УДК 577.152.33+575.174.015.3+616.155.342-006.446.2-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.56.26.013

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА АЛЬДЕГИДОКСИДАЗЫ-1 У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА

© Юлия Павловна Съемщикова[1, 2], Лилия Александровна Степаненко[1], Надежда Павловна Перетолчина[1], Татьяна Алексеевна Бокова[3], Татьяна Владимировна Барзунова[1], Игорь Владимирович Малов[1]

[1] Иркутский государственный медицинский университет. 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, Российская Федерация

[2] Иркутская государственная областная детская клиническая больница. 664003, г. Иркутск, б-р Гагарина, д. 4, Российская Федерация

[3] Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация

Контактная информация:
Юлия Павловна Съемщикова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии ДПО Иркутского государственного медицинского университета; врач-педиатр, гастроэнтеролог ГБУЗ ИГОДКБ. E-mail: jsemshikova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9049-0450 SPIN: 1536-0612

Для цитирования:
Съемщикова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А., Барзунова Т.В., Малов И.В. Однонуклеотидные полиморфизмы гена альдегидоксидазы-1 у детей с острым лимфобластным лейкозом Восточно-Сибирского региона. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(2):143–150. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.56.26.013

Поступила: 26.02.2025 **Одобрена: 29.04.2025** **Принята к печати: 18.06.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Интерес к изучению фермента альдегидоксидаза-1 связан не только с позиций фармацевтики, но и с научных — в отношении роли некоторых полиморфизмов гена *hAOX1* в развитии заболеваний. ***Цель*** — изучение распространенности полиморфизмов в гене альдегидоксидазы-1 у детей с острыми лимфобластными лейкозами и поиск возможных ассоциативных связей. ***Материалы и методы.*** Обследовано 82 ребенка с острым лимфобластным лейкозом и 200 здоровых добровольцев, не имевших в анамнезе онкогематологической патологии. При генотипировании для определения однонуклеотидных полиморфизмов применялся метод амплификации с системой флуоресцентной детекции сигнала в режиме реального времени по конечной точке. Материалом для исследования послужили пробы ДНК, выделенные из образцов буккального эпителия. ***Результаты.*** Встречаемость полиморфного варианта rs56199635 в обеих группах оказалась преобладающей. Достоверных различий по частоте полиморфизма rs55754655 гена *hAOX1* и его влияния на развитие острого лимфобластного лейкоза не установлено. Преобладающим оказался генотип A/A. Установлено повышение риска развития лейкоза у гетерозиготных носителей rs3731722 в 4,7 раза. В группе контроля между полиморфизмами rs56199635 и rs3731722 получено очень слабое сцепление из-за их близкой локализации друг к другу, и оно не влияет на риски развития лейкозов у детей. ***Выводы.*** Не обнаружено ассоциативной связи между однонуклеотидными полиморфизмами rs56199635, rs55754655 гена *hAOX1* и развитием острого лейкоза у детей европеоидной расы Восточно-Сибирского региона. Впервые установлена ассоциация между носительством *A/G* rs3731722 гена *hAOX1* и развитием острого лимфобластного лейкоза у детей. Риск развития острых лимфобластных лейкозов у гетерозиготных носителей *A/G* rs3731722 гена *hAOX1* выше в 4,7 раза, чем в популяции здоровых добровольцев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *альдегидоксидаза-1, hAOX1, однонуклеотидные полиморфизмы, острый лимфобластный лейкоз, дети*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.56.26.013

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF ALDEHYDE OXIDASE 1 GENE IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA LIVING IN THE EAST SIBERIAN REGION

© Yuliya P. Semshchikova[1, 2], Liliya A. Stepanenko[1], Nadezhda P. Peretolchina[1], Tatiana A. Bokova[3], Tatiana V. Barzunova[1], Igor V. Malov[1]

[1] Irkutsk State Medical University. 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003 Russian Federation

[2] Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. 4 Gagarin blvd., Irkutsk 664003 Russian Federation

[3] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky. 61/2, Shchepkin str., Moscow 129110 Russian Federation

Contact information:
Yuliya P. Semshchikova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the APE Irkutsk State Medical University; pediatrician, gastroenterologist of the State Healthcare Institution Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: jsemshikova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9049-0450 SPIN: 1536-0612

For citation:
Semshchikova YuP, Stepanenko LA, Peretolchina NP, Bokova TA, Barzunova TV, Malov IV. Single nucleotide polymorphisms of aldehyde oxidase 1 gene in children with acute lymphoblastic leukemia living in the East Siberian Region. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(2):143–150. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.56.26.013

Received: 26.02.2025 **Revised: 29.04.2025** **Accepted: 18.06.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Interest in studying the enzyme aldehyde oxidase-1 is related not only pharmaceuticals, but also to the scientific role of certain polymorphisms of the *hAOX1* gene in the development of diseases. ***Objective:*** to study the prevalence of polymorphisms in the aldehyde oxidase-1 gene in children with acute lymphoblastic leukemia and to search for possible associative links. ***Materials and methods.*** 82 children with acute lymphoblastic leukemia and 200 healthy volunteers with no history of hematological pathology were examined. During genotyping, an amplification method with a real-time fluorescence signal detection system at the endpoint was used to determine single-nucleotide polymorphisms. The material for the study was DNA samples isolated from buccal epithelium samples. ***Result.*** The occurrence of the polymorphic variant rs56199635 was predominant in both groups. There are no significant differences in the frequency of the rs55754655 polymorphism of the *hAOX1* gene and its effect on the development of acute lymphoblastic leukemia. The A/A genotype proved to be predominant. An increased risk of leukemia was found in heterozygous carriers of hs3731722 by 4.7 times. In the control group, there was a very weak coupling between polymorphisms rs56199635 and rs3731722 due to their close localization to each other, and it did not affect the risks of developing leukemia in children. ***Conclusions.*** No associative relationship was found between single nucleotide polymorphisms rs56199635, rs55754655 of the *hAOX1* gene and the development of acute leukemia in Caucasian children of the East Siberian region. For the first time, an association has been established between the carriage of the A/G rs3731722 *hAOX1* gene and the development of acute lymphoblastic leukemia in children. The risk of developing acute lymphoblastic leukemia in heterozygous carriers of the A/G rs3731722 *hAOX1* gene is 4.7 times higher than in the population of healthy volunteers.

KEYWORDS: *aldehyde oxidase-1, AOX1, single nucleotide polymorphisms, acute lymphoblastic leukemia, children*

ВВЕДЕНИЕ

К относительно «новому» не-цитохром-метаболизирующему ферменту первой фазы метаболизма ксенобиотиков и других соединений относится фермент альдегидоксидаза-1 (AOX1), участвующий в метаболизме ряда препаратов [1]. Считается, что данный фермент играет значительную роль в метаболизме не только лекарств, но и эндобиотиков, включая эндогенные пурины, биогенные амины (дофамин и норадреналин). Восстановление кислорода может привести к образованию его активных форм, участвующих как в защитных, так и патофизиологических функциях [2]. Гидролитические реакции, контролируемые альдегидоксидазой, описаны также относительно недавно [3]. Фермент альдегидоксидаза активна в клетках проксимальных канальцев почек, желчного пузыря, поджелудочной железы, а в клетках печени, семенников и надпочечников достигает максимальной активности [4].

Активность фермента альдегидоксидаза интенсивно изучается при разработке лекарств из-за открытых неожиданных последствий, таких как образование токсичных метаболитов и высокого метаболического клиренса, приводящего к клинической неэффективности новых лекарств [5]. Кроме того, установлено, что человеческая популяция характеризуется наличием функционально неактивных или с различной каталитической активностью аллельных вариантов *AOX1*, что требуется учитывать при разработке лекарственных препаратов [6].

Полиморфизмы этого гена могут приводить к ослабленному метаболизму лекарств, что влияет в итоге на исход заболевания [7]. Вместе с тем есть данные об ингибировании альдегидоксидазы печени человека большим количеством препаратов [8].

Известно, что альдегидоксидаза участвует в метаболизме некоторых цитостатиков, в том числе метотрексата, и имеющиеся различия могут влиять на результаты лечения и исходы заболеваний [9]. Относительно недавно обнаружено, что ингибирование *AOX1* лекарственными препаратами или иными соединениями приводит к повышению гепатотоксичности при лечении метотрексатом из-за его накопления в печени [10].

Ген *hAOX1* состоит из 35 кодирующих экзонов, расположен в хромосоме 2 [11]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена *hAOX1* являются причиной межиндивидуальных особенностей метаболизма, поскольку модулируют каталитическую функцию фермента. Обсуждается роль генетического фона и полиморфизмов *hAOX1* в патогенезе диабетической болезни почек [12]. Установлено, что носительство аллеля *G* и генотипа *A/G* определяет повышенный риск развития хронического панкреатита в русской популяции у женщин [13].

Исследования, посвященные изучению полиморфизмов в гене *hAOX1* в детской популяции, а также при заболевании лейкозами, отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить распространенность полиморфизмов в гене альдегидоксидазы-1 у детей с острыми лимфобластными лейкозами с целью поиска возможных ассоциативных связей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 282 пациента. В основную группу включили 82 ребенка, больных острым лимфобластным лейкозом, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении ГБУЗ ИГОДКБ (главный врач — член-кор. РАН Ю.А. Козлов). Группу контроля составили 200 здоровых студентов медицинского колледжа. Все обследованные принадлежали к этнической группе русских и были сопоставимы по полу. Средний возраст пациентов основной группы — 5,59±4,57 лет, контрольной группы — 19,5±1,3 лет. Контрольная группа здоровых добровольцев данного возраста была выбрана в связи с достоверным отсутствием у них в анамнезе какого-либо онкологического заболевания. Получение информированного согласия добровольца или законного представителя пациента было обязательным. Проведение настоящего исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 2018 г.). Работа проводилась в лаборатории НИИ Биомедицинских технологий ИГМУ, выполняющей молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция — ПЦР) исследования.

Материалом для исследования послужил буккальный эпителий. Мазок с внутренней поверхности щеки забирали сухим стерильным зондом, который помещали в стерильную пробирку типа эппендорф с 0,5 мл «Транспортной среды для хранения и транспортировки респираторных мазков» (ТУ 9398-083-01897593-09). Образец замораживали и хранили при температуре –74 °С. Из клинического материала ДНК выделяли с использованием набора «Рибо-преп», изготовленного компанией ООО «Интерлабсервис» (Москва), в соответствии

с протоколом производителя. При генотипировании для определения однонуклеотидных полиморфизмов применялись наборы реагентов, предназначенные для научно-исследовательских целей, производства ООО «ТестГен» (Россия, Ульяновск). Наборы включали все реагенты, достаточные для постановки амплификации по определению исследуемых однонуклеотидных замен в гене *hAOX1*. В работе применялся метод амплификации с системой флуоресцентной детекции сигнала в режиме реального времени по конечной точке. Для ПЦР-анализа в амплификационную пробирку вносили компоненты реакционной смеси в порядке, указанном производителем. Суммарный объем исследуемой смеси с исследуемым образцом составлял 10 мкл. Амплификация ДНК проводилась на термоциклере Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия). В качестве отрицательного контроля (К–) в реакционную смесь добавляли вместо ДНК деионизированную воду. Каждый полиморфизм гена *hAOX1* определяли, применяя для ПЦР соответствующую программу амплификации с изменением температуры отжига, согласно протоколу используемых наборов. По окончании амплификации одновременно определяли детекцию флуоресценции по двум каналам (FAM, VIC), соответствующим аллелям SNP.

Таким образом, анализ кривых накопления флуоресцентного сигнала:

для rs55754655 (*A>G*, p.Asn1135Ser)
- по каналу для FAM свидетельствовал о наличии аллели *T*;
- по каналу VIC — о наличии аллели *C*;
- по каналам для FAM и VIC — о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК, соответствующего гетерозиготному генотипу *T/C*;

для rs3731722 (*A>G*, p.His1297Arg)
- по каналу для FAM свидетельствовал об определении генотипа *T/T*;
- по каналу для VIC — о наличии генотипа *C\C*;
- по каналам для FAM и VIC — о гетерозиготном генотипе *T/C*;

для rs56199635 (*G>A*,C,T, p.Arg921Pro)
- по каналу для FAM свидетельствовал о наличии аллели *G*;
- по каналу VIC — о наличии аллели *C*;
- по каналам для FAM и VIC — о накоплении продукта амплификации, соответствующего гетерозиготному генотипу *G/C*.

Статистический анализ проведен с помощью языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой [14]. Различия в распределении частот генотипов *AOX1* в группах оценивали согласно критерию χ^2 при уровне значимости p <0,05. Согласно сочетаниям делеций и их распределения в исследуемых группах определяли отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Значимость различий оценивали согласно точному критерию Фишера при уровне значимости p <0,05. Для расчета коэффициента сцепления LD между парами полиморфизмов использовали нормализованный коэффициент D', предложенный Левонтином, и коэффициент корреляции r^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами определена частота генотипов полиморфных локусов и их влияние на развитие острых лимфобластных лейкозов у детей. Все частоты полиморфизмов соответствовали ожидаемому согласно нормальному распределению Харди–Вайнберга. Встречаемость полиморфного варианта rs56199635 (доминантная модель взаимодействия аллелей) среди населения Восточной Сибири оказалась преобладающей, значимых отличий между группами пациентов и контрольной нами не было получено (табл. 1).

Достоверных различий по частоте полиморфизма rs55754655 гена *hAOX1* и его влияния на развитие острого лимфобластного лейкоза (доминантная модель взаимодействия аллелей), получено не было (значение p=0,3117). Преобладающим в русской популяции среди пациентов и здоровых контрольной группы оказался генотип *A/A* (табл. 2).

При изучении полиморфизма rs3731722 установлено повышение риска развития лейкоза у гетерозиготных носителей в 4,7 раза (табл. 3).

В таблице 4 приведены данные по влиянию изучаемых гаплотипов полиморфных локусов rs56199635, rs55754655, rs3731722 гена *hAOX1* на риски развития острого лимфобластного лейкоза.

Установлено, что только полиморфизм rs3731722 (A>G, p.His1297Arg) значимо влияет на риск развития лейкозов. Не исключаем, что патофизиологически это может объясняться гиперпродукцией потенциально токсичных радикалов. Ранее установлено, что продукция супероксидного радикала увеличивается на 75% при варианте *AOX1-L438V* SNP, и рассматривается как значимый патологический фактор из-за итоговой высокой токсичности для клетки, что может влиять на мутации и онкогенез [15]. Различные степени экспрессии гена *AOX1* в ряде работ идентифицируются как биомаркер почечноклеточной карциномы, и его экспрессия может выступать как прогностический маркер и

Таблица 1. Частота встречаемости полиморфизма rs56199635 гена *hAOX1* и риски развития лейкоза у детей

Table 1. The frequency of occurrence of the rs55754655 polymorphism of the *hAOX1* gene the risks of leukemia in children

Генотип / Genotype	Больные / Sick, % (n=82)	Контроль / Control, % (n=200)	ОШ / OR (95% ДИ / CI)	Значение p / p-value
G/G	98,78 (81)	98,5 (197)	1,00	0,8544
G/C	1,22 (1)	1,5 (3)	0,81 (0,08–7,91)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал (здесь и далее в таблицах).
Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval (here and further in tables).

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизма rs55754655 гена *hAOX1* и риски развития лейкоза у детей

Table 2. The frequency of occurrence of the rs55754655 polymorphism of the *hAOX1* gene and the risks of leukemia in children

Генотип / Genotype	Больные / Sick, % (n=82)	Контроль / Control, % (n=200)	ОШ / OR (95% ДИ / CI)	Значение p / p-value
A/A	81,71 (67)	88 (176)	1,00	0,3117
A/G	10,97 (9)	8,5 (17)	1,39 (0,59–3,27)	
G/G	7,32 (6)	3,5 (7)	2,25 (0,73–6,94)	

Таблица 3. Частота встречаемости полиморфизма rs3731722 гена *hAOX1* и риски развития лейкоза у детей

Table 3. The frequency of occurrence of the rs3731722 polymorphism of the *hAOX1* gene and the risks of leukemia in children

Генотип / Genotype	Больные / Sick, % (n=82)	Контроль / Control, % (n=200)	ОШ / OR (95% ДИ / CI)	Значение p / p-value
A/A+G/G	35,37 (29)	72 (144)	1,00	<0,001
A/G	64,63 (53)	28 (56)	4,7 (2,72–8,13)	

Таблица 4. Частота гаплотипов полиморфных локусов rs56199635, rs55754655, rs3731722 гена *hAOX1* и риски развития лейкоза у детей

Table 4. The frequency of haplotypes of polymorphic loci rs56199635, rs55754655, rs3731722 of the *hAOX1* gene and the risks of leukemia in children

Гаплотип / Haplotypes	Больные / Sick, % (n=82)	Контроль / Control, % (n=200)	ОШ / OR (95% ДИ / CI)	Значение p / p-value
GAA	57,94	77,36	1,00	
GGA	8,52	6,39	1,39 (0,47–4,085)	0,4615
GGG	4,28	1,11	6,8 (1,37–33,67)	0,007
GAG	28,64	14,39	4,22 (2,34–7,63)	<0,001

терапевтическая мишень [16]. Изучается роль *AOX1* при немелкоклеточном раке легких [17]. Недавнее исследование показало роль *AOX1* как канцерогенного фактора в отношении карциномы желчного пузыря, а также как прогностического и диагностического маркера рака желчного пузыря [18].

Ранее мы описали риски развития острых лейкозов в зависимости от полиморфизмов генов *NAT2* и глутатион-S-трансферазы [19, 20]. Полученные данные по ассоциативным связям между полиморфизмами гена *hAOX1* и развитием острого лимфобластного лейкоза описаны впервые и требуют дальнейшего изучения.

Степень структурного сцепления между полиморфизмами rs56199635, rs55754655, и rs3731722 в группе больных и в контрольной выборке рассчитана с использованием нормализованного коэффициента равновесия по сцеплению D' и коэффициента корреляции r (табл. 5).

Согласно расчетам, в группе пациентов структурного сцепления между полиморфизмами генов не выявлено, тогда как в группе контроля между

Таблица 5. Степень структурного сцепления между полиморфизмами rs56199635, rs55754655 и rs3731722 в группе больных и в контрольной выборке

Table 5. The degree of structural coupling between polymorphisms rs56199635, rs55754655 and rs3731722 in the patient group and in the control sample

Полиморфизм / Polymorphism	Больные / Sick, % (n=82)		Контроль / Control, % (n=200)	
	rs55754655	rs3731722	rs55754655	rs3731722
rs56199635	0,8973 –0,0269 0,7302	0,9802 0,1081 0,1663	0,2783 0,00835 0,095	0,5626 0,1121 0,025*
rs55754655		0,0098 –0,0026 0,9728		0,1176 –0,0149 0,766

Примечание: приведены значения коэффициентов неравновесия по сцеплению D', коэффициента корреляции r между изучаемыми полиморфизмами и уровень значимости p.
Note: the values of the coefficients of linkage disequilibrium D', the correlation coefficient r between the studied polymorphisms and the significance level p are given.

полиморфизмами rs56199635 и rs3731722 наблюдается очень слабое сцепление из-за их близкой локализации друг к другу, но оно не влияет на риски развития лейкозов у детей.

ВЫВОДЫ

1. Не обнаружено ассоциативной связи между однонуклеотидными полиморфизмами rs56199635, rs55754655 гена *hAOX1* и развитием острого лейкоза у детей европеоидной расы Восточно-Сибирского региона.

2. Впервые установлена ассоциация между носительством *A/G* rs3731722 гена *hAOX1* и развитием острого лимфобластного лейкоза у детей. Риск развития острых лимфобластных лейкозов у гетерозиготных носителей *A/G* rs3731722 гена *hAOX1* выше в 4,7 раза, чем в популяции здоровых добровольцев.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Romão M.J., Coelho C., Santos-Silva T., Foti A., Terao M., Garattini E., Leimkühler S. Structural basis for the role of mammalian aldehyde oxidases in the metabolism of drugs and xenobiotics. Curr Opin Chem Biol. 2017;37:39–47. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.01.005.
2. Garattini E., Terao M. Xanthine Oxidoreductase and Aldehyde Oxidases. Comprehensive Toxicology: Third Edition. 2017;10(15):208–232. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99184-0.
3. Khojasteh C., Sodhi Ja.K., Halladay Ja., Zhang D. The past decade of Genentech experience in elucidation of novel reaction mechanisms in drug metabolism. Medici-

nal Chemistry Research. 2023;32(9):2016–2033. DOI: 10.1007/s00044-023-03128-5.
4. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015;347(6220):1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
5. Gajula SNR., Nathani T.N., Patil R.M., Talari S., Sonti R. Aldehyde oxidase mediated drug metabolism: an underpredicted obstacle in drug discovery and development. Drug Metab Rev. 2022;54(4):427–448. DOI: 10.1080/03602532.2022.2144879.
6. Hartmann T., Terao M., Garattini E., Teutloff C., Alfaro J.F., Jones J.P., Leimkühler S. The impact of single nucleotide polymorphisms on human aldehyde oxidase. Drug Metab Dispos. 2012;40(5):856-64. DOI: 10.1124/dmd.111.043828. Erratum in: Drug Metab Dispos. 2016;44(3):365. DOI: 10.1124/dmd.112.043828err.
7. Beedham C. Aldehyde oxidase; new approaches to old problems. Xenobiotica. 2020;50(1):34–50. DOI: 10.1080/00498254.2019.1626029.
8. Obach R.S., Huynh P., Allen M.C., Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs. J Clin Pharmacol. 2004;44(1):7–19. DOI: 10.1177/0091270003260336.
9. Choughule K.V., Joswig-Jones C.A., Jones J.P. Interspecies differences in the metabolism of methotrexate: An insight into the active site differences between human and rabbit aldehyde oxidase. Biochem Pharmacol. 2015;96(3):288–95. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.05.010.
10. Moriyama A., Ueda H., Narumi K., Asano S., Furugen A., Saito Y., Kobayashi M. Contribution of aldehyde oxidase to methotrexate-induced hepatotoxicity: in vitro and pharmacoepidemiological approaches. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024;20(5):399–406. DOI: 10.1080/17425255.2024.2352453.
11. Hillier L.W., Graves T.A., Fulton R.S., Fulton L.A. et al. Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. Nature. 2005;434(7034):724–31. DOI: 10.1038/nature03466.
12. Roumeliotis A., Roumeliotis S., Tsetsos F., Georgitsi M. et al. Oxidative Stress Genes in Diabetes Mellitus Type 2: Association with Diabetic Kidney Disease. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:2531062. DOI: 10.1155/2021/2531062.
13. Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Аль И.Х., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизма (rs55754655) гена фермента антиоксидантной системы в развитии хронического панкреатита. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017;4:99–102. DOI:10.21626/vestnik/2017-4/17.
14. Core Team R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Доступно по: https://www.R-project.org/ (дата обращения: 15.01.2025).
15. Foti A., Dorendorf F., Leimkühler S. A single nucleotide polymorphism causes enhanced radical oxygen species production by human aldehyde oxidase. PLoS One. 2017;12(7):e0182061. DOI: 10.1371/journal.pone.0182061.
16. Xiong L., Feng Y., Hu W., Tan J., Li S., Wang H. Expression of AOX1 Predicts Prognosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Front Genet. 2021;12:683173. DOI: 10.3389/fgene.2021.683173.
17. Exposito F., Redrado M., Serrano D., Calabuig-Fariñas S. et al. G9a/DNMT1 co-targeting inhibits non-small cell lung cancer growth and reprograms tumor cells to respond to cancer-drugs through SCARA5 and AOX1. Cell Death Dis. 2024;15(11):787. DOI: 10.1038/s41419-024-07156-w.
18. Yuan Z., Yi G., Ma R., Wang Z., Hu J., Zhao W., Hu Y. Aldehyde oxidase 1 promotes gallbladder carcinogenesis through ROS-mediated activation of the Wnt/β-catenin pathway. Cell Signal. 2024;116:111042. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111042.
19. Съемщикова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А. и др. Ассоциации полиморфизмов генов глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы 2-го типа у детей с острым лимфобластным лейкозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024;69(4):51–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-51-56.
20. Съемщикова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А. и др. Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):30–36. DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-30-36.

REFERENCES

1. Romão M.J., Coelho C., Santos-Silva T., Foti A., Terao M., Garattini E., Leimkühler S. Structural basis for the role of mammalian aldehyde oxidases in the metabolism of drugs and xenobiotics. Curr Opin Chem Biol. 2017;37:39–47. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.01.005.
2. Garattini E., Terao M. Xanthine Oxidoreductase and Aldehyde Oxidases. Comprehensive Toxicology: Third Edition. 2017;10(15):208–232. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99184-0.
3. Khojasteh C., Sodhi Ja.K., Halladay Ja., Zhang D. The past decade of Genentech experience in elucidation of novel reaction mechanisms in drug metabolism. Medicinal Chemistry Research. 2023;32(9):2016–2033. DOI: 10.1007/s00044-023-03128-5.
4. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome.

Science. 2015;347(6220):1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
5. Gajula SNR., Nathani T.N., Patil R.M., Talari S., Sonti R. Aldehyde oxidase mediated drug metabolism: an underpredicted obstacle in drug discovery and development. Drug Metab Rev. 2022;54(4):427–448. DOI: 10.1080/03602532.2022.2144879.
6. Hartmann T., Terao M., Garattini E., Teutloff C., Alfaro J.F., Jones J.P., Leimkühler S. The impact of single nucleotide polymorphisms on human aldehyde oxidase. Drug Metab Dispos. 2012;40(5):856-64. DOI: 10.1124/dmd.111.043828. Erratum in: Drug Metab Dispos. 2016;44(3):365. DOI: 10.1124/dmd.112.043828err.
7. Beedham C. Aldehyde oxidase; new approaches to old problems. Xenobiotica. 2020;50(1):34–50. DOI: 10.1080/00498254.2019.1626029.
8. Obach R.S., Huynh P., Allen M.C., Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs. J Clin Pharmacol. 2004;44(1):7–19. DOI: 10.1177/0091270003260336.
9. Choughule K.V., Joswig-Jones C.A., Jones J.P. Interspecies differences in the metabolism of methotrexate: An insight into the active site differences between human and rabbit aldehyde oxidase. Biochem Pharmacol. 2015;96(3):288–95. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.05.010.
10. Moriyama A., Ueda H., Narumi K., Asano S., Furugen A., Saito Y., Kobayashi M. Contribution of aldehyde oxidase to methotrexate-induced hepatotoxicity: in vitro and pharmacoepidemiological approaches. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024;20(5):399–406. DOI: 10.1080/17425255.2024.2352453.
11. Hillier L.W., Graves T.A., Fulton R.S., Fulton L.A. et al. Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. Nature. 2005;434(7034):724–31. DOI: 10.1038/nature03466.
12. Roumeliotis A., Roumeliotis S., Tsetsos F., Georgitsi M. et al. Oxidative Stress Genes in Diabetes Mellitus Type 2: Association with Diabetic Kidney Disease. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:2531062. DOI: 10.1155/2021/2531062.
13. Samgina T.A., Kanishchev Yu.V., Kh. Al. I., Nazarenko P.M., Polonnikov A.V. The role of polymorphism (rs55754655) of the enzyme gene of the antioxidant system in the development of chronic pancreatitis. Kursk Scientific and practical bulletin "Man and his health". 2017;4:99–102. (In Russian). DOI:10.21626/vestnik/2017-4/17.
14. Core Team R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Available at: https://www.R-project.org/ (accessed: 15.01.2025).
15. Foti A., Dorendorf F., Leimkühler S. A single nucleotide polymorphism causes enhanced radical oxygen species production by human aldehyde oxidase. PLoS One. 2017;12(7):e0182061. DOI: 10.1371/journal.pone.0182061.
16. Xiong L., Feng Y., Hu W., Tan J., Li S., Wang H. Expression of AOX1 Predicts Prognosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Front Genet. 2021;12:683173. DOI: 10.3389/fgene.2021.683173.
17. Exposito F., Redrado M., Serrano D., Calabuig-Fariñas S. et al. G9a/DNMT1 co-targeting inhibits non-small cell lung cancer growth and reprograms tumor cells to respond to cancer-drugs through SCARA5 and AOX1. Cell Death Dis. 2024;15(11):787. DOI: 10.1038/s41419-024-07156-w.
18. Yuan Z., Yi G., Ma R., Wang Z., Hu J., Zhao W., Hu Y. Aldehyde oxidase 1 promotes gallbladder carcinogenesis through ROS-mediated activation of the Wnt/β-catenin pathway. Cell Signal. 2024;116:111042. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111042.
19. Semshchikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P., Bokova T.A. and others. Associations of polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase type 2 genes in children with acute lymphoblastic leukemia. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2024;69(4):51-56. (In Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-51-56.
20. Semshchikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P., Bokova T.A. et al. Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemia in the East Siberian region. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):30–6. (In Russian). DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-30-36.