

РОЛЬ ФЕРМЕНТА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 В РАЗВИТИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

Сатырова Т. В., Михайлова Е. И.

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Ацетиляторный полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы 2 (NAT 2) очень важен для фармакотерапии язвенного колита. Этот фермент играет ведущую роль в биотрансформации сульфасалазина, являющегося базисным лекарственным средством при лечении данного заболевания. Фенотипически полиморфизм NAT2 проявляется наличием в популяции быстрых и медленных ацетиляторов. С различием скорости процессов ацетилирования часто связывают развитие побочных реакций и недостаточную эффективность лекарственной терапии.

Цель

Изучение частоты встречаемости различных ацетиляторных фенотипов среди пациентов с язвенным колитом и влияние скорости реакций ацетилирования на безопасность их терапии сульфасалазином.

Материал и методы исследования

Было исследовано 79 пациентов с язвенным колитом (35 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 18 до 78 лет (Me = 42 года; 95 % ДИ: 38–46,56) и массой тела от 46 до 117 кг (Me = 73 кг; 95 % ДИ: 67,44–79,56), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки).

Все больные язвенным колитом находились на лечении сульфасалазином в стандартной дозе не менее 2-х недель до момента включения в исследование.

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100». В качестве тестового препарата использовали изониазид в дозе 10 мг/кг массы тела. Забор крови производили через 3 часа после приема препарата. Ацетиляторный фенотип определяли как скорость ацетилирования изониазида (INH) и рассчитывали как отношение концентрации в сыворотке крови ацетиониазида (AcINH) к изониазиду.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica» 6.0 и метода расщепления смеси пакета программ многомерного и одномерного анализа данных МОНАДА [1]. Для анализа различия частот значения качественного признака в двух выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

у пациентов с язвенным колитом установлено наличие бимодального распределения ацетиляторного фенотипа, характеризующееся двумя интервалами отношения R: (0–0,27]; [0,27–1). Левый интервал соответствовал медленным, а правый интервал — быстрым ацетиляторам. Статус медленного фенотипа ацетилятора имел место у 63 (79,7 %) больных с язвенным колитом, статус быстрого ацетилятора — у 16 (20,3 %) пациентов.

Нежелательные явления были представлены таким клиническими проявлениями, как головная боль, головокружение, тошнота, рвота и т. д. Они имели у 30 пациентов с язвенным колитом. Статус медленного фенотипа ацетилятора имел место у 29 больных, статус быстрого ацетилятора — у 1 пациентки. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,003$).

Полученные результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями. Например, А. К. Azad Khan с соавторами [2] и К. М. Das с соавторами [3] в своих исследованиях также показали наличие ассоциации медленного фенотипа ацетилирования у пациентов с язвенным колитом с возникновением побочных эффектов на фоне приема сульфасалазина ($p < 0,05$).

Выводы

1. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов у пациентов с язвенным колитом составило 79,7 и 20,3 %.
2. Нежелательные явления на фоне приема сульфасалазина чаще встречаются у тех пациентов с язвенным колитом, которые обладают фенотипом медленного ацетилятора ($p = 0,003$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические и программно-технологические средства оценки и анализа сезонной динамики доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов / Н. Б. Осипенко [и др.] // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. — 2004. — № 6 (27). — С. 171–176.
2. 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.
3. 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.

УДК 577.22+615.355+577.52.54]:616.33-002.44+616.348-002

ГЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Сатырова Т. В., Михайлова Е. И.

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Несмотря на многолетнюю историю язвенного колита (ЯК) этиология и патогенез заболевания до настоящего момента большинством авторов расцениваются как малоизученные. Тем не менее, неоспоримым является многофакторный характер этиопатогенеза ЯК, который развивается при наличии определенной комбинации экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время выявлены многочисленные факторы, подтверждающие роль генетических механизмов в развитии ЯК. Промонстрировано, что заболевание представляет собой модель менделеевского типа наследования и является генетически гетерогенным заболеванием [1, 2]. Возможно, что гетерогенность данной патологии детерминируется ассоциацией целого ряда генетических маркеров. Однако, несмотря на достигнутый прогресс в изучении наследственных факторов ЯК, поиск генов, определяющих предрасположенность к данной патологии, продолжается и в настоящее время.

В связи с этим перспективным объектом исследования представляются гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, которые ответственны за процессы токсификации и детоксификации чужеродных соединений [3]. В этом плане интерес вызывает ген N-ацетилтрансферазы 2, с участием которой в печени метаболизируются не только многие лекарственные средства (изониазид, сульфаниламиды, гидралазин, новокаинамид, амрилон, кофеин, нитразепам и др.), но и широко распространенные загрязнители окружающей среды (бензидин, аминофлюорен, 4-аминобифенил, β -нафтиламин, ароматические амины и др.), канцерогенные вещества, содержащиеся в пище и табачном дыме, а также некоторые эндогенные соединения (серотонин, гистамин, дофамин) [4].

Цель

Изучить полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК и установить взаимосвязь изучаемых полиморфизмов гена NAT2 с ЯК.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК. Из них среди здоровых добровольцев было 13 (43,33 %) мужчин и 17 (56,67 %) женщин в возрасте от 22 до 55 лет (M = 40,50; 95 % ДИ: 35,00–46,00), среди больных ЯК — 22 (48 %) мужчины и 24 (52 %) женщины, возраст которых варьировал от 18 до 77 лет (M = 39,00; 95 % ДИ: 32,12–46,00). Диагноз ЯК во всех случаях имел морфологическое подтверждение. Все ЗД не имели клинических симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта, не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам и не принимали лекарственных средств в течение не менее трех месяцев до включения в исследование. Все обследованные индивиды являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Исследование полиморфных вариантов T341C, G590A, G857A, C282T, C481T гена NAT2 выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ). Выделение ДНК из образцов цельной крови проводилось с помощью коммерческого набора «Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Fermentas», Литва. Полимеразная цепная реакция выполнялась при использовании смеси «DreamTaqTGreen PCR MasterMix (2X)» фирмы «Fermentas», Литва. Все рестриктазы произведены фирмой «Fermentas», Литва. Обозначение однонуклеотидных замен (SNP) использовалось в соответствии с номенклатурой Генного Банка NCBI.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в операционной среде «Windows-XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.0 и «Popgen 32», США,