

М.Г. МЕЛЬНИЧЕНКО, А.А. КВАШНИНА, П.Б. АНТОНЕНКО,
Е.А. АНТОНЕНКО



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СПАЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса,
Украина

Цель. Определить прогностическую ценность генетического полиморфизма гена N-арилацетилтрансферазы-2 (NAT-2) для оценки риска послеоперационной спаечной непроходимости кишечника у детей.

Материал и методы. Всем детям (36 детей со спаечной непроходимостью кишечника (основная группа) и 35 плановых больных (группа сравнения)) было проведено изучение генотипа ацетилирования путем выявления точечных мутаций гена NAT-2 с использованием метода аллель-специфической амплификации с анализом длины рестрикционных фрагментов с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Исследование частоты мутации в положении 481 выявило наибольшее многообразие изучаемых вариантов генотипов: 33,3% детей основной группы были гомозиготами по дикому типу гена, 44,4% – гетерозиготами, 22,2% пациентов имели гомозиготный мутантный ген. Соответственно, по генотипу NAT-2 * 6A (G 590 – A) большинство пациентов (55,6%) были гетерозиготами, 44,4% – гомозиготами с диким типом гена. Ни одного случая мутации в положении 857 выявлено не было. Среди детей основной группы доля «быстрых» ацетиляторов составила 69,4%, в группе сравнения – 40,0% ($\chi^2=6,215$; $p=0,013$). Развитие послеоперационной спаечной непроходимости кишечника у детей с генотипом «быстрого» ацетилирования происходило при отсутствии клинико-анамнестических факторов риска и характеризовалось большей выраженностью и распространенностью интраабдоминального спаечного процесса (PAI составил $14,8\pm 1,8$ и $8,1\pm 2,4$ соответственно).

Заключение. Прогнозирование риска развития послеоперационных спаечных осложнений у детей возможно определением генетического полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы-2. Группу риска развития спаечной непроходимости кишечника составляют дети, которые являются носителями аллелей NAT-2 и соответствуют генотипу «быстрого» и «умеренного» ацетилирования. Дети, которые являются «быстрыми» ацетиляторами, имеют более выраженный интраабдоминальный спаечный процесс и более высокий риск осложнений, связанных с чрезмерным спайкообразованием даже при отсутствии других факторов риска.

Ключевые слова: спаечная непроходимость, спайки, генетический полиморфизм, генотип ацетилирования, прогнозирование

Objective. To determine the predictive value of the genetic polymorphism of the N-arylacetyltransferase-2 (NAT-2) gene for assessing the risk of postoperative adhesive intestinal obstruction in children.

Methods. In all children (36 children with adhesive intestinal obstruction (main group) and 35 planned patients (comparative group)) the acetylation genotype was studied by detecting point mutations of the NAT-2 gene using allele-specific amplification method with analysis of a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

Results. The study of the frequency of mutations at position 481 revealed the greatest diversity of the studied variants of genotypes: 33.3% of the children of the main group were homozygous for the wild-type gene, 44.4% were heterozygotes, 22.2% of patients had a homozygous mutant gene. According to the NAT-2 * 6A genotype (G 590 – A), the majority of patients (55.6%) were heterozygotes, 44.4% were homozygotes with the wild-type of the gene. Not a single case of mutation at position 857 has been identified. Among the children of the main group, the share of "fast" acetylators was 69.4%, in the comparison group – 40.0% ($\chi^2=6.215$; $p=0.013$). The development of postoperative adhesive intestinal obstruction in children with the "fast" acetylation genotype occurred in the absence of clinical and anamnestic risk factors and was characterized by a greater severity and prevalence of intra-abdominal adhesive process (PAI was 14.8 ± 1.8) and (8.1 ± 2.4) , respectively).

Conclusion. The risk of developing postoperative adhesive complications in children can be done preventively by determining the genetic polymorphism of the N-acetyltransferase-2 gene. The risk group for developing adhesive intestinal obstruction is made up of children who are the carriers of NAT-2 alleles and correspond to the genotype of "fast" and "moderate" acetylation. Children who are "fast" acetylators have a more pronounced intra-abdominal adhesion process and a higher risk of complications associated with excessive adhesion even in the absence of other risk factors.

Keywords: adhesive obstruction, adhesions, genetic polymorphism, acetylation genotype, prediction



Научная новизна статьи

Изучено значение полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы-2 как прогностического фактора риска развития спаечной непроходимости кишечника у детей. Дети, носители генотипа «быстрых» ацетиляторов, имеют более высокий риск развития интраабдоминального спаечного процесса и поэтому требуют более комплексных профилактических мероприятий на всех этапах возможного влияния.

What this paper adds

N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism as a prognostic risk factor for the development of adhesive intestinal obstruction in children has been studied. Children as the carriers of the «fast» acetylator genotype have a higher risk of developing intra-abdominal adhesions and therefore require more comprehensive preventive measures at all stages of possible influence.

Введение

Формирование послеоперационных спаек является мультифакторным каскадным процессом, решающую роль в котором играет баланс между процессами фибринолиза и депозиции фибрина [1]. Наличие данных о влиянии интенсивности процессов ацетилирования на риск развития послеоперационных спаек [1, 2, 3, 4] обуславливает возможную прогностическую ценность определения именно генотипа ацетилирования в развитии послеоперационных спаечных осложнений. Активность процессов ацетилирования определяется активностью двух основных ферментов – N-арилацетилтрансферазы-1 (NAT-1) и 2 (NAT-2). Генетический полиморфизм NAT-2 определяет быстрый, умеренный и медленный типы ацетилирования. Доказана роль медленных генотипов ацетилирования в развитии таких болезней, как рак мочевого пузыря, сахарный диабет, бронхиальная астма, гемобласты и т.д. [5, 6, 7, 8]. Кроме того, генотип этого фермента определяет скорость детоксикации многих ксенобиотиков в том числе и лекарственных средств, определяя их фармакокинетику, влияя на интенсивность некоторых ферментативных реакций [8], в частности на процессы фибринолиза и депозицию фибрина [3].

Поскольку генетический полиморфизм гена NAT-1 почти не распространен в популяции, разница в индивидуальной активности процессов ацетилирования детерминируется различными генотипами гена NAT-2 [7, 9, 10]. Поэтому считали целесообразным исследовать прогностическую ценность генетического полиморфизма гена N-арилацетилтрансферазы-2 (NAT-2) для определения риска развития послеоперационного спаечного процесса у детей.

Цель. Определить прогностическую ценность генетического полиморфизма гена N-арилацетилтрансферазы-2 (NAT-2) для оценки риска послеоперационной спаечной непроходимости кишечника у детей.

Материал и методы

Основную исследуемую группу (ОГ) составили 36 больных, прооперированных в областной детской клинической больнице г. Одесса по поводу поздней спаечной непроходимости кишечника (СНК). Группу сравнения (СГ) составили 35 детей, госпитализированных для проведения плановых оперативных вмешательств. Количество мальчиков и девочек в исследуемых группах одинаково, средний возраст пациентов составил $12,2 \pm 3,7$ и $12,4 \pm 4,1$ года ($M \pm \sigma$) соответственно. Исследование одобрено этическим комитетом Одесского национального медицинского университета (ОНМедУ) (протокол № 128 Е от 01.06.2018 г.) и соответствует требованиям Хельсинкской декларации (1975 г.).

Описаны 3 варианта полиморфизма гена NAT-2, распространенных в популяции, наличие которых и были определены у детей. Эти полиморфные аллели являются точечными мутациями, которые снижают ферментативную активность соответствующего фермента – N-арилацетилтрансферазы-2:

- NAT2 * 5A: (C 481 - T) – однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 481;
- NAT2 * 6A: (G 590 - A) – однонуклеотидная замена гуанина на аденин в положении 590;
- NAT2 * 7A: (G 857 - A) – замена гуанина на аденин в положении 857.

Пациентам исследуемых групп проводилось определение генотипа ацетилирования путем исследования полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы-2 (NAT-2) [11]. Материалом для исследования была венозная кровь. Выделение ДНК из лейкоцитов проводилось в бактериологической лаборатории ОНМедУ с использованием набора для выделения ДНК Амплисенс «ДНК сорб-В» в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Генотип ацетилирования определялся методом аллель-специфической амплификации с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реактивы, необходимые для проведения исследования, были приобретены в научно-про-

изводственной фирме «Колар-СВ» (Украина, Одесса). ПЦР проводили с помощью амплификатора «Терцик» (Российская Федерация). Для определения полиморфизма NAT-2 был использован набор специфических праймеров для дикого (wt) и мутантного (mut) аллелей исследуемого гена M1, M2, M3 (синтезированные ЗАО «Синтол», РФ):

– праймер "M1-wt" (CTGATTTGGTCCAG), комплементарный к гену NAT-2 в положении 481-494;

– праймер "M1-mut" (CTGATTTGGTCCAA), распознает однонуклеотидную замену цитозина в тимин в положении 481 (С 481 – Т)

– праймер "M2-wt" (TTTACGCTTGA-ACSTCG), комплементарный к гену NAT-2 в положении 574-590;

– праймер "M2-mut" (TTTACGCTTGA-ACSTCA), распознает G 590 – A;

– праймер "M3-wt" (AATAGTAAGGGATC), комплементарный NAT-2 в положении 857-870;

– праймер "M3-mut" для детекции мутации G 857 – A;

– праймер общий для проведения реакции с "M1-wt", "M1-mut", "M3-wt" – "primer 1" (-74 to -58, AATTAGTCACACGAGGA);

– праймер общий для проведения реакции с "M2-wt", "M2-mut" – "primer 2" (1119-1138, TCTAGCATGAATCACTCTGC).

Реакционная смесь для постановки ПЦР содержала 10 мМ трис-НСl (ph 8,3), 50 мМ КСl, 0,01% желатин, по 0,2 ммоль каждого дезокси-нуклеотидтрифосфата (dntp), по 0,5 мкм каждого праймера, 1,25 ед. Таq-ДНК-полимеразы, 300-600 мг геномной ДНК, 1,5 ммоль MgC2 для реакции с "M1-wt", "M1-mut", 1,25 ммоль

MgСИ2 для "M2-wt", "M2-mut" или 1,75 ммоль MgC2 для "M3-wt", "M3-mut". Конечный объем смеси составлял 50 мкл. Использовались следующие параметры амплификации: 30 циклов (60 сек. при 94 °С, 90 сек. при 48 °С (для M1) / 55 ° для M2 / 35 ° для M3; 180 сек. при 72 °С), по которым проводилась финальная экстензия в течении 7 минут при 72 °С. 10 мкл каждого образца были проанализированы в 1,5 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия (1 %) с последующей визуализацией под ультрафиолетовым светом [11].

Статистика

Вывод о статистической значимости различий сделан на основании расчета критерия χ^2 Пирсона. Для величин, имеющих нормальное распределение, был рассчитан t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей. Значения данных, имеющих непрерывный характер представлены в виде $M \pm \sigma$. Основанием для отклонения нулевой гипотезы считали значение p-value < 0,05. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серийный номер AGAR909E415822FA).

Результаты

Результат исследования генетического полиморфизма гена NAT-2 для определения риска возникновения послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости продемонстрирован электрофорезом дикого аллеля M2 в агарозном геле на рисунке 1.

Рис. 1. Фрагмент электрофореграммы определения наличия мутантного аллеля NAT2 * 5 (mut).

Обозначение: дорожка М – маркер молекулярного веса; дорожки 3, 4, 6-13 – наличие мутантной аллели (фрагменты ДНК массой 586 п.н.); дорожки 1, 2, 5 – отсутствие мутантной аллели (отсутствие фрагмента ДНК массой 586 п.н.).

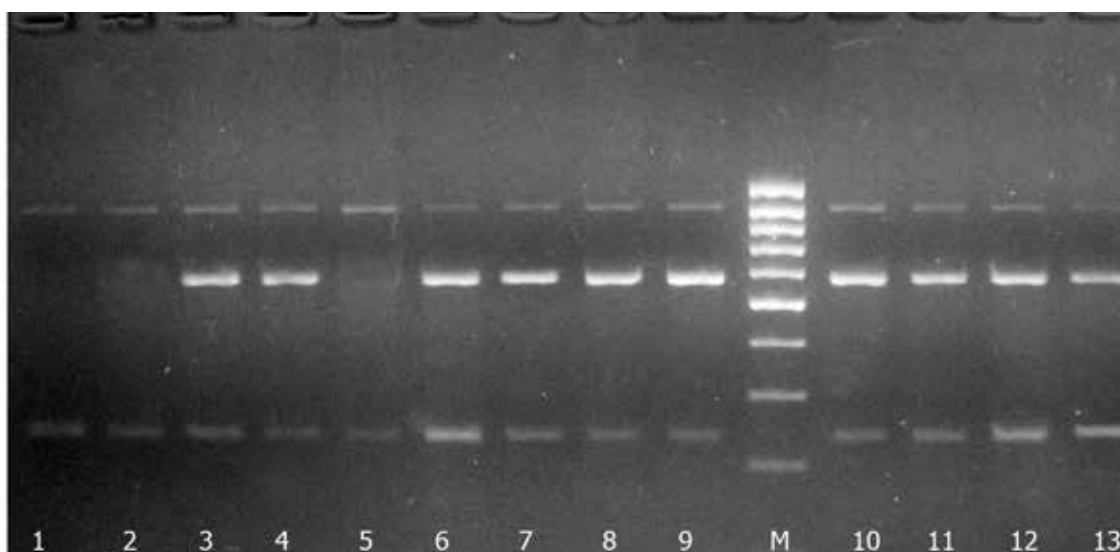


Таблица 1

Распределение частоты определения отдельных аллелей NAT-2 среди детей исследуемых групп

Вариант полиморфизма	Генотип	Количество пациентов			
		Основная группа (N=36)		Группа сравнения (N=35)	
		Абс.	%	Абс.	%
NAT-2*5A	WT/WT	12	33,3	7	20,0
	WT/MUT	16	44,4	17	48,6
	MUT/MUT	8	22,2	11	31,4
NAT-2*6A	WT/WT	20	55,6	14	40,0
	WT/MUT	16	44,4	18	51,4
	MUT/MUT	0	0	3	8,6
NAT-2*7A	WT/WT	36	100	35	100

Как видно на рисунке 1, определение молекулярной массы амплифицированных фрагментов, что соответствует маркерам молекулярного веса, отражено дорожкой М. Если исследуемый образец содержит аллель искомого гена, то образуются фрагменты ДНК массой 586 п.н., которые визуализируются в соответствующем месте геля. Отсутствие рестрикции свидетельствует об отсутствии исследуемого аллеля.

Например (рис. 1), в образцах на дорожках № 3, 4, 6-13 амплификация состоялась, что соответствует генотипу (wd / mut) или (mut / mut). На дорожках № 1, 2 и 5 амплификация не состоялась, соответственно, исследуемый аллель отсутствует и пациент является носителем генотипа (wd / wd).

Результаты определения частоты генотипов и отдельных аллелей генов у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 1, ни у одного из исследуемых детей ОГ и СГ не было обнаружено мутации в положении 857, соответственно, все дети были гомозиготными носителями аллеля дикого типа генотипа NAT-2 * 7A (G 857 - A). Исследование генотипа NAT-2 * 5A (C 481 - T) выявило больше всего многообразия изучаемых вариантов генотипов, в частности, 33,3% (12) детей ОГ были гомозиготами по дикому типу гена, 44,4% (16) – гетерозиготами по данному генетическому полиморфизму, 8 пациентов (22,2%) имели гомозиготный мутантный ген. Соответственно генотипу NAT-2 * 6A (G 590 - A), большинство пациентов (20; 55,6%), были гетерозиготами, 44,4% (16) – гомозиготами с диким типом гена. Ни один пациент ОГ не был гомозиготным носителем мутантного аллеля NAT2 * 6A.

Среди детей СГ расщепление генотипов также наблюдалось лишь по первым двум вариантам полиморфизма. В частности, гомозиготами с диким типом NAT-2 * 5A были 20,0% (7) детей, 48,6% (17) – гетерозиготные носители мутантного гена, 31,4% детей (11) – гомози-

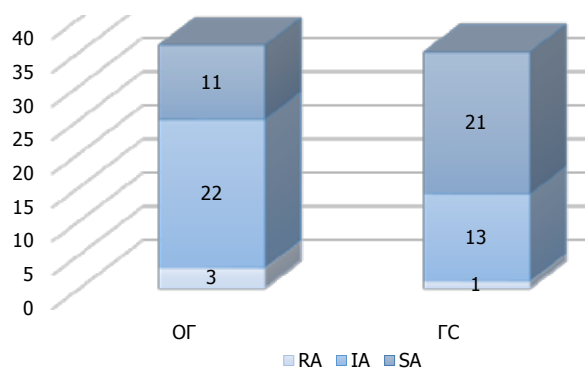
готы по мутантному аллелю. Соответственно генотипу NAT-2 * 6A, трое детей (8,6%) были гомозиготами по мутантному варианту гена, 18 (51,4%) – гетерозиготы, 14 (40,0%) – гомозиготы по дикому варианту гена NAT-2.

Дети, которые были гомозиготами по любому из мутантных генотипов или гетерозиготами по обоим полиморфным аллелям, определялись как «медленные» ацетиляторы (SA). Дети-гомозиготы по дикому варианту генотипа – «быстрые» ацетиляторы (RA), гетерозиготные носители одного из мутантных аллелей – «умеренные» ацетиляторы (IA). Поскольку, согласно данным литературы, по активности процессов ацетилирования последние две категории пациентов существенно не отличаются [5, 8], и учитывая очень малое количество «быстрых» ацетиляторов, считали целесообразным соединить их в единую группу для дальнейшего анализа (RA / IA).

Согласно полученным данным, среди всех детей исследуемых групп 54,4% (39) пациентов принадлежали к группе (RA / IA), из которых 5,6% (4) были «быстрыми» ацетиляторами (RA). Генотип «медленного» ацетилирования, соответственно, имели 45,0% (32) пациентов. Различия между группами проиллюстрированы на рис. 2.

Рис. 2. Распределение детей исследуемых групп (1 – основная группа, 2 – группа сравнения) по генотипу ацетилирования NAT-2.

Примечание: RA – «быстрые» ацетиляторы; IA – «умеренные» ацетиляторы; SA – «медленные» ацетиляторы.



Генотип	Основная группа (N=36)		Группа сравнения (N=35)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
SA	11	30,6	21	60,0	6,215	0,013
RA	3	8,3	1	2,9	1,001	0,318
IA	22	61,1	13	37,1	4,07	0,044
RA/IA	25	69,4	14	40,0	6,215	0,013

Полученные данные и результаты статистического анализа приведены в таблице 2.

Соответственно, генотип «быстрого» ацетиляции достоверно чаще встречался среди детей с перитонеальными спайками (69,4% против 40,0%) ($p < 0,05$), что может служить фактором прогнозирования послеоперационных спаечных осложнений. В то же время наличие исследованных точечных мутаций, приводящих к подавлению процессов ацетиляции, то есть генотип «медленных» ацетиляторов, имеет проективное действие на послеоперационное спайкообразование: 30,6% пациентов в ОГ и 60,0% в СГ.

Наши наблюдения также подтверждают особенности течения СНК в зависимости от генотипа ацетиляции. Время возникновения первого эпизода СНК после операции достоверно не отличалось между «быстрыми» и «медленными» ацетиляторами. Среди детей ОГ у 6 пациентов отмечался рецидивирующий характер СНК: то есть пациенты требовали хирургического лечения два или более раз в течение периода наблюдения. Пятеро из них относились к группе RA/IA. Также у 2 детей СНК возникла после первичной операции по поводу неосложненного аппендицита. Оба имели генотип «быстрого» ацетиляции.

Среди «медленных» ацетиляторов почти в двух третях наблюдений у детей ОГ (7 из 11), причиной непроходимости были единичные шнуровидные спайки при отсутствии распространенного интраабдоминального спаечного процесса. В общем, согласно интраоперационным данным, средний показатель PAI (peritoneal adhesion index) [12] составил для группы RA/IA $14,8 \pm 1,8$, для SA – $8,1 \pm 2,4$, эта разница статистически значима ($p < 0,05$).

Обсуждение

Патологическое спайкообразование является мультифакторным процессом, который обусловлен комбинацией различных факторов, многие из которых детерминированы генетически [1, 2, 12]. Генотипирование – обоснованный метод, позволяющий оценить вероятность развития той или иной патологии у конкретного

человека и при своевременном применении необходимого арсенала превентивных мер предотвратить их развитие или отсрочить проявления болезни. Выявление генов, ответственных за развитие определенных состояний, используется для прогнозирования развития болезни, формирования групп риска осложненного течения, закладывает основу персонализированной медицины и генотерапии [13].

Существуют исследования частот аллелей и генотипов полиморфных генов системы гемостаза и фибринолиза, синтеза коллагена, которые теоретически связаны с процессом развития спаек. Однако их клиническая роль как факторов привязанности к патологическому спайкообразованию у детей в опубликованных источниках не отражена [2]. Проведенные нами исследования позволили определить группу риска развития спаечной непроходимости кишечника у детей, которые являются носителями аллелей NAT-2, то есть отвечают за генотип «быстрого» и «умеренного» ацетиляции. Полученные нами результаты согласуются с исследованием процессов ацетиляции путем оценки активности на биохимическом уровне и их влияния на выраженность послеоперационного спайкообразования [3].

Дети, которые являются «быстрыми» ацетиляторами, имеют более выраженный интраабдоминальный спаечный процесс и более высокий риск осложнений, связанных с чрезмерным спайкообразованием даже при отсутствии других факторов риска. Определение генетического полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы-2 у детей с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости позволит не только прогнозировать риск развития перитонеального спайкообразования, но и разработать программу профилактики послеоперационных спаечных осложнений на всех этапах лечения. С другой стороны, полученные результаты позволяют рассматривать модификацию процессов ацетиляции как возможную новую превентивную стратегию, поскольку проблема образования спаек далека от окончательного решения несмотря на многолетнюю историю изучения проблемы [1, 3, 10, 12].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование прогностической ценности генетического полиморфизма гена N-арилацетилтрансферазы-2 для определения риска развития послеоперационной спаечной непроходимости кишечника позволило сделать следующие выводы.

1. Прогнозирование риска развития послеоперационных спаечных осложнений у детей возможно определением генетического полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы-2.

2. Группу риска развития СНК составляют дети, которые являются носителями аллелей NAT-2, то есть отвечают за генотип «быстрого» и «умеренного» ацетилирования, и требуют проведения комплексных профилактических мероприятий начиная с интраоперационного этапа.

3. Дети, которые являются «быстрыми» ацетиляторами, имеют более выраженный интраабдоминальный спаечный процесс и более высокий риск осложнений, связанных с чрезмерным спайкообразованием даже при отсутствии других факторов риска.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Одесского национального медицинского университета, НИР кафедры детской хирургии «Особенности течения хирургических заболеваний у детей с диспластическим синдромом» (№ госрегистрации 0118U007313). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Одесского национального медицинского университета (протокол № 128 Е от 01.06.2018 г).

ЛИТЕРАТУРА

1. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 7;17(41):4545-553. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4545
2. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):536-51. doi: 10.1093/humupd/dmv021

3. Восканян СЭ, Кызласов ПС. Патогенез образования спаек после внутрибрюшных операций. *Пат Физиология и Эксперим Терапия*. 2011;(4):17-21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18762469>
4. Лаврешин ПМ, Гобеджишвили ВК, Гобеджишвили ВВ, Келасов ИГ. Прогнозирование и профилактика избыточного спайкообразования у пациентов с острой кишечной непроходимостью неопухолового генеза. *Вестн Эксперим и Клин Хирургии*. 2012;5(1):65-70. doi: 10.18499/2070-478X-2012-5-1-65-70
5. Doll MA, Hein DW. Comprehensive human NAT2 genotype method using single nucleotide polymorphism-specific polymerase chain reaction primers and fluorogenic probes. *Anal Biochem*. 2001 Jan 1;288(1):106-8. doi: 10.1006/abio.2000.4892
6. Hernández-González O, Ortiz-Zamudio JJ, Rodríguez-Pinal CJ, Alvarado-Morales I, Martínez-Jiménez VDC, Salazar-González RA, Correa-González LC, Gymez R, Portales-Pérez DP, Milán-Segovia RDC. Genetic polymorphisms of arylamine N-acetyltransferases 1 and 2 and the likelihood of developing pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1968-975. doi: 10.1080/10428194.2017.1406090
7. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, Xiao GH, Devanaboyina US, Nangju NA, Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Jan;9(1):29-42. <https://cebp.aacrjournals.org/content/9/1/29>
8. Тодоріко ЛД, Антоненко ПБ, Кужко ММ, Сем'янів ІО, Глустова ТВ. Вплив делеційного поліморфізму генів GSTM1 та NAT2 на ефективність лікування хворих на туберкульоз і вибір шляху введення протитуберкульозних препаратів. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2019;(1):9-16. doi: 10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16
9. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES. Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS One*. 2011 Apr 6;6(4): e18507. doi: 10.1371/journal.pone.0018507
10. Кресюн ВІ, Мельниченко МГ, Антоненко ПБ, Антоненко КО, Квашніна АА. Спайкова непрохідність кишечника у дітей при дисплазі сполучно тканини. *Клініч Хирургія*. 2016;(10):21-25. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/111/10-2016>
11. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, Velmahos GC, Sartelli M, Fraga GP, Kelly MD, Moore FA, Peitzman AB, Leppaniemi A, Moore EE, Jeekel J, Kluger Y, Sugrue M, Balogh ZJ, Bendinelli C, Civil I, Coimbra R, De Moya M, Ferrada P, Inaba K, Ivatury R, Latifi R, Kashuk JL, Kirkpatrick AW, Maier R, Rizoli S, Sakakushev B, Scalea T, Søreide K, Weber D, Wani I, Abu-Zidan FM, De'Angelis N, Piscioneri F, Galante JM, Catena F, van Goor H. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2018 Jun 19;13:24. doi: 10.1186/s13017-018-0185-2. eCollection 2018.
12. Beyene RT, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment. *Curr Probl Surg*. 2015 Jul;52(7):271-319. doi: 10.1067/j.cpsurg.2015.05.001

13. Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol*. 2011 Dec 14;17(46):5049-58. doi: 10.3748/WJG.V17.146.5049

REFERENCES

1. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 7;17(41):4545-553. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4545
2. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):536-51. doi: 10.1093/humupd/dmv021
3. Voskanyan SE, Kyzlasov PS. Pathogenesis of adhesions formation after intraabdominal operations. *Pat Fiziologiya i Eksperim Terapiia*. 2011;(4):17-21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18762469> (In Russ.)
4. Lavreshin PM, Gobejishvili VK, Gobejishvili VV., Kelasov IG. The predictions and prophylaxis of intraabdominal adhesion in patients with acute intestinal non-tumor obstruction. *Vestn Eksperim i Klin Khirurgii*. 2012;5(1):65-70. doi: 10.18499/2070-478X-2012-5-1-65-70 (In Russ.)
5. Doll MA, Hein DW. Comprehensive human NAT2 genotype method using single nucleotide polymorphism-specific polymerase chain reaction primers and fluorogenic probes. *Anal Biochem*. 2001 Jan 1;288(1):106-8. doi: 10.1006/abio.2000.4892
6. Hernández-González O, Ortiz-Zamudio JJ, Rodríguez-Pinal CJ, Alvarado-Morales I, Martínez-Jiménez VDC, Salazar-González RA, Correa-González LC, Gymez R, Portales-Pérez DP, Milán-Segovia RDC. Genetic polymorphisms of arylamine N-acetyltransferases 1 and 2 and the likelihood of developing pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1968-975. doi: 10.1080/10428194.2017.1406090
7. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, Xiao GH, Devanaboyina US, Nangju NA, Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol*

Biomarkers Prev. 2000 Jan;9(1):29-42. <https://cebp.aacrjournals.org/content/9/1/29>

8. Todoriko LD, Antonenko PB, Kuzhko MM, Semianov IO, Tlustova TV. Influence of GSTM1 and NAT2 deletion polymorphism on efficiency of TB treatment and selection of way of administration of anti-TB reparations. *nfuzia & Khmoterapia*. 2019;(1):9-16. doi: 10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16 (In Ukr.)
9. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES. Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS One*. 2011 Apr 6;6(4):e18507. doi: 10.1371/journal.pone.0018507
10. Kresyun VJ, Mehllychenko MG, Antonenko PB, Antonenko KO, Kvashnina A.A. Adhesion ileus in children in the connective tissues dysplasia. *Klin Khirurgia*. 2016;(10):21-25. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/111/10-2016> (In Ukr.)
11. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, Velmahos GC, Sartelli M, Fraga GP, Kelly MD, Moore FA, Peitzman AB, Leppaniemi A, Moore EE, Jeekel J, Kluger Y, Sugrue M, Balogh ZJ, Bendinelli C, Civil I, Coimbra R, De Moya M, Ferrada P, Inaba K, Ivatury R, Latifi R, Kashuk JL, Kirkpatrick AW, Maier R, Rizoli S, Sakakushev B, Scalea T, Søreide K, Weber D, Wani I, Abu-Zidan FM, De'Angelis N, Piscioneri F, Galante JM, Catena F, van Goor H. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2018 Jun 19;13:24. doi: 10.1186/s13017-018-0185-2. eCollection 2018.
12. Beyene RT, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment. *Curr Probl Surg*. 2015 Jul;52(7):271-319. doi: 10.1067/j.cpsurg.2015.05.001
13. Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol*. 2011 Dec 14;17(46):5049-58. doi: 10.3748/WJG.V17.146.5049

Адрес для корреспонденции

65000, Украина,
г. Одесса, пер. Валиховский, 2,
Одесский национальный медицинский
университет, кафедра детской хирургии,
тел.: +38050 197-61-85,
e-mail: marina_gm@i.ua,
Мельниченко Марина Георгиевна

Сведения об авторах

Мельниченко Марина Георгиевна, профессор, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина.
<https://orcid.org/0000-0001-9066-4801>
Квашнина Анастасия Андреевна, аспирант кафедры детской хирургии, Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина.
<https://orcid.org/0000-0003-3704-2047>
Антоненко Петр Борисович, профессор, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и фармакогнозии, Одесский национальный медицинский университет,

Address for correspondence

65000, Ukraine,
Odessa, Valikhovsky Lane, 2,
Odessa National Medical University,
Pediatric Surgery Department,
tel. +38050 197-61-85,
e-mail: marina_gm@i.ua,
Melnichenko Maryna G.

Information about the authors

Melnichenko Maryna G., MD, Professor of the Pediatric Surgery Department, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-9066-4801>
Kvashnina Anastasiia A., Postgraduate Student of the Pediatric Surgery Department, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0003-3704-2047>
Antonenko Petr B., MD, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>

г. Одесса, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>

Антоненко Екатерина Алексеевна, к.б.н., ассистент кафедры фармакологии и фармакогнозии, Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина.

<https://orcid.org/0000-0001-9707-3676>

Antonenko Kateryna A, PhD, Assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-9707-3676>

Информация о статье

Поступила 27 июля 2020 г.

Принята в печать 6 сентября 2021 г.

Доступна на сайте 1 ноября 2021 г.

Article history

Arrived: 27 July 2020

Accepted for publication: 6 September 2021

Available online: 1 November 2021