

*А.С. Снитко*

**ФЕРМЕНТОПАТИИ И ИХ РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СМЕШАННЫХ БРАКАХ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. С.С. Прихожий*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.S. Snitko*

**ENZYMES AND IT'S ROLE IN THE MECHANISMS OF DRUG ACTION  
IN MIXED MARRIAGES**

*Tutor: PhD, associate professor S.S. Prikhodzhi*

*Department of Pharmacology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В исследовании рассматривались механизмы действия и наличие ферментов: ацетальдегиддегидрогеназы-2, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактазы у людей, родившихся в смешанных браках, чтобы по результатам ПЦР-тестов доказать возможность развития у них энзиминдуцированных заболеваний.

**Ключевые слова:** ферментопатии, ацетальдегиддегидрогеназа-2, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, лактаза.

**Resume.** The research examined the mechanisms of action and the presence of enzymes: acetaldehyde dehydrogenase-2, glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactase in people born in mixed marriages in order to prove the possibility of developing enzyme-induced diseases based on the results of PCR tests.

**Keywords:** enzymopathy, acetaldehyde dehydrogenase-2, glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactase.

**Актуальность.** Ферментопатии и их роль в механизмах действия лекарственных средств являются актуальной задачей фармакологии. Болезни ферментативной недостаточности часто наследуются сцеплено с определенной расой людей или их национальностью. Особое внимание привлекают риски их развития в смешанных браках. Ферментопатии, обусловленные дефицитом или непереносимостью ГбФДГ, АДГ 2, недостаточностью лактазы часто являются этиологическим фактором ряда патологий, таких как гипохромная анемия, рак пищевода, гипоксия, а также причиной непереносимости ряда лекарственных средств.

**Цель:** определить состояние, роль и наличие ферментов АДГ 2, ГбФДГ, лактазы в организме людей, предрасположенных к энзимопатиям.

**Задачи:**

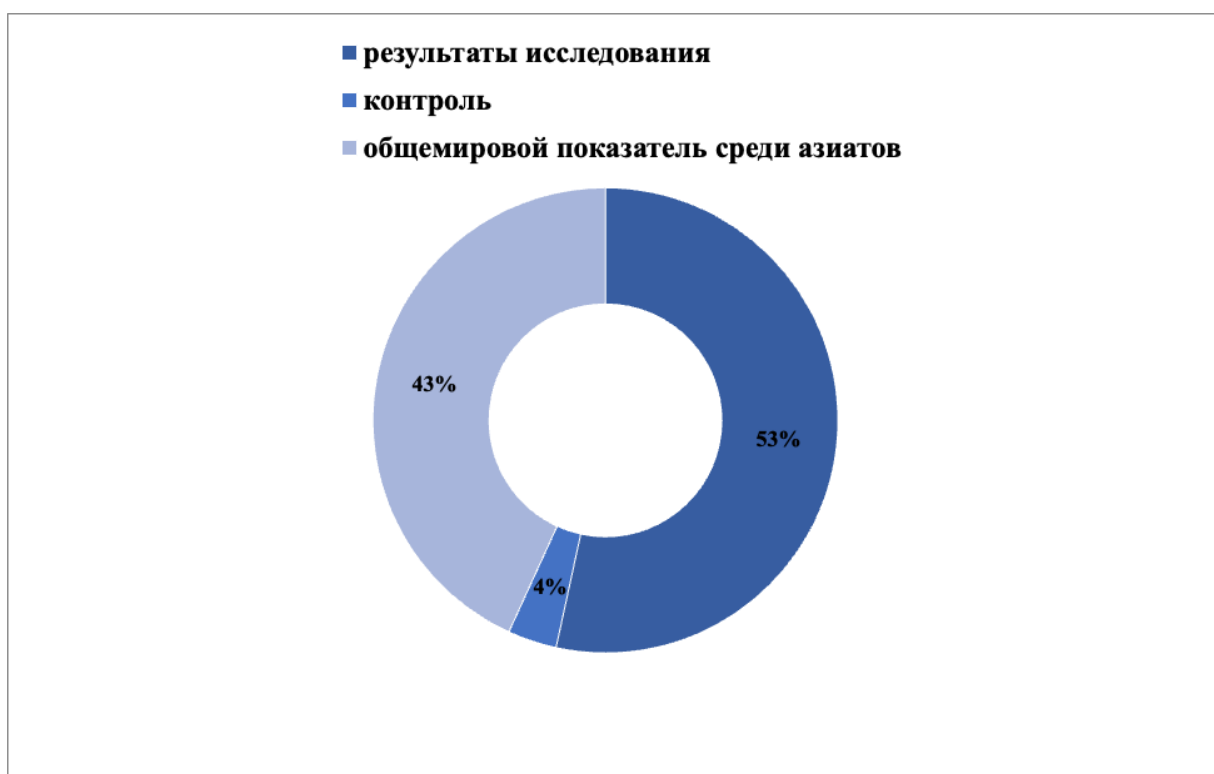
1. Сформировать понимание ферментозависимых заболеваний.
2. Оценить зависимость наличия энзимопатий у людей, родившихся в национально смешанных браках.
3. Провести оценку анализа состояния ферментативных систем у людей, родившихся в национально смешанных браках.
4. Изучить влияние лекарственных препаратов на состояние людей с

ферментопатиями.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 87 человек в возрасте от 18 до 43 лет, родившихся в национально смешанных браках, из которых 49 человек – это мужчины и 38 женщин. У 76 исследуемых был установлен полиморфизм генов, у 11 изменения в ферментативных системах не были обнаружены. В качестве контроля использовались референтные показатели активности ферментов.

Обследуемые были разделены на группы в соответствии с наличием и активностью ферментов: в группе 1 (n=44) изучали наличие мутации A143G (A1048G) в гене ADH1B (ADH1C) методом автоматического секвенирования ДНК; в группе 2 (n=31) - активность ГбФД *in vitro* в венозной крови и буккальном эпителии; в группе 3 (n=12) лактазную недостаточности по гену MCM6 изучали методом ПЦР.

**Результаты и их обсуждение.** В 1 группе (n=44) у АДГ 2 установлена низкая ферментативная активность у 94% обследуемых к контролю (41 человек).



Диagr. 1 – Сравнение опыта с контролем и общемировым показателем полиморфизма АДГ2

Генетическим полиморфизмом, который резко снижает активность фермента АДГ2 и влияет на реакцию алкоголя, является вариант аллеля АДГ2\*2, обусловленный одноточечной мутацией (от G к A) в экзоне 12, что приводит к аминокислотному замещению с глутамина на лизин (E487K). Из-за тетрамерной природы фермента АДГ2 мутация E487K проявляет доминантный негативный фенотип и поражает как гетерозиготных, так и гомозиготных индивидуумов, несущих аллель варианта. У носителей гомозиготного генотипов АДГ2\*2/\*2 и гетерозиготного генотипов АДГ2\*1/\*2 активность фермента составляет около 0% и 17–38% от нормальной активности соответственно. Такое резкое снижение клиренса ацетальдегида приводит к накоплению ацетальдегида в циркуляции даже после

умеренного приема алкоголя. вариант АДДГ2\*2 вызывает синдром прилива алкоголя, который характеризуется покраснением лица, тахикардией, тошнотой и неприятными ощущениями при употреблении алкоголя. Можно предположить, что биоактивация лекарственных средств, которые взаимодействуют с митохондриальной АДДГ 2, будет снижаться (нитроглицерин, этиловый алкоголь). Действие изосорбида мононитрата, активирующегося под действием цитозольной АДДГ 1, позволяет обойти механизмы передачи препарата через АДДГ 2, тем самым вызывая прямую вазодилатацию, снижение уровня гипоксии и блокируя активность раковых клеток, которые при полиморфизме АДДГ 2 влияют на канцерогенез желудка, вызванный алкоголем. Учитывая сильную связь между полиморфизмом АДДГ 2 и некоторыми видами рака, связанными с алкоголем, скрининг на аллель АДДГ2\*2 может иметь высокую эффективность.

Во второй группе (n=31) анализ Г6ФД эритроцитов показал выраженный недостаток данного фермента у 95% обследуемых к контрольным значениям, который является ключевым в пентозофосфатном пути.



Диагр. 2 – Сравнение результатов к среднемировому уровню недостаточности Г-6-ФД

Недостаточность Г-6-ФД поражает около 400 миллионов человек во всем мире, что делает его наиболее распространенной энзимопатией человека. Г-6-ФД обеспечивает восстановительную способность в цитоплазме в форме НАДФН. Этот процесс особенно важен для эритроцитов, где НАДФН служит донором электронов для детоксикации перекиси водорода через восстановленный глутатион. Г-6-ФД имеет решающее значение для защиты клеток от окислительного стресса. Это состояние сцеплено с X-хромосомой и чаще встречается среди мужчин из Африки, Азии, Средиземноморья и Ближнего Востока. Клинические проявления дефицита Г6ФД варьируют от хронической несферической гемолитической анемии (ХНСХА) и острой гемолитической анемии до тяжелой билирубиновой энцефалопатии и смерти.

Дефицит Г-6-ФД обусловлен наследственными мутациями X-сцепленного гена Г-6-ФД. Ген G6PD расположен в области q28 X-хромосомы человека, общей длиной 18,5 Кб, и содержит 13 экзонов и 12 интронов с общим количеством 515 аминокислот. Препараты, обуславливающие гемолиз у пациентов с дефицитом Г-6-ФД: анальгетики, сульфаниламиды, противомаларийные, противомикробные (фурадонин, неграм, левомецетин, дапсол, мафенидовый крем) препараты, хинин, флутамид, витамин К, метиленовый синий – вызывают окислительное повреждение эритроцитов, их разрушение, что является этиологическим фактором врожденных и приобретенных гемолитических анемий.

В 3 группе (n=12) была выявлена лактазная недостаточность у 92% обследуемых к контролю, в связи с этим действие лактозы усиливается.



Диагр. 3 – Сравнение результатов к среднемировому уровню непереносимости лактозы

Лактоза требует ферментативного гидролиза лактазой в D-глюкозу и D-галактозу, прежде чем она сможет абсорбироваться. Маленькие дети не усваивают всю поступленную лактозу из грудного молока (физиологическая мальабсорбция лактозы). Мальабсорбированная лактоза ферментируется в толстой кишке до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), водорода (H<sub>2</sub>), углекислый газ (CO<sub>2</sub>) и метан (CH<sub>4</sub>), также преобразуется в молочную кислоту кишечными бактериями. Лактулоза, используемая в качестве слабительного средства, и лактоза, применяемая фармацевтической промышленностью в качестве ароматизатора, разбавителя и формообразующего вспомогательного вещества, вызывают у людей, страдающих ее непереносимостью, болевой синдром в животе. Замещающая терапия представлена в виде препаратов, блокирующих действие лактозы в лекарственных средствах: лактазар, колиф.

**Выводы.** Таким образом, в исследованиях выявили взаимосвязь полиморфизма генов и риска развития ферментиндуцированных заболеваний у людей, родившихся в национально смешанных браках. В опыте не выявлена зависимость ферментной недостаточности от пола.

#### Литература:

1. Биссетт Д.Л., Андерсон Р. Л. Метаболизм лактозы и D-галактозы у стрептококков группы N: наличие ферментов как для D-галактозо-1-фосфатного, так и для D-галактозо-6-фосфатного путей. J Bacteriol. [ Мальабсорбированная лактоза ферментируется в толстой кишке до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), водорода (H<sub>2</sub>), углекислый газ (CO<sub>2</sub>) и метан (CH<sub>4</sub>), также преобразуется в молочную кислоту кишечными бактериями] / Л. Д. Биссетт , Р. Л. Андерсон // World Allergy Organization Journal -1974-№20.-С.318.
2. Луццатто Л., Элли М., Нотаро Р. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Кровь [Ген G6PD расположен в области q28 X-хромосомы человека, общей длиной 18,5 Кб, и содержит 13 экзонов и 12 интронов с общим количеством 515 аминокислот] / Л. Луццатто ,М. Элли,Р. Нотаро // том «Геномика человека»-2020-№40.-С. 146.
3. Рогожин, В.В. Кинетические методы исследования ферментов / В. В. Рогожин. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2011. - 187 с.
4. Фершт, Э. Структура и механизм действия ферментов / Э. Фершт. - Москва: СПб, 2014. - 218 с.