100 – русские, проживающие в Восточной Сибири, 100 – якуты, проживающие в Якутии.

Определение генотипа полиморфизма rs1495741 проводилось на базе НИИ биомедицинских технологий ИГМУ. В качестве материала для исследования использовали буккальный эпителий. Суммарную фракцию нуклеиновых кислот (ДНК) выделяли из 100 мкл исследуемого материала сорбционным методом с помощью набора «ДНК-сорб-В» по протоколу производителя (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Идентификацию генотипа проводили следующим образом. К 12,5 мкл пробы добавляли 12,5 мкл смеси, содержащей буфер для ПЦР, праймеры NAT2 (F: 5’-AGCCTCTCTCAGGAAAGGAGCA-3’, R: 5’-GCCACTCATGGTCACTTCGGC-3’), зонд 1 (5’-R6G-AAGCTACTGTGAA(T-LNA)GCCCA(C-LNA)ATT-3’-BHQ2), зонд 2 (5’-FAM-AAGCTACTGTGAAT(G-LNA)CCCA(T-LNA)ATT-3’-RTQ1), сульфат магния до 2,5 мМ, смесь четырёх 2’-дезоксинуклеозид-5’-трифосфатов до 200 мМ каждого, TaqF-полимеразу («ИнтерЛабСервис») до 0,5 единицы на реакцию. Конечный объём реакционной смеси составил 25 мкл. Полученная смесь

использовалась для проведения ПЦР-РВ на амплификаторе Real-time CFX96 Touch в режиме амплификации ДНК: 1 цикл 95 ºС – 5 минут; 40 циклов 95 ºС – 10 секунд, 65 ºС – 15 секунд, 72 ºС – 15 секунд. Сигнал флюоресценции регистрировали по каналам FAM (520 нм) и R6G (557 нм) путём детекции сигнала между 18-38 циклами. Генотип *AA* соответствовал медленному типу ацетилирования, *AG* — промежуточному, *GG* — быстрому.

Статистический анализ проводили с помощью языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой [15]. Соответствие распределения генотипов и аллелей ожидаемому, рассчитанному согласно равновесию Харди-Вайнберга, оценивали с помощью критерия χ^2 при уровне значимости $p<0,05$. Для оценки генетической дифференциации использовали статистику Райта. Частоты аллелей в различных популяциях сравнивали с использованием точного критерия Фишера при уровне значимости $p<0,05$. Кластеризация популяций по результатам генотипирования проводилась по алгоритму объединения «ближайших соседей» (neighbor joining) и расчета генетических расстояний по методу Нея.

Результаты и обсуждение

Ген *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 активности фермента изменяются эффективность действия препарата, его дезактивация или токсификация, частота побочных эффектов [10, 19]. Изучение распространенности аллелей, ассоциированных с медленным и быстрым типами ацетилирования, в популяциях, населяющих территорию России, позволит выявить группы риска с целью профилактики и раннего выявления заболеваний.

Частоты генотипов и аллелей и сравнение их с ожидаемыми, рассчитанными согласно равновесию Харди-Вайнберга, представлены в таблице 1. Частота аллеля, ассоциированного с медленным типом ацетилирования, в популяции бурят составила 64,15 %, в популяции монголов – 54,5 %, в популяции русских – 78,5 %, в популяции якутов – 32 %. Частота аллеля, ассоциированного с быстрым типом ацетилирования, в популяции бурят 35,85 %, в популяции монголов – 45,5 %, в популяции русских – 21,5 %, в популяции якутов – 68 %.

Наблюдаемое распределение частот соответствует ожидаемому, рассчитанному согласно равновесию Харди-Вайнберга, для всех популяций, кроме популяции якутов. Так ожидаемая гетерозиготность в данной популяции составляет 0,435, а наблюдаемая – 0,24 (рис. 1), а индивидуальный индекс фиксации F_{is} превысил 0,25, что свидетельствует об инбридинге и дефиците гетерозигот в популяции якутов (табл. 1).

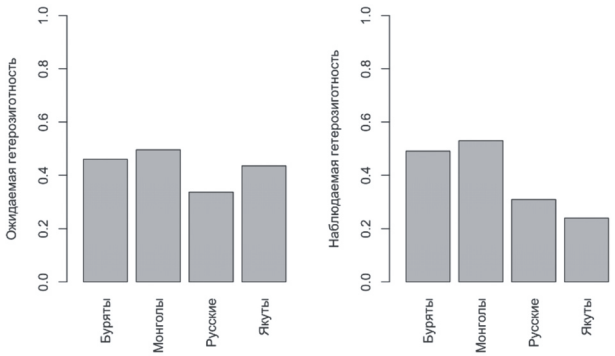

Рис. 1. Ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность в популяциях

Таблица 1 – Распределения частот генотипов и аллелей tag SNP NAT2 по популяциям

Популяция	Количество индивидов	Частота генотипа			Частота аллеля		χ^2	p, χ^2	F_{is}
		AA	*AG*	*GG*	*A*	*G*			
Буряты	106	0,396 (42)	0,491 (52)	0,113 (12)	0,6415	0,3585	0,47	0,6722	-0,062
Монголы	100	0,28 (28)	0,53 (53)	0,19 (19)	0,545	0,455	0,47	0,5503	-0,064
Русские	100	0,63 (63)	0,31 (31)	0,06 (6)	0,785	0,215	0,666	0,3837	0,087
Якуты	100	0,20 (20)	0,24 (24)	0,56 (56)	0,32	0,68	20,118	0*	0,45

Примечание. * – распределение частот не соответствует ожидаемому, рассчитанному согласно равновесию Харди-Вайнберга, при $p<0,05$; χ^2 – критерий хи-квадрат; p – уровень значимости; F_{is} – индивидуальный индекс фиксации.

Оценка генной дифференциации популяций F_{st} показала, что значимые различия наблюдаются между популяциями русских, проживающих в Восточной Сибири, и монголов (F_{st}=11,7 %). Популяция якутов значимо различается по частоте аллелей с исследованными популяциями, особенно с популяцией русских (табл. 2).

По результатам определения полиморфизма rs1495741 мы рассчитали генетические расстояния по методу Нея и построили филогенетические деревья по алгоритму объединения «ближайших соседей» (neighbor joining). В результате на дендрограмме выделяются три кластера (рис. 2). Первая ветвь включает популяцию монголов, вторая ветвь – якутов, третья ветвь объединяет популяции бурятов и русских, проживающих на территории Восточной Сибири. Якуты наиболее далеко отстоят от остальных популяций, вероятно, вследствие изоляции от остальных популяций.

Для сравнения исследованных групп с популяциями мира были использованы данные проекта «1000 геномов» (табл. 3) [17]. В европейской популяции аллель, ассоциированный с медленным типом ацетилирования, встречается чаще (75,65 %), а в популяциях Восточной Азии частоты аллелей медленного и быстрого ацетилирования практически одинаковы – 48,4 % и 51,6 % соответственно.

Таблица 2 – Попарное сравнение частот аллелей между популяциями

Попарное сравнение популяций	Fst	Уровень значимости, P
Буряты – монголы	0,0146	0,0555
Буряты – русские	0,0443	0,002*
Буряты – якуты	0,1828	0,001*
Монголы – русские	0,117	0,001*
Монголы – якуты	0,0927	0,001*
Русские – якуты	0,3546	0,001*

Примечание. * – значимые различия между популяциями; Fst – доля генетического разнообразия.

Рис. 2. Дендрограммы генетических расстояний между популяциями

Таблица 3 – Распределение частот генотипов и аллелей в популяциях Европы и Азии [17]

Популяция	Количество индивидов	Частота генотипа			Частота аллеля	
		AA	*AG*	*GG*	*A*	*G*
Европейцы	503	0,583 (293)	0,348 (175)	0,07 (35)	0,7565	0,2435
Восточные азиаты	504	0,262 (132)	0,444 (224)	0,294 (148)	0,484	0,516
Китайцы, Пекин	103	0,165 (17)	0,456 (47)	0,379 (39)	0,393	0,607
Японцы, Токио	104	0,183 (19)	0,404 (42)	0,413 (43)	0,385	0,615

При оценке генной дифференциации между исследованными популяциями Восточной Сибири, Монголии и Якутии и данными проекта «1000 геномов» обнаружены значимые различия частот аллелей (табл. 4).

Уровень генной дифференциации между популяциями бурят, европейцев и восточных азиат составил 3,04 % и 4,5 % соответственно, при этом частоты аллелей статистически значимо отличаются в данных популяциях. Известно, что бурятское население обладает генетической неоднородностью вследствие своеобразия этногенеза и неоднородностью расселения на территории проживания. Кроме того, исследования маркеров Y-хромосомы свидетельствуют о генетической близости бурят к монголам [1, 8]. Согласно полученным данным, частота аллелей, ассоциированных с ацетилированием, статистически не отличается в популяциях бурят и монголов (табл. 2), но статистически значимо различается с частотой в популяциях русских, якутов, европейцев и восточных Азиат. Но уровень генной дифференциации относительно невысок, что свидетельствует о слабой дивергенции в данных группах. При построении филогенетического древа исследованная популяция бурят находится между монголами, европейцами и русскими, что также свидетельствует о слабой дивергенции в данных группах (рис. 3).

Таблица 4 – Коэффициент генной дифференциации Fst и уровни значимости различий частот аллелей

Популяции	Европейцы	Восточные азиаты	Китайцы, Пекин	Японцы, Токио
Буряты	0,0304 (0,0008)	0,045 (2,80e-05)	0,1121 (<2,00e-06)	0,1195 (<2,00e-06)
Монголы	0,1003 (<2,00e-06)	0,0042 (0,126)	0,0405 (0,0033)	0,0455 (0,0011)
Русские	0,0009 (0,405)	0,1581 (<2,00e-06)	0,2694 (<2,00e-06)	0,2787 (<2,00e-06)
Якуты	0,3323 (<2,00e-06)	0,049 (<2,00e-06)	0,0055 (0,151)	0,0028 (0,182)

Примечание. Без скобок – Fst, где Fst – доля генетического разнообразия; в скобках – уровень значимости P.

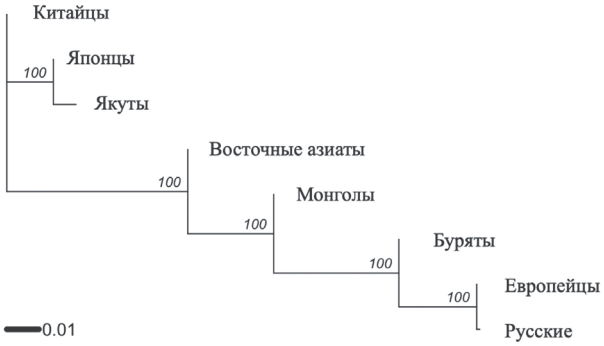

Рис. 3. Дендрограмма генетических расстояний между исследованными популяциями и популяциями, представленными в проекте «1000 геномов»

Частоты аллелей в популяции монголов статистически значимо различаются с популяциями европейского населения, китайцев и японцев. Но уровень генной дифференциации с популяциями китайцев и японцев относительно невысок и составляет 4,05 % и 4,55 % соответственно (табл. 2). Частоты аллелей, ассоциированных с типом ацетилирования, в популяции монголов статистически значимо совпадают с частотами аллелей в популяциях Восточной Азии. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями [9, 16, 20]. Согласно кластеризации популяций по генетическим дистанциям, монголы принадлежат кластеру Восточной Азии (рис. 3).

Популяция русских, проживающих на территории Восточной Сибири, статистически значимо

различаются по частотам аллелей с популяциями Восточной Азии. Как и в популяциях Европы, у русских аллель, ассоциированный с медленным ацетилированием, встречается чаще (78,5 %), а на филогенетическом древе они находятся в кластере европейцев. При сравнении собственных результатов и частот генотипов ацетилирования, определенных при изучении аллелей *NAT2*4*, *NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7*, *NAT2*11*, *NAT2*12*, *NAT2*13*, в популяциях русских, проживающих на территориях Центральной и Южной России, выявлено, что частоты генотипов медленного, промежуточного и быстрого типов ацетилирования совпадают [7, 11].

В популяции якутов распределение частот аллелей противоположно популяциям европейцев, русских (табл. 1). Частота аллеля, ассоциированного с быстрым типом ацетилирования, выше (68 %), что приводит к преобладанию генотипа *GG*, как было описано в раннее опубликованных исследований в группах якутов с туберкулезом [3, 7]. Частоты аллелей статистически значимо различаются между популяциями якутов, европейцев, бурят, монголов и русских. Наибольшая дивергенция наблюдается с популяциями Европы (33,23 %), русских (35,46 %) и бурят (18,28 %), что свидетельствует о полной изоляции якутов от данных популяций (табл. 1, 2). Распределение частот аллелей полиморфизма rs1495741 совпадает с наблюдаемым распределением в популяциях китайцев Хань и японцев, а уровень значимости различий с населением Восточной Азии находится в приграничной зоне (p=0,049). Таким образом, якуты по распределению частот аллелей более похожи на популяции Восточной Азии, а в частности на китайцев и японцев, чем на соседей, проживающих на территориях Восточной Сибири. Распределение частот генотипов и аллелей не совпадает с ожидаемым, рассчитанным согласно равновесию Харди-Вайнберга (рис. 1), а индекс индивидуальной фиксации F_{is} превысил 0,25. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга наблюдается вследствие дефицита гетерозигот и преобладания гомозиготного генотипа *GG*. Накопление аллеля, возможно, могло произойти из-за изоляции населения и адаптационной селекции генов, обеспечивающих выживаемость в экстремальных природно-климатических условиях [6].

Анализ генетических дистанций показал разделение популяций на несколько кластеров (рис. 3). Первый кластер включает в себя популяции якутов, китайцев и японцев, где частота аллеля *G* преобладает. Второй кластер включает популяции Восточной Азии и Монголии, где аллели медленного (*A*) и быстрого (*G*) типов ацетилирования встречаются с приблизительно одинаковой частотой. Третий кластер включает в себя популяции Европы и русских, проживающих на территории Восточной Сибири, с преимущественно медленным типом ацетилирования. Популяция бурят расположена между кластерами Восточной Азии и Европы, при этом дивергенция с популяциями Европы составляет 3,04 %, а с Восточной Азией – 4,5 %. Возможно, метисация с европеоидным населением способствует изменению частот аллелей.

Таким образом, обнаружено, что медленный тип ацетилирования характерен для русских, проживающих на территории Восточной Сибири, у бурят и монголов наблюдается промежуточный тип ацетилирования, а в популяции якутов преобладает быстрый тип ацетилирования.

Принимая во внимание неоднородность населения Российской Федерации, следует учитывать особенности метаболизма чужеродных веществ в различных этносах. Возможно, эффективность лекарственных препаратов будет значительно отличаться между популяциями, а некоторые группы населения России могут иметь предрасположенность к инфекционным и неинфекционным заболеваниям.

Список источников

1. Бабушкина Н.П., Еремина Е.Р., Кучер А.Н. Генетическая подразделенность бурятского населения // Генетика. – 2014. – Т. 50., № 3. – С. 330-340. DOI: 10.7868/S0016675814020027.
2. Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеева В.С., Годенкова-Павлова И.В., Корсунская И.М., Брускин С.А., Агафонова Е.Е., Пирузян А.Л., Суржиков С.А., Наседкина Т.В. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в Московской популяции // Молекулярная биология. – 2009. – Т. 43, № 1. – С. 55-67.
3. Краснова Н.М., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Климова Т.М., Ефремова Е.Н., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Суворова О.А., Сулейманов С.Ш., Венгеровский А.И., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 154-161. DOI: 10.15690/vramn1217.
4. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26. – № 10-1. – С. 11-14.
5. Майборода А.А. Генетический полиморфизм: теория и практика // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 131, № 8. – С. 125-129.
6. Сивцева Т.М., Осаковский В.Л. Геном Якутского этноса // Наука и техника в Якутии. – 2020. – Т. 1, № 38. – С. 7-11. DOI: 10.24412/1728-516X-2020-1-7-11.
7. Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Алексеева Е.А., Васильева О.Л., Евдокимова Н.Е., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Распространённость полиморфизмов

гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулёзом // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – Т. 1. – С. 35-40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040.
8. Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф., Симонова К.В., Еремина Е.Р., Степанов В.А. Генофонд бурят: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность по маркерам Y-хромосомы // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 203-213. DOI: 10.7868/S0016675813110088.
9. Avirmed S., Khuanbai Y., Sanjaajamts A., Selenge B., Dagvadorj B.-U., Ohashi M. Modifying effect of smoking on GSTM1 and NAT2 in relation to the risk of bladder cancer in Mongolian population: a case-control study // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 2479-2485. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2479.
10. Desta Z., Flockhart D.A. Pharmacogenetics of Drug Metabolism // Clinical and Translational Science. – Elsevier, 2017. – P. 327-345. DOI: 10.1016/B978-0-12-802101-9.00018-1.
11. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmller J., Frtschl R., Kpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 59, № 4. – P. 303-312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
12. García-Closas M., Hein D.W., Silverman D., Malats N., Yeager M., Jacobs K., Doll M.A., Figueroa J.D., Baris D., Schwenn M., Kogevinas M., Johnson A., Chatterjee N., Moore L.E., Moeller T., Real F.X., Chanock S., Rothman N. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populations of European background // Pharmacogenetics and Genomics. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 231-236. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833e1b54.
13. McDonagh E.M., Boukouvala S., Aklillu E., Hein D.W., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2 // Pharmacogenetics and Genomics. – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 409-425. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000062.
14. Pietro G.D., Gadelha S.R., Sousa S.M.B., Melo P.R.S. de, Santos F.R. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research // Open Journal of Genetics. – 2012. – Vol. 02, № 04. – P. 221-235. DOI: 10.4236/ojgen.2012.24028.
15. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing / R Core Team. – Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021.
16. Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B., Poloni E.S. Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. e18507. DOI: 10.1371/journal.pone.0018507.
17. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526, № 7571. – P. 68-74. DOI: 10.1038/nature15393.
18. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., Vries J. de, Okada Y., Martin A.R., Martin H.C., Lappalainen T., Posthuma D. Genome-wide association studies // Nature Reviews Methods Primers. – 2021. – Vol. 1, № 1. – P. 59. DOI: 10.1038/s43586-021-00056-9.
19. Uhlen M., Fagerberg L., Hallstrom B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson A., Kampf C., Sjostedt E., Asplund A., Olsson I., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szigyarto C.A.-K., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J.O., Hober S., Alm T., Edqvist P.-H., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J.M., Hamsten M., Feilitzen K. von, Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., Heijne G. von, Nielsen J., Ponten F. Tissue-based map of the human proteome // Science. – 2015. – Vol. 347, № 6220. – P. 1260419-1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
20. 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 // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 561-569. DOI: 10.1111/jcpt.13097.

References

1. Babushkina N.P., Eremina E.R., Kucher A.N. Genetic subdivision of the Buryat population // Genetics. – 2014. – Vol. 50, № 3. – P. 330-340. DOI: 10.1134/S1022795414020021.
21. Kozhekbaeva Zh.M., Gra O.A., Fadeev V.S., Goldenkova-Pavlova I.V., Korsunskaya I.M., Bruskin S.A., Agafonova E.E., Piruzyan A.L., Surzhikov S.A., Nasedkina T.V. Association of NAT2 polymorphisms with susceptibility to psoriasis in the Moscow population // Molecular Biology. – 2009. – Vol. 43, № 1. – P. 55-67. DOI: 10.1134/S0026893309010087.
22. Krasnova N.M., Alekseeva E.A., Rudykh Z.A., Chertovskikh Ya.V., Klimova T.M., Efremova E.N., Kravchenko A.F., Val N.S., Suvorova O.A., Suleymanov S.Sh., Vengerovsky A.I., Sychev D.A. Prevalence of polymorphisms in N-acetyltransferase 2 gene among patients of Yakut ethnicity newly diagnosed with pulmonary tuberculosis // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 154-161. DOI: 10.15690/vramn1217.
23. Kudryashova I.A., Novikova N.E., Polunina E.A. Clinical and diagnostic value of the study of NAT2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease // Russian Medical Journal. – 2018. – Vol. 26, № 10-1. – P. 11-14.

24. Maiboroda A.A. Genetic polymorphism: theory and practice // Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2014. – Vol. 131, № 8. – P. 125-129.
25. Sivtseva T.M., Osakovskiy V.L. Genome of Yakut ethnicity // Science and Technology in Yakutia. – 2020. – Vol. 1, № 38. – P. 7-11. DOI: 10.24412/1728-516X-2020-1-7-11.
26. Suvorova O.A., Kravchenko A.F., Val N.S., Krasnova N.M., Chertovskikh Ya.V., Rudykh Z.A., Alekseeva E.A., Vasileva O.L., Evdokimova N.E., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients // Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. - 2019. – Vol. 1. – P. 35-40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040.
27. Kharkov V.N., Khamina K.V., Medvedeva O.F., Simonova K.V., Eremina E.R., Stepanov V.A. Gene pool of Buryats: clinal variability and territorial subdivision based on data of Y-chromosome markers // Genetics. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 203-213. DOI: 10.1134/S1022795413110082.
28. Avirmed S., Khuanbai Y., Sanjaajamts A., Selenge B., Dagvadorj B.-U., Ohashi M. Modifying effect of smoking on GSTM1 and NAT2 in relation to the risk of bladder cancer in Mongolian population: a case-control study // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 2479-2485. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2479.
29. Desta Z., Flockhart D.A. Pharmacogenetics of Drug Metabolism // Clinical and Translational Science. – Elsevier, 2017. – P. 327-345. DOI: 10.1016/B978-0-12-802101-9.00018-1.
30. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmller J., Frtschl R., Kpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 59, № 4. – P. 303-312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
31. García-Closas M., Hein D.W., Silverman D., Malats N., Yeager M., Jacobs K., Doll M.A., Figueroa J.D., Baris D., Schwenn M., Kogevinas M., Johnson A., Chatterjee N., Moore L.E., Moeller T., Real F.X., Chanock S., Rothman N. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populations of European background // Pharmacogenetics and Genomics. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 231-236. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833e1b54.
32. McDonagh E.M., Boukouvala S., Aklillu E., Hein D.W., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2 // Pharmacogenetics and Genomics. – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 409-425. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000062.
33. Pietro G.D., Gadelha S.R., Sousa S.M.B., Melo P.R.S. de, Santos F.R. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research // Open Journal of Genetics. – 2012. – Vol. 02, № 04. – P. 221-235. DOI: 10.4236/ojgen.2012.24028.
34. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing / R Core Team. – Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021.
35. Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B., Poloni E.S. Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. e18507. DOI: 10.1371/journal.pone.0018507.
36. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526, № 7571. – P. 68-74. DOI: 10.1038/nature15393.
37. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., Vries J. de, Okada Y., Martin A.R., Martin H.C., Lappalainen T., Posthuma D. Genome-wide association studies // Nature Reviews Methods Primers. – 2021. – Vol. 1, № 1. – P. 59. DOI: 10.1038/s43586-021-00056-9.
38. Uhlen M., Fagerberg L., Hallstrom B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson A., Kampf C., Sjostedt E., Asplund A., Olsson I., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szigyarto C.A.-K., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J.O., Hober S., Alm T., Edqvist P.-H., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J.M., Hamsten M., Feilitzen K. von, Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., Heijne G. von, Nielsen J., Ponten F. Tissue-based map of the human proteome // Science. – 2015. – Vol. 347, № 6220. – P. 1260419-1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
39. 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 // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 561-569. DOI: 10.1111/jcpt.13097.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.03.2023.
The article was accepted for publication 10.03.2023.