

28, № 5. С. 250-297. doi 10.15829/1560-4071-2023-547

Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023 / M.V. Yezhov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2023. V. 28(5). P. 250-297. doi 10.15829/1560-4071-2023-547

4. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактической нутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 6, № 18. С. 88-98. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-88-98.

Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V. Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets for personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice // Cardiovascular therapy and prevention. 2019. V. 6(18). P. 88-98. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-88-98.

5. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.В. Аверков [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2020. № 11. С. 251-310. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.

Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020 / O.V. Averkov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2020. V. 11. P. 251-310. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.

6. Отто К.М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство / К.М. Отто; пер. с англ.; под ред. М.М. Галагудзы, Т.М. Домницкой, М.М. Зеленикиной, Т.Ю. Кулагин, В.С. Никифорова, В.А. Сандрикова. М.: Логосфера, 2019. 1352 с. ISBN 978-5-98657-064-8.

Otto K.M. Clinical echocardiography: a practical guide / K.M. Otto; lane from English; edited by M.M. Galagudzi, T.M. Domnitskaya, M.M. Zelenikina, T.Yu. Kulagina, V.S. Nikiforov, V.A. Sandrikov. M.: Logosphere, 2019. 1352 p. ISBN 978-5-98657-064-8.

7. Факторы риска развития острого повреждения почек при инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих подагрой / А. В. Гордиенко [и др.] //

Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24, № 9. С. 29-36. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-9-29-36.

Risk factors for the development of acute kidney injury during myocardial infarction in young and middle-aged men suffering from gout / A. V. Gordienko [et al.] // Medical and pharmaceutical journal Pulse. 2022. V. 24(9). P. 29-36. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-9-29-36.

8. 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular I / M. Galderisi [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017. V. 18(12). P. 1301-1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244.

9. Apolipoprotein E4 Is Associated with Right Ventricular Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy-An Animal and In-Human Comparative Study / R. Diaconu [et al.] // Int J Mol Sci. 2021. V. 22(18). 9688. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/9688> (дата обращения: 07.06.2023). Текст: электронный. doi: 10.3390/ijms22189688.

10. Boratkó A., Csontos C. TIMAP, the versatile protein phosphatase 1 regulator in endothelial cells //UBMB Life. 2017. V. 69(12). P. 918-928. doi: 10.1002/iub.1695.

11. Gorelova A., Berman M., Al Ghoulh I. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Pulmonary Arterial Hypertension // Antioxid Redox Signal. 2021. Ryter S.W., Bhatia D., Choi M.E. Autophagy: A Lysosome-Dependent Process with Implications in Cellular Redox Homeostasis and Human Disease. Antioxid Redox Signal. 2019 Jan 1;30(1):138-159. doi: 10.1089/ars.2018.7518. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29463101; PMCID: PMC6251060. 34(12). P. 891-914. doi: 10.1089/ars.2020.8169.

12. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association / S.S. Virani [et al.] // Circulation. 2021. V. 143(8). P. 254-743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.

13. Heart and lung crosstalk in pulmonary arterial hypertension following myocardial infarction

(Review) / W. Ye [et al.] // Int J Mol Med. 2020. V. 46(3). P. 913-924. doi: 10.3892/ijmm.2020.4650.

14. Johnson J.L. Elucidating the contributory role of microRNA to cardiovascular diseases (a review) // Vascul. Pharmacol. 2019. V. 114. P. 31-48. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.010.

15. Kitabatake A., Iuone M., Asao M. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation. 1983. V. 68(2). P. 302-309.

16. LDLR dysfunction induces LDL accumulation and promotes pulmonary fibrosis / X. Shi [et al.] // Clin Transl Med. 2022. V. 12(1). e711. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792399/> (дата обращения: 07.06.2023). Текст: электронный. doi: 10.1002/ctm2.711.

17. Left atrial volume index and pulmonary arterial pressure predicted MACE among patients with STEMI during 8-year follow-up: experience from a tertiary center / M. Çetin [et al.] // Herz. 2021. V. 46(4). P. 367-374. doi: 10.1007/s00059-020-04966-4.

18. Mechanistic Phase II Clinical Trial of Metformin in Pulmonary Arterial Hypertension / E.L. Brittain [et al.] // J Am Heart Assoc. 2020. V. 9(22). P. e018349. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763730/> (дата обращения: 03.07.2023). Текст: электронный. doi: 10.1161/JAHA.120.018349.

19. Role of oxidized lipids in pulmonary arterial hypertension / S. Sharma [et al.] // Pulm Circ. 2016. V. 6(3). P. 261-273. doi: 10.1086/687293.

20. Ryter S.W., Bhatia D., Choi M.E. Autophagy: A Lysosome-Dependent Process with Implications in Cellular Redox Homeostasis and Human Disease // Antioxid Redox Signal. 2019. V. 30(1). P. 138-159. doi: 10.1089/ars.2018.7518.

21. Vuorio A., Lassila R., Kovanen P.T. Hypercholesterolemia and COVID-19: Statins for Lowering the Risk of Venous Thromboembolism // Frontiers in cardiovascular medicine. 2021. V. 8. 711923. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.711923/full>. (дата обращения: 08.06.2023). Текст: электронный. doi: 10.3389/fcvm.2021.711923.

22. Xu J., Chen G., Yang Y. Exosomes: A Rising Star in Falling Hearts // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 494. doi: 10.3389/fphys.2017.00494.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.03

УДК: 575.167[616.36-04+616.36-003.826]

НИИ биомедицинских технологий Иркутского гос. медицин. ун-та: **ПЕРЕТОЛЧИНА Надежда Павловна** – м.н.с., nadine1lenz@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>, **СТЕПАНЕНКО Лилия Александровна** – к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>, **КИСЕЛЁВ Дмитрий Олегович** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-4902-6837>;

Иркутский ГМУ: **ДАВЫДОВА Анна Владиленовна** – к.м.н., зав. кафедрой, <https://orcid.org/0000-0003-0216-6402>, **КРАВЧЕНКО Софья Дмитриевна** – ассистент кафедры, <https://orcid.org/0000-0002-7697-8609>, **МАЛОВ Игорь Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>;

ОГАРКОВ Олег Борисович – д.м.н., проф., зав. отделом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>.

Н.П. Перетолчина, Л.А. Степаненко, Д.О. Киселёв, А.В. Давыдова, С.Д. Кравченко, И.В. Малов, О.Б. Огарков

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs1495741 ГЕНА NAT2 И РИСКА РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

С целью обнаружения ассоциации типа ацетилирования с развитием воспалительных заболеваний печени под воздействием внешних факторов было проведено сравнение генотипов полиморфизма rs1495741 в группе пациентов с криптогенным циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени и в группе контроля. Значимые различия выявили в группе пациентов, употребляющих жареную и копченую пищу. При этом в более старшем возрасте риски развития воспалительных заболеваний печени возрастают. Полиморфизм rs1495741 гена NAT2 и ассоциированный с ним тип ацетилирования не влияет на развитие заболеваний печени в условиях воздействия внешних факторов.

Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза 2, полиморфизм, криптогенный цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени.

In order to detect an association of the type of acetylation with the development of inflammatory liver diseases under the influence of external factors, rs1495741 polymorphism genotypes were compared in the group of patients with cryptogenic cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease and in the control group. Significant differences were found in the group of patients eating fried and smoked food. At the same time, the risks of developing inflammatory liver diseases increase at an older age. The rs1495741 polymorphism of the NAT2 gene and the associated type of acetylation do not affect the development of liver disease under the exposure to the external factors.

Keywords: N-acetyltransferase 2, polymorphism, cryptogenic liver cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease.

Введение. Одной из причин высокой смертности населения Российской Федерации является цирроз печени, вызванный преимущественно вирусами парентеральных гепатитов и злоупотреблением алкоголя. Ранее приблизительно в 10% случаев не удавалось выявить этиологическую причину заболевания, что приводило к постановке диагноза криптогенный цирроз печени (КЦП). Развитие молекулярно-генетической диагностики в сочетании с лабораторными и инструментальными методами привело к уменьшению доли КЦП в структуре циррозов [4]. Кроме того, исследования показали, что большинство людей с КЦП, скорее всего, имеют исход активно протекающего фиброза при неалкогольном стеатогепатите – тяжелой форме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [18].

В настоящее время население сталкивается с множеством чужеродных химических веществ (ксенобиотиков) – фармацевтические препараты, вещества бытовой химии и продукты хозяйственной деятельности человека, в том числе добавки в продуктах питания. В обезвреживании и биотрансформации ксенобиотиков основная роль принадлежит печени. Одним из ферментов второй фазы детоксикации является N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), участвующий в ацетилировании ариламинов и гидразинов [9]. Ген фермента локализован на 8-й хромосоме (8p22) и имеет несколько одонуклеотидных полиморфизмов (SNP), комбинация которых привела к существованию в популяции двух гаплотипов медленного и быстрого ацетилирования [8]. Для идентификации генотипа NAT2 можно использовать несколько методов, основанных на определении SNP методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования гена. Одним из простых и чувствительных методов является генотипирование tagSNP (rs1495741), позволяющее соотнести генотип и тип ацетилирования с помощью ПЦР в реальном времени [2, 5].

В научной литературе описана роль аллелей медленного ацетилирования в развитии лекарственного гепатита при применении противотуберкулез-

ных препаратов. Аллели быстрого ацетилирования ассоциированы с высоким риском трансформации гепатита в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) при наличии провоцирующих факторов внешней среды у больных хроническими вирусными и алкогольными гепатитами [10, 12, 13]. Учитывая, что экспрессия NAT2 имеет наиболее высокий уровень в печени, можно предположить, что в зависимости от скорости ацетилирования в клетках печени накапливаются токсические вещества, которые формируют очаг хронического воспаления в условиях постоянной повышенной нагрузки ксенобиотиками [19]. Принимая во внимание возрастающее влияние экзогенных химических веществ на организм человека, представляется актуальным изучение роли полиморфизмов генов, определяющих активность ферментов метаболизма ксенобиотиков, в развитии КЦП и НАЖБП.

Цель исследования – оценить влияние внешних факторов (возраст, пол, курение, регулярное употребление в пищу жареной и копченой пищи) и генетически детерминированного типа ацетилирования на риск развития КЦП и НАЖБП в условиях высокой ксенобиотической нагрузки.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 47 больных, имеющих заболевания печени КЦП или НАЖБП и подписавших информированное добровольное согласие. В качестве контроля отобрали здоровые лица, не имеющие КЦП и НАЖБП (N=17). В рамках исследования в группах проводилось анкетирование пациентов в целях оценки ксенобиотической нагрузки (курение, в том числе электронных устройств,

частое употребление пищи, приготовленной с помощью жарения или копчения, более 5 раз в неделю). Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом Иркутского ГМУ (выписка из протокола №1 заседания Этического комитета ИГМУ от 9.04.2023).

В качестве материала для исследования использовали буккальный эпителий. Определение генотипа полиморфизма rs1495741 проводилось на базе НИИ биомедицинских технологий Иркутского ГМУ согласно методике, описанной нами ранее [2].

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой [14]. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Различия по возрасту в исследуемых группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни для малых выборок; различия по полу – с помощью точного теста Фишера. Сравнение распределения частоты аллелей и генотипов с ожидаемым распределением согласно закону Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия Хи-квадрат. Отношение шансов (ОШ) развития заболевания при действии факторов рассчитывали при помощи точного критерия Фишера с доверительным интервалом (ДИ) в 95%. Ассоциацию генотипа полиморфизма rs1495741 рассчитывали с использованием пакета «SNPassoc» [17]. Различия в группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов в клинической группе составил $60,68 \pm 1,98$ (56,79 – 64,57) года, в группе контроля – $49,23 \pm 2,69$ (43,96 – 54,51) года (табл. 1). Возраст паци-

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту в изучаемых группах

Характеристика	Контрольная группа (КЦП -, НАЖБП-)	Клиническая группа (КЦП +, НАЖБП+)	Значение p
Возраст, М±m (95% ДИ)	49,23±2,69 (43,96 – 54,51)	60,68±1,98 (56,79 – 64,57)	0,001037
Женщины	11	32	0,799
Мужчины	6	15	
Всего	17	47	

ентов значимо выше в клинической группе по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни $W=615,5$, $p=0,001037$). По полу значимых различий в группах не обнаружено (Хи-квадрат $=0,0647$, $p=0,799$). Стоит отметить, небольшой размер выборок в группах, что связано с неполным анкетированием пациентов, попавших в изучаемые группы.

Несмотря на малый размер выборки, распределение частоты генотипов и аллелей в исследуемых группах не отличалось от ожидаемого, согласно закону Харди-Вайнберга (Хи-квадрат, $p>0,05$) (табл. 2), и имеет сходство с частотой, наблюдаемой в европейской популяции (проект «1000 геномов», $p>0,05$).

При сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1495741 в исследуемых группах не обнаружено значимой ассоциации генотипов медленного или быстрого ацетилирования с развитием НАЖБП или КЦП (табл. 2).

Для оценки действия факторов внешней среды на развитие заболевания мы использовали точный критерий Фишера при уровне достоверности 95%. В результате определено, что в группе лиц, употребляющих жареную и копченую пищу более 5 раз в неделю, шансы развития заболевания значимо выше в 5,5 раза по сравнению с группой контроля ($p=0,004$) (табл. 3).

Исходя из различий в возрасте между клинической и контрольной груп-

пами, мы составили логистическую регрессионную модель, включающую в себя следующие факторы: возраст старше 55 лет, употребление жареной и копченой пищи более 5 раз в неделю и полиморфизм rs1495741. При расчете коэффициентов, определяющих риски развития заболеваний печени, генотип rs1495741 NAT2 не являлся значимым предиктором. Итоговая модель включала только влияние возраста и употребления жареных продуктов ($p=0,0001$). В результате оценки роли предикторов обнаружено, что шансы развития воспалительных заболеваний печени повышаются в 7,57 раза при употреблении жареной и копченой пищи в сочетании с возрастом >55 лет (табл. 4).

Таблица 2

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1495741 в исследуемых группах

Группа	Частота генотипа, абс. (отн.)			Частота аллеля, абс. (отн.)		Отклонение от ожидаемого по ХВ, значение p
	AA	AG	GG	A	G	
Контроль	9 (0,529)	7 (0,412)	1 (0,059)	25 (0,735)	9 (0,265)	1
Клиническая	20 (0,4255)	20 (0,4255)	7 (0,149)	60 (0,638)	34 (0,362)	0,5454
Отношение шансов (95% ДИ)	1,00	1,29 (0,4 – 4,13)	3,15 (0,34 – 29,53)	1,57 (0,62 – 4,28)		AIC модели 78,9
Значение p для ОШ	0.5383			0.3977		

Таблица 3

Действие факторов внешней среды на развитие заболеваний печени

Фактор	Контрольная группа (КЦП -, НАЖБП-)	Клиническая группа (КЦП +, НАЖБП+)	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Курение				
Нет	15	39	1,00	1
Да	2	8	1,53 (0,26 – 16,41)	
Жареная и копченая пища				
Нет	12	14	1,00	0,004
Да	5	33	5,49 (1,47 – 23,89)	

Таблица 4

Факторы, включенные в модель и их роль в развитии заболеваний печени

Фактор	Коэффициент модели	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Возраст >55 лет	2,0246	7,57 (3,79 – 14,63)	0,00436
Употребление жареной и копченой пищи	2,0246	7,57 (3,79 – 14,63)	0,00436
Константа	-0,9993	–	0,09725

Обсуждение. Таким образом, из исследованных факторов среды наибольшее значение в развитии метаболически обусловленных заболеваний имеет употребление жареной и копченой пищи (более 5 раз в неделю). Шансы развития заболеваний выше в 5,5 раза в группе больных по сравнению с контролем, а в сочетании с возрастом >55 лет шансы увеличиваются в 7,57 раза. Но стоит отметить, объем выборок в группах небольшой, что может свидетельствовать о случайности полученных результатов и требует увеличения объема выборок.

Известно, что при жарке и копчении продуктов образуются гетероциклические ароматические амины, которые всасываются в кишечнике и затем метаболизируются в печени под действием ферментов первой и второй фазы детоксикации. Во время первой фазы биотрансформации под действием ферментов системы цитохрома P450 могут образоваться активные карциногены, обладающие генотоксическим действием. Эти активные метаболиты в дальнейшем инактивируются фер-

ментом NAT2 [3, 6, 7]. Таким образом, лица с медленным типом ацетилирования имеют более высокие шансы накопления активных токсических метаболитов, что может привести к повреждению печени. В результате формируется очаг воспаления, который в условиях постоянного действия ксенобиотиков приводит к хроническому повреждению печени с дальнейшей трансформацией в фиброз и цирроз. Ранее было показано, что употребление жареной еды является риском прогрессирования фиброза при НАЖБП и развития ГЦК при употреблении красного мяса [13, 15, 16]. Основная патогенетическая роль принадлежит насыщенным жирам и трансжирам, которые откладываются в печени. Возможно, гетероциклические ароматические амины, активированные системой цитохрома, медленно метаболизируются ферментом NAT2 и накапливаются в гепатоцитах, что также вносит значимый вклад в развитие стеатогепатита, последующего фиброза и цирроза печени. Согласно полученным нами результатам, шансы развития заболеваний печени в условиях регулярного употребления жареных и копченых продуктов возрастают в 5,5 раза, но достоверных результатов об ассоциации медленного или быстрого типа ацетилирования с развитием метаболически ассоциированных заболеваний не выявлено. Стоит отметить, что в группе контроля только у одного пациента выявлен генотип, ассоциированный с быстрым типом ацетилирования, что не позволяет достоверно определить роль типа ацетилирования с развитием заболеваний печени под действием факторов внешней среды. Следовательно, необходимо увеличить количество лиц с быстрым типом ацетилирования в контрольной группе. Однако частота встречаемости генотипа быстрого ацетилирования на территории России варьирует от 0,05 до 0,5 в зависимости от региона [1, 11], что значимо влияет на вероятность наличия в выборке добровольцев с быстрым типом ацетилирования.

Таким образом, повышенное потребление жареных и копченых продуктов более 5 раз в неделю стоит рассматривать как фактор риска развития метаболически ассоциированных заболеваний печени, особенно в возрастной группе старше 55 лет. При этом полиморфизм rs1495741 гена NAT2 и ассоциированный с ним тип ацетилирования не влияют на развитие заболеваний печени в условиях воздействия внешних факторов. Увеличение групп,

а также включение в исследование пациентов других регионов России позволит оценить значимость вклада генотипа, связанного с ацетилированием, совместно с другими факторами внешней среды. Неинфекционные заболевания печени являются мультифакториальными заболеваниями, поэтому определение генотипического портрета больного в сочетании с многофакторным анализом позволит повысить эффективность лечения и профилактики заболеваний печени, что является актуальным направлением персонализированной медицины.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121031000062-2 Исследование роли полиморфизма NAT2 в развитии криптогенного цирроза печени в условиях ксенобиотической нагрузки).

Литература

1. Анализ ассоциаций фармакогенетического маркера rs1208 гена NAT2 с возрастом в трех этнических группах жителей республики Башкортостан / В.В. Эрдман [и др.] // Генетика - фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции: мат-лы VIII науч.-практ. конф. с международ. участием. Ростов-на-Дону, Таганрог, 2019. С. 61-62.
2. Analysis of associations of the pharmacogenetic marker rs1208 of the NAT2 gene with age in three ethnic groups of residents of the Republic of Bashkortostan / V.V. Erdman [et al.] // Genetics is the fundamental basis of innovation in medicine and breeding. Materials of the VIII scientific and practical conference with international participation. Rostov-on-Don, Taganrog. 2019. P. 61-62.
3. Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по таq SNP rs1495741 / О.Б. Огарков [и др.] // Бюлл. экспериментальн. биологии и медицины. 2022. № 173 (4). С. 527-531. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-527-531
4. Procedure to determine xenobiotic acetylation rate by taq SNP rs1495741 / O.B. Ogarkov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022. № 173 (4). P. 510-513. DOI: 10.1007/s10517-022-05572-6
5. Особенность экспрессии генов при токсическом повреждении печени акриламидом / Т.Г. Якупова [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2023-2-81-85
6. The peculiarity of gene expression in toxic liver damage with acrylamide / T.G. Yakupova [et al.] // Medicine in Kuzbass. 2023. № 2. P. 81-85. DOI: 10.24412/2687-0053-2023-2-81-85
7. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире // Доктор.Ру. 2021. № 20 (4). С. 21-25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
8. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The Burden of Hepatic Cirrhosis in the Modern World // Doctor.Ru. 2021. № 20 (4). P. 21-25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
9. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phe-

notype in populations of European background / M. García-Closas [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. 2011. Vol. 21 (4). P. 231-236. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833e1b54

6. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry / A. Koszicka [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2020. Vol. 60 (10). P. 1677-1692. DOI: 10.1080/10408398.2019.1588222

7. Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphisms of NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 and risk of stomach cancer: a hospital-based case-control study in Japan / M. Kobayashi [et al.] // Gastric Cancer. 2009. Vol. 12 (4). P. 198-205. DOI: 10.1007/s10120-009-0523-x

8. Functional characterization of single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of human N-acetyltransferase 2 / Y. Zang [et al.] // Carcinogenesis. 2007. Vol. 28 (8). P. 1665-1671. DOI: 10.1093/carcin/bgm085

9. Hein D.W. N -acetyltransferase SNPs: emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2009. Vol. 5 (4). P. 353-366. DOI: 10.1517/17425250902877698

10. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis / P.-Y. Wang [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2012. Vol. 16 (5). P. 589-595. DOI: 10.5588/ijtld.11.0377

11. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E.A. Gaikovitch [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. 2003. Vol. 59 (4). P. 303-312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2

12. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 gene and the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: interaction with smoking / K.-C. Yang [et al.] // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2011. Vol. 35 (7). P. 1204-1208. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01453.x

13. Polymorphism of the N -Acetyltransferase 2 gene, red meat intake, and the susceptibility of hepatocellular carcinoma / Y.-S. Huang [et al.] // American Journal of Gastroenterology. 2003. Vol. 98 (6). P. 1417-1422. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07452.x

14. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021.

15. Relationship between Diet and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Article / P. Mirmiran [et al.] // Iranian Journal of Public Health. 2017. Vol. 46 (8). P. 1007-1017.

16. Relationships of dietary habits and physical activity status with non-alcoholic fatty liver disease featuring advanced fibrosis / Y. Yabe [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. Vol. 18 (17). P. 8918. DOI: 10.3390/ijerph18178918

17. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies / J.R. González, [et al.] // Bioinformatics. 2007. Vol. 23 (5). P. 654-655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm025

18. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: Adverse outcomes without treatment options / Z. Younossi [et al.] // Journal of Hepatology. 2018. Vol. 69 (6). P. 1365-1370. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.013

19. Tissue-based map of the human proteome / M. Uhlen [et al.] // Science. 2015. Vol. 347 (6220). P. 1260419-1260419. DOI: 10.1126/science.1260419