

И. Э. Кравченко, С. Ю. Гармонов, Н. С. Шитова,  
Г. И. Айбатова

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

*Ключевые слова:* ацетилирование, фенотип, ксимедон, рожа, стрептококк.

*Изучено состояние метаболических ферментных систем ацетилирования у больных рожей. Установлена взаимосвязь клинических форм заболевания с особенностями течения биохимических процессов в организме.*

*Keywords:* acetylation, oxidation, phenotype, ximedon, quinsy, streptococcus.

*The state of enzymatic acetylation and microsomal oxidation systems was studied in patients with streptococcal quinsy. A relationship between clinical forms of the disease and biochemical processes in the organism was found.*

### Введение

Генетические особенности процессов метаболизма, а так же ряд средовых факторов, такие как возраст, пол, наличие заболеваний и другие, существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику принимаемых лекарственных средств (ЛС), следовательно, оказывают влияние на фармакологический эффект при лечении, и их исследование является предпосылкой для персонализации терапии [1,2].

Процессы ацетилирования при участии N-ацетилтрансферазы (NAT) гепатоцитов являются одним из путей биотрансформации ЛС [8]. Процессы ацетилирования генетически детерминированы. На фенотипическом уровне активность данных процессов проявляется в виде метаболического полиморфизма по бимодальному (медленный и быстрый фенотипы ацетилирования) типам распределения [2-4].

Статус ацетилирования используют в качестве фенотипических маркеров при оценке предрасположенности человека к заболеваниям, а также для прогнозирования нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Патогенетические механизмы могут воздействовать на ферментные комплексы, изменяя их активность, и, тем самым, изменяя фенотип ацетилирования, влияя на исход заболевания [2]. В тоже время генетически детерминированные ферментные системы могут играть важную роль в патогенезе конкретного заболевания. Одним из уникальных свойств метаболических систем является способность повышать или снижать активность своих ферментов под действием соединений, в метаболизме которых они участвуют. Регуляция активности метаболических ферментов является важной составляющей частью успешной фармакотерапии [1].

На сегодняшний день сохраняется устойчиво высокий уровень заболеваемости населения рожей, обусловленной *Streptococcus pyogenes*, которая занимает четвертое место по распространенности среди инфекционной патологии и наносит большой социально-экономический ущерб [5,6]. Несмотря на проводимую этиотропную терапию, у 16-50% больных наблюдается рецидивирующее течение, нередко приводящее к развитию стойких лимфостазов и гнойно-воспалительных осложнений с длительной потерей трудоспособности, что обосновывает необ-

ходимость поиска причин неэффективности лечения и новых методов патогенетической терапии. В этом плане представляет интерес изучение процессов ацетилирования у больных различными формами рожи.

На основании вышеизложенного, целью данной работы явилось определение активности ферментных систем ацетилирования у больных рожей и их фармакологическая коррекция препаратом ксимедон.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 45 больных рожей в возрасте от 25 до 65 лет, из них 32 (71,1%) женщин и 13 (28,9%) мужчин. Пациенты распределялись по кратности заболевания: первичная форма – 24 чел. (53,3%) и рецидивирующая – 21 чел. (46,7%). Эритематозная форма рожи диагностирована у 22 (48,8%), эритематозно-геморрагическая – у 12 (26,7%), буллезно-геморрагическая – у 8 (17,8%), эритематозно-буллезная – у 3 (6,7%) больных. Контрольную группу составили 110 здоровых лиц в возрасте от 18 до 62 лет.

Все пациенты были разделены на две группы: основную (23 чел.) и сравнения (22 чел.). Больные из группы сравнения получали общепринятую этиотропную терапию (преимущественно антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины III поколения). В комплексную терапию пациентов основной группы был включен препарат пиримидинового ряда ксимедон по 0,5 г×3 раза в день до еды в течение 10 дней в соответствии с инструкцией, утвержденной Фармакологическим Комитетом МЗ РФ (регистрационное удостоверение ЛС – 000045 от 03.08.2010 г.).

Для выявления фенотипа ацетилирования (ФА) использовалась методика, основанная на определении концентрации экскретируемого с мочой пациента изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты, ГИНК) по реакции с ванадатом аммония на спектрофотометре СФ – 26 [2]. В качестве стандартного фармакогенетического маркера использовали изониазид в виде таблеток по 0,3 г. Тест - препарат – изониазид вводили однократно внутрь в дозе 0,45 г. Мочу собирали каждые 2 часа в течение 6 часов. В пробах мочи определяли содержание свободного изониазида. При значении фракции дозы экскретируемого с мочой ГИНК до 7% констатиру-

вали быстрый фенотип ацелирования, а при больших значениях - медленный фенотип.

Исследования проводили в острый период заболевания (на 2-3 день болезни) и в периоде ранней реконвалесценции, по окончании курса лечения (на 10-11 день от начала заболевания).

Изучение индукционной активности ксимедона проводилось в группе здоровых лиц (35 человек в возрасте 18-25 лет), путем определения разницы фармакокинетических параметров экскреции изониазида с мочой до и после приема лекарственного препарата в различных дозах.

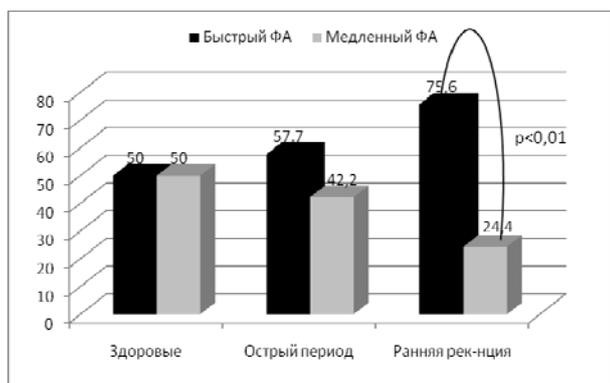
Все проводимые исследования были согласованы с Республиканским Комитетом по этическим вопросам при МЗ Республики Татарстан.

Для расчета фармакокинетических параметров по экспериментальным данным использована программа M-IND, в которой применен модельно-независимый анализ фармакокинетики, что позволяет проводить первичную обработку данных «концентрация – время» в крови и моче для различных способов введения и рассчитывать системные параметры лекарственных средств.

Статистическая обработка полученных результатов исследования производилась методами вариационной статистики путем определения критерия хи – квадрат, сравнения средних значений по t-критерию Стьюдента и показателей доли для оценки достоверности различий в сравниваемых группах.

### Результаты и обсуждение

При фенотипировании активности N – ацетилтрансферазы (NAT) по разработанной методике в контрольной группе здоровых лиц (рис. 1) имело место равное соотношение быстрых и медленных ацелираторов (по 50%).



**Рис. 1 - Фенотипы ацелирования (ФА) у здоровых добровольцев (n=110) и больных рожей в динамике заболевания (n=45). Уровень значимости  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$**

Иная картина получена у больных рожей: у 26 (57,7%) пациентов зарегистрирован быстрый ФА, а у 19 (42,2%) – медленный ФА, что свидетельствовало о преобладании быстрого фенотипа. В периоде реконвалесценции на фоне проводимой терапии меняется соотношение фенотипов ацелирования: быстрый ФА у 34 (75,6%) и медленный ФА – у 11 (24,4%) пациентов ( $p < 0,05$ ).

Фенотипирование активности NAT у больных рожей показало, что медленному ФА соответствует достоверно больший процент выведения чистого изониазида по отношению к введенной дозе 450 мг. У пациентов с быстрым ФА содержание непревращенного изониазида в моче достоверно ниже.

Результаты анализа процентных соотношений фенотипов ацелирования показывают, что у больных рожей чаще регистрируется высокая активность фермента NAT. Распределение пациентов по полу выявило преобладание быстрого ФА как в группе мужчин (69,2%;  $p < 0,05$ ), так и в группе женщин (53,1%;  $p > 0,05$ ). У больных первичной рожей преобладал быстрый ФА (62,5%,  $p < 0,05$ ), при рецидивирующей – соотношение ФА было примерно равнозначным (53,1% и 46,9%). У пациентов с эритематозной и эритематозно-геморрагической формами рожи, что соответствовало среднетяжелому течению заболевания, преобладающим являлся быстрый ФА (59,1% и 75%), а при буллезно-геморрагической и эритематозно-буллезной формах (преимущественно тяжелое течение) - преобладал медленный ФА (62,5% и 66,7%) (табл. 1).

**Таблица 1 - Распределение фенотипов ацелирования у больных рожей в зависимости от пола, кратности и формы заболевания**

Показатель	Фенотип ацелирования		Разница по группам
	Быстрый абс. (%)	Медленный абс. (%)	
	25(55,5%)	20(44,5%)	
Пол			
Мужчины (n=13)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	< 0,05
Женщины (n=32)	17 (53,1%)	15 (46,9%)	> 0,05
Кратность заболевания			
Первичная (n=24)	15 (62,5 %)	9 (37,5 %)	< 0,05
Рецидивирующая (n=21)	11 (52,4 %)	10 (47,6 %)	> 0,05
Форма ангины			
Эритематозная (n=22)	13(59,1 %)	9 (40,9 %)	> 0,05
Эритематозно-геморрагическая (n=12)	9 (75 %)	3(25 %)	< 0,05
Буллезно-геморрагическая (n=8)	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	> 0,05
Эритематозно-буллезная (n=3)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	> 0,05
Тяжесть заболевания			
Среднетяжелое течение (n=34)	22 (64,7%)	12 (35,3%)	< 0,05
Тяжелое течение (n=11)	4 (36,4%)	7 (63,7%)	> 0,05

В группах больных с быстрым ФА наблюдалось более раннее купирование ведущих клинических синдромов, чем у пациентов с медленным ФА. Повторное обследование, проведенное в периоде ранней реконвалесценции, показало, что в группе сравнения на фоне проводимой антибактериальной терапии наблюдалась тенденция к увеличению ско-

рости процессов ацетилирования среди больных с медленным ФА (индукция  $45 \pm 4,23\%$ ), но без достижения значений фармакокинетических параметров тест-препаратов, характерных для быстрых ацетиляторов (табл. 2).

В основной группе после курса лечения ксимедоном индукция была выше как у быстрых ( $47,9 \pm 13,6\%$ ), так и у медленных ацетиляторов ( $48,6 \pm 14,3\%$ ), что привело к типизации части медленных ацетиляторов в быстрые, в то время как в группе сравнения соотношение быстрых и медленных ацетиляторов существенно не изменилось.

**Таблица 2 - Индукция N-ацетилтрансферазы на фоне базисной терапии и добавления к ней ксимедона**

Группы больных	Тип ацетилирования	Фракция дозы ГИНК до начала лечения, %	Фракция дозы ГИНК по окончании лечения, %	Индукция, %
Сравнения	Быстрый	$3,63 \pm 0,3$ (n=17)	$4,93 \pm 0,9$ (n=16)	$39 \pm 2,61$
	Медленный	$11,6 \pm 0,7$ (n=5)	$8,15 \pm 0,9$ (n=6)	$45 \pm 4,23$
Основная	Быстрый	$5,2 \pm 1,4$ (n=9)	$4,1 \pm 1,8$ (n=18)	$47,9 \pm 13,6$
	Медленный	$11,7 \pm 3,7$ (n=14)	$11,0 \pm 2,7$ (n=5)	$48,6 \pm 14,3$
P		< 0,001	< 0,001	> 0,05

Таким образом, проведенные исследования показали, что ксимедон наряду с ранее установленным иммуностропным действием обладает индуцирующим эффектом на активность процессов ацетилирования. Очевидно препарат, влияя на активность ферментной системы, оказывает положительный эффект и на клиническое течение заболевания. Так, в основной группе зарегистрировано достоверное сокращение длительности ведущих синдромов заболевания: синдрома интоксикации, в среднем, на  $2,5 \pm 0,31$  дня по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ), синдрома локальных поражений (в виде гиперемии, отека, болезненности, геморрагий, булл) на  $2,7 \pm 0,27$  дня ( $p < 0,01$ ) и, соответственно, более раннее выздоровление пациентов.

### Выводы

1. У пациентов с эритематозной, эритематозно-геморрагической формами рожи, протекающих,

преимущественно в среднетяжелой форме, преобладает быстрый ФА, а при эритематозно-буллезной, буллезно-геморрагических формах, соответствующих тяжелому течению – медленный ФА.

2. На фоне лечения ксимедоном наблюдается индукция процессов ацетилирования у лиц с медленным фенотипом и типизация в быстрый фенотип, что приводит к более раннему клиническому выздоровлению больных.

3. С целью повышения эффективности проводимой терапии и персонализированного подхода к лечению рекомендуется определение фенотипов ацетилирования у больных с тяжелым и рецидивирующим течением рожи. Лицам с медленным фенотипом ацетилирования показано проведение корригирующей терапии ксимедоном.

4. Анализ активности системы ацетилирования на основании фармакокинетического тестирования может иметь практическое значение для корректного дозирования лекарственных препаратов и стимуляции метаболических ферментных систем безопасными препаратами, обладающими индукционным действием.

### Литература

- [1] Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. – М.: ГЕОТАР - Медиа, 2008. – 304 с.
- [2] Химический анализ в медицинской диагностике/ Под ред. Г.К. Будникова – М.: Наука, 2010. – 504 с.
- [3] Гармонов С.Ю., Нгуен З.Ч., Мингазетдинов И.Ф., Юсупова Л.М., Шитова Н.С., Исмаилова Р.Н., Сопин В.Ф. Спектрофотометрическое определение 5-аминосалициловой кислоты в моче для оценки ее экскреции из организма человека // Вестник Казанского технологического университета. 2010. №10. С.57-63.
- [4] Гармонов С.Ю., Нгуен З.Ч., Юсупова Л.М., Исмаилова Р.Н., Сопин В.Ф. Установление фенотипа ацетилирования на основе спектрофотометрического определения сульфадиметоксина в моче // Вестник Казанского технологического университета. 2011. №19. С.18-24.
- [5] Брико Н.И. Инфекции, вызываемые *Streptococcus ruogenes* / Н.И. Брико, В.И. Покровский // Стрептококки и стрептококкозы. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – С.61-295.
- [6] Кравченко И.Э. Фазылов В.Х., Зинкевич О.Д. Клинико-иммунологический статус при ангине и его коррекция препаратом ксимедоном // Казанский медицинский журнал – 2004. - №3. – с. 168-174.

© И. Э. Кравченко – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней КГМУ, главный инфекционист Минздрава РТ; С. Ю. Гармонов – д-р хим. наук, проф. каф. аналитической химии, сертификации и менеджмента качества КНИТУ, serggar@mail.ru; Н. С. Шитова – канд. хим. наук, доц. каф. русского языка как иностранного в профессиональной коммуникации КНИТУ; Г. И. Айбатова - врач-инфекционист ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф.Агафонова» МЗ РТ.