

крови, количеством пораженных суставов, и степенью активности заболевания согласно шкале JADAS27.

Полученные результаты диктуют необходимость определения уровня витамина Д при наблюдении детей с ЮИА для своевременной его коррекции с целью профилактики как скелетных, так и вне скелетных осложнений заболевания и улучшения качества жизни больных детей.

რეზიუმე

იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი და D ვიტამინის სტატუსი უკრაინაში მცხოვრებ პაციენტებში

ბ.შევენკო, ი.ხაჯინოვა

უკრაინის ბავშვთა და მოზარდთა ჯანმრთელობის დაცვის ინსტიტუტო, ხარკოვის გ.კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, პედიატრიის №2 კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა D ვიტამინის დონის შესაძლო კავშირის განსაზღვრა იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მიმდინარეობის, დაავადების მანიფესტირების და აქტივობის თავისებურებებთან, გამოკვლეულია 69 ავადმყოფი იუვენილური ართრიტით (45 გოგონა, 24 ვაჟი), მათგან 25 პაციენტი – დაავადების ოლიგოართრიკული ვარიანტით, 34 – პოლიართრიკული ვარიანტით, 10 – არადიფერენ-

ცირებული ართრიტით. პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 10 წელი,8 თვე \pm 10 წელი,8 თვე, დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა - 4 წელი,1 თვე \pm 1 წელი,1 თვე. ყველა პაციენტი იღებდა ბაზისურ თერაპიას მეტოტრექსატით; კორტიკოსტეროიდები ამ პაციენტებთან არ გამოიყენებოდა. საკონტროლო ჯგუფში შეადგინა 15 ჯანმრთელმა ბავშვმა. D ვიტამინის დონე სისხლის შრატში განისაზღვრა ქემილუმინესცენტური მეთოდით. კავშირი D ვიტამინის დონესა და დაავადების აქტივობას შორის გაანალიზებულია იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის აქტივობის შეფასების შკალით JADAS27.

D ვიტამინის საშუალო დონემ ძირითად ჯგუფში შეადგინა 22,69 \pm 7,8 ნგ/მლ, საკონტროლო ჯგუფში - 28,67 \pm 5,06 ნგ/მლ. მიუხედავად D ვიტამინის უკმარისობისა ორივე ჯგუფში, ჯანმრთელ ბავშვებთან D ვიტამინის სტატუსი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ($p>0.05$). რეგრესიული მეთოდით გამოვლენილია კავშირი აქტიური სახსრების რაოდენობას, პაციენტის ასაკს, დაავადების ხანგრძლივობას, სისხლის შრატში D ვიტამინის დონეს, დაზიანებული სახსრების რაოდენობას და დაავადების აქტივობას შორის JADAS27- შკალის მიხედვით.

მიღებული შედეგები მიუთითებს D ვიტამინის დონის განსაზღვრის აუცილებლობაზე იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე ბავშვებში ჩონჩხოვანი და არაჩონჩხოვანი გართულებების დროული კორექციისა და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებისათვის.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дорошкевич И.А., Яковлева О.А., Кириченко О.В., Жамба А.О., Пивторак Е.В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Ариламин N-ацетилтрансферазы являются уникальной группой ферментов, которая играет значимую роль в детоксикации лекарственных средств и активации канцерогенов. У человека присутствуют два изофермента - NAT1 и NAT2, кодируемые полиморфными генами. Значительные вариации ацетилирования лекарств связаны с полиморфизмом гена NAT2 [1], который генерирует быстрые, промежуточные и медленные фенотипы ацетилирования через изменения структуры фермента; поэтому, человеческую популяцию на основе их ацетиляционных возможностей можно разделить на подгруппы [4].

С одной стороны, генотип медленного ацетилятора (АЦ) может являться значимой детерминантой развития и клинического течения пародонтита, сахарного диабета, бронхиальной астмы, рака мочевого пузыря [1,5,9]. Среди других соматических патологий установлены ассоциации между NAT2 и сердечно-сосудистой патологией в китайской популяции: генотип медленного АЦ является фактором риска ишемической болезни сердца [9].

Результаты исследования Irshaid YM, Abujbara MA [8] показали, что генотипы медленных АЦ NAT2 могут яв-

ляться значимой генетической детерминантой в развитии СД у турецкого населения. При этом в популяции существует избыток генотипов, которые кодируют промежуточное ацетилирование у больных СД 2 типа и избыток генотипов с медленным ацетилированием у пациентов с СД 1 типа [7]. С другой стороны, NAT2 полиморфизм имеет значение для скорости инактивации и, соответственно, концентрации различных лекарственных препаратов, включая изониазид, дапсон, прокаинамид и сульфаметазин [1,4,5]. Таким образом, определение генотипа/фенотипа NAT2 может служить вспомогательным методом как для повышения эффективности фармакотерапии и минимизации побочных эффектов при лечении ряда заболеваний [1], так и для определения рисков возникновения различных патологий. Значительные отличия в полиморфизме NAT2 наблюдаются среди различных этнических групп, однако среди жителей Украины имеются весьма скудные данные об этом полиморфизме. Определение генотипов ацетилирования, как рутинного исследования в условиях лечебных учреждений, по сей день остается невозможным. Поиск новых методов определе-

ния фенотипа ацетилирования, не требующих больших финансовых затрат и активного вмешательства, является перспективным направлением исследований.

Цель исследования определить распределение генетически детерминированных признаков в зависимости от ацетиляторного фенотипа у больных сахарным диабетом в сравнении со здоровыми лицами и разработать методику определения фенотипа ацетилирования без биохимического вмешательства.

Материал и методы. Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование проведено на базе Винницкого областного клинического высокоспециализированного эндокринологического центра. Информированное согласие получено у всех пациентов. Критериями исключения из исследования являлись острые и осложненные формы ИБС и гипертонической болезни (стенокардия, возникшая впервые, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, недостаточность кровообращения IIБ-III ст., блокады сердца и нарушение сердечного ритма); больные СД 2 типа, которые до начала исследования получали инсулинотерапию, диабетические осложнения (нефропатия IV-V ст., ретинопатия III ст., выраженные ангио- и нейропатия конечностей), хронические заболевания легких, почек и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения и с тяжелым течением, возраст более 70 лет, хронический алкоголизм, отказ больного принимать участие в исследовании.

В исследование включено 115 больных СД 2 типа в возрасте $57,49 \pm 1,23$ г. Контрольную группу составили практически здоровые лица ($n=141$) с нормальным уровнем глюкозы в крови, среди них 73 (51,8%) женщины и 68 (48,2%) мужчин, в возрасте от 20 до 32 лет (средний возраст $38,3 \pm 1,77$ года).

Установление типа ацетилирования проводили путем определения метаболитов сульфадимезина по методу Брайтона и Маршала. Кроме того, среди больных с определенным ацетиляторным статусом проводили измерение антропометрических и антропоскопических показателей (обхватные и диаметральные размеры конечностей, грудной клетки, шеи и головы, ширина жировых складок на тех же частях тела, форма ногтей, цвет глаз и волос), генетически детерминированных признаков (группа крови, резус-фактор, наличие ямочек на подбородке и щеках, умение скручивать язык в трубочку, наличие или отсутствие приращенной мочки уха).

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных методов вариационного анализа с применением пакета программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде «среднее значение (M)

\pm погрешность (m)». Для оценки межгрупповой разницы применяли параметрический t-критерий Стьюдента и χ^2 для непараметрических показателей. За достоверность различий в группах принят уровень статистической значимости $p < 0,05$. Регрессионный анализ проведен с применением статистического пакета StatSoft «Statistica», версия 5.5 (лицензионный № SN AXXR910A374605FA).

Результаты и их обсуждение. Определение активности NAT 2 среди 115 больных СД выявило бимодальное распределение фенотипического полиморфизма фермента в соотношении быстрых к медленным АЦ как 45,2% ($n=52$) к 54,8% ($n=63$).

Одинаковым было соотношение ацетиляторного полиморфизма среди обоих полов. Среди мужчин выявлено 27 (57,4%) медленных и 20 (42,6%) быстрых АЦ и, соответственно, среди женщин - 36 (52,9%) медленных и 32 (47,1%) быстрых. Разница в распределении ацетиляторного статуса по полу недостоверна ($t < 2,0$; $p > 0,05$).

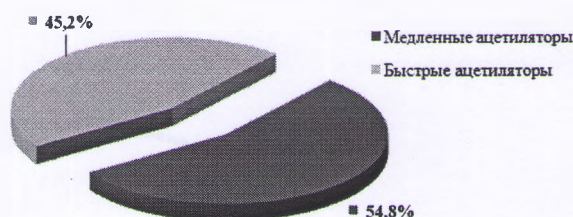


Рис. 1 Структура полиморфизма NAT2 у больных СД 2 типа (в %)

Подобная картина наблюдалась среди 141 здорового представителя популяции Подольского региона: соотношение медленных к быстрым АЦ как 79 (56%) к 62 (44%), что повторялось среди обоих полов.

Проведен анализ взаимосвязи ацетиляторного статуса с генетически детерминированными признаками, постоянными для человеческого организма: группа крови, резус-фактор, наличие ямочек на подбородке и щеках, умение скручивать язык в трубочку, наличие или отсутствие приращенной мочки уха, форма ногтей, цвет волос и глаз.

Анализ взаимосвязи ацетиляторного статуса со структурой групп крови и резус-фактора достоверной разницы среди того или иного типа ацетилирования не выявил. У больных СД 2 типа, как и в общей популяции, соотношение I и II групп крови было 34,7%/41,7%, а III и IV групп - 15,3% и 8,3%, соответственно. При оценке распределения резус-фактора обнаружено 81,9% резус-положительных лиц и 18,1% резус-отрицательных. Такой же была структура

Таблица 1. Распределение групп крови и резус-фактора в зависимости от полиморфизма NAT2 у больных СД 2 типа

Группа крови, резус фактор (Rh)	Ацетиляторный статус (n=115)		В общей выборке больных СД
	Медленные АЦ (n=63)	Быстрые АЦ (n=52)	
I группа (0)	33,3%	36,4%	34,7%
II группа (A)	46,2%	36,4%	41,7%
III группа (B)	15,4%	15,2%	15,3%
IV группа (AB)	5,1%	12,0%	8,3%
Rh+	82,1	81,8	81,9%
Rh-	17,9	18,2	18,1%

групп крови и резус-фактора среди обоих ацетиляторных фенотипов, без достоверной разницы ($t < 1,0$; $p > 0,05$).

Обнаружена достоверная разница в структуре таких генетических признаков, как наличие ямочек на подбородке и щеках, умение скручивать язык в трубочку и наличие или отсутствие приращенной мочки уха, между здоровыми лицами и больными СД (таблица 2).

Это же соотношение наблюдается и при различных типах ацетилирования у здоровых и больных СД. Разница в структуре данных признаков между медленными и быстрыми АЦ недостоверна ($t < 2$; $p > 0,05$).

Анализ связи формы ногтей с ацетиляторным статусом не показал достоверной разницы в соотношении данного показателя среди медленных и быстрых АЦ.

Среди больных СД 2 типа выявлено равное соотношение лиц с разным цветом волос. У пациентов с СД достоверно увеличена доля лиц с черными волосами (брюнетов) в сравнении с практически здоровыми, причем эта закономер-

ность сохраняется среди быстрых и медленных АЦ (таблица 3).

Анализ распределения пациентов с СД по цвету глаз обнаружил достоверную разницу в структуре данного показателя среди медленных и быстрых АЦ: среди быстрых АЦ увеличена доля больных с карими глазами и уменьшена - с голубыми, против пациентов с медленным ацетиляторным статусом (таблица 4).

Среди обследованного контингента больных подавляющее большинство - 87 (75,7%), имели ту или иную степень ожирения и только 24,3% пациентов с СД имели нормальную массу тела. Достоверной разницы в распределении массы тела среди медленных и быстрых АЦ не обнаружено ($t < 2$; $p > 0,05$).

При анализе связи наследственных факторов и фенотипов ацетилирования достоверной разницы в распределении семейных заболеваний среди быстрых и медленных АЦ больных СД не обнаружено ($t < 2,0$; $p > 0,05$), таблица 5.

Таблица 2. Взаимосвязь между ацетиляторным статусом и генетическими детерминантами у больных СД 2 типа

Признак	Полиморфизм NAT2 (n=115)		Всего среди больных СД
	Медленные АЦ (n=63)	Быстрые АЦ (n=52)	
Ямочки на подбородке: есть	54,0%	46,2%	50,4%**
нет	46,0%	53,8%	49,6%**
Ямочки на щеках: есть	55,6%	53,8%	54,8%**
нет	44,4%	46,2%	45,2%**
Умение скручивать язык в трубочку: есть	39,7%	28,8%	34,8%**
нет	60,3%	71,2%	65,2%**
Мочка уха: приращенная	49,2%	61,5%	54,8%*
не приращенная	50,8%	38,5%	45,2%*

примечания: * - достоверная разница в распределении соответствующих признаков между практически здоровыми лицами и больными СД ($t > 3,0$; $p < 0,01$);

** - достоверная разница в распределении соответствующих признаков между практически здоровыми лицами и больными СД ($t > 5,0$; $p < 0,001$)

Таблица 3. Ассоциации ацетиляторного статуса и цвета волос среди больных СД 2 типа

Цвет волос	Ацетиляторный статус (n=115)		Всего среди больных СД
	Медленные АЦ (n=63)	Быстрые АЦ (n=52)	
Русый	34,2%	40,5%	37,5%
Шатен	36,9%	32,4%	35,0%
Брюнет	28,9%	26,2%	27,5%*

примечание: * - достоверная разница соотношения по цвету волос между здоровыми лицами и больными СД ($t > 2,0$; $p < 0,05$)

Таблица 4. Распределение цвета глаз среди различных типов ацетилирования у больных СД

Цвет глаз	Полиморфизм NAT2 (n=115)		Всего
	Медленные АЦ (n=63)	Быстрые АЦ (n=52)	
голубой	19,4%	2,6%*	10,1%
серый	32,2%	31,6%	31,9%
зеленый	22,6%	13,2%	17,4%
карий	25,8%	52,6%*	40,6%

примечание. * - достоверная разница соотношения цвета глаз между медленными и быстрыми АЦ ($t > 2,0$, $p < 0,05$)

Таблица 5. Ассоциация фенотипов метаболизма у больных СД 2 типа с частотой различных заболеваний в их семьях

Заболевания в семьях	Больные СД 2 типа (n=115)				Всего среди больных СД	
	Медленные АЦ		Быстрые АЦ		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Сердечно-сосудистые	53	84,1	47	90,4	100	87
Аллергические и бронхолегочные	16	25,4	13	25	29	25,2
Нарушения обмена	27	42,9	24	46,2	51	44,3
Патология сосудов и соединительной ткани	6	9,5	3	5,8	9	7,8
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10	15,9	8	15,4	18	16,7
Доброкачественные и злокачественные новообразования	13	20,6	19	36,5	32	27,8

Литературные данные о распределении фенотипов ацетиляции среди больных СД противоречивы, они обусловлены неоднородностью популяций. Полиморфный характер метаболизма сульфадимезина среди больных СД в пределах Украины в данном исследовании показан впервые. Существенных различий в фенотипическом составе среди обследованных групп не выявлено, что свидетельствует о жестком генетическом контроле NAT2 и отсутствии ассоциаций между ацетиляторным статусом и заболеванием в качестве предиктора, а следовательно, необходимы поиски его связей с другими генетическими маркерами.

Достоверных корреляций между генетическими маркерами, антропометрическими показателями, как отдельными единицами, и ацетиляторным полиморфизмом не обнаружено. Поэтому дальнейший поиск предполагает определить наличие ассоциативных связей одно- и многофакторного направления, что позволит обнаружить конкретные параметры для определения фенотипа ацетиляции по внешним генетически детерминированным признакам.

Для разработки прогностической модели и шкалы прогнозирования характера ацетиляции задействована статистическая матрица, которая объединила результаты обследования трех групп: I - здоровые лица (n=141) II - пациенты с ИБС (n=85) и III - больные с СД 2 типа в сочетании с ИБС (n=72) и включала 46 клинико-антропологических показателей, перечисленных выше. Все 3 группы показали бимодальное распределение фенотипического полиморфизма фермента в соотношении быстрых к медленным АЦ без достоверной межгрупповой разницы.

При помощи пошаговой многофакторной регрессии («Stepwise Variable Selection») получено 12 моделей линейной многофакторной регрессии типа: $Y=f(A, B, \dots, L)$, где в качестве независимых переменных A, B, ...L выступили параметры, которые характеризуют антропологический и клинический статус пациентов, а в качестве выходного параметра (Y) - характер ацетиляции (показатель закодирован в виде баллов, где 1 балл - медленные АЦ и 2 балла - быстрые АЦ) [10].

Полученная модель предоставляет возможность прогнозировать характер ацетиляции с помощью 11 антропологических факторов и группы крови пациента. Так, на характер ацетиляции (величина выходного параметра Y) в подавляющем большинстве влияли антропологические факторы: цвет глаз и волос, форма мочки

уха и подбородка, размер дистального эпифиза голени, обхватные размеры голени, грудной клетки и плеча, а также толщина жировой складки на животе, под лопаткой и на предплечье. Из клинических данных единственным параметром, который влиял на характер ацетиляции, оказалась группа крови. Приведенные данные выявили генетически обусловленную направленность характера ацетиляции в проанализированных выборках пациентов.

С целью упрощения методики определения характера ацетиляции путем сокращения количества различных показателей разработана балльная шкала прогнозирования ацетиляторного статуса с помощью независимых антропологических факторов. Поэтому проведен анализ силы влияния отдельных регрессоров (независимых переменных модели) на выходной параметр Y и значимости этих воздействий, что характеризовалось величиной β -коэффициента и p. Только 6 переменных проявляли статистически значимое ($p < 0,041$) влияние на выходной параметр. Другие переменные не показали значимого влияния на выходной параметр ($p > 0,058$) и исключены нами из дальнейшего анализа (таблица 6). Пропорционально β -коэффициентам конечной модели были назначены соответствующие баллы. При этом переменной с наименьшим β -коэффициентом (в нашем случае наименьший β -коэффициент = 0,08) был назначен 1 балл, остальные баллы определяли путем деления соответствующих β -коэффициентов на наименьший β -коэффициент с последующим округлением доли до целого числа.

Следует отметить, что самый большой балл (5 баллов) в разработанной шкале имел показатель G, который характеризовал толщину жировой складки на животе. В свою очередь, наименьший балл (2 балла) имели два показателя: C - размер дистального эпифиза голени и I - цвет волос (брюнет либо не брюнет).

Таким образом, в разработанную шкалу прогнозирования характера ацетиляции включены 6 независимых факторов. Минимальное количество баллов, которое могло определяться согласно шкалы, составило 0 и максимальное - 19 баллов.

С помощью однофакторного анализа и уравнений линейной регрессии, которые показывали характер зависимости различных переменных от исходного параметра, рассчитаны критические величины для независимых факторов. Расчеты проведены отдельно для больных с медленным и быстрым типом ацетиляции (таблица 7).

Таблица 6. Независимые переменные, влияющие на характер ацетилирования, и анализ вклада отдельных факторов в эффективность прогнозирования

Переменные	Параметры	β -коэффициент	P	Баллы
A	Цвет глаз (1 – карий, 0 – не карий)	-0,11	0,067	-
B	Форма мочки уха (1 - фиксированная мочка уха, 0 – не фиксированная)	0,11	0,058	-
C	Размер дистального эпифиза голени (см)	0,18	0,007	2
D	Наличие ямочки на подбородке (1 – есть ямочка, 0 – нет ямочки)	- 0,11	0,070	-
E	Группа крови	0,08	0,14	-
F	Обхватный размер голени (см)	-0,12	0,073	-
G	Толщина жировой складки на животе (см)	0,39	0,001	5
H	Толщина жировой складки под лопаткой (см)	-0,27	0,011	3
I	Цвет волос (1 – брюнет, 0 – не брюнет)	- 0,12	0,041	2
J	Толщина жировой складки на предплечье (см)	- 0,10	0,084	-
K	Обхватный размер грудной клетки на выдохе (см)	0,29	0,014	4
L	Обхватный размер плеча (см)	-0,21	0,027	3

Таблица 7. Критические величины независимых переменных при разных вариантах ацетилирования

Независимые факторы	Баллы	Критические величины	
		Медленные АЦ	Быстрые АЦ
Размер дистального эпифиза голени (см)	2	<6,5	>6,5
Толщина жировой складки на животе (см)	5	<2,1	>2,0
Толщина жировой складки под лопаткой (см)	3	>2,0	<1,7
Цвет волос	2	Брюнет	Не брюнет
Обхватные размеры грудной клетки на выдохе (см)	4	99	> 02
Обхватные размеры плеча (см)	3	>33	<33

Таблица 8. Эффективность прогнозирования характера ацетилирования по прогностической шкале

Баллы	Прогнозирование медленных АЦ			Прогнозирование быстрых АЦ		
	Инф.	Чувст.	Спец.	Инф.	Чувст.	Спец.
2 и >	52%	52%	100%	48%	48%	0%
3 и >	53%	53%	62%	47%	47%	29%
5 и >	53%	53%	58%	48%	48%	47%
6 и >	56%	55%	62%	48%	48%	50%
7 и >	59%	58%	62%	46%	47%	44%
8 и >	58%	58%	59%	47%	47%	48%
9 и >	53%	55%	51%	54%	52%	56%
10 и >	53%	57%	51%	55%	53%	56%
11 и >	53%	58%	51%	55%	54%	55%
12 и >	46%	37%	47%	57%	65%	56%
13 и >	47%	40%	47%	57%	67%	56%
14 и >	47%	29%	47%	54%	80%	53%
15 и >	47%	25%	48%	53%	100%	53%

Ниже приводится пример пациентки П.: женщина, 23 года, размер дистального эпифиза голени равен 7 см - 2 балла; толщина жировой складки на животе - 1,6 см - 5 баллов; толщина жировой складки под лопаткой - 1,2 см - 3 балла; цвет волос - русые - 2 балла; обхватный размер грудной клетки на выдохе - 108 см - 4 балла; обхватный размер плеча - 30 см - 3

балла. Сумма данных показателей составила 15 баллов, следовательно со 100% вероятностью можно прогнозировать быстрый тип ацетилирования. По данным сульфадимезинового теста содержание N-ацетилсульфадимезина в моче составил: 0-6 ч. - 73%, 7-12 ч. - 93%. Итак, как по антропологическим показателям, математически обработанными

согласно бальной шкалы прогнозирования, так и по результатам биохимического тестирования данное лицо является быстрым АЦ.

Согласно разработанной шкалы, медленный тип ацетилирования следовало предвидеть у больных-брюнетов с размером дистального эпифиза голени менее 6,5 см, толщиной жировой складки на животе менее 2,1 см и толщиной жировой складки под лопаткой более 2,0 см, обхватным размером грудной клетки на выдохе менее 99 см и обхватным размером плеча более 33 см. Быстрый тип ацетилирования следовало ожидать у больных небрюнетов, с размером дистального эпифиза голени более 6,5 см, толщиной жировой складки на животе более 2 см и толщиной жировой складки под лопаткой менее 1,7 см, при обхватных размерах грудной клетки на выдохе более 102 см и обхватных размерах плеча менее 33 см.

В таблице 8 приведены результаты анализа эффективности прогнозирования характера ацетилирования по разработанной прогностической шкале (критерии приведены в таблице 7) отдельно для медленных и быстрых АЦ

При прогнозировании медленного типа ацетилирования и наличии 2 баллов имеет место 100% специфичность прогноза. Последнее свидетельствует, что при наличии 2 баллов со 100% вероятностью возможно исключение наличия у больных быстрого типа ацетилирования. Рост количества баллов (3 и более) приводит к существенному уменьшению специфичности прогнозирования медленного типа ацетилирования. Наибольшая чувствительность (55-58%) прогнозирования медленного типа ацетилирования определялась в пределах от 6 до 11 баллов.

С другой стороны, данные таблицы 8 свидетельствуют о достаточно высокой (65% и выше) чувствительности прогнозирования быстрого типа ацетилирования при наличии 12 и более баллов по разработанной шкале. При наличии 15 баллов чувствительность прогнозирования составила 100%.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено бимодальное распределение фенотипического полиморфизма активности N-ацетилтрансферазы 2 как среди больных сахарным диабетом, так и здоровых лиц без гендерных различий.

Генетический анализ больных СД 2 типа и здоровых лиц молодого возраста выявил следующие особенности:

- у здоровых лиц медленный фенотип NAT2 достоверно чаще встречается у лиц с коричневым цветом глаз; быстрый фенотип NAT2 - достоверно чаще у сероглазых; быстрые АЦ вероятно имели в семейном анамнезе нарушения обмена веществ (сахарный диабет, ожирение);

- среди лиц с быстрым АЦ и карими глазами в 2 раза чаще встречается СД 2 типа, а с голубыми глазами - в 7 раз реже, чем у пациентов с медленным ацетилирующим статусом.

Вышеизложенное подчеркивает наличие связи между ацетилирующим статусом и антропологическими данными. Неоднородность в распределении генетических детерминант среди ацетилирующих фенотипов, по всей вероятности, обусловлена разницей в соотношении данных признаков среди здоровых лиц и больных. Среди больных СД достоверно увеличена доля наличия ямочек на подбородке и щеках, приращенной мочки уха в сравнении с контрольной группой; уменьшен удельный вес пациентов с уменением скручивать язык в трубочку и в 1,8 раза увеличен - с черным цветом волос. Вышеприведенные данные подчеркивают наличие генетического перекрестного характера наследования

приведенных заболеваний в ассоциации с антропологическими факторами.

Нами впервые разработана шкала прогнозирования фенотипа ацетилирования, которая позволяет определять ацетилирующий статус с помощью антропометрических показателей, без биохимического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко П.Б., Кресюн В.И. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 серед хворих на туберкульоз. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013; № 1, т.17, 51-55.
2. Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы.- М.: Финансы и статистика, 1998.- 352 с.
3. Al-Shaqha WM, Alkharfy KM1, Al-Daghri NM, Mohammed AK N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms and risk of diabetes mellitus type 2 in a Saudi population Ann Saudi Med. 2015; 35(3): 214-221.
4. Bozok Cetintaş V, Erer OF, Kosova B, Ozdemir I, et al. Determining the relation between N-acetyltransferase-2 acetylator phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular biologic tests. Tuberk. Toraks 2008; 56: pp. 81-86.
5. Gross M, Kruisselbrink T, Anderson K, Lang N, McGovern P, Delongchamp R, Kadlubar F Distribution and concordance of N-acetyltransferase genotype and phenotype in an American population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999; 8(8): pp. 683-92.
6. Hein DW N-acetyltransferase SNPs: emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2009; 5: pp. 353-366.
7. Irshaid YM, Abujbara MA, Ajlouni KM, El-Khateeb M, Jarar YB N-acetyltransferase-2 genotypes among Jordanian patients with diabetes mellitus. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; Jul;51(7): pp. 593-9. doi: 10.5414/CP201883.
8. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. PLoS One 2011; 6: e18507.
9. Sun JD, Yuan H, Hu HQ, Yu HM Association of N-acetyltransferase-2 polymorphism with an increased risk of coronary heart disease in a Chinese population. Genet Mol Res. 2016;15(1): gmr. 15016954.
10. Yalin S, Hatungil R, Tamer L, Ates NA, Dogruer N, Yildirim H, Karakas S, Atik U N-acetyltransferase 2 polymorphism in patients with diabetes mellitus. Cell Biochem Funct. 2007;5(4): pp. 407-411.

SUMMARY

PHENOTYPIC POLYMORPHISM OF N-ACETYLTRANSFERASE 2 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Doroshkevych I., Yakovleva O., Kyrychenko O., Zhamba A., Pivtorak K.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Polymorphism of N-acetyltransferase 2 (NAT2) determines the risk of certain diseases and the rate of inactivation of various xenobiotics and drugs. We investigated phenotypic polymorphism of N-acetyltransferase 2 among 141 healthy subjects and

115 patients with type 2 diabetes mellitus. An analysis of the distribution of genetic determinants, depending on the acetylation status, was carried out. The bimodal distribution of the phenotypic polymorphism of NAT 2 activity was revealed among diabetic patients and healthy individuals. There was no gender difference in NAT2 activity in both groups of subjects. Genetic analysis showed a prevalence of brown-eyed diabetic patients compared to blue-eyed persons among fast acetylators. Among diabetic patients prevailed subjects with dimples on the chin and cheeks and the enlarged ear lobe as well as the reduced proportion of patients with the ability to twist the tongue into a tube compared to healthy individuals. There was a significantly increased proportion of black-haired persons among diabetic patients compared to healthy individuals. Acetylation phenotype prediction scale developed was developed, which allows determining the acetylator status without biochemical intervention, but using anthropometric indicators.

Keywords: N-acetyltransferase 2, genetic determinants, diabetes mellitus type 2.

РЕЗЮМЕ

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дорошкевич И.А., Яковлева О.А., Кириченко О.В., Жамба А.О., Пивторак Е.В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Полиморфизм N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) определяет риск возникновения некоторых заболеваний и скорость инактивации различных ксенобиотиков и лекарственных препаратов. Исследован фенотипический полиморфизм NAT2 у здоровых лиц (n=141) и больных сахарным диабетом (СД) 2 типа (n=115). Проведен анализ распределения генетических детерминант в зависимости от ацетиляторного статуса. Выявлено бимодальное распределение фенотипического полиморфизма активности NAT2 как среди больных СД, так и здоровых лиц без гендерных различий. Особенности генетического анализа при СД показали достоверное увеличение доли больных СД с карими глазами и уменьшение с голубыми среди быстрых ацетиляторов. Среди больных СД достоверно увеличена доля наличия ямочек на подбородке и щеках и приращенной мочки уха в сравнении со здоровыми лицами, уменьшен удельный вес пациентов с умением скручивать язык в трубочку; в сравне-

нии со здоровыми у пациентов с СД достоверно увеличен удельный вес больных с черным цветом волос. Разработана шкала прогнозирования фенотипа ацетилирования, которая позволяет определять ацетиляторный статус с помощью антропометрических показателей, без биохимического вмешательства.

რეზიუმე

N-აცეტილტრანსფერაზა 2-ის ფენოტიპური პოლიმორფიზმი შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში

ი.დოროშკევიჩი, ო.იაკოვლევა, ო.კირიჩენკო, ა.ჯამბა, ე.პივტორაკი

ვინიცაის ნ.პიროგოვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

N-აცეტილტრანსფერაზა 2-ის (NAT2) პოლიმორფიზმი განსაზღვრავს ზოგიერთი დაავადების განვითარების რისკს და სხვადასხვა ქსენობიოტიკის და სამკურნალწამლო პრეპარატების ინაქტივაციის სიჩქარეს.

NAT2-ის ფენოტიპური პოლიმორფიზმი გამოკვლეულია ჯანმრთელ (n=141) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ (n=115) პირებში. გენეტიკური დეტერმინანტების განაწილების ანალიზი ჩატარებულია აცეტილტრანსფერული სტატუსის მიხედვით. გამოვლენილია NAT2-ის ფენოტიპური პოლიმორფიზმის ბიმოდალური განაწილება როგორც შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში, ასევე, ჯანმრთელ პირებში, გენდერული განსხვავებების გარეშე. გენეტიკური ანალიზის თავისებურებანი შაქრიანი დიაბეტის დროს მიუთითებს სწრაფ აცეტილართა შორის ამ დაავადების მქონე ყავისფერი თვალის ფერის ადამიანების წილის გაზრდაზე და ცისფერთვალაბათა წილის შემცირებაზე. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა შორის, ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით, გაზრდილია ნიკაპსა და ლოყებზე მცირე ზომის ღრმულის და ყურის შეზრდილი ბიბილოს მქონეთა წილი, შემცირებულია პაციენტების რაოდენობა, ვისაც შეუძლია ენის მიღისებურად დახვევა; ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით, შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა შორის გაზრდილია შავთმიან პირთა ხვედრითი წილი.

შემუშავებულია აცეტილირების ფენოტიპის პროგნოზირების შკალა, რომელიც იძლევა აცეტილტრანსფერული სტატუსის განსაზღვრის საშუალებას ანთროპომეტრიული მაჩვენებლების მიხედვით, ბიოქიმიური კვლევის გარეშე.