

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 внемодельным 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 обследовании 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 NAT Процесс ацетилирования заключается в присоединении ацетильной группы к молекуле субстрата и катализируется ферментом N-

ацетилтрансферазой (NAT) при участии кофермента А. $RNH_2 + CH_3-C(O)-S-CoA \rightarrow R-NH-C(O)-CH_3$ 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 ($3,12 \pm 0,25$ %) и, наоборот, медленному фенотипу - более высокий процент выведения данного маркера ($12,67 \pm 2,71$ %). Таблица 1 - Фармакокинетические параметры изониазида у здоровых добровольцев (n= 110)

Фенотип ацетилирования	AUC, мкг×ч/мл	Kel, ч ⁻¹	T _{1/2} , ч	Vd, мл
Быстрый (n=55)	21630 ± 2300	$0,5546 \pm 0,058$	$1,35 \pm 0,18$	$41,7 \pm 4,5$
Медленный (n=55)	77590 ± 14215	$0,2298 \pm 0,1$	$3,97 \pm 0,25$	$32,2 \pm 3,4$

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 ацетилирования (63%), а у 23 больных - медленный тип (38%) (рис. 2). По полученным экспериментально-клиническим данным быстрый тип ацетилирования является преобладающим при сахарном диабете 2 типа. Рис. 1 - Полиморфизм ацетилирования у здоровых добровольцев (n=110): 1 - быстрые 50%, 2 - медленные 50% Рис. 2 - Полиморфизм ацетилирования у больных сахарным диабетом 2 типа (n = 61): 1 - быстрые 63%, 2 - медленные 38%

Результаты фенотипирования ацетилирования 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 ацетилирования, %	Количество пациентов
Быстрый	63%	24
Медленный	38%	9

Длительность СД 2 типа: до 10 лет от 10 до 25 лет 40 22 55 77* 45 23* Триглицериды: (норма 0,45-1,86 ммоль/л) выше нормы 26 17 73 65 27 35 Холестерин норма (3,3-5,2 ммоль/л) выше нормы 23 37 56 68 34 32 Гликированный гемоглобин: ниже: 6,5% выше: 6,6% 29 26 62 62 38 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 ацетилирования. 2. Быстрый фенотип ацетилирования обусловлен индукцией N-

ацетилтрансферазы в результате особенностей метаболического контроля при сахарном диабете 2 типа. 3. Разработанные подходы по фенотипированию ацетилирования можно использовать при оценке метаболической функции у больных СД 2 типа.