

Таблица 6 — Уровни цитокинов (Ме, МКИ) в сыворотке крови до начала терапии при ХГС с другими генотипами HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ, n = 14	не-ответ, n = 5	ответ, n = 7	не-ответ, n = 9
ИФН γ , пг/мл	14,25 7,34–37,6	11,54 1,0–16,5	12,00 5,64–19,1	9,22 4,94–16,5
ИЛ-4, пг/мл	26,26* 15,78–55,58	0,25 0,13–0,56	24,38 13,21–30,76	1,25 0,25–20,47
ИЛ-1 α , пг/мл	91,22 12,12–205,87	12,57 7,78–43,76	95,94* 12,12–107,45	21,11 7,78–32,71
ФНО- α , пг/мл	4,7 1,16–16,35	1,74 0,0–4,2	5,64 3,76–16,35	1,73 0,00–5,35

Примечание: статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием отмечены * ($p < 0,05$).

У пациентов с ХГС с другими генотипами HCV уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α были выше при вирусологическом ответе как через 3 месяца от начала терапии, так и после окончания лечения, чем при отсутствии вирусологического ответа, причем для ИЛ-4 при раннем вирусологическом ответе, а для ИЛ-1 α — при устойчивом или длительном выявленные отличия были статистически значимы ($p < 0,05$).

Заключение

У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 (33,3 %, $p = 0,012$), ранний вирусологический ответ на курс интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом HCV значимо чаще ассоциировался с обнаружением анти-HCV IgM (64,7 %, $p = 0,042$). Анти-HCV IgM и анти-NS5 могут использоваться в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии у больных ХГС. Более высокие уровни ($p = 0,039$) провоспалительного цитокина ИЛ-1 α (Ме 95,94 пг/мл) в группе больных ХГС с не-1b генотипом HCV, ответивших на терапию через 6 месяцев и более после окончания лечения, чем у не ответивших (Ме 21,11 пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения, что может быть использовано для прогнозирования вирусологического ответа. У лиц с ХГС с не-1b генотипом HCV с ранним

вирусологическим ответом отмечалось более высокое содержание ИЛ-4 (Ме 26,26 пг/мл, $p = 0,026$), чем у не ответивших в эти сроки лечения (Ме 0,25 пг/мл), что указывает на значение системного Т-хелперного 2 ответа в начале терапии препаратами ИФН у этих больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карпов, В. В. Хронический гепатит С / В. В. Карпов // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 2. — С. 55–74.
2. Ключарева, А. А. Современные препараты и схемы противовирусной терапии хронического гепатита С / А. А. Ключарева // Медицинская панорама. — 2003. — № 6. — С. 3–7.
3. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Минск: ДокторДизайн, 2003. — 216 с.
4. Майер, К. П. Гепатит, последствия гепатита / К. П. Майер; пер. с нем. А. А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 159 с.
5. Макашова, В. В. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии / В. В. Макашова, А. К. Токмалаев, Л. Е. Павлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 36–40.
6. Соринсон, С. Н. // Вирусные гепатиты. — 2-е изд. — СПб., 1997. — 280 с.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 2. — P. 956–961.
8. Hoofnagle, J. H. The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoofnagle, A. M. Di Bisceglie // N.Engl.J.Med. — 1997. — Vol. 336, № 5. — P. 347–356.
9. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 2–20.
10. Serologic response against hepatitis C virus as a predictive factor to the treatment with interferon / A. Garrido [et al.] // Enferm. Infec. Microbiol. Clin. — 2000. — Vol. 18, № 10. — P. 512–515.
11. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // J. Hepatol. — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 292–300.

Поступила 18.10.2010

УДК 616.348-002.44-003.215:575]:615.276

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТКАХ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

Е. И. Михайлова, Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены цитогенетические изменения в клетках периферической крови у 62 пациентов с язвенным колитом (ЯК) на фоне стандартного лечения сульфасалазином с использованием метода световой микроскопии. Установлено, что сульфасалазин в стандартных дозах у больных ЯК с быстрым типом ацетилирования

способствовал накоплению нейтрофилов с наличием высокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов в финальных или предапоптотических фазах развития и не прерывал прогрессирование основного патогенетического звена этого заболевания — апоптоза. У медленных ацетиляторов с ЯК стандартные дозы сульфасалазина позволяли уменьшать образование нейтрофилов с наличием невысокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов на начальных фазах развития и способствовали прерыванию патологического апоптоза, обуславливающего развитие самого заболевания, т. е. ЯК.

Ключевые слова: сульфасалазин, фенотип, быстрый ацетилятор, медленный ацетилятор, язвенный колит.

CYTOGENETIC CHANGES IN CAGES OF SYSTEM OF BLOOD AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AGAINST TREATMENT BY SULFASALAZINE

E. I. Mikhailova, T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

Cytogenetic changes in cages of peripheral blood at 62 patients with ulcerative colitis (UC) against standard treatment by sulfasalazine with use of a method of light microscopy are studied. It is established, that sulfasalazine in standard doses at patients with UC with fast type acetylation promoted accumulation neutrophils with presence of high level of segmentation, neutrophils in final phases of development and did not interrupt progressing of the basic pathogenetic link of this disease — apoptosis. At slow acetylators with UC standard doses of sulfasalazine allowed to reduce formation neutrophils with presence of low level of segmentation, neutrophils on initial phases of development and promoted interruption pathological apoptosis, disease causing development, i. e. UC.

Key words: sulfasalazine, phenotype, rapid acetylator, slow acetylator, ulcerative colitis.

Введение

Сульфасалазин стал одним из первых препаратов, позволяющих эффективно воздействовать на течение ЯК [1]. Однако, несмотря на многолетнюю клиническую практику по применению сульфасалазина, механизм его действия полностью не изучен [2]. Следует отметить потребность в пролонгированном приеме препарата для консолидации ремиссии ЯК [3]. Скорость возникновения ответа на лечение и частота развития побочных эффектов при применении сульфасалазина варьирует среди пациентов с ЯК. Это может быть связано с особенностями метаболизма лекарственного средства, детерминируемого активностью фермента N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) [4]. У пациентов с низкой скоростью ацетиляторных реакций повышенные концентрации неацетилированного сульфацида — одного из компонентов сульфасалазина могут приводить к увеличению частоты и выраженности побочных реакций [3, 5, 6]. Широкий спектр побочных эффектов связан с токсическим воздействием на систему крови (метгемоглобинемия, макроцитоз, ретикулоцитоз, агранулоцитоз и др.) [3, 7, 8]. Немногочисленные исследования на лабораторных животных и культурах клеток крови человека посвящены цитогенетическим изменениям клеток системы крови, возникающих при приеме сульфасалазина [9, 10]. Перечисленные факты обуславливают интерес и актуальность изучения цитогенетических изменений клеток системы крови на фоне терапии сульфасалазином.

Цель исследования

Изучить цитогенетические изменения в клетках периферической крови у пациентов с

язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином с учетом ацетиляторного фенотипа.

Материал и методы исследования

Индукция сульфасалазином молекулярно-биологических изменений в клетках периферической крови изучена у 62 больных язвенным колитом от 18 до 78 лет (Me = 42,00 лет; 95 % ДИ: 36,96–47,09), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Среди пациентов было 26 мужчин (42 %) и 36 женщин (58 %). Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 12 больных, медленный — у 50 больных. Группу сравнения составили 33 пациента с тем же заболеванием в отсутствие любой лекарственной терапии по поводу данной или какой-либо иной патологии. В контрольную группу вошел 31 здоровый доброволец (ЗД).

Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки). Для определения активности язвенного колита использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI) [11]. Пациенты получали стандартное лечение сульфасалазином от 4 г до 6 г в сутки в соответствии с активностью воспалительного процесса в толстой кишке. Минимальная продолжительность приема сульфасалазина составляла 2 недели.

Наличие и частота встречаемости цитогенетических нарушений в клетках периферической крови изучались методом световой микроскопии на микроскопе «Leica DM 4000 B» с

фотокамерой «Leica DFC480» фирмы «Leica Microsystems Ltd», Германия.

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата изониазида.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Значения показателей пред-

ставлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Цитогенетические показатели периферической крови у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК до и после лечения сульфасалазином представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Цитогенетические показатели периферической крови у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК до и после лечения сульфасалазином

Здоровые добровольцы	Пациенты с язвенным колитом (общая группа)		Пациенты с язвенным колитом (быстрые ацетилаторы)		Пациенты с язвенным колитом (медленные ацетилаторы)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Процентное содержание мононуклеаров (лимфоцитов) (Me, 95 % ДИ)						
11,95 (8,67/24,66)	17,24(11,70/28,77)	12,6 (9,44/21,46)	22,14 (11,80/61,07)	32,42 (3,87/50,69)	15,66 (7,06/30,27)	10,32 (7,79/15,62)
Процентное содержание полиморфноядерных нейтрофилов без сегментации (Me, 95% ДИ)						
55,17 (44,53/61,83)	30,23 (22,35/34,71)	33,18 (27,56/43,36)	30,01 (12,59/41,68)	29,48 (16,76/54,12)	27,08 (21,51/34,35)	35,00 (24,66/45,68)
Сегментация ядра нейтрофила на 2 сегмента, % (Me, 95 % ДИ)						
17,24 (12,39/20,35)	21,13 (17,44/24,20)	17,60 (15,71/19,65)	21,98 (10,91/26,65)	13,80 (4,28/19,85)	20,69 (17,43/24,22)	18,05 (16,15/20,35)
Сегментация ядра нейтрофила на 3 сегмента, % (Me, 95 % ДИ)						
8,57 (5,72/13,76)	17,65 (12,80/20,36)	15,34 (13,44/18,31)	13,16 (7,79/24,03)	13,27 (8,77/18,68)	18,10 (13,19/21,53)	16,06 (13,62/20,55)
Сегментация ядра нейтрофила на 4 и более сегмента, % (Me, 95 % ДИ)						
1,53 (0,97/2,82)	5,88 (2,27/9,78)	6,63 (4,66/8,82)	5,33 (0,00/13,07)	6,72 (2,87/13,64)	6,96 (2,26/10,95)	6,63 (4,33/9,11)
Апоптоз, % (Me, 95 % ДИ)						
0,41 (0,00/1,16)	0,00 (0,00/1,73)	0,00 (0,00/0,00)	0,65 (0,00/3,03)	0,00 (0,00/7,32)	0,00 (0,00/2,00)	0,00 (0,00/0,00)
Микроядра лимфоцитов, %						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,11)	0,00 (0,00/0,11)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)
Микроядра эритроцитов на 100 лейкоцитов						
1,02 (0,43/1,39)	1,85 (0,00/5,22)	1,86 (0,00/2,96)	6,14 (0,00/13,81)	1,57 (0,00/23,23)	0,97 (0,00/4,26)	1,86 (0,00/3,05)
Эритроциты с ядром на 100 лейкоцитов						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/1,70)	0,00 (0,00/4,80)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)
Фрагментация ядер лимфоцитов						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)
Вакуолизация лейкоцитов, %						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,08)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)

В результате исследования установлено, что общая группа пациентов с ЯК как до, так и после курса терапии сульфасалазином отличалась от здоровых добровольцев по количеству полиморфноядерных нейтрофилов с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3, 4

и более сегментов ($p < 0,0001$, $p = 0,0009$, $p = 0,0014$ и $p = 0,0001$, $p = 0,0003$, $p < 0,0001$ соответственно). Имеющиеся до лечения достоверные статистические различия у больных ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами по уровню полиморфноядерных клеток с наличием 2 сегментов

ядра исчезали на фоне приема сульфасалазина ($p = 0,00367$ и $p = 0,7485$ соответственно).

Пациенты с ЯК до и после лечения сульфасалазином не отличались друг от друга по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3, 4 и более сегментов ($p = 0,2429$, $p = 0,8052$, $p = 0,5640$ соответственно). Эти группы больных имели достоверные статистические различия по количеству нейтрофилов с 2 сегментами ($p = 0,0268$).

До лечения быстрые ацетиляторы из числа пациентов с ЯК отличались от здоровых добровольцев только по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра ($p = 0,0004$). Они были схожи по количе-

ству полиморфноядерных клеток с 2, 3, 4 и более сегментами ($p = 0,1917$, $p = 0,0685$ и $p = 0,1011$ соответственно). После лечения сульфасалазином достоверные статистические различия между быстрыми ацетиляторами с ЯК и здоровыми добровольцами имели место по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 4 и более сегментов ($p = 0,0024$ и $p = 0,0002$ соответственно) и отсутствовали по количеству полиморфноядерных клеток с 2 и 3 сегментами ($p = 0,2638$ и $p = 0,0831$ соответственно). Уровень полиморфноядерных нейтрофилов с 4 и более сегментами ядра в мазках периферической крови быстрых ацетиляторов из числа пациентов с ЯК и здоровых добровольцев представлен на рисунке 1.

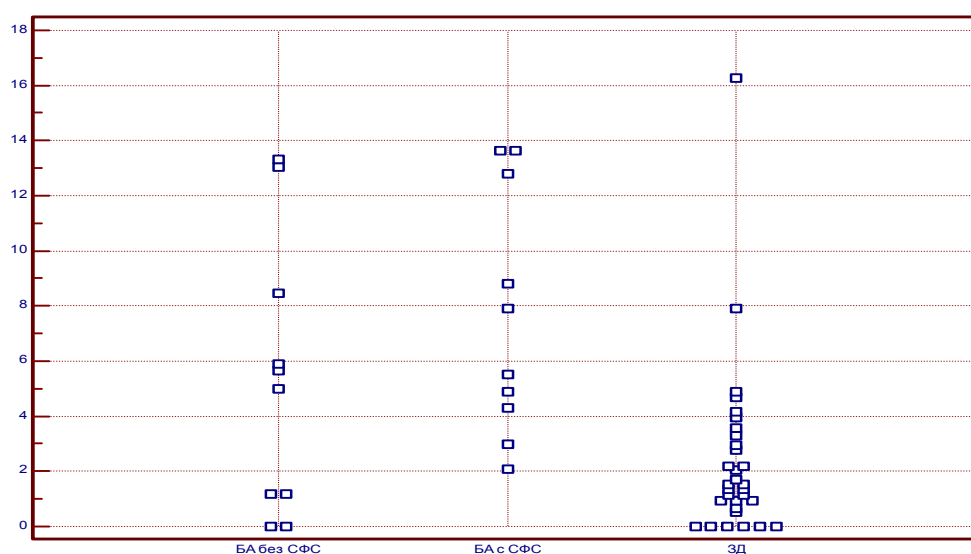


Рисунок 1 — Уровень полиморфноядерных нейтрофилов с 4 и более сегментами ядра в мазках периферической крови у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК и быстрым типом ацетилирования

Пациенты с ЯК и быстрым типом ацетилирования до и после лечения сульфасалазином не отличались друг от друга по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3, 4 и более сегментов ($p = 0,8534$, $p = 0,7394$, $p = 0,2799$ соответственно). Эти группы больных имели достоверные статистические различия по количеству нейтрофилов с 2 сегментами ($p = 0,0355$).

Пациенты с ЯК и медленным типом ацетилирования до и после лечения сульфасалазином отличались от здоровых добровольцев по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3 и 4 и более сегментов ($p = 0,0001$, $p = 0,001$, $p = 0,0013$ и $p = 0,0005$ соответственно). Имеющиеся до лечения достоверные статистические различия по уровню полиморфноядерных клеток с наличием 2 сегментов у здоровых добровольцев и медленных ацетиляторов с ЯК исчезали после лечения сульфасалазином ($p = 0,0491$ и $p = 0,4237$ соответственно).

Пациенты с ЯК и медленным типом ацетилирования до и после лечения сульфасалазином не отличались друг от друга по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации и ее наличием в виде 2, 3, 4 и более сегментов ($p = 0,2389$, $p = 0,1395$, $p = 0,7535$, $p = 0,9943$ соответственно).

Пациенты с ЯК, а также быстрые и медленные ацетиляторы из этой группы как до, так и после лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев по количеству эритроцитов с ядром ($p = 0,6192$, $p = 0,3829$, $p = 0,9373$, $p = 0,6375$, $p = 0,5819$, $p = 0,4616$), по наличию вакуолизации цитоплазмы лейкоцитов ($p = 0,3717$, $p = 0,7422$, $p = 0,3145$, $p = 0,2985$, $p = 0,4662$, $p = 0,3418$), по числу лимфоцитов с фрагментированными ядрами ($p = 0,5061$, $p = 0,6369$, $p = 0,5462$, $p = 0,4662$, $p = 0,6619$, $p = 0,4867$), по увеличению количества микроядер в лимфоцитах ($p = 0,2563$, $p = 0,5966$, $p = 0,2274$, $p = 0,3099$, $p = 0,6856$, $p = 0,3022$) и эритроцитах ($p = 0,4164$,

$p = 0,1653$, $p = 1,00$, $p = 0,4485$, $p = 0,1450$, $p = 0,6019$), по степени апоптоза ($p = 0,8772$, $p = 0,9202$, $p = 0,6810$, $p = 0,1677$, $p = 0,8081$, $p = 0,1021$).

Достоверные статистические различия отсутствовали до и после лечения сульфасалазином как в общей группе пациентов с ЯК, так и у быстрых и медленных ацетиляторов по количеству эритроцитов с ядром эритроцитов ($p = 0,3692$, $p = 0,9118$, $p = 0,4842$), по наличию вакуолизации цитоплазмы лейкоцитов ($p = 0,9407$, $p = 0,7394$, $p = 0,8696$), по числу лимфоцитов с фрагментированными ядрами ($p = 1,00$, $p = 0,9705$, $p = 1,00$), по увеличению количества микроядер в лимфоцитах ($p = 0,8161$, $p = 0,9118$, $p = 0,7426$) и эритроцитах ($p = 0,6585$, $p = 0,6842$, $p = 0,8865$), по степени апоптоза ($p = 0,4155$, $p = 0,9705$, $p = 0,4450$).

Следовательно, в периферической крови пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалась более активная сегментация ядра, т. е. более быстрое созревание и гибель полиморфноядерных нейтрофилов. Вероятно, неэффективная доза сульфасалазина вследствие его повышенного метаболизма у быстрых ацетиляторов приводила к накоплению нейтрофилов с наличием высокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов в финальных или предапоптотических фазах развития. Значит, у пациентов с быстрым типом ацетилирования стандартные терапевтические дозы сульфасалазина не разрешали эффективно воздействовать на основное патогенетическое звено этого заболевания — апоптоз. Пониженный уровень метаболизма сульфасалазина у медленных ацетиляторов позволял уменьшать образование нейтрофилов с наличием невысокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов на начальных фазах развития, что указывало на эффективное воздействие стандартных доз сульфасалазина на воспалительный процесс и прерывание его основного патогенетического звена — апоптоза. У пациентов с ЯК как с быстрым, так и медленным фенотипом ацетилирования не выявлено индуцирования как самим заболеванием, так и сульфасалазином в средних терапевтических дозах таких цитогенетических нарушений, отражающих глубокие процессы гибели клеток периферической крови, как вакуолизация цитоплазмы лейкоцитов, фрагментация ядер в лимфоцитах, увеличение количества эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами.

Полученные данные не подтверждают выявленные в системе *in vitro* и у животных цитодеструктивные свойства сульфасалазина, полученные, например, М. J. Iatropoulos с соавторами, и заключающиеся в способности сульфасалазина увеличивать количество клеток с микроядрами в культуре лимфоцитов человека в условиях отсутствия ферментов биотрансформации, а также повышение уровня эритроцитов с микроядрами в костном мозге и

эритроцитах периферической крови у мышей [9, 12]. В то же время гипотеза о способности сульфасалазина более эффективно прерывать патогенетические механизмы ЯК у медленных ацетиляторов согласуется с имеющимися литературными данными. Например, в работе М.Е. Sharp с соавторами удалось выявить достоверную корреляцию между динамикой клинических проявлений ЯК и сывороточной концентрацией сульфацида у быстрых ацетиляторов [5]. К.М. Das с соавторами показали взаимосвязь положительной клинической динамики ЯК без развития побочных эффектов с сывороточной концентрацией общего сульфацида от 20 до 50 мкг/мл [13].

Заключение

Впервые проведено изучение наличия цитогенетических изменений в клетках периферической крови у пациентов с ЯК на фоне приема сульфасалазина. Установлено, что сульфасалазин в стандартных дозах у больных ЯК с быстрым типом ацетилирования способствовал накоплению нейтрофилов с наличием высокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов в финальных или предапоптотических фазах развития и не прерывал прогрессирование основного патогенетического звена этого заболевания — апоптоза. У медленных ацетиляторов с ЯК стандартные дозы сульфасалазина позволяли уменьшать образование нейтрофилов с наличием невысокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов на начальных фазах развития и способствовали прерыванию патологического апоптоза, обуславливающего развитие самого заболевания, т. е. ЯК.

Выводы

1. Достоверные статистические различия между здоровыми добровольцами и быстрыми ацетиляторами с ЯК по количеству полиморфноядерных клеток с наличием ядра в виде 4 и более сегментов отсутствовали до лечения и появлялись после проведения курса терапии сульфасалазином ($p = 0,1011$ и $p = 0,0002$ соответственно).

2. Имеющиеся до лечения достоверные статистические различия по уровню полиморфноядерных клеток с наличием ядра в виде 2 сегментов у здоровых добровольцев и медленных ацетиляторов с ЯК исчезали после лечения сульфасалазином ($p = 0,0491$ и $p = 0,4237$ соответственно).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year / P. Riis [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1973. — Vol. 8. — P. 71–74.
2. Panchard, N. A. Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid / N. A. Panchard, S. M. Greenfield, R. P. H. Thompson // *Mediators of Inflammation.* — 1992. — Vol. 1. — P. 151–165.
3. Azad Khan, A. K. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man / A. K. Azad Khan, M. Nurazzaman, S. C. Truelove // *Journal of Medical genetics.* — 1983. — Vol. 20. — P. 30–36.
4. Schroder, H. The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man / H. Schroder, D.A.P. Evans // *J. Med. Genet.* — 1972. — № 9. — P. 168–171.

5. Acetylator phenotype and serum levels of sulfapyridine in patients with inflammatory bowel disease / M. E. Sharp [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 243–250.
6. Schroder, H. Acetylator phenotype and adverse effects of sulfasalazine in healthy subjects / H. Schroder, D.A.P. Evans // *Gut.* — 1972. — № 13. — P. 278–284.
7. Side-effect profile of 200 patients with inflammatory arthritis treated with sulfasalazine / M. Farr [et al.] // *Drugs.* — 1986. — Vol. 32. — P. 49–52.
8. Red cell abnormalities associated with sulfasalazine maintenance therapy for ulcerative colitis / R. E. Pounder [et al.] // *Gut.* — 1975. — Vol. 16. — P. 181–185.
9. Witt, R. L. Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in mouse bone marrow cells by salicylazosulfapyridine and sulfapyridine / K. L. Witt, R. Gudi, J. P. Bishop // *Mutat. Res.* — 1992. — Vol. 283, № 1. — P. 53–57.
10. In vitro induction of chromosome damage by sulphasalazine in human lymphocytes / J. M. Mackay [et al.] // *Mutation Research / Genet. Toxicol.* — 1989. — Vol. 222, № 1. — P. 27–36.
11. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. — Минск, 2008. — 216 с.
12. Mechanistic studies on genotoxicity and carcinogenicity of salicylazosulfapyridine an anti-inflammatory medicine / M. J. Iatropoulos [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1997. — Vol. 49, № 1/2. — P. 15–28.
13. The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients / K. M. Das [et al.] // *Gut.* — 1973. — Vol. 14. — P. 631–636.

Поступила 10.12.2010

УДК: 616.348-002.44:575.113(476)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NAT2 У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕОИДОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы: исследовать полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с язвенным колитом (ЯК), сравнить соответствие между фено- и генотипом и изучить наличие ассоциации между генотипом ацетилирования и предрасположенностью к развитию ЯК.

Материалы и методы: у 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) произведено определение генотипа NAT2 по 5 однонуклеотидным заменам (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

Результаты: сопоставление фено- и генотипа ацетилирования в группе здоровых добровольцев показало, что мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$), однако присутствие 4 однонуклеотидных замен чаще встречалось при медленном фенотипе ацетилирования ($p = 0,0007$). Сравнение генотипов здоровых добровольцев и пациентов с ЯК показало отсутствие ассоциации полиморфизма гена NAT2 с предрасположенностью к развитию этого заболевания ($p > 0,05$).

Вывод: полиморфизм гена NAT2 по 5 изученным однонуклеотидным заменам не является маркером ЯК, но может использоваться для изучения взаимосвязи с другими заболеваниями.

Ключевые слова: NAT2, фенотип, генотип, полиморфизм, язвенный колит.

POLYMORPHISM OF GENE NAT2 AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND HEALTHY VOLUNTEERS OF SOUTHEAST POPULATION OF CAUCASIANS OF BELARUS

T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

Research objective: to investigate polymorphism of gene NAT2 at healthy volunteers and patients with ulcerative colitis (UC), to compare conformity between pheno- and genotype and to study association presence between a acetylator genotype and predisposition to development the UC.

Materials and research methods: at 30 healthy volunteers of the Gomel region and 46 patients with the UC by means of method PCR-RFLP definition of genotype NAT2 on 5 mononucleotide changes (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T) is made.

Results of research: comparison acetylator pheno- and genotype in group of healthy volunteers has shown, that mutant alleles took place at any activity N-acetyltransferase ($p = 0,08$), however presence 4 mononucleotide changes met at a slow acetylator phenotype is more often ($p = 0,0007$). Comparison of genotypes of healthy volunteers and patients with the UC has shown absence of association of polymorphism of gene NAT2 with predisposition to development of this disease ($p > 0,05$).

Conclusion: polymorphism of gene NAT2 on 5 studied mononucleotide changes is not a marker the UC, but can be used for studying of interrelation with other diseases.

Key words: NAT2, phenotype, genotype, polymorphism, ulcerative colitis.

Введение

В последние годы в молекулярно-эпидемиологических исследованиях многофактор-

ных заболеваний широко используется подход, основанный на исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов, продукты кото-