

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2026-5-1-61-71>



ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 У БОЛЬНЫХ С ЭУТИРЕОИДНЫМ И ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Ильичёва Е.А.^{1,2}, Родионова Л.В.¹, Самойлова Л.Г.¹, Рой Т.А.¹, Берсенев Г.А.^{2,3}

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

² Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

³ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. N-ацетилтрансфераза 2 – фермент, участвующий в детоксикации ксенобиотиков. Её ген – полиморфный и определяет восприимчивость к неоплазиям, метаболическим изменениям и заболеваниям.

Цель. Изучить особенности полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в образцах крови у больных, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба, и его роль в развитии осложнений заболевания и операции.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты, проживающие на территории Иркутской области, которые прооперированы в объёме тиреоидэктомии по поводу доброкачественных заболеваний щитовидной железы: 12 – с диффузным токсическим зобом, 9 – с многоузловым токсическим зобом, 11 – с многоузловым эутиреоидным зобом. Методом полимеразной цепной реакции изучались однонуклеотидные полиморфизмы в структурной области гена N-ацетилтрансферазы 2 (*C282T (rs1041983)*, *T341C (rs1801280)*, *C481T (rs1799929)*, *G590A (rs1799930)*, *A803G (rs1208)* и *G857A (rs1799931)*).

Результаты. При токсических формах зоба частота выявления неизменной последовательности нуклеотидов в позиции *C282T* снижена до 45 % при диффузном токсическом зобе и до 50 % при многоузловом токсическом зобе ($p < 0,0005$), по сравнению с группой контроля. Частота выявления полиморфизма *T341C* в гомозиготном состоянии при многоузловом токсическом зобе составила 33 % и не выявлялась при диффузном токсическом зобе и в контроле ($p < 0,0005$). Частота развития нейтропении на фоне приёма тиамазола составила 9 % и не зависела от полиморфизма *C282T* ($p > 0,95$). Установлена статистически значимая сопряжённость между частотой выявления дикого и мутантного типа по всем исследованным нуклеотидным цепям гена N-ацетилтрансферазы 2, кроме *G857A*. При диффузном токсическом зобе отмечалась умеренная отрицательная корреляция между *C282T* и *C481T*, *T341C* ($p < 0,0005$). В то же время при многоузловом токсическом зобе выявлена положительная связь между *C282T* и *G590A* ($p < 0,0005$).

Заключение. Исследование демонстрирует особенности полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в образцах крови у больных, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба.

Ключевые слова: ген N-ацетилтрансферазы 2, полиморфизм гена N-ацетилтрансферазы 2, доброкачественные заболевания щитовидной железы, многоузловой зоб, диффузный токсический зоб

Для цитирования: Ильичёва Е.А., Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Рой Т.А., Берсенев Г.А. Полиморфизм гена N-ацетилтрансферазы 2 у больных с эутиреоидным и токсическим зобом в Иркутской области. *Байкальский медицинский журнал*. 2026; 5(1): 61-71. doi: 10.57256/2949-0715-2026-5-1-61-71

N-ACETYLTRANSFERASE 2 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH EUTHYROID AND TOXIC GOITER IN THE IRKUTSK REGION

Elena A. Ilyicheva^{1,2}, Lubov V. Rodionova¹, Liliya G. SamoiloVA¹, Tatiana A. Roy¹,
Gleb A. Bersenev^{2,3}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str. 1, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Yubileyny, 100, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, 664023, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str. 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. N-acetyltransferase 2 is an enzyme involved in the detoxification of xenobiotics. The N-acetyltransferase 2 gene is polymorphic and causes variants of the enzyme structure, determining susceptibility to neoplasia, metabolic changes and diseases.

Aim. To study the features of the N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in blood samples of patients operated on for euthyroid and toxic goiter, and its role in the development of complications of the disease and surgery.

Materials and methods. The study included patients living in the Irkutsk region who, during 2021–2023, underwent thyroidectomy for euthyroid and toxic goiter: 11 patients – with diffuse toxic goiter, 12 – with multinodular toxic goiter and 18 – with multinodular euthyroid goiter. The control group is volunteers without thyroid pathology. Single nucleotide polymorphisms in the structural region of the N-acetyltransferase 2 gene (*C282T* (*rs1041983*), *T341C* (*rs1801280*), *C481T* (*rs1799929*), *G590A* (*rs1799930*), *A803G* (*rs1208*) and *G857A* (*rs1799931*)) were studied by the polymerase chain reaction method.

Results. The frequency of detection of the unchanged nucleotide sequence at position *C282T* is reduced (up to 45 % in diffuse toxic goiter and 50 % in multinodular toxic goiter) ($p < 0.0005$). The frequency of detection of the *T341C* polymorphism in the homozygous state in multinodular toxic goiter was 33 % and was not detected in diffuse toxic goiter and in the control ($p < 0.0005$). The frequency of neutropenia development against the background of thiamazole intake was 9 % and did not depend on the *C282T* polymorphism ($p > 0.95$). In diffuse toxic goiter, a moderate negative correlation was noted between *C282T* and *C481T*, *T341C* ($p < 0.0005$). At the same time, in multinodular toxic goiter, a positive relationship was found between *C282T* and *G590A* ($p < 0.0005$).

Conclusion. The study demonstrates the features of the N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in blood samples of patients operated on for euthyroid and toxic goiter.

Key words: *N-acetyltransferase 2 gene, N-acetyltransferase 2 gene polymorphism, benign thyroid diseases, multinodular goiter, diffuse toxic goiter*

For citation: Ilyicheva E.A., Rodionova L.V., SamoiloVA L.G., Roy T.A., Bersenev G.A. N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in patients with euthyroid and toxic goiter in the Irkutsk region. *Baikal Medical Journal*. 2026; 5(1): 61-71. doi: 10.57256/2949-0715-2026-5-1-61-71

АКТУАЛЬНОСТЬ

Всю жизнь организм человека сталкивается с большим количеством чужеродных соединений, которые называются ксенобиотики (лекарственные препараты, средства бытовой химии и продукты хозяйственной деятельности). В процессе эволюции возникли ферментативные системы биотрансформации (детоксикации) таких веществ, одной из которых является группа ферментов конъюгации. Существенную роль в ней играет N-ацетилтрансфераза (NAT) [1]. Это фермент второй фазы детоксикации, которая осуществляет N-ацетилирование (дезактивацию) ароматических и O-ацетилирование (активацию) гетероциклических аминов, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты [2].

У человека определены два изофермента N-ацетилтрансферазы (NAT1 и NAT2). Основным ферментом ацетилирования ряда лекарственных препаратов, содержащих аминогруппу, является NAT2 [3]. Ген NAT2 – полиморфный, содержит 97 аллелей и поразительное множество нуклеотидных вариаций [4]. Различное сочетание этих вариантов (генотип) влияет на структуру фермента (фенотип) и его способность к ацетилированию [5].

Установлены различные вариации аллелей, гаплотипов и фенотипов NAT2 в разных популяциях и этнических группах, показывая влияние демографических событий, исторических и культурных взаимодействий на генетическую изменчивость [6]. Кроме того, показано – образ жизни человека и фенотип NAT2 связаны с восприимчивостью к неоплазии, резистентностью к инсулину и метаболическим изменениям [7, 8]. Обсуждались вопросы, связанные со скоростью процессов ацетилирования NAT2 при таких заболеваниях, как туберкулез [9], язвенный колит [10], болезнь Альцгеймера [11], различных онкологических заболеваниях, в том числе и раке щитовидной железы [12–20].

До настоящего времени нет данных о роли NAT2 в развитии осложнений доброкачественных заболеваний щитовидной железы, в том числе у пациентов с тиреотоксикозом. Выявление ассоциаций между наиболее часто встречающимися однонуклеотидными полиморфизмами в структурной области гена NAT2 (C282T, T341C, C482T, A803G, G857A, G590A) и особенностями течения доброкачественных заболеваний щитовидной железы позволит дополнить современные представления о патогенезе диффузного и многоузлового зоба.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности полиморфизма гена у пациентов, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба, и его роль в развитии осложнений заболевания и операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено с 2021 по 2023 г. на базе отделения торакальной хирургии Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ). Исследование полиморфизма гена NAT2 проведено с 2021 по 2023 г. на базе лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование с ретроспективным сбором данных включены пациенты европеоидной расы, проживающие на территории Иркутской области, которые в течение 2021–2023 гг. прооперированы в объеме тиреоидэктомии по поводу многоузлового эутиреоидного зоба с развитием компрессионного синдрома шеи, многоузлового токсического зоба с декомпенсированной функциональной автономией железы и диффузного токсического зоба в случаях непереносимости тиреостатической терапии, рецидиве тиреотоксикоза при отказе от лечения радиоактивным йодом.

Критерии включения: рецидив тиреотоксикоза, непереносимость тиреостатической терапии, наличие декомпенсированной функциональной автономии щитовидной железы, сдавление органов шеи увеличенной щитовидной железой.

Критерии исключения: отказ пациента от исследования; возраст младше 18 лет и старше 80 лет; односторонняя операция на щитовидной железе; наличие смежной патологии околощитовидных желез, требующих хирургической коррекции; злокачественные новообразования щитовидной железы.

В соответствии с критериями в исследование включён 31 пациент с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы (28 женщин и трое мужчин). Медиана возраста составила 60 (49–64) лет.

В ходе исследования больные ранжированы на три группы в зависимости от установленного диагноза: 1-я группа ($n = 11$) – диффузный токсический зоб (ДТЗ), 2-я группа ($n = 12$) – многоузловой токсический зоб (МУТЗ), и 3-я группа ($n = 18$) – многоузловой зоб без тиреотоксикоза (МУЗ).

Осложнение заболевания в виде тиреотоксического сердца (фибрилляция предсердий) выявлено у девяти пациентов; сдавление органов шеи (трахеи и пищевода) – у 22. Эндокринная офтальмопатия (по шкале CAS (clinical activity score) < 3) установлена у девяти пациентов. Непереносимость тиреостатической терапии, проявляющаяся в развитии нейтропении (снижение уровня нейтрофилов ниже 1500 в 1 мкл периферической крови), отмечена у двух больных.

Группу контроля составили добровольцы европеоидной расы (четыре женщины и один мужчина), проживающие на территории Иркутской области без патологии щитовидной железы в возрасте 48 (37–61) лет.

Всем больным выполнено стандартное для тиреодной патологии клинико-лабораторное и инструментальное обследование (общий и биохимический анализ крови, мочи, основные показатели гемостаза, ультразвуковое исследование щитовидной железы, рентгенологическое обследование для выявления сдавления органов шеи, оценка гормональной активности по уровню кальцитонина крови, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и свободного тироксина, антител к рецепторам ТТГ и скинтиграфии щитовидной железы с технецием-пертехнетатом при тиреотоксикозе). Изучали анамнестические данные и результаты объективного осмотра. Хирургические вмешательства выполнялись хирургами отделения торакальной хирургии ИОКБ с соблюдением принципа визуального контроля сохранности возвратных гортанных нервов и околотитовидных желёз, дренирования зоны операции. Оценивали течение послеоперационного периода до выписки пациента из стационара с обязательным проведением исследования подвижности голосовых складок (ларингоскопия) и уровня кальция крови. Все полученные данные вносили в статистические таблицы.

Для исследования полиморфизмов гена *NAT2* использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Кровь забирали из локтевой вены. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов крови набором реагентов «Номотек – Экстракт ДНК – 2» (ООО «Номотек», Ref R1003, Россия). Метод основан на лизисе клеток с последующей очисткой ДНК на микроцентрифужных колонках.

Вначале производилось разрушение клеток, инактивация клеточных нуклеаз и депротеинизация. В дальнейшем в присутствии хаотропных веществ ДНК сорбировали на мембране микроцентрифужной колонки с последующей отмывкой для удаления ингибирующих ПЦР примесей, после чего производили элюирование ДНК с мембраны. Для контроля контаминации во время каждого выделения ДНК использовали отрицательный контроль выделения. Полученный препарат геномной ДНК использовали для выявления полиморфизмов гена *NAT2* с помощью набора реагентов «ГенТест-М *NAT2*» (ООО «Номотек», кат. R2006, Россия). Последний содержит все необходимые праймеры и реакционные смеси для проведения специфической ПЦР, что позволяет определить шесть аллелей полиморфизма *NAT2*: *C282T (rs1041983)*, *T341C (rs1801280)*, *C481T (rs1799929)*, *G590A (rs1799930)*, *A803G (rs1208)* и *G857A (rs1799931)*. В каждой постановке использовали отрицательные контроли выделения, а также для контроля прохождения ПЦР и верного определения генотипов ставили положительные контрольные образцы («дикая» гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота), содержащие смесь синтетических матриц ДНК, содержащих последовательности генотипов искомым полиморфизмов.

ПЦР включала в себя две стадии. На первой стадии анализа ДНК производили амплификацию целевого фрагмента ДНК с участием специфических праймеров, причём амплификация проходила вне зависимости от аллельного варианта. На второй стадии анализа ДНК происходило определение генотипа путём температурного плавления дуплекса: детектирующий зонд – ампликон. Поскольку температура плавления дуплекса, образованного зондом и «аллелем 1» отличалась от температуры плавления дуплекса, образованного зондом и «аллелем 2», то ДНК, содержащая оба аллеля, имела две температуры плавления, что визуализировалось и регистрировалось при анализе.

В соответствии с декларацией производителя, в нашем эксперименте в исследуемых образцах не было выявлено предельных концентраций веществ, которые могли бы повлиять на результат исследования. Препараты ДНК хранили при температуре от -28 до -10 °C с соблюдением мер, предотвращающих контаминацию образцов чужеродной ДНК до момента постановки ПЦР. Полученные при выделении ДНК отрицательные контрольные образцы, прошедшие все стадии процедуры, включали вместе с исследуемыми образцами, выделенными одновременно с ними. Каждую реакцию с контрольными и исследуемыми образцами выполняли двукратно.

Параметр «Пороговый уровень» (Threshold) для программируемого амплификатора CFX96 (Bio Rad, США), используемого для измерений, вводили в значении 50. При необходимости изменяли значения Baseline так, чтобы часть графика флуоресценции до начала экспоненциального роста сигнала становилась параллельной оси абсцисс и близка к нулю по оси ординат. Анализ валидировали, если выполнялось условие $Cq \leq 30$, то есть в исследуемом образце концентрация ДНК была однозначно больше предела обнаружения (1 нг/мкл) и форма пиков и их температуры плавления соответствовали заявленным параметрам в рекомендациях производителя набора реагентов.

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия № AXAR402G263414FA-V). Выполнялся описательный и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями, категориальные – в виде числа наблюдений и частоты в процентах. Определение статистической значимости различий для категориальных данных (*p*) проведено по критериям Пирсона (χ^2), точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выявленных статистически значимых параметров проведён на основе ранговых корреляций Спирмена. Анализ на соответствие частот равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью калькулятора <https://www.sebc.me/bioblog/labs/hwe-calculator>

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования выявлены все шесть исследуемых аллелей полиморфизмов гена *NAT2* с различной частотой встречаемости. Распределение наблюдаемых частот генотипов в контрольной группе соответствует равновесию Харди – Вайнберга. Наименьшей частотой отличалась аллель *G857A NAT2*, встречалась только в гетерозиготном состоянии и не обнаружена в виде мутантной гомозиготы как в контроле, так и в обследуемых группах пациентов (табл. 1). Можно предполагать, что присутствие этой аллели не характерно для рассматриваемой когорты обследуемых.

На следующем этапе исследования произведён последовательный сравнительный анализ частот (по критерию χ^2) выявления однонуклеотидных замен в структурной области гена *NAT2* (в одном или двух аллелях).

Согласно таблице 1, в контрольной группе не выявлялось полиморфизмов *C282T* и *G857A* гена *NAT2*. Частота выявления отсутствия нуклеотидных замен в *C282T* нуклеотидной цепи гена *NAT2* различалась в группах от 45 до 62 % (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, при токсических формах зоба частота выявления неизменных последовательностей (гомозиготы по «диному» типу)

ТАБЛИЦА 1
ЧИСЛО ОБРАЗЦОВ С ВЫЯВЛЕННЫМИ
ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА
NAT2

TABLE 1
NUMBER OF SAMPLES WITH DETECTED SINGLE
NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE *NAT2* GENE

Однонуклеотидный полиморфизм	Идентификатор rs	Группа	<i>p</i>	χ^2	1	2	3
C282T	<i>rs1041983</i>	ДТЗ	0,47	0,50	5*	4	2
		МУТЗ	0,97	0,08	6*	5	1
		МУЗ	0,34	0,88	5	2	1
		Контроль	–	–	5	0	0
T341 C	<i>rs1801280</i>	ДТЗ	0,12	2,39	4	7	0
		МУТЗ	0,24	1,33	4	4	4*
		МУЗ	0,44	0,58	2	5	1
		Контроль	0,13	2,22	1	4	0
C481T	<i>rs1799929</i>	ДТЗ	0,55	0,35	4	6	1
		МУТЗ	0,70	0,14	2	5	5
		МУЗ	0,74	0,58	2	5	1
		Контроль	0,65	0,20	1	3	1
G590 A	<i>rs1799930</i>	ДТЗ	0,21	1,54	5	6	0
		МУТЗ	0,66	0,18	5	6	1
		МУЗ	0,51	0,42	5	3	0
		Контроль	0,8	0,06	4	1	0
A803G	<i>rs1208</i>	ДТЗ	0,74	0,11	3	6	2
		МУТЗ	0,24	1,33	4	4	4
		МУЗ	1,0	0,00	2	4	2
		Контроль	0,70	0,13	1	2	2
G857A	<i>rs1799931</i>	ДТЗ	0,87	0,02	10	1	0
		МУТЗ	–	–	12	0	0
		МУЗ	–	–	8	0	0
		Контроль	–	–	5	0	0

Примечание: 1 – «дикий» тип (нет замен нуклеотидов в данном локусе); 2 – гетерозигота; 3 – аналогичная замена в обеих гомологичных хромосомах (полный мутант), *p* – уровень значимости различий равновесия Харди – Вайнберга, χ^2 – значение хи-квадрат равновесия Харди – Вайнберга.

ТАБЛИЦА 2

РАЗЛИЧИЕ ЧАСТОТ В ВЫЯВЛЕНИИ «ДИКОГО» ТИПА *C282T NAT2* В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

«Дикий» тип <i>C282T NAT2</i>					
МУТАЦИИ (ГЕТЕРО +ГОМО)	%	ДТЗ	МУТЗ	МУЗ	КОНТРОЛЬ
		5	6	5	5
ДТЗ	6	45	0,82	0,46	0,03
МУТЗ	6	0,82	50	0,58	0,049
МУЗ	3	0,46	0,58	62	0,11
КОНТРОЛЬ	0	0,03	0,049	0,11	100

TABLE 2

DIFFERENCES IN THE FREQUENCIES OF DETECTION OF THE WILD TYPE *C282T NAT2* DEPENDING ON THYROID PATHOLOGY

ТАБЛИЦА 3

РАЗЛИЧИЕ ЧАСТОТ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА *T341C* ГЕНА *NAT2* В ГОМОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Замена в обоих цепях					
Исходный нуклеотид + замена одного нуклеотида	%	ДТЗ	МУТЗ	МУЗ	КОНТРОЛЬ
		0	4	1	0
ДТЗ	11	0	0,03	0,22	–
МУТЗ	8	0,03	33	0,29	0,13
МУЗ	7	0,22	0,29	12	0,41
КОНТРОЛЬ	5		0,13	0,41	0

TABLE 3

DIFFERENCES IN THE FREQUENCIES OF DETECTION OF THE *T341C* POLYMORPHISM OF THE *NAT2* GENE IN THE HOMOZYGOUS STATE DEPENDING ON THE PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND

в *C282T* снижена до 45–50 %, различия статистически значимы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

При сравнении частот выявления изменения последовательностей нуклеотидов (в обеих гомологичных хромосомах) (гомозигота-мутант) получено статистически значимое преобладание нуклеотидной замены в группе МУТЗ по полиморфизму *T341C NAT2* (табл. 3).

Частота выявления полиморфизма *T341C* гена *NAT2* в гомозиготном состоянии при многоузловом токсическом зобе составила 33 % и не выявлялась при диффузном токсическом зобе и в контроле. Различия частот статистически значимы ($p < 0,05$).

При исследовании зависимости частоты развития нейтропении и полиморфного состояния гена *NAT2* установлено отсутствие влияния однонуклеотидной замены *C282T NAT2* на уменьшение числа нейтрофилов в периферической крови. При отсутствии замены *C282T* в гене *NAT2*, нейтропения развивалась у 1 из 11 (9 %) пациентов, а при выявлении мутаций – у 1 из 12 (8 %) (критерий χ^2 ; $p = 0,95$).

Частота развития тиреотоксического сердца в зависимости от выявленных полиморфизмов *NAT2* составила 0–25 %, т. е. различия статистически не зна-

чимы ($p > 0,5$). Анализ сопряженности полиморфизмов *NAT2* представлен в таблице 4.

При анализе согласованности мутаций в полиморфизмах гена *NAT2* установлена статистически значимая зависимость между частотой выявления дикого и мутантного типа по всем полиморфизмам, кроме *G857A*. При ДТЗ отмечалась умеренная отрицательная корреляция между *C282T*, *C481T*, *T341C* и *G590A*. При МУТЗ связь между *C282T*, *G590A*, *A803G*, *C481T* была положительной

Таким образом, полиморфизм *C282T* гена *NAT2* может быть связан с рецидивным течением тиреотоксикоза при диффузном и многоузловом зобе, но не ассоциирован с нейтропенией, развившейся вследствие тиреостатической терапии. Для развития функциональной автономии при многоузловом зобе характерно увеличение частоты выявления полиморфизма *T341C NAT2* в гомозиготном состоянии (с заменой в обоих аллелях).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование впервые оценивает полиморфизм гена *NAT2* в образках крови у пациентов Иркутской

ТАБЛИЦА 4
СОПРЯЖЁННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ NAT2

TABLE 4
CONJUGACY OF NAT2 POLYMORPHISMS

Аллели NAT2	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>		<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>		<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>		<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
T341C C481T	36	0,87	0	ДТЗ	-	-	-	МУТЗ	13	0,69	0,0087	МУЗ	-	-	-
T341C A803G	36	0,8	0		-	-	-		-	-	-		-		
C282T G590A	36	0,78	0		-	-	-		13	0,86	0,0002		-	-	-
C481T A803G	36	0,64	0		-	-	-		13	0,69	0,0087		-	-	-
T341C G590A	36	-0,34	0,0432		11	-0,69	0,0188		-	-	-		-	-	-
C481T G59A	36	-0,35	0,0345		11	-0,69	0,0188		-	-	-		-	-	-
C282T T341C	36	-0,42	0,0112		11	-0,69	0,0188		-	-	-		-	-	-
C282T C481T	36	-0,42	0,0102		11	-0,69	0,0188		-	-	-		-	-	-

Примечание: «-» – показатель статистически незначим; *R* – корреляция Спирмена; *n* – число наблюдений; *p* – уровень значимости коэффициента корреляции.

области с эутиреоидным и токсическим зобом, а также показывает его зависимость от клинического варианта и осложнений заболевания.

В таблице 5 представлена характеристика изученных у наших пациентов однонуклеотидных полиморфизмов гена *NAT2* и их распространённость в мире [21].

Выбранные нами для исследования нуклеотидные последовательности (*rs1041983*, *rs1801280*, *rs1799929*, *rs1799930*, *rs1208* и *rs1799931*) являются наиболее изученными и представлены по всему миру. Большинство из них формируют медленный фенотип ацетилирования, который характерен для жителей Европы, Ближнего Востока и Африки, в то время как дикие типы *rs1799929* и *rs1208* – быстрый, встречающиеся у жителей Азии и Америки [6]. Для жителей России, как и для европейской популяции, характерно преобладание медленного фенотипа ацетилирования [22].

В ходе работы установлено, что присутствие полиморфизма *G857A NAT2* в виде мутантной гомози-

готы не характерно для рассматриваемой когорты жителей региона.

При токсических формах зоба частота выявления неизменной последовательности нуклеотидов в гомозиготном состоянии в позиции *C282T* гена *NAT2* снижена (до 45 % при ДТЗ и до 50 % при МУТЗ), в сравнении с группой контроля ($p < 0,0005$).

Частота выявления полиморфизма *T341C NAT2* в гомозиготном состоянии (оба аллеля на гомологичных хромосомах содержали мутацию) при многоузловом токсическом зобе составила 33 % и не выявлялась при диффузном токсическом зобе и в контроле ($p < 0,0005$).

Частота развития нейтропении на фоне приёма тиамазола составила 9 % и не зависела от полиморфизма *C282T* гена *NAT2* ($p > 0,95$).

Установлена статистически значимая сопряжённость между частотой выявления дикого и мутантного типа по всем исследованным нуклеотидным цепям гена *NAT2*, кроме *G857A*.

ТАБЛИЦА 5
ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧЕННЫХ
ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА
NAT2 И ИХ РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ В МИРЕ

TABLE 5
CHARACTERISTICS OF THE STUDIED SINGLE
NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF NAT2 GENE
AND THEIR PREVALENCE IN THE WORLD

Однонуклеотидный полиморфизм (идентификатор rs)	Аллель гена NAT2	Фенотип, тип ацетилирования	Встречаемость в мире
C282T (rs1041983)	NAT2*5G, *5J-K NAT2*6A, 6C-D, 6G-L NAT2*7B NAT2*12B, *12E NAT2*13A-B NAT2*14B, *14D, *14G, *14H	Медленный ацетилятор	Дикий и мутант – весь мир
T341C (rs1801280)	NAT2*5A-M NAT2*14C, *14F	Медленный ацетилятор	Дикий – азиаты Мутант – европейцы
C481T (rs1799929)	NAT2*5A-B, *5F-I, *5L-M NAT2*6E NAT2*14C, *14I	Медленный ацетилятор	Мутант – европейцы
G590A (rs1799930)	NAT2*11A-B NAT2*12C	Быстрый ацетилятор	Дикий – азиаты
A803G (rs1208)	NAT2*5E, *5J NAT2*6A-L NAT2*14D	Медленный ацетилятор	Дикий – латиноамериканцы Мутант – весь мир
	NAT2*5B-C, *5F-I, *5L-M NAT2*6C, *6F NAT2*14C-I	Медленный ацетилятор	Мутант – европейцы
	NAT2*12A-H	Быстрый ацетилятор	Дикий – азиаты
G857A (rs1799931)	NAT2*6J NAT2*7A-B	Медленный ацетилятор	Дикий – весь мир Мутант – азиаты, латиноамериканцы, шведы и эмиратцы

При диффузном токсическом зобе отмечалась умеренная отрицательная корреляция между C282T и C481T, T341C ($p < 0,0005$). В то же время при многоузловом токсическом зобе выявлена положительная связь между C282T и G590A ($p < 0,0005$).

При проведении генетических исследований наиболее значимым проектом, на который ссылаются большинство молекулярных биологов при сопоставлении своих результатов с уже имеющейся информацией, является работа, в результате которой была предложена Интегративная карта экспрессии генов и Атлас белков человека, где также приводятся и данные об экспрессии мРНК и белков примерно 80 % известных белок-кодирующих генов человека [23]. В этом основополагающем масштабном проекте проведена работа по классификации тканеспецифичной экспрессии генов основных органов и тканей человека с использованием методов транскриптомики (секвенирование РНК) и протеомики. Транскриптом 27 различных органов и тканей человека был проанализирован с помощью секвенирования нового поколения на основе образцов, взятых у 95 человек. В этом проекте было проанализировано также 4 образца ткани

щитовидной железы. Активность гена *NATI* находилась на низком уровне, а ген *NAT2* не был исследован.

Учитывая полное отсутствие работ по оценке полиморфизма гена *NAT2* у пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы, провести сравнение с другими опубликованными данными проблематично. Однако существуют работы, в которых изучалась ассоциация полиморфизма гена *NAT2* с развитием рака щитовидной железы.

Так, А.С. Guilhen et al. показали, что присутствие у пациента нуклеотидной последовательности *A803G* (rs1208) и отсутствие *C282T* (rs1041983) и *G191A* (rs1801279) повышало риск развития папиллярного рака щитовидной железы в 1,8, 6,6 и 4,6 раза соответственно [24]. R.B. Barbieri et al. в нескольких исследованиях показывают, что присутствие нуклеотидных полиморфизмов гена *NAT2*, ассоциированных с медленным фенотипом ацетилирования, повышают риск развития медуллярного рака щитовидной железы [25, 26].

Исследование имело ряд ограничений: небольшой размер выборки пациентов и лиц контрольной группы; все исследуемые были жители одного региона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При токсических формах зоба наблюдалось снижение частоты выявления однонуклеотидной последовательности *C282T* гена *NAT2* в гомозиготном состоянии (до 45 % – при диффузном токсическом, до 50 % – при многоузловом токсическом) и отсутствие *T341C NAT2* в гомозиготном состоянии (при диффузном токсическом). Полиморфизм однонуклеотидной последовательности *G857A NAT2* в виде мутантной гомозиготы не характерен для жителей региона с рассматриваемой доброкачественной патологией щитовидной железы. Тем не менее, наши результаты нуждаются в дальнейшей проверке в будущих исследованиях с большим размером выборки и более разнообразными этническими группами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hein D.W., Millner L.M. Arylamine N-acetyltransferase acetylation polymorphisms: Paradigm for pharmacogenomic-guided therapy – a focused review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021; 17(1): 9-21. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1840551>
2. Тийс Р.П., Осипова Л.П., Галиева Э.Р., Личман Д.В., Воронина Е.Н., Мелихова А.В. и др. Полиморфизм вариантов гена N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*) и анализ генной сети. *Биомедицинская химия.* 2021; 67(3): 213-221. [Tiis R.P., Osipova L.P., Galieva E.R., Lichman D.V., Voronina E.N., Melikhova A.V., et al. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene variants and gene network analysis. *Biomedical Chemistry.* 2021; 67(3): 213-221. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18097/PBMC20216703213>
3. Salazar-González R.A., Doll M.A., Hein D.W. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism modifies genotoxic and oxidative damage from new psychoactive substances. *Arch Toxicol.* 2023; 97(1): 189-199. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03383-2>
4. McDonagh E.M., Boukouvala S., Aklillu E., et al. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24(8): 409-425. <https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000062>
5. Habil M.R., Salazar-González R.A., Doll M.A., Hein D.W. N-acetyltransferase 2 acetylator genotype-dependent N-acetylation and toxicity of the arylamine carcinogen β -naphthylamine in cryopreserved human hepatocytes. *Arch Toxicol.* 2022; 96(12): 3257-3263. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03381-4>
6. Gutiérrez-Virgen J.E., Piña-Pozas M., Hernández-Tobías E.A., Taja-Chayeb L., López-González M.L., Meraz-Ríos M.A., et al. NAT2 global landscape: Genetic diversity and acetylation statuses from a systematic review. *PLoS One.* 2023; 18(4): e0283726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283726>
7. Hong K.U., Hein D.W. N-acetyltransferase 2 haplotype modifies risks for both dyslipidemia and urinary bladder cancer. *Pharmacogenet Genomics.* 2023; 33(6): 136-137. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000500>
8. Huang B.Z., Wang S., Bogumil D., Wilkens L.R., Wu L., Blot W.J., et al. Red meat consumption, cooking mutagens, NAT1/2 genotypes and pancreatic cancer risk in two ethnically diverse prospective cohorts. *Int J Cancer.* 2021; 10.1002/ijc.33598. <https://doi.org/10.1002/ijc.33598>
9. Mohamed Noor N.F., Salleh M.Z., Mohd Zim M.A., Bakar Z.A., Fakhruzzaman Noorizhab M.N., Zakaria N.I., et al. NAT2 polymorphism and clinical factors that increase antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenomics.* 2022; 23(9): 531-541. <https://doi.org/10.2217/pgs-2022-0022>
10. Vich Vila A., Hu S., Andreu-Sánchez S., Collij V., Jansen B.H., Augustijn H.E., et al. Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2023; 72(8): 1472-1485. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328048>
11. Zou C., Mifflin L., Hu Z., Zhang T., Shan B., Wang H., et al. Reduction of mNAT1/hNAT2 contributes to cerebral endothelial necroptosis and A β accumulation in Alzheimer's disease. *Cell Reports.* 2020; 33(10): 108447. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108447>
12. Zhu K., Xu A., Xia W., Li P., Zhang B., Jiang H., et al. Association between NAT2 polymorphism and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 567762. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.567762>
13. 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. https://doi.org/10.26355/eurrev_202105_25827
14. Elsalem L., Al Shatnawi A., Alfaqih M., Alshoh A., Al Demour S., Al-Daghmin A., et al. Discovery of a novel genetic variant in the N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene that is associated with bladder cancer risk. *Acta Biochim Pol.* 2023; 70(3): 575-582. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6590
15. Chen J., Shao F., Zhang S., Qian Y., Chen M. A pan-cancer analysis of the oncogenic role of N-acetyltransferase 8 like in human cancer. *Discov Oncol.* 2024; 15(1): 792. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01605-w>
16. Sirivarasai J., Chanprasertyothin S., Kongtip P., Woskie S. Genetic polymorphisms of pesticide-metabolizing enzymes and transporters in agricultural workers and thyroid hormone levels. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021; 14: 3435-3451. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S314510>
17. Gogolewska M., Kabziński J., Majsterek I. Association of the cytochrome P450 and arylamine N-acetyltransferase gene polymorphisms with the incidence of head and neck cancer in Polish population. *Int J Occup Med Environ Health.* 2023; 36(6): 812-824. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.02070>
18. Wise J.T.F., Salazar-González R.A., Habil M.R., Doll M.A., Hein D.W. Expression of arylamine N-acetyltransferase 2 activity in immortalized human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022; 442: 115993. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115993>
19. Hong K.U., Salazar-González R.A., Walls K.M., Hein D.W. Transcriptional regulation of human arylamine N-acetyltransferase 2 gene by glucose and insulin in liver

cancer cell lines. *Toxicol Sci.* 2022; 190(2): 158-172. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac103>

20. Carlisle S.M., Trainor P.J., Doll M.A., Hein D.W. Human arylamine N-acetyltransferase 1 (*NAT1*) knockout in MDA-MB-231 breast cancer cell lines leads to transcription of *NAT2*. *Front Pharmacol.* 2022; 12: 803254. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.803254>

21. Walraven J.M., Zang Y., Trent J.O., Hein D.W. Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(6): 471-486. <https://doi.org/10.2174/138920008784892065>

22. 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. [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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.5.4>

23. Fagerberg L., Hallström B.M., 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. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>

24. Guilhen A.C., Bufalo N.E., Morari E.C., Leite J.L., Assumpcao L.V., Tincani A.J., et al. Role of the N-acetyltransferase 2 detoxification system in thyroid cancer susceptibility. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(1): 406-412. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1835>

25. Barbieri R.B., Bufalo N.E., Secolin R., Silva A.C., Assumpção L.V., Maciel R.M., et al. Evidence that polymorphisms in detoxification genes modulate the susceptibility for sporadic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(2): 241-245. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0843>

26. Barbieri R.B., Bufalo N.E., Cunha L.L., Assumpção L.V., Maciel R.M., Cerutti J.M., et al. Genes of detoxification are important modulators of hereditary medullary thyroid carcinoma risk. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(2): 288-293. <https://doi.org/10.1111/cen.12136>

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществляется в соответствии с планом научно-исследовательской работы Иркутского научного центра хирургии и травматологии «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний», сроки выполнения 2022–2026 гг.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждении текста статьи.

Информация об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; врач-хирург хирургического торакального отделения, Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Родионова Любовь Викторовна – к.б.н., заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Рой Татьяна Аркадьевна – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-774X>

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The research and publication of the article is carried out in accordance with the research plan of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology "Personalized approach to the prevention and correction of multiple organ dysfunction in the treatment of surgical diseases", the completion dates are 2022–2026.

Authors' contribution

All authors participated equally in the preparation of the publication: development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the article text, checking and approving the article text.

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation; Surgeon of the Surgical Thoracic Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Lubov V. Rodionova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Liliya G. Samoilova – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Tatiana A. Roy – Junior Research Officer at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-774X>

Берсенов Глеб Александрович – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; врач-хирург отделения портальной гипертензии, Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Для переписки

Берсенов Глеб Александрович, gbersenev17@gmail.com

Получена 12.12.2025
Принята 19.01.2026
Опубликована 10.03.2026

Gleb A. Bersenev – Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation; Surgeon, Department of Portal Hypertension, Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Corresponding author

Gleb A. Bersenev, gbersenev17@gmail.com

Received 12.12.2025
Accepted 19.01.2026
Published 10.03.2026