

## **Быстрый тип ацетилирования - возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы.**

Соблирова Ж. Х., Харина Е. А.

МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, отделение наследственных и приобретенных болезней почек

Адрес для переписки: 127412, г. Москва, ул. Талдамская, д.2, МНИИ ПцДХ МЗ РФ.

Телефон (095) 483-21-83. Соблирова Жанна Хасановна

Ключевые слова: ацетилирование, генетическая гипотеза, нефропатии

### **Абстракт.**

Процессы ацетилирования играют важную роль в межклеточном обмене веществ, а их фенотип рассматривается в настоящее время как генетически детерминированная способность организма метаболизировать соединения, содержащие аминокислоты. Состояние ацетилирующей способности изучено у 97 детей с различными нефропатиями и у 59 детей с минимальным мочевым синдромом, но проживавших в регионе с повышенным содержанием в окружающей среде солей тяжелых металлов. Особое внимание в работе было уделено выяснению возможности использования теста ацетилирования для выявления предрасположенности к заболеваниям почек и органов мочевой системы в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами. Установлено, что быстрый тип ацетилирования является преобладающим при различных нефропатиях, независимо от их характера. В регионе с неблагоприятным состоянием окружающей среды он выявлен также у большинства обследованных детей, хотя они имели лишь минимальные изменения в анализах мочи. Полученные данные позволяют полагать, что быстрый тип ацетилирования может рассматриваться как маркер предрасположенности к нефрологической патологии в экологически неблагоприятных условиях.

Acetylation processes play an essential role in metabolism. Their phenotypes are now considered to be the genetically determined ability of the organism to metabolize compounds containing amino groups. In this study, acetylation was studied in 156 children aged from three to 15 years. 97 of them showed clinical evidences of different nephropathies. In 59 children there were only minimal urinary changes, but they were residents of regions with soil contaminated by high levels of heavy metals. A special aim of the study was to investigate whether the acetylation test could be used to predict kidney or urinary tract diseases in children living in environments with high contents of heavy metals salts. Rapid acetylation prevailed both in patients with different nephropathies and in children from regions with high heavy metals contamination, even if they had only mild urinary abnormality. We suggest that this acetylation test can be used to predict kidney or urinary tract diseases in ecologically unfavorable conditions.

Процессы ацетилирования занимают центральное место в межклеточном обмене веществ. Они определяют окислительное декарбоксилирование пирувата, биосинтез жиров,  $\beta$ -окисление жирных кислот [5]. В настоящее время ацетилирование рассматривается как генетически детерминированная способность организма метаболизировать соединения, содержащие в своей молекуле аминокислоты [5].

В 1954 г. Hugnes и соавт. впервые обратили внимание на то, что у лиц, у которых после приема терапевтических доз изониазида развивались токсические реакции, в крови обнаруживались относительно малые количества основного метаболита изониазида - ацетилизониазида. Полученные данные позволили предположить конституциональную неспособность этих лиц быстро ацетилировать препарат. В дальнейшем Hugnes и соавт. изучили скорость ацетилирования у однояйцевых близнецов, что позволило им предположить наследственную детерминированность этого биохимического процесса. Таким образом была сформулирована гипотеза генетического наследования фенотипа ацетилирования, согласно которой медленный тип последнего представляет собой простой менделевский рецессивный признак, а быстрый тип - доминантный. Лица с медленным типом ацетилирования (медленные ацетиляторы) являются гомозиготами (rr) для аутосомного рецессивного гена (r), а быстрые ацетиляторы - гомозиготами (RR) или гетерозиготами (Rr) для доминантного гена. В зависимости от скорости ацетилирования

в человеческой популяции выделяются 2 группы. К одной из них относятся лица, метаболизирующие тест-препараты с высокой скоростью (быстрое ацетилирование), другую отличает низкая скорость процесса (медленное ацетилирование) [14,17].

Для определения фенотипа ацетилирования в качестве тест-препарата используются сульфаниламиды. Ацетилирование последних в организме регулируется симпатoadренальной системой и в клетках стимулируется системой ?-адренорецептор аденилатциклаза - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [11].

Существует несколько методик определения фенотипа ацетилирования, в которых в качестве порога, разграничивающего медленный и быстрый типы, принимаются разные значения процента ацетилирования. По мнению Ш.К. Мавлановой и В.А. Тихоновой с соавт, [9], последний составляет 50%. Такую же величину предусматривает метод Пребстинг-Гаврилова в модификации М.М. Аниловой и Н.Ф. Толкачевской [1]. В то же время А.П. Викторов с соавт., С.К. Туганбекова [2,10] считают пороговым показателем, соответствующий 75%.

В разных этнических группах частота фенотипов ацетилирования различна. У представителей монголоидной расы преобладают лица с быстрым типом ацетилирования. Среди европейцев быстрый и медленный типы встречаются примерно с одинаковой частотой. В российской популяции их соотношение составляет примерно 40% и 60% соответственно [6].

Распределение медленных и быстрых ацетилаторов не зависит от пола и возраста. Формирование фенотипа заканчивается к шестимесячному возрасту [19, 20].

Процессы ацетилирования происходят, главным образом, в системе мононуклеарных фагоцитов: купферовских клетках печени, макрофагах селезенки, лимфоузлов, кишечника. Наиболее интенсивны они в лимфатических узлах.

В клинической фармакологии статус ацетилирования чаще всего используют в качестве фенотипического маркера, позволяющего прогнозировать нежелательные побочные эффекты лекарственных веществ [2]. Принадлежность индивидуума к той или иной группе ацетилаторов может являться одним из факторов, обуславливающих различную устойчивость к заболеваниям. В клинической практике фенотип ацетилирования используется в качестве маркера предрасположенности к определенным заболеваниям. Так показано, что быстрый тип ацетилирования характерен для больных сахарным диабетом (как I, так и II типа) [15, 18], для детей со спаечной болезнью после полостных операций [4, 7], а также для больных с благоприятным течением экземы [9].

Превалирование медленного типа ацетилирования описано у больных туберкулезом, у которых изониазид вызывал побочные реакции [13]. Этот же фенотип отмечен при остром вирусном гепатите В [8]. Преобладание медленного типа ацетилирования характерно также для ревматоидного артрита, системных заболеваний соединительной ткани [3, 12], в частности, для лекарственной или системной красной волчанки [16, 21]. Если в качестве порогового значения медленного фенотипа ацетилирования принять 75%, то последний оказывается фактором риска раннего (в течение первого года от начала заболевания) присоединения волчаночного нефрита, а также более тяжелого течения как в целом системной красной волчанки, так и волчаночного поражения почек [10].

Целью данного исследования явилось изучение состояния ацетилирующей способности организма детей с различными вариантами нефропатий и выяснения возможности использования теста ацетилирования для определения предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами.

## **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 156 детей, страдавших различными нефропатиями, в возрасте от 3 до 15 лет. 59 детей проживали в регионе с избыточным содержанием в окружающей среде солей тяжелых металлов. Все они имели минимальный мочевой синдром, обусловленный, как правило, дисметаболической нефропатией, несколько реже - пиелонефритом и лишь в единичных случаях - гломерулонефритом (табл. 1). Эти дети обследовались амбулаторно. 97 детей страдали более тяжелыми заболеваниями почек, среди которых наиболее частым был гломерулонефрит Их обследование проводилось в условиях стационара. В группу

контроля было включено 40 практически здоровых детей в возрасте от 2 до 6 лет с нормальными анализами мочи.

**Табл. 1. Распределение быстрого и медленного типов ацетилирования у обследованных детей**

	Дети, обследованные в стационаре			Дети, обследованные амбулаторно (жители региона с повышенным содержанием в окружающей среде солей тяжелых металлов)		
	количество больных	тип ацетилирования (частота, %)		количество больных	тип ацетилирования (частота, %)	
		быстрый	медленный		быстрый	медленный
Гломерулонефрит	44	80	20	4	100	
Интерстициальный нефрит	8	60	40	7	100	-
Дисметаболическая нефропатия	18	90	10	24	80	20
Пиелонефрит	20	55	45	18	60	40
Другие заболевания органов мочевой системы	7	100		6	100	
Всего	97	76	24	59	76	24

Ацетилирующая способность организма оценивалась по методу Пребстинг-Гаврилова в модификации Аниловой и Толкачевской [1]. Ацетилирующую способность организма считали медленной, если она не достигала 50%, и быстрой, когда она составляла 50% и более.

## Результаты

Распределение типов ацетилирования в контрольной группе было примерно таким же, как вообще в российской популяции - 40% быстрого типа и 60% медленного. В то же время у детей с нефропатиями, независимо от тяжести последних и условий обследования, преобладал быстрый тип ацетилирования (табл. 1). В среднем у всех детей с признаками поражения почек его частота составила  $67,23 \pm 0,8\%$ .

Показатель процента ацетилирования находился у них в диапазоне от 30 до 88% и в среднем был равен  $57,25 \pm 0,87\%$  (в контрольной группе он составлял соответственно от 30 до 64% и в среднем был статистически значимо ниже  $-47,22 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,05$ ),

Полученные нами данные в известной мере противоречат результатам исследований С.К. Туганбековой [10], согласно которым при нефрите (чаще люпусном) превалирует медленный тип ацетилирования. Однако в работе этого автора при разграничении фенотипов ацетилирования в качестве порогового принималось значение, равное 75%. Поэтому представляется весьма вероятным, что отличие наших данных связано с выбором нами более низкого порогового значения. Соответственно С.К. Туганбекова трактовала в своем исследовании как медленный тип ацетилирования (50-75%), который мы считали быстрым. С целью уточнения этого вопроса мы проанализировали наши данные, имея в виду и более высокий порог ацетилирования, аналогичный использованному С.К. Туганбековой (табл. 2).

**Табл. 2. Распределение показателей ацетилирования у детей, страдавших гломерулонефритом**

Диапазон показателей процента ацетилирования, %	30-49	50-75	>75
Число больных (всего 44 пациента)	9 (20%)	31 (70%)	4 (10%)

Как видно из представленной табл. 2, у обследованных детей с гломерулонефритом в 10% случаев преобладал быстрый тип ацетилирования, превышавший 75%. В 70% случаев мы наблюдали так называемый промежуточный вариант, когда показатели ацетилирования

находились в диапазоне от 50 до 75%. Таким образом наши данные оказались близки к результатам, полученным при люпус-нефрите С.К, Туганбековой [10].

## Заключение

По нашим данным, у детей с различными нефропатиями, включая иммунные гломерулопатии, микробно-воспалительные заболевания и врожденные болезни почек, преобладает быстрый тип ацетилирования. В отличие от здоровых детей, он оказался характерным также и для тех, кто имел лишь минимальную патологию, но жил в экологически неблагоприятном регионе, который отличало повышенное содержание в окружающей среде солей тяжелых металлов. Полученные данные позволяют допустить, что определение типа ацетилирования может использоваться в качестве маркера предрасположенности к нефропатиям. Различия результатов наших исследований и данных С.К Туганбековой [10] связаны, по-видимому, не с какими-либо принципиальными расхождениями, а лишь с отличиями в трактовке.

## Список литературы:

1. Авилова М.М., Толкачевская Н.Ф. Лаборат. дело - 1969; N 3:45-48.
2. Викторов А.П., Короткий В.П., Голопыхо Л.И., Коржик Н.П. Клиническая хирургия - 1990; N 9: 74.
3. Ермакова Т.М., Ковалева В.М., Брежнева Е.Г., Евстафьева О.Е. Педиатрия - 1983; N II: 10-13.
4. Коновалов А.К. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва. 1996.
5. Парк Д.В. Биохимия чужеродных соединений. Медицина, Москва, 1982; 347 с.
6. Подымов В.К. Красная волчанка. Ереван - 1981; с.100-103.
7. Сергеев А.В. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Москва 1996.
8. Тихонова Н.Н. Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Москва 1991.
9. Тихонова В.А., Лукина В.В., Борисенко Г.Н., Булавская Л.Н. Сборник научных работ. - Саратов 1993; 44-47.
10. Туганбекова С.К. Дисс. канд. мед. наук. Москва. 1996; с. 272"
11. Элис И., Вахова-Фриблова М. В кн.: Материалы 9 Всесоюзного съезда фармакологов. - Ленинград 1979.
12. Astbury C., Beyeler C. *Br J Rheumatol* 1995; 14:257-260.
13. Donald P., Sirgel F., Botha G., Selfart H., Parkin D. et al. 1997; 3:895-900.
14. Drayer D.E., Reidenberg M.M. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:251-258.
15. Hadasova E., Brysova V., Kadicakova E. *Europ. J Clin Pharmacol* 1990; 39:43-47.
16. Horal Y., Ishizaki T., Sasaki T. et al. *Br Clin Pharm* 1982; 13: 361-374.
17. Kalow W. *Clin Pharmacokin* 1982; 7: 373-400.
18. Mrozikiewicz P., Drakoulis N., Roots I. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:626-634.
19. Pariente-Khayat A., Rey E., Gendler D. et al. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(4): 377-383.
20. Szorady I., Santa A., Verres I. *Biol Res Pregn* 1987; 8: 23-25.
21. Yung R., Johnson K., Richardson B. *Laboratory Invest* 1995; 73:746-759.21.