

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Никитюк, Б. А. Конституция человека / Б. А. Никитюк // Итоги науки и техники. Сер. «Антропология» // ВИНТИ. — 1991. — № 4. — С. 3–149.
2. Никитюк, Б. А. Генетические маркеры – конституция – клиника / Б. А. Никитюк // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тез. докл. IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 152–169.
3. Никитюк, Б. А. Конституция как прогностический фактор в медицинской и спортивной антропологии / Б. А. Никитюк // Новости спортивной и медицинской антропологии. — М., 1990. — Вып. 1. — С. 34–51.
4. Meaney, F. I. Anthropologists in medical genetics: a developing niche / F. I. Meaney // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1984. — Vol. 63, № 2. — P. 65–69.
5. Pobisova, A. Vybrane antropometricke nalezky u zen s porusenou glukozovou tolerancia s gipertenzi / A. Pobisova, U. Zamrazil, P. Blaha // Lek. — 1990. — Т. 36, № 6. — P. 521–525.
6. Psychosocial correlates of body fat distribution in black and white young adults / S. A. Kaye [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1993. — Vol. 17, № 5. — P. 251–277.
7. Хинг, Э. К. Использование антропологических методов в акушерстве / Э. К. Хинг // Вопросы физической антропологии: тез. докл. науч. конф. — Тарту, 1982. — С. 63–64.
8. Вапра, Ю. О зависимости форм и размеров печени от конституциональных особенностей человека / Ю. Вапра, Я. Касмел, Э. Когерман-Лепш // Вопросы антропологии. — Тарту, 1985. — С. 9–10.
9. Кочетова, Н. В. Состояние гемодинамических показателей в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма / Н. В. Кочетова, А. В. Шалауров // Соврем. пробл. мед. антропол.: матер. конф. и науч. шк. мол. ученых-медиков и спец. практ. здравоохран. Тюмень, 4–8 июня, 1990. — Тюмень, 1990. — С. 17–19.
10. Мелешкина, К. Г. Влияние конституциональных особенностей на фенотипические проявления язвенной болезни / К. Г. Мелешкина, Н. П. Буглак // I Съезд мед. генет. УССР: тез. докл. — Львов, 1988. — С. 67.
11. Hull, C. A study of the physical, behavioral and medical phenotype, including anthropometric measures, of females with fragile X syndrome / C. Hull, R.J. Hagerman // Am.J. Dis. Child. — 2003. — Vol. 147, № 11. — P. 1236–1241.
12. Farrer, L. A. An anthropometric assessment of Huntington's disease patients and families / L. A. Farrer, F. J. Meaney // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1985. — Vol. 67, № 3. — P. 185–194.
13. Тарарьев, Л. Н. К проблеме изучения статистических связей между количественными показателями дерматоглифики и соматопсихическими признаками / Л. Н. Тарарьев // Экологическая антропология. — 2007. — С. 442–444.
14. Piasecki, E. Ciezar ciala noworodkow polskich / E. Piasecki // Mater. i pz. antropol. zakl. antropol. PAN. — 2003. — № 104. — P. 139–186.
15. Utilizzazione del peso e dell'altezza riferiti in indagini di screening per l'obesita e l'ipertensione arteriosa giovanile / A. Piazzini [et al.] // Minerva med. — 1990. — Vol. 81, № 9. — P. 617–623.
16. Larrson, B. O. Obesity and prospective risk for associated diseases. With special reference to the importance of adipose tissue distribution / B. O. Larrson // Metab. Complicat. Hum. Obesities: proc. 6th Int. Meet. Endocrinol. — Amsterdam, 1985. — P. 21–29.
17. Значение антропологического подхода в диспансерных подходах / В. Г. Николаев [и др.] // Актуальн. вопр. биомед. и клинич. антропологии: тез. докл. науч. конф. — Красноярск, 1992. — С. 60.
18. Шарайкина, Е. П. Соматотип и болезни органов пищеварительной системы / Е. П. Шарайкина // Новости спортивной и медицинской антропологии. — М., 1990. — Вып. 2. — С. 91–92.
19. Гончарова, Л. С. Временная и стойкая нетрудоспособность больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза в зависимости от соматотипа / Л. С. Гончарова // Периферическая нервная система. — Мн., 1997. — Т. 20. — С. 93–96.
20. Хрисанфова, Е. Н. Конституциональный аспект изучения гетерогенных форм сахарного диабета / Е. Н. Хрисанфова, Л. В. Бец, И. А. Глащенко // Новости спортивной и медицинской антропологии. — М., 1990. — Вып. 2. — С. 91–92.
21. Корнетов, Н. А. Клиническая антропология: теоретический подход и основные принципы / Н. А. Корнетов // Актуал. вопр. мед. и клин. антропологии. — Томск, 1991. — С. 41–47.
22. Cercetari asupra heritabilitatii staturii la copii (7–5 ani) / M. Cristescu [et al.] // Stud. si cerc. anthropol. — 1999. — № 20. — P. 10–18.
23. Корнетов, Н. А. Клиническая антропология — методологическая основа целостного подхода в медицине / Н. А. Корнетов // Biomedical and biosocial anthropology. — 2004. — № 2. — С. 101–105.
24. Чтецов, В. П. Состав тела и конституция человека / В. П. Чтецов // Морфология человека: сб. тр. — М., 1983. — С. 15–18.
25. Звягин, В. Н. Медико-антропологические аспекты дерматоглифики фаланг кисти / В. Н. Звягин, Л. Ю. Шпак // Суд.-мед. экспертиза. — 2000. — Т. 43, № 4. — С. 16–20.
26. Гусева, И. С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И. С. Гусева. — Мн., 1986. — 158 с.
27. Трепаков, Е. А. Кожный рисунок руки: наследственность и здоровье / Е. А. Трепаков // Фенология здоровья. — 1989. — № 1. — С. 25–33.
28. Гусева, И. С. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакториальной патологии / И. С. Гусева, Т. Т. Сорокина // Вопр. антропологии. — 1998. — № 89. — С. 99–111.
29. Бутова, О. А. Корреляции некоторых параметров конституции человека / О. А. Бутова, И. М. Лисова // Морфология. — 2001. — Т. 119, Вып. 2. — С. 63–66.
30. Гладкова, Т. Д. Элементы кожного рельефа пальцев и ладоней в группах родственников / Т. Д. Гладкова // УП Международного конгресса антропологических и этнографических наук. — М., 1967. — С. 299–305.
31. Колкутин, В. В. Перспективы применения дерматоглифики для оценки психического статуса военнослужащих / В. В. Колкутин, Т. Г. Крымова // Военно-медицинский журнал. — 2001. — Т. 322, № 11. — С. 9–12.
32. Никитюк, Б. А. Теория и практика интегративной антропологии. Очерки / Б. А. Никитюк, В. М. Мороз, Д. Б. Никитюк // Киев - Винница: «Здоров'я», 1998. — С. 162–186.
33. Хрисели, А. И. Дерматоглифика у больных с врожденными пороками сердца // Кардиология. — 1974. — Вып. 1. — С. 131–134.

Поступила 24.08.2009

УДК 615.038

АЦЕТИЛЯТОРНЫЙ СТАТУС: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Изучение ацетиляторного полиморфизма не утрачивает своей актуальности не только потому, что многие лекарственные средства и канцерогенные вещества метаболизируются путем реакций ацетилирования, но также и потому, что были достигнуты успехи в понимании молекулярных основ ацетилирования. Именно эти генетически обусловленные вариации метаболизма лекарственных средств являются одной из причин индивидуальных особенностей эффекта фармакотерапии. У человека обнаружены два гена, отвечающих за деятельность фермента N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2. Исследования показали, что некоторые аллели этих генов влияют на индивидуальную восприимчивость к отдельным заболеваниям.

Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза, фенотип, генотип, полиморфизм ацетилирования, быстрый ацетилятор, медленный ацетилятор, биотрансформация.

THE ACETYLATED STATUS: PRESENT-DAY POINT OF VIEW ON THE SUBJECT (references review)

T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

The study of acetylated polymorphism does not lose its actuality not only because plenty of remedies and carcinogenic substances metabolize by means of acetylation reactions, but also because much success has been achieved in the understanding of molecular bases of acetylation. Just these genetically due variations of remedy metabolism are one of the causes of individual peculiarities of pharmacotherapeutic effects. A man has two discovered genes, responsible for the activities of N-acetyltransferase enzyme — NAT1 и NAT2. The research has shown, that some alleles of these genes influence individual sensitivity to single illnesses.

Key words: N-acetyltransferase, phenotype, genotype, polymorphism of acetylation, quick acetylator, slow acetylator, biotransformation.

Введение

Все лекарственные препараты проходят свой фармакокинетический путь с помощью определенных ферментов, которые контролируются генетически. Учитывая широкий полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой фермента или белка. Это и обуславливает разнородные реакции индивидов на лекарства [1]. Изучение процесса ацетилиро-

вания является актуальным подходом в рационализации фармакотерапии, позволяющим выбрать оптимальное соотношение лечебного и побочного действия соответствующего препарата.

Некоторые лекарственные средства, широко распространенные загрязнители окружающей среды, канцерогенные вещества, содержащиеся в пище и табачном дыме, эндогенные соединения (серотонин, гистамин, дофамин) метаболизируются в печени с участием изоферментов ариламинов- N-ацетилтрансфераз: NAT1 и NAT2.

Таблица 1 — Субстраты фермента N-ацетилтрансферазы 2

Загрязнители окружающей среды	Лекарственные средства
— Бензидин, аминифлюорен, 4-аминобифенил — β-нафтиламин (производство красок, резины, каменноугольного газа, табачный дым) — Ароматические амины (2-аминофлюорен, 2-аминоантрацен)	— Изониазид — Сульфаниламиды — Гидралазин — Новокаинамид — Амринон — Кофеин — Аминоглутетимид — Дапсон — Натрия аминсалицилат — Нитразепам

Эти ферменты передают ацетильную группу от кофермента А к аминогруппе или гидроксиновой группе метаболизируемого состава. Скрининг субстратов показал, что NAT1 и NAT2 имеют перекрывающиеся, но четко отличающиеся профили специфических активностей [1]. Существует значительная изменчивость в их деятельности у различных индивидов из-за генетического полиморфизма. Таким образом, были установлены несколько диких и мутантных генотипов фермента NAT2 [2, 3]. На сегодняшний день проведено много исследований по распределению генотипов и фенотипов N-ацетилтрансфераз в различных популяциях. Результаты этих исследований позволяют объяснить некоторые изменения в фармакокинетике, токсичности препарата и восприимчивости к злокачественным образованиям в различных популяциях.

Сравнение генотипов и фенотипов NAT2

У человека имеется два функциональных локуса, кодирующих N-ацетилтрансферазы NAT1 и NAT2. Гены, кодирующие N-ацетилирование, локализованы в хромосоме 8p21.3–23.1. На сегодняшний день известно 29 аллелей, кодирующих белки с разной степенью ацетилирующей способности. Все исследованные гены NAT состоят из открытых для считывания 870 пар оснований, кодирующих каталитически активные белки со средней молекулярной массой 33,5 кДа [1]. Оба фермента способны к N-ацетилированию, O-ацетилированию и N, O-ацетилированию и вовлечены в метаболизм лекарственных препаратов и детоксикацию канцерогенных веществ. NAT1 имеет различные мутантные формы, связи которых с фенотипом ацетилирования лекарств до конца не определены. Аллельные варианты

NAT2 связаны с точковыми мутациями, большинство из которых нарушают каталитическую функцию и (или) стабильность фермента. Именно аллельные варианты NAT2 отвечают за полиморфизм и определяют бимодальное и тримодальное распределение статуса ацетилирования у человека [1]. NAT2*4 считают аллелью дикого типа из-за отсутствия замен в экзоне гена, обуславливающей быстрый тип ацетилирования. Однако NAT2*4 для многих этнических групп не является самой общей аллелью [3]. Присутствие же аллели NAT2*5B является маркером для медленного ацетилирования [4]. Два аллеля (NAT2*5B и NAT2*6A) составляют 72–75 % всех NAT2 аллелей и минимум 94 % всех мутантных аллелей у европейцев, японцев и испанцев, 83 % — у афроамериканцев. NAT2*5B наиболее часто встречается у европейцев (40–46 %), но имеет низкую частоту у японцев (0,5 %) [1]. Аллели NAT2, содержащие нуклеотидные замены в кодирующем регионе гена, связаны с медленным ацетилированием. Усиление этнических различий в частотах этих замен ведет к соответствующим этническим различиям в частоте медленных ацетиляторных аллелей.

Ацетиляторный фенотип определен при изучении метаболизма определенных лекарственных средств, таких как сульфадимидин, изониазид, дапсон или кофеин. Сульфадимидин и изониазид — типичные субстраты для NAT2, тогда как NAT1 катализирует трансформацию р-аминосалицилатов, р-аминобензоатов. Кофеин подвержен воздействию обоих ферментов [3]. Как правило, отношение концентрации метаболита к концентрации исходного препарата измеряют в сыворотке, моче или слюне спустя определенное время после его перорального приема. Распределение частоты отношения в группе здоровых людей является, в большинстве случаев, бимодальным. Антимода используется для того, чтобы определить границу между медленными и быстрыми ацетиляторами. Некоторые исследователи предпочитают приспосабливать свои данные к тримодальному распределению.

Печень — главный орган для осуществления реакций при участии NAT2, где данный фермент регулирует биотрансформацию и детоксикацию лекарственных препаратов и ксенобиотиков. NAT1 проявляет активность и в других внутренних органах, включая толстую кишку.

К сожалению, ряд заболеваний могут влиять на результаты при определении ацетиляторного статуса, таким образом, ацетиляторный фенотип, возможно, не согласуется с соответствующим генотипом. Например, синдром мальабсорбции, патология печени или почек могут влиять на концентрацию метаболита независимо от генотипа NAT2. Однако у здоровых людей отмечено достаточно высокое соответствие между генотипом и фенотипом. Так, при исследо-

вании ацетиляторного статуса среди китайских женщин установлено, что у 78 и 76 % был быстрый ацетиляторный фенотип и генотип соответственно [5]. Распределение медленных ацетиляторов среди 222 белых американцев составило 58,1 и 59,5 % по фенотипу и генотипу соответственно. Конкордантность генотипа NAT2 и фенотипа составила 97,8 % в бимодальной модели [6].

Географические вариации фенотипов ацетилирования

Существенное отличие выявлено в распределении фенотипов среди населения различных регионов мира. У эскимосов и японцев отмечен самый низкий процент медленных ацетиляторов (около 10 %), у китайцев — около 20 % [7]. Медленные ацетиляторы меньше распространены среди коренного населения Гонконга, Малайзии и Сингапура. Одно из исследований среди европеоидов Берлина выявило 62 % медленных ацетиляторов [8], в то время как во Франции данный показатель составил 53 % [9]. Медленные ацетиляторы преобладают в странах Ближнего Востока.

В нашем исследовании проанализированы данные, полученные при обследовании 129 практически здоровых добровольцев из европеоидной популяции г. Гомеля и Гомельской области в возрасте от 25 до 58 (Me = 36,0; 95 % ДИ 31,0–40,02) лет, среди которых было 45 (35 %) мужчин и 84 (65 %) женщины. Клиническое обследование добровольцев включало: сбор и анализ жалоб, анамнеза, определение фенотипа ацетилирования. Определение ацетиляторного фенотипа проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agelent 1100» с использованием тестового препарата изониазида. Результаты показали, что распределение фенотипа ацетилирования у европеоидов Гомельского региона носит бимодальный характер. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов составило 60:40 %, что соответствует распределению этого признака в большинстве регионов Европы.

Проведены популяционные исследования частоты фенотипов и генотипов NAT2 [10]. Частично изменение фенотипов в распределении, о котором сообщают данные исследования, вероятно, связано с методологическими различиями, выбором объектов исследования, а также с техническими аспектами измерения концентрации метаболитов. Однако генотип фермента NAT2 является более существенной и стационарной характеристикой популяции по изучаемому признаку и имеет важное значение для метаболизма и детоксикации лекарственных средств и других ксенобиотиков.

Таким образом, существуют значительные отличия в соотношении медленных и быстрых ацетиляторов в различных этнических группах (таблица 2).

Таблица 2 — Географические отличия распределения ацетиляторного фенотипа

Регион	Медленные ацетиляторы (%)
Россия	60
Аляска	10
Япония	10
Китай	20
Берлин	62
Южная Африка	41
Индия	60
Египет	82
США (европеиды)	58
США (афроамериканцы)	48
Франция	53
Швеция	68
Великобритания	62

Ацетиляторный статус и побочные эффекты фармакотерапии

Изониазид

Исследования по изониазиду показали, что у лиц с медленным фенотипом ацетилирования даже при использовании средних терапевтических суточных доз наблюдается большое число побочных реакций в виде периферических невритов [11]. А у быстрых ацетиляторов, с другой стороны, отмечен низкий ответ на терапию изониазидом.

Учитывая различную интенсивность реакций ацетилирования изучались также токсические эффекты изониазида. Большинство результатов показали, что лица с медленным фенотипом ацетилирования имеют большую склонность к гепатотоксичности при приеме препарата.

Совместное применение изониазида с фенитоином у больных туберкулезом с эпилептическими осложнениями чаще вызывает у медленных ацетиляторов побочные эффекты последнего [1]. Это происходит вследствие того, что изониазид является неконкурентным ингибитором микросомального окисления фенитоина, что приводит к увеличению концентрации антиконвульсанта в крови.

При комбинированной терапии изониазидом и рифампицином у медленных ацетиляторов чаще фиксируется гепатотоксичность, что обусловлено образованием ацетилгидразина [1].

Сульфасалазин

Сульфасалазин применяется при лечении язвенного колита, болезни Крона, ревматоидного артрита. При его метаболизме в толстой кишке высвобождаются два компонента: 5-АСК и сульфамиридин. Сульфамиридин всасывается и подвергается печеночному метаболизму посредством ацетилирования, гидроксилирования и глюкуронизации, экскретируется почками, поэтому он оказывает и местное, и системное действие. 5-АСК действует местно и практически не реабсорбируется. 5-АСК ацетируется микроорганизмами, эпителием и ресекретиру-

ется в просвет кишки, при этом ацетилированная 5-АСК не возвращается в эпителий и, как следствие, незначительно абсорбируется [12, 13]. Побочные явления при применении сульфасалазина в виде тошноты, головной боли, нарушения сна, гастроинтестинальных и гематологических нарушений обусловлены токсическими концентрациями сульфамиридина из-за медленного или слабого ацетилирования его в печени, при этом медленные ацетиляторы страдают раньше и сильнее.

Волчаночный синдром

Апрессин (гидралазин), изониазид, прокаинамид, сульфасалазин способны вызывать волчаночный синдром. Медленный ацетиляторный генотип и HLA гаплотип, ассоциированный с системной красной волчанкой (СКВ), признаны факторами риска сульфасалазин-индуцированного волчаночного синдрома. Медленный ацетиляторный фенотип в сочетании с женским полом и наличием предрасположенности антигенов HLA-DR являются факторами риска развития гидралазин-индуцированного волчаночного синдрома.

В одном из исследований, где 106 пациентам с ревматоидным артритом проводилась терапия сульфасалазином, у медленных ацетиляторов было отмечено существенное увеличение печеночного фермента аспартатаминотрансферазы (АСТ), но это повышение не было связано с основным заболеванием. Вероятно, что ацетиляторный статус не оказывает значительного влияния на эффективность или токсичность терапии сульфасалазином при ревматоидном артрите [14]. При применении сульфасалазина у медленных ацетиляторов с язвенным колитом, требуется более низкая суточная доза препарата для поддержания ремиссии без побочных эффектов, чем у пациентов с быстрым ацетилированием.

Реакции идиосинкразии.

Медленный ацетиляторный статус связан с неблагоприятными реакциями во время терапии сульфамиламидами. Различия в метаболизме препарата могут увеличить вероятность

ковалентного связывания реактивных метаболитов с клеточными антигенами, приводящего к цитотоксичности и иммунному ответу на неантигены [15]. С учетом редкости этих реакций даже у медленных ацетиляторов другие факторы, такие как различия в уровне образования и детоксикации гидроксиламиновых метаболитов могут быть весьма важными.

Резюмируя данный раздел статьи, можно отметить, что медленный ацетиляторный статус связан с повышенным риском развития гепатотоксичности и периферической нейропатии среди пациентов, получающих изониазид. Существует также высокий риск лекарственного волчаночного синдрома среди медленных ацетиляторов, которые получают изониазид, гидралазин (апрессин) или прокаинамид. Реакции идиосинкразии на прием сульфаниламидов также более часто наблюдаются у лиц с медленным ацетиляторным статусом.

Статус ацетилирования и новообразования

Обнаруженный фармакогенетический феномен различий в N-ацетилировании стимулировал многочисленные исследования по поиску ассоциаций между фенотипом ацетилирования и заболеваниями. Рассмотрим связь скорости реакций ацетилирования с онкологическими заболеваниями, экогенетический аспект которых хорошо известен.

Метаболизм некоторых потенциально канцерогенных веществ и ксенобиотиков, содержащихся в пище, окружающей среде или табачном дыме, находится под контролем ацетиляторного генотипа и может таким образом влиять на риск возникновения определенных злокачественных новообразований. По данному вопросу доступен большой объем литературы, но определенные доказательства взаимодействия гена NAT2 и окружающей среды на канцерогенез ограничены. Это происходит из-за методологических особенностей генотипирования и фенотипирования, выбора случаев и небольшого количества объектов в индивидуальных исследованиях [16].

Анализ 21 опубликованного исследования типа «случай-контроль» среди пациентов с раком мочевого пузыря показал ОШ 1.31 (95 %-ый ДИ 1.11–1.55) для медленного ацетилятора по сравнению с быстрым [17]. К тому же риск заболевания повышается у курящих по сравнению с некурящими, однако стратифицированный анализ был возможен только в 5 из 21 исследования из-за недостатка информации относительно статуса курения [18].

Ассоциацию между быстрым генотипом ацетилирования и колоректальным раком изучали несколько исследователей. В 10 из 11 исследований не было выявлено ассоциации между генотипом NAT2 и инвазивным колоректальным раком [10]. Была выдвинута гипотеза,

что быстрый фенотип ацетилирования может обусловить восприимчивость к колоректальному раку из-за большей активации пищевых гетероциклических аминов, находящихся в хорошо прожаренном мясе. Гетероциклические амины активизируются O-ацетилированием, предполагается, что генотипы NAT2 с высокой активностью O-ацетилтрансферазы (быстрый ацетиляторный фенотип) могут увеличить риск развития злокачественных новообразований, вызываемых этими компонентами. Вероятно, существует взаимосвязь между быстрым ацетиляторным генотипом и употреблением жареного мяса как фактор риска развития колоректального рака [19]. Проведены исследования, указывающие на подобную ассоциацию по раку молочной железы у женщин в постменопаузном периоде [20]. Взаимосвязь полиморфизма ацетилирования и предрасположенности к раку молочной железы вызывает интерес на протяжении длительного времени. В проведенных исследованиях прямых зависимостей между заболеванием и фенотипом ацетилирования не установлено. Однако с высокой достоверностью показано, что курящие женщины с медленным фенотипом ацетилирования более подвержены раку молочной железы [1]. Несомненную актуальность приобретают проблемы ферментативной детоксикации применительно к развитию рака легких. Медленный генотип NAT2, как показывает одно из исследований типа «случай-контроль» из Сингапура, был более частым среди некурящих китайских женщинах с раком легкого [21]. Другие исследователи сообщали о недостаточной связи с NAT2 генотипами, но более четкой ассоциации заболевания с NAT1 генотипами [22]. Взаимодействие между полиморфизмом NAT2, p53 генной мутацией и курением табака (активным или пассивным) является фактором риска возникновения рака легкого и рака молочной железы. Такая взаимосвязь была изучена несколькими центрами, но результаты этих исследований остались непоследовательными и неокончательными. Также не было выявлено достоверной ассоциации между ацетиляторным статусом и злокачественными новообразованиями полости рта и предстательной железы [23].

Учитывая приведенные данные становится очевидным, что исследования по выявлению связей фенотипа ацетилирования с заболеваниями требуют дальнейшего развития.

Перспективы фармакогенетики

Расширение знаний о геноме человека позволит фармакогенетике значительно продвигаться в решении своих главных задач. Очень важно получить возможность индивидуализировать фармакотерапию и уменьшить риск токсичности лекарственных средств. Понима-

ние взаимодействий между NAT2 генотипами, генами, идентифицированными при злокачественных новообразованиях (толстая кишка, молочная железа) и множеством экологических факторов, позволило бы выявлять лиц с высоким риском развития определенных злокачественных образований. Эти возможности, вероятно, окажут значительное влияние на медицину нескольких следующих десятилетий.

Заключение

Обнаруженный около 40 лет назад ацетиляторный полиморфизм остается весьма актуальным, так как ряд лекарственных средств и ксенобиотиков метаболизируются в печени с помощью реакций ацетилирования. За последнее время достигнуты значительные успехи в понимании молекулярной генетики процессов ацетилирования. Генетически обусловленные отличия в метаболизме лекарственного препарата являются одной из причин индивидуальных колебаний в эффектах лекарственного средства. Полиморфизм N-ацетилтрансферазы 2 имеет отношение к метаболизму многих ариламинов, гидразинов и канцерогенных веществ. У человека существует 2 гена, ответственных за деятельность N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2. Полиморфизм гена NAT2 определяет различное соотношение генотипов и фенотипов NAT2 в популяциях. Согласно результатам нашего исследования, соотношение медленных и быстрых ацетиляторов среди европеоидов Гомельского региона составило 60:40 %. Также существуют предположения, что некоторые аллельные варианты гена NAT2 влияют на индивидуальную восприимчивость к определенным заболеваниям и новообразованиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.
2. Meyer, U. A. Polymorphism of human acetyltransferases / U. A. Meyer // Environmental Health Perspectives. — 1994. — Vol. 102, № 6. — P. 213–216.
3. Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms / W. H. David [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9, № 1. — P. 29–42.
4. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans / M. Blum [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 88. — P. 5237–5241.
5. Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women / B. Zhao [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 56. — P. 689–692.
6. Distribution and concordance of N-acetyltransferase genotype and phenotype in an American population / M. Gross [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 1999. — Vol. 8. — P. 683–692.
7. Ellard, G. A. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis / G. A. Ellard // Clin. Pharmacol. Ther. — 1976. — Vol. 19. — P. 610–625.
8. Hildebrand, M. Determination of acetylator phenotype in Caucasians with caffeine / M. Hildebrand, W. Seifert // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 525–526.
9. N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk / C. Bouchardy [et al.] // Pharmacogenetics. — 1998. — Vol. 8. — P. 291–298.
10. N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: A HuGe review / N. Brockton [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 151. — P. 846–861.
11. Snider, D. E. Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy / D. E. Jr. Snider // Tubercle. — 1980. — Vol. 61. — P. 191–196.
12. Azad Khan, A. K. The disposition and metabolism of sulfasalazine (salicylazosulphapyridine) in man / A. K. Azad Khan, S. C. Truelove, R. Aranson // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 13. — P. 523–528.
13. Das, K. M. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine / K. M. Das, R. Dubin // Clin. Pharmacokinetics. — 1976. — Vol. 1, № 6. — P. 406–425.
14. Influence of acetylator status on sulphasalazine efficacy and toxicity in patients with rheumatoid arthritis / G. D. Kitas [et al.] // Scand. J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 21. — P. 220–225.
15. Spielberg, S. P. N-acetyltransferases: Pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism / S. P. Spielberg // J. Pharmacokinetics. Biopharm. — 1996. — Vol. 24. — P. 509–519.
16. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / D. W. Hein [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9. — P. 29–42.
17. Johns, L. E. N-acetyl transferase-2 and bladder cancer risk: A meta-analysis / L. E. Johns, R. S. Houlston // Environ. Mol. Mutagen. — 2000. — Vol. 36. — P. 221–227.
18. N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: An overview and consideration of the evidence for gene-environment interaction / J. Green [et al.] // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 83. — P. 412–417.
19. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England / M. R. Welfare [et al.] // Carcinogenesis. — 1997. — Vol. 18. — P. 1351–1354.
20. N-acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women / A. C. Deitz [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9. — P. 905–910.
21. NAT2 slow acetylator genotype is associated with increased risk of lung cancer among non-smoking Chinese women in Singapore / A. Seow [et al.] // Carcinogenesis. — 1999. — Vol. 20. — P. 1877–1881.
22. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation / T. Oyama [et al.] // Anticancer Res. — 1997. — Vol. 17. — P. 577–581.
23. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people / T. Katoh [et al.] // Carcinogenesis. — 1998. — Vol. 19. — P. 1803–1807.

Поступила 21.09.2009

УДК 615.32:616.36-002

ПРЕПАРАТЫ РАСТОРОПШИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Ю. И. Брель, А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Препараты расторопши пятнистой обладают выраженными гепатопротекторными свойствами. В настоящее время рост интереса к данному лекарственному растению связан как с увеличением распространенности различных форм патологий печени, так и с открытием новых свойств его действующих компонентов.