



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

УДК 616.37-002.1:575.174.015.3

Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена *NAT2-590 G>A* на развитие хронического панкреатита

Т.А. Самгина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.А. Самгина (tass@list.ru)

Резюме

Актуальность: В развитии хронического панкреатита принимают участие генно-средовые факторы. **Цель исследования:** Определение влияния некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 *NAT2-590 G>A* на развитие хронического панкреатита. **Материалы и методы:** 302 неродственных больных хроническим панкреатитом и 465 здоровых индивидов. При анкетировании участников исследования проводилась оценка влияния курения и употребления алкоголя в зависимости от объема, частоты и длительности на риск развития заболевания. Генотипирование изучаемого полиморфного варианта rs1799930 *NAT2-590 G>A* осуществлялось методом ПЦР. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft), SNPstats. **Результаты:** Установлено, что курение, частота и длительность злоупотребления алкогольными напитками влияют на вероятность развития заболевания. Пациенты с генотипом G/G *NAT2 -590 G>A* реже страдали хроническим панкреатитом при умеренном употреблении алкоголя (частота употребления алкоголя менее 2 раз в неделю – OR=0,55; 95% CI 0,36-0,85; P=0,006; длительность употребления алкоголя менее 10 лет – OR=0,57; 95% CI 0,36-0,90; P=0,015) и некурящие (OR=0,67; 95% CI 0,47-0,96; P=0,03. **Заключение:** При прогнозировании вероятности возникновения ХП у носителей полиморфного варианта rs1799930 *NAT2 -590 G>A* необходимо учитывать влияние курения и злоупотребления алкоголем. Генотип G/G rs1799930 гена *NAT2 -590 G>A* обладает протективным эффектом при умеренном употреблении алкоголя и у некурящих респондентов. **Ключевые слова:** хронический панкреатит; факторы риска; rs1799930; *NAT2*

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

Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the *NAT2-590 G>A* gene on the development of chronic pancreatitis

Tatyana A. Samgina 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Tatyana A. Samgina (tass@list.ru)

Abstract

Background: Genetic and environmental factors are involved in the development of chronic pancreatitis. **The aim of the study:** To determine the influence of some risk factors and polymorphism rs1799930 *NAT2-590 G>A* on the development of chronic pancreatitis. **Materials and methods:** 302 unrelated patients with chronic pancreatitis and 465 healthy individuals. When questioning the study participants, the impact of smoking and alcohol consumption on the risk of developing the disease was assessed depending on the volume, frequency and duration. Genotyping of the polymorphism rs1799930 *NAT2-590 G>A* was carried out by PCR. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0 (StatSoft), SNPstats. **Results:** It was found that smoking, frequency and duration of alcohol abuse affect the likelihood of developing the disease. Patients with genotype G/G *NAT2-590 G>A* were less likely to suffer from chronic pancreatitis with moderate alcohol consumption (frequency of alcohol consumption less than 2 times a week – OR=0.55, 95% CI 0.36-0.85; P=0.006; duration of alcohol consumption less than 10 years – OR=0.57, 95% CI 0.36-0.90) P=0.015) and non-smokers (OR=0.67, 95% CI 0.47-0.96); P =0.03). **Conclusion:** When predicting the likelihood of CP in carriers of the polymorphic variant rs1799930 *NAT2-590 G>A*, it is necessary to take into account the effect of smoking and alcohol abuse. Genotype G/G rs1799930 of the *NAT2-590 G>A* gene has a protective effect in moderate alcohol consumption and in non-smoking respondents.

Keywords: chronic pancreatitis; risk factors; rs1799930; *NAT2*

For citation: Samgina TA. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the *NAT2-590 G>A* gene on the development of chronic pancreatitis. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):143-148. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

Введение. Хронический панкреатит (ХП) представляет собой воспалительное заболевание поджелудочной железы, в основе которого лежит изменение ее клеточной структуры и развитие функциональной недостаточности. Доля ХП составляет 5-10 % от всех заболеваний органов пищеварения [1, 2]. Мужчины страдают хроническим панкреатитом чаще женщин, доля хронического панкреатита на фоне зло-

употребления алкоголем возросла с 40 до 75 % [1, 2]. Развитие ХП обусловлено взаимодействием полиморфных вариантов генов и факторов внешней среды. Злоупотребление алкоголем, курение, неправильное питание неоспоримо играют в этом важную роль [1-6]. Несмотря на многочисленные исследования, генетические механизмы реализации предрасположенности к ХП, пока изучены недостаточно, очевидно,

что гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков и АОС, играют в этом важную роль.

NAT2 – ариламин-N-ацетилтрансфераза 2 – цитозольный фермент, функция которого заключается как в активации, так и дезактивации препаратов ариламина, гидразина и других канцерогенов [7].

Ген локализован в положении 8p22 и содержит 6 пептидных последовательностей [7]. Обнаружено 13 аллельных вариантов *NAT2* [7]. Известно, что *NAT2* приводит к появлению функциональных белков NAT в трансфицированных клетках COS-1, о чем свидетельствует их ферментативная активность с субстратом ариламина – сульфаметазином. Аллельные варианты гена *NAT2* связаны с нарушением каталитических функций и стабильности фермента. Ген имеет особое значение в индивидуальном физиологическом ответе на воздействие различных ксенобиотиков – экзогенных химических веществ и лекарств [7]. Полиморфизмы этого гена также связаны с более высоким уровнем заболеваемости раком и лекарственной токсичностью [7-9].

Цель исследования. Определить влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 *NAT2*-590 G>A на развитие хронического панкреатита.

Материалы и методы исследования. 302 пациента с хроническим панкреатитом (225 женщин и 77 мужчин), находившихся на лечении в хирургическом отделении ОБУЗ КГКБ №4, и 465 здоровых индивидов (346 женщин и 119 мужчин). Средний возраст в группах составил 53,1±7,2 и 54,4±6,8 соответственно.

Диагноз заболевания устанавливался с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования, рекомендованных национальными клиническими рекомендациями по хроническому панкреатиту [1, 2].

В развитии хронического панкреатита основополагающую роль играют сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, в этой связи изу-

чение совместного влияния полиморфных вариантов изучаемых генов и средовых факторов риска является важным этапом исследования [1-5, 9].

Все участники исследования заполняли анкету, которая включала вопросы, позволяющие оценить социально-демографический статус, провести анализ влияния различных средовых факторов риска панкреатита, результаты клинических методов исследования.

Для оценки влияния курения и злоупотребления алкоголем участники исследования подразделялись на две группы: курящие и некурящие; далее, в зависимости от объема потребляемого алкоголя – менее 200 г в неделю и 200 г и более в неделю (в перерасчете на чистый этанол); в зависимости от частоты употребления алкоголя – от 1 до 2 дней в месяц или реже и от 1 и более дней в неделю; в зависимости от длительности употребления алкоголя – до 10 лет и в течение 10 или более лет.

С целью проведения молекулярно-генетического анализа из венозной крови пациента выделяли геномную ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A проведено ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), SNPstats.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования мы не обнаружили ассоциаций аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса с вероятностью возникновения хронического панкреатита (таблица 1).

Нами было изучено совместное влияние злоупотребления алкоголем (частота, длительность, объем) и курения на риск развития ХП у носителей генотипов полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 1

Аллели и генотипы полиморфного варианта rs1799930 гена NAT2-590 G>A у больных хроническим панкреатитом и здоровых индивидов (кодоминантная модель)

Table 1

Alleles and genotypes of the rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene in patients with chronic pancreatitis and healthy control (codominant model)

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	n (%)		P	OR (95% CI)
		Здоровые (n=465)	Больные (n=302)		
NAT2 -590 G>A rs1799930	G/G	226 (48,6%)	134 (44,4%)	0,16	1,00
	G/A	207 (44,5%)	136 (45,0%)		1,11 (0,82-1,50)
	A/A	32 (6,9%)	32 (10,6%)		1,69 (0,99-2,88)
	A	0,29	0,33	0,09	1,20 (0,97-1,50)

Таблица 2

Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на возникновение хронического панкреатита

Table 2

The influence of the frequency of alcohol consumption on the risk of chronic pancreatitis in carriers of polymorphic variants of the studied genes

Генотипы	Отсутствие фактора риска (f-)			Наличие фактора риска (f+) ²		
	Здоровые n (%)	Больные ХП n (%)	OR (95% CI), P ¹	Здоровые n (%)	Больные ХП n (%)	OR (95% CI)
частота употребления алкоголя						
G/A-A/A	58 (42,3%)	138 (57,0%)	0,55 (0,36-0,85) 0,006	36 (45,6%)	30 (50,0%)	0,84 (0,43-1,64) 0,60 ^D
G/G	79 (57,7%)	104 (43,0%)		43 (54,4%)	30 (50,0%)	
длительность употребления алкоголя						
G/A-A/A	57 (43,5%)	103 (57,5%)	0,57 (0,36-0,90) 0,015	48 (47,1%)	65 (53,3%)	0,78 (0,46-1,32) 0,35 ^D
G/G	74 (56,5%)	76 (42,5%)		54 (52,9%)	57 (46,7%)	
курение						
G/A-A/A	166 (48,0%)	110 (57,9%)	0,67 (0,47-0,96) 0,03	73 (61,3%)	58 (51,8%)	1,48 (0,88-2,49) 0,14 ^D
G/G	180 (52,0%)	80 (42,1%)		46 (38,7%)	54 (48,2%)	

Примечание: ¹P – данные по ассоциациям генотипов с заболеванием в двух группах – со средовым фактором риска и без этого фактора риска; SNPstats; ^D – доминантная модель.

Note: ¹P – data on the associations of genotypes with the disease in two groups – with an environmental risk factor and without this risk factor, SNPstats; ^D – dominant model

Как видно из таблицы 2, среди здоровых индивидов при отсутствии факторов риска (злоупотребления алкоголем и курения) чаще встречался генотип G/G NAT2-590 G>A.

N-ацетилтрансфераза 2 является одним из ферментов метаболизма второй фазы биотрансформации ксенобиотиков [8], поскольку посредством N-ацетилирования и O-ацетилирования участвует в детоксикации канцерогенов – токсичных ариламинов, ароматических аминов и гидразинов [8].

Скорость ацетилирования определяется активностью фермента NAT2 и значительно различается в популяции. Geller F. и соавторы (2016) на примере европейской популяции обнаружили, что носители некоторых аллельных вариантов гена NAT2, а именно, NAT25A, NAT25B, NAT26A, NAT26B, NAT27A, NAT27B, NAT214A, NAT214 являются «медленными ацетиляторами», и именно у них наиболее часто развиваются нежелательные лекар-

ственные реакции препаратов, которые подвергаются ацетилированию, что связано с увеличением концентрации препарата в плазме крови [8].

Проведенные многочисленные исследования по изучению роли полиморфизма в развитии различных заболеваний в европейской и азиатской популяциях противоречивы. Так, среди европейцев носители генотипа А/А полиморфизма rs1799930 *NAT2* имели повышенный риск развития рака молочной железы при курении более 5 сигарет в день [10]. Курящие мужчины китайской популяции носители генотипа А/А и аллеля А также имели повышенный риск развития рака легких [10]. Однако, мутантный аллель А снижал риск развития лейкемии [11].

В ходе проведенного нами исследования было обнаружено, что носители генотипа G/G *NAT2* -590 G>A реже страдали хроническим панкреатитом при умеренном употреблении алкоголя (частота употребления алкоголя менее 2 раз в неделю – OR=0,55, 95% CI 0,36-0,85; P=0,006; длительность употребления алкоголя менее 10 лет – OR=0,57, 95% CI 0,36-0,90; P=0,015) и некурящие – OR=0,67, 95% CI 0,47-0,96; P=0,03.

Таким образом, при прогнозировании вероятности возникновения хронического панкреатита необходимо учитывать полиморфизм rs1799930 *NAT2* -590 G>A, а также влияние курения и злоупотребления алкоголем.

Заключение. Установлено, что генотип G/G rs1799930 гена *NAT2* -590 G>A проявляет протективный эффект в отношении вероятности возникновения хронического панкреатита при умеренном употреблении алкоголя и у некурящих респондентов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;89(2):105-113. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>
2. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>
3. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(8):2133-2140. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4621-z>
4. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17060. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
5. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-1500.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.066>
6. Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, et al. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2020;48(3):23-31. DOI: <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.03.04>
7. Huang BZ, Wang S, Bogumil D, et al. Red meat consumption, cooking mutagens, NAT1/2 genotypes, and pancreatic cancer risk in two racially diverse prospective cohorts. *International Journal of Cancer*. 2021;33844845. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33598>
8. Geller F, Soborg B, Koch A, et al. Determination of NAT2 acetylation status in the Greenlandic population. *Archives of Toxicology*. 2016;90:883-889. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1501-1>
9. Kasajova P, Holubekova V, Mendelova A, et al. Active cigarette smoking and the risk of

breast cancer at the level of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms. *Tumor Biology*. 2016;37(6):7929-7937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4685-3>

10. Tian F, Zhang Y, Ren Y, Shen L. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism and exposure to smoking in lung cancer of Chinese males. *Medical Oncology*. 2014;31(8):90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0090-9>

11. Zou Y, Dong S, Xu S, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and risk of acute myeloid leukemia: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e7499. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007499>

References

1. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive*. 2017;89(2):105-113. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>

2. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000237>

3. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(8):2133-2140. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4621-z>

4. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17060. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>

5. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-1500.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.066>

6. Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, et al. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2020;48(3):23-31. DOI: <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.03.04>

7. Huang BZ, Wang S, Bogumil D, et al. Red meat consumption, cooking mutagens,

NAT1/2 genotypes, and pancreatic cancer risk in two racially diverse prospective cohorts. *International Journal of Cancer*. 2021:33844845. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33598>

8. Geller F, Soborg B, Koch A, et al. Determination of NAT2 acetylation status in the Greenlandic population. *Archives of Toxicology*. 2016;90:883-889. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1501-1>

9. Kasajova P, Holubekova V, Mendelova A, et al. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer at the level of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms. *Tumor Biology*. 2016;37(6):7929-7937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4685-3>

10. Tian F, Zhang Y, Ren Y, Shen L. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism and exposure to smoking in lung cancer of Chinese males. *Medical Oncology*. 2014;31(8):90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0090-9>

11. Zou Y, Dong S, Xu S, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and risk of acute myeloid leukemia: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e7499. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007499>

Статья поступила в редакцию 2 сентября 2020 г.

Поступила после доработки 27 декабря 2020 г.

Принята к печати 28 января 2021 г.

Received 2 September 2020

Revised 27 December 2020

Accepted 28 January 2021

Информация об авторе

Татьяна Александровна Самгина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней №2, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: tass@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7781-3793>.

Information about the author

Tatyana A. Samgina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No. 2, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: tass@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7781-3793>.