

Т. А. Киселева, С. Ю. Гармонов

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ключевые слова: ацетилирование, фенотип, сахарный диабет.

Изучено состояние метаболических ферментных систем ацетилирования у больных сахарным диабетом 2 типа.

Keywords: acetylation, phenotype, diabetes mellitus.

The state of enzymatic acetylation system was studied in patients with diabetes mellitus.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является в настоящее время проблемой здравоохранения вследствие высокой распространенности во многих странах мира. Полагают, что главную роль в патогенезе СД 2 типа играет инсулинорезистентность. СД 2 типа несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти больных от сердечно-сосудистых осложнений. По этой причине ключевая стратегия в уменьшении сердечно-сосудистых заболеваний лежит в лучшем понимании патогенеза этого заболевания [1]. В связи с этим оценка индивидуальных особенностей генетически детерминированных процессов ацетилирования у больных СД 2 типа имеет важное клиническое значение, поскольку эти процессы во многом определяют патобиохимические процессы обмена веществ. Описано влияние сахароснижающих препаратов на систему метаболизма ксенобиотиков. Следует также отметить, что протеины, стимулирующие ацетилирование, являются новыми факторами в развитии инсулинорезистентности. Эти биохимические процессы играют критическую роль в метаболизме жирных кислот, что может приводить к инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Цель настоящей работы - изучение генетически детерминированных систем ацетилирования у больных СД 2 типа.

Экспериментальная часть

В качестве тест-маркера ацетилирования использовался изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты, ГИНК). При этом фенотип ацетилирования определялся неинвазивным методом по фармакокинетическим параметрам экскреции свободного тест-маркера с мочой. Тест-препарат фармакопейной чистоты однократно дозировался *per os* в дозе – изониазид по 0,45 г. Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре СФ-26. Данные фармакокинетики ГИНК в моче обследуемых обрабатывали по программе АСКИД с использованием одночастевой модели со всасыванием 1 порядка и одночастевой модели с внемоделным всасыванием по программе M-IND. Для изучения фенотипа ацетилирования были обследованы 61 пациент (44 женщины и 17 мужчин) с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 47 до 78 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 24 лет. При обследова-

нии у 26 больных не выявлено признаков диабетической ретинопатии, у 22 больных - признаков диабетической полинейропатии. У 35 больных диагностирована ретинопатия (непролиферативная – у 15, препролиферативная – у 17, пролиферативная – у 3) и у 39 больных выявлена диабетическая полинейропатия. У 30 больных исследования проводились на фоне компенсации углеводного обмена, показатель гликированного гемоглобина HbA1c до 6,5%; у 25 больных - на фоне декомпенсации, HbA1c больше 7%. Контроль составили здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 25 лет при определении фенотипа ацетилирования 110 человек. Работа проводилась под контролем этического комитета Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Результаты и обсуждение

Процесс ацетилирования заключается в присоединении ацетильной группы к молекуле субстрата и катализируется ферментом N-ацетилтрансферазой (NAT) при участии кофермента А.

NAT



Показана генетическая детерминация этого процесса. Вариации в NAT-локусе отвечают за классический полиморфизм ацетилирования, подразделяющий индивидуумов на «быстрых» и «медленных» ацетиляторов. Полиморфизм NAT оказывает токсикологическое и фармакологическое влияние на метаболизм ксенобиотиков [2,3]. Также показано влияние различных патологических факторов на активность NAT, фенотипирование которой в ряде случаев может использоваться в качестве прогностического критерия риска возникновения и течения различных заболеваний [4,5].

Как видно, рассчитанные фармакокинетические параметры (табл. 1) позволяют оценить генетически обусловленную активность N-ацетилтрансферазы отдельных пациентов. Оказалось, что удобным параметром для этого является количество выводимого изониазида в процентах от вводимой дозы (фракция дозы). Быстрому фенотипу ацетилирования соответствует меньший процент выведения тест-маркера - изониазида (3,12±0,25 %)

и, наоборот, медленному фенотипу – более высокий процент выведения данного маркера (12,67±2,71 %).

Таблица 1 - Фармакокинетические параметры изониазида у здоровых добровольцев (n= 110)

Фенотип ацелирования	AUC, мкг·ч/мл	K _{el} , ч ⁻¹	T _{1/2} , ч	V _d , мл
Быстрый (n=55)	21630±2300	0,5546 ±0,058	1,35±0,18	41,7±4,5
Медленный (n=55)	77590±14215	0,2298 ±0,1	3,97±0,25	32,2±3,4

При фенотипировании активности NAT по разработанной методике было получено бимодальное распределение фармакокинетических параметров экскреции ГИНК в обследуемой контрольной выборке (рис. 1). При фенотипировании NAT у больных СД 2 типа у 38 человек наблюдался быстрый тип ацелирования (63%), а у 23 больных - медленный тип (38%) (рис. 2). По полученным экспериментально-клиническим данным быстрый тип ацелирования является преобладающим при сахарном диабете 2 типа.

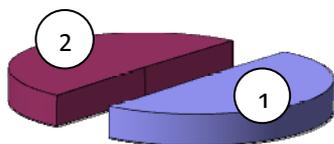


Рис. 1 - Полиморфизм ацелирования у здоровых добровольцев (n=110): 1 – быстрые 50%, 2 – медленные 50%

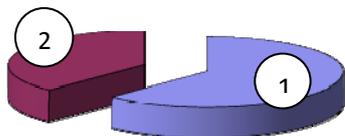


Рис. 2 - Полиморфизм ацелирования у больных сахарным диабетом 2 типа (n = 61): 1 – быстрые 63%, 2 – медленные 38%

Результаты фенотипирования ацелирования у больных СД 2 типа, а также данные, характеризующие длительность заболевания, углеводный и липидный обмен, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Фенотипические особенности в разных группах больных СД 2 типа

Показатель	Фенотип ацелирования, %		
	Количество пациентов	Быстрый	Медленный
Длительность СД 2 типа:	до 10 лет	40	45
	от 10 до 25 лет	22	23*
Триглицериды: (норма 0,45-1,86 ммоль/л)	выше нормы	26	27
	ниже нормы	17	35
Холестерин норма (3,3-5,2 ммоль/л)	выше нормы	23	34
	ниже нормы	37	32
Гликированный гемоглобин:	ниже: 6,5%	29	38
	выше: 6,6%	26	38

*Разница достоверна относительно групп сравнения (p<0,05)

**Отсутствие фенотипической группы

Выводы

1. С увеличением длительности заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа начинает преобладать быстрый фенотип ацелирования.

2. Быстрый фенотип ацелирования обусловлен индукцией N-ацетилтрансферазы в результате особенностей метаболического контроля при сахарном диабете 2 типа.

3. Разработанные подходы по фенотипированию ацелирования можно использовать при оценке метаболической функции у больных СД 2 типа.

Литература

- [1] Дедов И.И., Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Медицинское информационное агентство. - 2011. – 808 с.
- [2] 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.
- [3] Гармонов С.Ю., Нгуен З.Ч., Юсупова Л.М., Исмаилова Р.Н., Сопин В.Ф. Установление фенотипа ацелирования на основе спектрофотометрического определения сульфадиметоксина в моче // Вестник Казанского технологического университета. 2011. №19. С.18-24.
- [4] Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С.304 с.
- [5] Nebert D.W., Roe A.L. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer. Sci. Total Environ. 2001; 274: 93- 102.