

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, влиять 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 ruogenes*, 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 необходимость 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% констатировали быстрый фенотип ацетилирования, 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 ацетилаторов (по 50%). Рис. 1 - Фенотипы ацетилирования (ФА) у здоровых добровольцев (n=110) и больных рожей в динамике заболевания (n=45). Уровень значимости $p < 0,05$, критерий χ^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 ацетилирования: 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 ацетилирования 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 превалировал 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 ацетилирования у больных рожей в зависимости от пола, кратности и формы заболевания

Показатель	Быстрый абс.(%)	Медленный абс.(%)	Пол
Разница по группам	25(55,5%)	20(44,5%)	
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 скорости 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 индукцию 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 (p0,05), синдрома локальных поражений (в виде гиперемии,
 отека, болезненности, геморрагий, булл) на $2,7 \pm 0,27$ дня (p0,01) 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.