

АЦЕТИЛЛАШ ФАОЛЛИГИ: МЕТАБОЛИК ФЕНОТИПНИНГ БИОМАРКЕР СИФАТИДА ҚЎЛЛАШ ИМКОНИАТЛАРИ ВА КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Мавлянов Олимбой

т.ф.д., профессор

Муродов Алижон Салимович

DSc, катта ўқитувчи

Шоимов Нурбек Насруллоевич

Ташкент Давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистан)

Резюме: *Ацетиллаш фаоллиги инсон организмида ксенобиотик ва эндоген моддаларнинг метаболизмида муҳим ўрин тутди ва унинг даражаси шахсий метаболик фенотипни белгилайди. Бу фаоллик N-ацетилтрансфераза (NAT) ферментлари фаолияти билан боғлиқ бўлиб, индивидуал генетик фарқларга кўра “тез” ва “секин” ацетилловчи фенотиплар шаклланади. Ушбу обзорда ацетиллаш фаоллигининг молекуляр-биологик асослари, уни аниқлаш усуллари ҳамда турли касалликлар, жумладан, онкологик, юрак-қон томир, гастроэнтерологик ва фармакологик ҳолатлардаги диагностик ва прогностик аҳамияти кўриб чиқилади. Ацетиллаш даражасини биомаркер сифатида баҳолаш персоналлаштирилган тиббиётда муҳим аҳамият касб этади, айниқса дори воситаларининг метаболизми, самарадорлиги ва токсиклигини баҳорат қилишда. Хулоса сифатида, ацетиллаш фаоллигини клиник амалиётдаги жорий имкониятлар ва келгусидаги илмий-тадқиқот йўналишлари муҳокама қилинади.*

Калит сўзлар: *Ацетиллаш фаоллиги, метаболик фенотип, биомаркер, N-ацетилтрансфераза, тез ва секин ацетилловчи, диагностика, прогноз, фармакокинетика, ксенобиотиклар метаболизми.*

Инсон организмида дори воситалари ва ксенобиотик моддаларнинг метаболизми индивидуал фарқ қилади ва бу фарқлар, асосан, ферментатив фаолликдаги генетик полиморфизмлар билан боғлиқ. Шундай ферментлардан бири — N-ацетилтрансфераза (NAT) бўлиб, у ацетиллаш жараёни орқали ксенобиотикларни биологик фаол ёки нофаол метаболитларга айлантиради. Сўнгги йилларда ацетиллаш фаоллигини метаболик биомаркер сифатида баҳолашга бўлган қизиқиш ортиб бормокда. Бу фаоллик нафақат дори метаболизмини, балки баъзи касалликларга мойилликни ҳам аниқлаш имконини беради. Масалан, турли хил онкологик, юрак-қон томир, гастроэнтерологик касалликларда ацетиллаш даражаси

муҳим диагностик ва прогностик кўрсаткич сифатида намоён бўлади. Шу билан бирга, ацетиллаш фаоллигини таҳлил қилиш персоналлаштирилган тиббиётда шахсийлаштирилган даволаш стратегиясини ишлаб чиқишда муҳим қадамлардан бири ҳисобланади.

Ушбу шарҳловчи мақоламизда ацетиллаш фаоллигининг молекуляр-генетик асослари, уни аниқлаш усуллари ва клиник аҳамиятини таҳлил қилади. Шунингдек, уни метаболик фенотипнинг биомаркери сифатида тиббий амалиётга жорий этиш имкониятлари ва бу соҳадаги келгусидаги тадқиқот йўналишлари кўриб чиқилади.

Ҳозирда олимлар ва шифокорларнинг мултифакториал ва онкологик касалликларнинг ривожланиш механизмларини ўрганишга ва маълум бир шахсларда касалликнинг ривожланишига мойил бўлган омиллар ва генларни аниқлашга бўлган қизиқиши ортиб бормоқда. Чунки токсинлар ва канцерогенлар метабализмида иштирок этадиган биотрансформация ферментлари баъзи касалликларга мойилликнинг ривожланишида асосий роль ўйнаши мумкин [40, 26].

Ацетиллаш — бу ксенобиотик ва эндоген моддаларнинг организмда метаболик детоксикациясининг энг муҳим механизмларидан бири бўлиб, асосан N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) ва NAT2 ферментлари орқали амалга оширилади. Инсонларда икки асосий фермент — NAT1 ва NAT2 белгиланган бўлиб, улар ҳар хил тўқималарда ифода этилади ва турлича фаолликка эга. Ушбу ферментлар ариламийнлар, гидразинлар, сульфаниламидлар ва бошқа моддаларни ацетиллаш орқали ўзгартириб, уларнинг биологик таъсирини пасайтиради ёки ўзгартиради [42, 26].

Ацетилланиш ҳолати одамнинг касалликларга мойиллигини баҳолашда, шунингдек, дори воситаларининг ножўя таъсирларини башорат қилишда фенотипик белгилар сифатида қўлланилади. Патогенетик механизмлар фермент комплексларига таъсир қилиб, уларнинг фаоллигини ўзгартириши ва шу билан оксидланиш ҳамда ацетилланиш фенотипини ўзгартириб, шунинг оқибатида касалликнинг натижасига таъсир қилиши мумкин [16, 30, 38].

Фенотипик даражада ушбу жараёнларнинг фаоллиги бимодал (секин ва тез ацетилланиш фенотиплари) ва тримодал (секин, ўртача ва тез оксидланиш фенотиплари) тақсимланиш турлари бўйича метаболик полиморфизм шаклида намоён бўлади [33, 11, 14, 16].

Одамда иккита функционал N-ацетилтрансферазаларини кодловчи локуслар бўлиб булар NAT1 ва NAT2. N-ацетилланишни кодловчи генлар 8p21.3-23.1 хромосомада жойлашган бўлади. Бугунги кунда турли даражадаги ацетиллаш қобилятига эга бўлган оқсилларни кодловчи 29 та аллел маълум. Барча ўрганилган NAT генлари

ўртача молекуляр массаси 33,5 кДа бўлган каталитик фаол оксилларни кодлайдиган 870 жуфт ўқиш учун очик асослардан иборат [15, 46, 42]. Одамда ацетиллашни N-ацетилтрансфераза (NAT) ферменти амалга оширади, у бир нечта изоферментлар - NAT1, NAT8, NAT9, NAT10 ва NAT2 билан ифодаланади. NAT1 изоферменти турли органлар ва тўқималарнинг хужайраларида синтезланади, NAT2 эса асосан жигар ва ичак хужайраларида учрайди [37, 45, 26].

NAT1 кўпроқ эпителиал тўқималарда ифода этилади ва ҳомила ривожланишида, шунингдек, ўсма хужайраларда фаол иштирок этади. NAT2 эса жигар, буйрак ва тўғри ичакда юқори даражада фаол бўлиб, дори воситаларининг метаболизмида асосий роль ўйнайди [27, 50].

NAT2 ферментининг кодловчи генида кузатиладиган полиморфизмлар инсонларни ацетиллаш фаоллигига кўра тез, секин ва аралаш ацетилловчилар деб туркумлашга имконият беради. Ушбу фарқлар асосан SNP (single nucleotide polymorphism) асосида пайдо бўлади [4, 26]. Одатда NAT2 *4 генотиби – тез ацетилловчи фенотипни таъминласа, NAT2 *5, *6, *7 каби аллеллар – фермент фаоллигини пасайтиради ва секин ацетилловчи ҳолатни шакллантиради. Секин ацетилловчиларда дори моддалари ва токсик метаболитлар тўпланиши мумкин, бу эса уларни ножўя таъсирларга мойил қилади. Бу фарқлар инсоннинг касалликка мойиллиги ва дорига жавоб реакциясида муҳим аҳамиятга эга [27, 7].

Генотипнинг тақсимланиши турли популяцияларда сезиларли фарқларга эга: ацетилланишнинг тезкор тури Шарқий Осиё учун энг характерли, секин тури эса европеоидлар популяцияларида кўпроқ учрайди [37].

Филогенетик таҳлиллар шуни кўрсатдики, инсон танасининг ксенобиотиклар биотрансформациясига мослашишининг дастлабки механизмларидан бири субстратнинг ацетилланишидир. Ацетиллаш жараёни субстрат молекуласига ацетил гуруҳининг бирикишидан иборат бўлиб, А коферменти иштирокида N ацетилтрансфераза (NAT) ферменти томонидан катализланади. NAT



NAT полиморфизми ксенобиотиклар метаболизмига токсикологик ва фармакологик таъсир кўрсатади [3, 4].

Инсон ҳаёти давомида кўплаб ёт кимёвий моддалар - ксенобиотикларга дуч келади, уларнинг аксарияти организм учун токсик ва канцероген таъсирга эга. Асосий ксенобиотикларга стандарт равишда фармацевтика препаратлари, маиший кимё моддалари (ювиш ва косметика воситалари, дезинфектантлар ва дезинсектитсидлар) ва инсоннинг хўжалик фаолияти маҳсулотлари (саноат ва транспорт чиқиндилари,

бўёқлар, озиқ-овқат қўшимчалари) киради. Патологик таъсирдан химояланиш учун тўсиқ аъзолар ва тизимларда фермент-модификаторлар синтезланади, улар зарарсизлантиради ва моддаларни организмдан чиқаришга ёрдам беради. Ферментатив зарарсизлантириш ва экскреция жараёнлари ксенобиотикларнинг биотрансформацияси (метаболизми) тизимига бирлаштирилган[10].

Ксенобиотиклар метаболизми учта фазани ўз ичига олади. I фаза кейинги фаза ферментлари билан ўзаро таъсирини енгиллаштирувчи функционал гуруҳларни бириктиришга қаратилган; II фаза - моддалар экскрецияси учун молекуланинг гидрофиллигини ошириш мақсадида биринчи фаза метаболитлари билан конъюгация; III фаза - организмдан ксенобиотикларни чиқариб ташлаш [12, 37]. Биотрансформациянинг иккинчи фазаси ферментлари муҳим аҳамиятга эга, чунки улар якуний детоксикацияни амалга оширади ва ёт моддаларни чиқаришга ёрдам беради. Дори воситаларининг таъсир самараси ва ножўя таъсирлар частотаси кўп жиҳатдан шу фазадаги ферментлар фаоллигига боғлиқ[10].

Инсон N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) аллеллари тез ва секин ацетилланиш фенотиплари билан боғлиқ бўлган бир ёки бир нечта бир нуклеотидли полиморфизмлар (БНП) билан тавсифланади. NAT1 ҳам ариламин препаратлари ва канцерогенларни фаоллаштиради, ҳам фаолсизлантиради, NAT1 полиморфизмлари эса кўплаб саратон турлари ва туғма нуқсонларнинг юқори частотаси билан боғлиқ. Яқинда олинган инсон NAT1 кристалл тузилиши R64W, V149I, R187Q, M205V, S214A, D251V, E261K ва I263V оксил ўринбосарларига олиб келадиган БНП ни баҳолаш учун ишлатилган. Таҳлил NAT1 тузилиши ва функциясининг ўзаро боғлиқлиги ҳақидаги билимларни кенгайтиради, бу эса саратон, туғма нуқсонлар ва бошқа касалликларга генетик мойиллик билан БНП NAT1 ассоциацияларини тушуниш учун муҳимдир[46].

Ариламин-N-атсетилтрансфераза 2 (NAT2) ариламин ва гидразин препаратлари ҳамда канцерогенларни биофаоллаштириш ва зарарсизлантиришдаги роли туфайли дори воситаларининг самарадорлиги/заҳарлилиги ва саратон хавфига таъсир қилади. Одам NAT2 генининг аллеллари секин ацетилланиш фенотиплари билан боғлиқ бўлган бир нуклеотидли полиморфизмлар (БНП) комбинациясидир. NAT2 гендаги SNPлар айрим одамларни "тез", "ўртача" ёки "секин" ацетилловчи фенотипларга ажратишга олиб келади. Олиб борилган тадқиқотлар аллеллар ёки гаплотипларда мавжуд бўлган алоҳида ва комбинацияларда БНП нинг функционал таъсирини тавсифлади. NAT2 гендаги SNPлар нафақат ферментнинг биокимёвий фаоллигига, балки унинг умумий барқарорлиги ва метабolik йўналишига таъсир қилади. Бу

маълумотлар фармакогенетика, дори-дориларга индивидуал реакцияни тушуниш ва шахсийлаштирилган тиббиётда муҳим аҳамиятга эга [47, 25].

NAT8 экспрессияси буйракларда, NAT9 асосан жинсий безларда ва эмбриогенез даврида, NAT10 эса лимфа тугунлари, мойлар ва терида ифодаланади [24, 31].

N-ацетиллашда аниқланган фарқлар фармакогенетик феномени ацетиллаш фенотипи ва касалликлар ўртасидаги боғлиқликни излаш бўйича кўплаб тадқиқотларни кўпаймоқда [14]. Шунингдек, турли патологик омилларнинг NAT фаоллигига таъсири кўрсатилган бўлиб, унинг фенотипизацияси баъзи ҳолларда турли касалликларнинг пайдо бўлиши ва кечиши хавфининг прогностик мезони сифатида қўлланилиши мумкин [9, 38].

Сўнгги пайтларда олимлар ва шифокорларнинг мултифакториал ва онкологик касалликларнинг ривожланиш механизмларини ўрганишга ва маълум бир шахсларда касалликнинг ривожланишига моил бўлган омиллар ва генларни аниқлашга бўлган қизиқиши ортиб бормоқда. Шундай қилиб, токсинлар ва канцерогенлар метаболизмида иштирок этадиган биотрансформация ферментлари баъзи касалликларга мойилликнинг ривожланишида асосий роль ўйнаши мумкин [40].

N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) II фаза ксенобиотиклар метаболизмида иштирок этувчи муҳим фермент бўлиб, ароматик ва гетеротсиклик аминлар ҳамда гидразинларни ацетиллашда асосий рол ўйнайди. NAT2 ферменти фаоллигига қараб инсонлар тез, оралик ва секин ацетиллятор фенотипларига ажратилади, ва бу фарқлар индивидуал онкологик касалликларга мойилликда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Ушбу мета-таҳлилда 1607 ошқозон ости беши саратони билан оғриган бемор ва 1682 назорат субъектлари иштирок этган 10 та гуруҳ (6 та тадқиқот) маълумотлари таҳлил қилинди. Умумий таҳлилда NAT2 тез ацетилланиш генотиплари ва ошқозон ости беши саратони ривожланиши ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланмади ($OR = 0,93$; 95% CI: 0,73–1,19). Шу билан бирга, таҳлил натижаларида ўртача даражадаги гетерогенлик ($I^2 = 55\%$) қайд этилди. Қўшимча кичик гуруҳлар таҳлили шуни кўрсатдики: Туркия популяциясида тез ацетиллятор генотипи ошқозон ости беши саратони ривожланиши хавфини сезиларли даражада камайитириши мумкин ($OR = 0,56$; 95% CI: 0,38–0,84). АҚШ популяцияси ($OR = 0,97$; 95% CI: 0,71–1,34) ва кўп марказли тадқиқотларда ($OR = 1,10$; 95% CI: 0,90–1,34) бу боғлиқлик сезиларли эмас. Шунингдек, секин ацетилланиш генотиплари учун таҳлил натижаларига кўра: Европа популяциясида NAT2 секин ацетиллятор генотиплари ошқозон ости беши саратонига мойилликни ошириши мумкин, бироқ бу тенденция АҚШ популяцияси ва кўп марказли тадқиқотларда тасдиқланмади. NAT2 генининг ацетилляция фаоллиги ва унинг онкологик касалликлар, хусусан ошқозон ости беши саратони билан боғлиқлиги

популяцион фарқларга боғлиқ ҳолда ўзгариши мумкин. Тез ва секин ацетиллятор генотипларининг таъсири турли этник ва географик гуруҳларда ҳар хил намоён бўлмоқда. Ушбу мета-таҳлил шунга ишора қиладики, NAT2 полиморфизми популяцияга хос хавф профилларини аниқлаш ва персоналлаштирилган профилактика ҳамда скрининг стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим биомаркер сифатида хизмат қилиши мумкин [32].

NAT2 фаоллигини ўзгартирадиган бир нечта полиморфизмлар аллақачон аниқланган. NAT2 вариантларининг географик тарқалиши батафсил ўрганилди ва у турли этник гуруҳлар орасида сезиларли даражада фарқ қилиши кўрсатилди. N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) генининг генетик ўзгарувчанлигини ва бразилияликларда генотип билан белгиланадиган устун ацетилланиш профилларини тавсифланган. Инсон NAT2 генидаги полиморфизмлар фермент фаоллигига таъсир қилиб, турли ацетилланиш фенотипларини шакллантиради. Бразилиялик популяцияда олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, NAT2*5 ва NAT2*6 аллел гуруҳлари энг кенг тарқалган бўлиб, улар билан боғлиқ секин ацетилланиш фенотипи мамлакатнинг кўп минтақаларида устунлик қилади. Географик тақсимотга кўра, шимоли-шарқ, шимол ва ўрта ғарб ҳудудларида секин ацетилловчи фенотип кўпроқ учраган, жануби-шарқда оралик, жанубда эса тез ацетилловчи фенотип кенг тарқалган. Ушбу натижалар NAT2 генининг этник ва минтақавий генетик хилма-хиллигини акс эттириб, шахсийлаштирилган дори-дармон терапиясини режалаштиришда муҳим аҳамиятга эга[36].

N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) гени ксенобиотиклар метаболизмида иштирок этадиган асосий ферментни кодлайди, унинг полиморфизмлари бир нечта хавфли ўсмаларга индивидуал сезувчанлик билан боғлиқ. Кўпгина эпидемиологик тадқиқотларда NAT2 генетик полиморфизми ва ўпка саратони хавфи ўртасидаги боғлиқлик ўрганилган бўлса-да, натижалар мунозарали бўлиб қолмоқда. Боғлиқликни баҳолаш учун 95% ишонч оралиқлари (И) билан тахминий имкониятлар нисбати (ИМ) ишлатилган. Умумий таҳлилда (ОШ = 1,02, 95% ДИ = 0,90-1,16, П = 0,01 гетерогенлик учун) ва этник мансублик, жинс, гистологик тип, чекиш ҳолати ва тадқиқот дизайни бўйича кичик гуруҳлар таҳлилларида сезиларли боғлиқлик топилмади. Ўтказилган мета-таҳлилда NAT2 полиморфизми ва ўпка саратони хавфи ўртасидаги боғлиқлик ҳақида кам далиллар топилган[22].

Xu Zhong ва ҳаммуллифлари ўтказган тадқиқотининг мақсади NAT2 ацетилланиш фенотипининг ошқозон саратони хавфи билан боғлиқлигини баҳолаш учун мета-таҳлил ўтказиш эди. Ушбу мета-таҳлилга 13 та тадқиқот киритилган бўлиб, уларда жами 2391 та ошқозон саратони ҳолати ва 3237 та назорат шахслари тасвирланган.

NAT2 ning sekin ёки тез ацетилланиши ва ошқозон саратони хавфи учун умумий имкониятлар нисбати (ИН) мос равишда 1,05 (95% ДИ 0,810-1,35) ва 0,96 (95% ДИ 0,74-1,23) ни ташкил этди. Ирк бўйича стратификация ва Лорен таснифида ҳам натижалар ошқозон саратони билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида генотипларнинг тақсимланишида сезиларли боғлиқликни аниқламади. Ушбу мета-таҳлилда NAT2 ацетилланиш ҳолати ва ошқозон саратони хавфи ўртасида боғлиқлик топилмади[52].

Метатаҳлил натижалари шуни кўрсатадики, NAT2 ферментининг секин ацетилланиш фенотиби сийдик пуфаги саратони хавфининг ошиши билан ишончли боғлиқ. Жами 18 та тадқиқот (4473 ҳолат ва 7204 назорат) таҳлил қилинди ва секин ацетилляторлар сийдик пуфаги саратони ривожланишига нисбатан юқори хавфга эга экани аниқланди (ИН = 1,56; 95% CI: 1,33–1,82; $P < 0,00001$). Бу боғлиқлик турли этник гуруҳларда ва айниқса, чекиш фонида янада яққол намоён бўлди. Қайд этилганидек, секин NAT2 фенотиби ва чекишнинг биргаликда таъсири хавфни янада кучайтиради, бу эса NAT2 полиморфизмларини сийдик пуфаги саратонининг фармакогенетик биомаркери сифатида баҳолаш имконини беради[51].

NAT2 генининг ацетилланишга масъул полиморфизмлари бир қатор дори реакциялари, неопластик ва токсик омиллар билан боғлиқ касалликлар ривожланишига таъсир қилувчи муҳим генетик омил сифатида қаралади. Ацетилланишнинг секин тури бронхиал астма, ХОБЛ ва қовуқ саратони ривожланиши билан боғлиқ бўлса, тез ацетилляторлар юқори ксенобиотик юк шароитида колоректал саратон ва жигар циррозига мойилликни оширади. NAT2 фермент фаоллигининг индивидуал хусусиятларини, уни бошқа детоксикация тизимлари билан биргаликда баҳолаш, касаллик патогенези ва индивидуал хавф омилларини чуқурроқ англашга ёрдам беради. Шу муносабат билан, ацетилланиш типини аниқлаш — аҳолида хавф гуруҳларини ажратиш, саратон касалликларини олдини олиш ва эрта ташхислашда муҳим биомаркер вазифасини бажариши мумкин[10, 44].

"Ҳодиса - назорат" типдаги 54 та тадқиқотнинг мета-таҳлили шуни кўрсатдики, NAT2 генининг секин ацетиллятор полиморфизми сийдик пуфаги саратони ривожланиши учун муҳим генетик хавф омили сифатида намоён бўлади. Айниқса чекувчилар ва баъзи этник гуруҳлар (осиёликлар ва европеоидлар) орасида хавфнинг ошиши клиник аҳамиятга эга бўлиб, генетик скрининг, профилактик мониторинг ва персоналлаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқишда ушбу натижалардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. [10].

Тайвандаги бош мия саратони билан оғриган беморлар гуруҳида ўтказилган тадқиқотларда астротситомалар ва глиобластомалар NAT2*7 аллелини ташувчиларда, айниқса NAT2*4/*7 генотибида кўпроқ учраши аниқланган [35]. Мақолаларнинг мета-таҳлили ўткир лейкознинг ривожланишида бир нуклеотидли полиморфизм (SNP) rs1799931 ва секин ацетилланиш турининг ролини тасдиқлади [55].

Маълумотларга кўра, ўпка саратонининг ривожланиши европеоид ва монголоид этник гуруҳларида ацетилланиш турига боғлиқ эмас. Шундай қилиб, Э.В. Белогубова ва бошқалар (2005) ишида ўпка саратони билан оғриган беморларни ва таққослаш гуруҳларини ўрганишда назорат ва ўрганилаётган гуруҳларда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади, шунингдек, натижалар ўпка саратони билан оғриган, чекувчи ва чекмайдиган соғлом шахслар гуруҳлари ўртасида фарқ қилмади [19]. Бироқ, ҳинд ва япон популяцияларида ўтказилган тадқиқотларда ацетилланишнинг секин тури ўртасидаги боғлиқлик ҳақида статистик жиҳатдан муҳим натижалар олинган [43].

NAT2 генотипларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, NAT2 C282T (rs1041983) полиморфизми осиеликлар ва европаликлар орасида ўпка саратони ривожланишининг юқори хавфи билан боғлиқ [34].

NAT2 гени экспрессиясининг юқори даражаси ичак эпителиал хужайраларида кузатилади, бу ерда фермент N- ва O-ацетилланишда иштирок этади. Ацетиллаш канцерогенларни фаоллаштириш учун зарур бўлганлиги сабабли, тез атселияторлар йўғон ичак саратони ривожланишига кўпроқ моил деб ҳисобланади [37, 40]. Колоректал саратоннинг ривожланишида ароматик аминларнинг роли ва ацетилланиш тури ҳақидаги биринчи кузатувлар 1986 йилда нашр этилган. Кейинги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тез ацетилланиш типидagi аллеллар кўпроқ учрайдиган популяцияларда колоректал саратон билан касалланиш ацетилланишнинг секин тури устун бўлган популяцияларга қараганда анча юқори [48, 18].

Ҳиндистоннинг жанубий штатлари аҳолисида ксенобиотикларнинг секин ацетилланиш турида Паркинсон касаллигининг ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланган [39]. Осиеликлар популяциясида секин атселияторларда эндометриоз ривожланиш хавфи юқори, аммо европеоидларда секин ва тез атселияторлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмаган [49].

Адабиётларда жигар циррози ривожланишида NAT2 полиморфизмининг роли ҳақида қарама-қарши маълумотлар келтирилган. Энг кўп нашрлар изониазиднинг стандарт дозадаги таъсири туфайли келиб чиқадиган цирроз ривожланишига тааллуқли бўлиб, бунда ножўя таъсирлар частотаси, шу жумладан сурункали гепатит ривожланиши секин атселияторларда сезиларли даражада юқори бўлади [54, 28].

Agundez J.A.G. va ҳаммулифлари ацетилланишнинг секин тури гепатит С вируси билан касалланиш билан боғлиқ бўлмаган гепатоцеллюляр карцинома(ГСК) ривожланишига мойиллик қилувчи омил эканлигини тахмин қилишган [17].

Yang K.-С. ва ҳаммулифлари NAT2 генининг полиморфизми чекувчиларда жигар циррозининг ривожланишига таъсир қилишини, тез ацетилатор ҳолати эса моил эканлигини кўрсатдилар [53]. Ушбу хулосалар россиялик олимларнинг алоқа бўйича олдинги тадқиқотлари натижаларига мос келади.

NAT2 фенотиби сурункали жигар касалликларининг ривожланиши ва кечиши билан намоён бўлади, бу ерда тез ацетилаторлар юқори мойилликка эга эканлиги кўрсатилган жигарнинг сурункали касалликлари ривожланиб, кейинчалик циррозга айланиши мумкин [11]. Бундан ташқари, спиртли ичимликлар истеъмол қиладиган чекувчиларда сурункали панкреатит ривожланиш хавфи ҳақида шунга ўхшаш маълумотлар мавжуд. Тез ацетилланиш тури, яъни rs1799930*Г/Г полиморфизми чекмайдиган одамларда алкогольни ўртача истеъмол қилишда ҳимоя таъсирига эга [13].

Одамларда ва криоконсерватцияланган одам гепатотцитларида ўтказилган тадқиқотлар тез, оралик ва секин ацетилатор фенотипларининг мавжудлигини кўрсатади ва кейинги маълумотлар секин ацетилатор фенотипининг генетик жиҳатдан гетерогенлигини кўрсатади. NAT2 генотиби/фенотипининг янада ишончли ўзаро боғлиқликларини, шу жумладан секин ацетилатор фенотипининг генетик гетерогенлигини ҳисобга олиш даволаш натижаларини ҳам, сил касаллигининг олдини олиш ва даволашнинг иқтисодий самарадорлигини ҳам янада яхшилашга олиб келиши керак[26].

Тез ацетилланиш фенотиби яхши қовурилган гўштда мавжуд бўлган озиқ-овқат гетеротсиклик аминларининг кўпроқ фаоллашиши туфайли колоректал саратонга мойилликни келтириб чиқариши мумкин деган гипотеза илгари сурилган. Гетеротсиклик аминлар О-ацетиллаш орқали фаоллашади, NAT 2 генотиби О-ацетилтрансфераза (тезкор ацетилатор фенотип) хавфли ўсмалар ривожланиш хавфини ошириши мумкин. Эҳтимол, тез ацетилатор генотип ва қовурилган гўштни истеъмол қилиш ўртасида тўғри ичак саратони ривожланишининг хавф омили сифатида боғлиқлик мавжуд [14].

Менопаузадан кейинги даврда аёлларда кўкрак беzi саратони бўйича шунга ўхшаш ассоциацияни кўрсатадиган тадқиқотлар мавжуд. Ацетилланиш полиморфизми ва кўкрак беzi саратонига мойилликнинг ўзаро боғлиқлиги узок вақт давомида қизиқиш уйғотди. Ўтказилган тадқиқотларда касаллик ва ацетилланиш фенотиби ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқликлар аниқланмаган. Бироқ юқори ишончилик билан

кўрсатилганки, чекувчилар секин ацетилланиш фенотипига эга бўлган аёллар кўкрак беи саратонига кўпроқ моил[15, 23].

Сарамас билан оғриган беморларда ацетилланиш фенотипининг тури касалликнинг клиник шакли ва оғирлиги билан боғлиқ экани аниқланган. Тез ацетилланиш фенотипи асосан ўртача оғирликдаги эритематоз ва эритематоз-геморрагик шаклларда устунлик қилса, оғир буллёз-геморрагик шаклларда секин ацетилаторлар кўп учрайди. Ксимедон билан даволаш фонида секин ацетилаторларда ацетилланиш жараёнининг индукцияси кузатилади ва бу клиник тикланишни жадаллаштиради. Шу боис, сарамаснинг оғир ва рецидив характерда кечувчи ҳолатларида беморларнинг ацетилланиш фенотипини аниқлаш ва шунга асосланган индивидуал терапия тактикасини белгилаш тавсия этилади. Ацетиллаш тизими фаоллигини фармакокинетик тест орқали баҳолаш дори воситаларини дозалаш, метаболизмни рағбатлантирувчи хавфсиз агентларни танлаш ва даво самарадорлигини оширишда муҳим аҳамият касб этади[6].

Соғлом шахсларни текшириш шуни кўрсатдики, секин оксидланиш фенотипи (ФО) тез ацетилланиш турига, тез ФО эса секин ацетилланиш фенотипига (ФА) мос келади. Ўртача ФО учун атсетиллашнинг тез ва секин турлари томон тенг тақсимланиши характерлидир. Ксимедонни қабул қилиш фонида стрептококкли ангина билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳида тез фенотипга ўтиш билан секин ФА бўлган шахсларда, ўртача фенотипга ўтиш билан секин ФО бўлган шахсларда индукция кузатилди. Тез ацетилланиш ва оксидланиш фенотипига эга бўлган шахсларда камроқ ифодаланган индукция кузатилди. Ангина билан оғриган беморларда метаболик жараёнларни тартибга солиш мақсадида ацетилланиш, оксидланиш фенотиплари ва касалликнинг шаклини ҳисобга олган ҳолда пиримидин қаторига мансуб ксимедонни комплекс терапияга киритиш асосланган[7].

Изониазиднинг сийдикдаги миқдорини аммоний метаванадат билан комплекс ҳосил қилиш реакцияси орқали баҳолаш ацетиллаш фенотипини ноинвазив аниқлаш имконини берувчи самарали усул сифатида таклиф этилди. Реакциянинг шароити — муҳит кислоталилиги, компонентлар нисбати ва реакция вақти — оптималлаштирилди, ҳосил бўлган комплекснинг спектрал-аналитик хусусиятлари ўрганилди. Ушбу фенотиплаш усули изониазид метаболизмини баҳолаш орқали шахсий фармакокинетик ёндашувни таъминлаб, гепатит С билан оғриган беморларда комбинацияланган вирусга қарши терапияни индивидуаллаштириш ва оптималлаштиришда амалий аҳамиятга эга[2].

Касалликнинг давомийлиги ошиши билан 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда тез ацетилланиш фенотипи устунлик қила бошлайди. Ацетилланишнинг

тезкор фенотиби 2-тур қандли диабетда метаболик назорат хусусиятлари натижасида N-ацетилтрансфераза индукцияси билан боғлиқ. Ацетиллашни фенотиплаш бўйича ишлаб чиқилган ёндашувларни 2-тур ҚД билан оғриган беморларда метаболик функцияни баҳолашда қўллаш мумкин[5].

NAT2 генининг бир нуклеотидли полиморфизмлари ва изониазиднинг ацетилланиш типларининг аллел вариантларининг ёқут миллатига мансуб биринчи марта аниқланган нафас олиш аъзолари сили билан оғриган беморлар орасида тарқалиш хусусиятлари, келиб чиқиши осийлик бўлган бошқа популяцияларнинг маълумотларини ёқут миллатига мансуб гуруҳга экстраполяция қилишнинг имкони йўқлигини кўрсатади. Ёқутларда дори воситаларига индивидуал сезувчанликни аниқлаш бўйича фармакогенетик тадқиқот маълумотларини клиник амалиётда изониазидни шахсий қўллаш алгоритмларини ишлаб чиқиш учун ҳисобга олиш зарур, бу эса силни даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини оширишга имкон беради[8].

Сўнгги тадқиқот натижалари NAT2 генининг rs1799930 (-590 G>A) полиморфизми сурункали панкреатит (СП) ривожланишига таъсир қилувчи ген-муҳит ўзаро таъсирини намоён этаётганини кўрсатади. Хусусан, G/G генотипига эга бўлган шахсларда спиртли ичимликларни ўртача миқдорда истеъмол қилиш (ҳафтасига 2 мартадан кам ва 10 йилдан кам муддат) ва чекишнинг йўқлиги СП ривожланишига нисбатан ҳимоячи таъсир кўрсатган. Бундай шахсларда СП ривожланиш эҳтимоли сезиларли даражада камайган ($P<0,05$). Бу натижалар NAT2 rs1799930 G/G генотипининг айрим ташқи омиллар таъсирини юмшатувчи, ҳимоячи роли борлигини кўрсатади ҳамда СП профилактикасида индивидуал ёндашувни асослашда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин[13].

Мавлянов О.(2001й). тақидлашча тадқиқотда асоратли гастродуоденал яллиғланувчи яра билан оғриган беморларнинг олинган хирургик даво натижалари ретроспектив таҳлил қилинди. Беморлар шартли равишда икки даврга ажратилди: биринчи гуруҳ- асосан орган сақловчи операциялари ва ваготомия қўлланилган бўлса, иккинчи гуруҳда - резекция усуллари устунлик қилган. Биринчи даврдаги ўлим кўрсаткичи 4,8% ни, иккинчисида эса 4,2% ни ташкил этди. Аниқланишича, ҳар бир асорат тури ўзига хос метаболик ўзгаришлар билан намоён бўлади. Беморлар орасида ацетилирлаш фенотипининг бимодал тақсимоли кузатилган бўлиб, секин ацетилаторлар устунлик қилади. Улар орасида асоратли язваларнинг оғир кечиши ва клиник аломатларнинг кучлироқ ифодаланиши кузатилган.

Хулоса. Ацетиллаш фаоллиги инсон метаболизмининг индивидуал хусусиятларини ифода этувчи муҳим биомаркер ҳисобланади. Унинг даражасига таъсир этувчи генетик полиморфизмлар дори воситаларининг метаболизми,

самарадорлиги ва токсиклигини сезиларли даражада белгилайди. Мавжуд тадқиқотлар ацетиллаш статусининг турли касалликлар — онкология, юрак-қон томир, гастроэнтерологик ва бошқа касалликлардаги диагностик ва прогностик аҳамиятини кўрсатмоқда. Ацетиллаш фаоллигини баҳолаш усулларининг такомиллашиши, хусусан, генотиплаш ва фармакокинетик таҳлилларнинг клиник амалиётга жорий этилиши персоналлаштирилган тиббиётнинг ривожига муҳим қадам ҳисобланади. Айниқса, дори воситаларини танлаш ва дозалашда шахсий метаболик фенотипни ҳисобга олиш орқали даволаш самарадорлигини ошириш ва ножўя таъсирларни камайтириш имконияти юзага чиқади. Хулоса қилиб айтганда, ацетиллаш фаоллигини биомаркер сифатида тадқиқ қилиш ва уни клиник амалиётга интеграция қилиш келажакда мослаштирилган, хавфсиз ва самарали тиббиётни таъминлашда муҳим ўрин тутadi. Бу соҳада янада чуқурроқ тадқиқотлар олиб бориш мақсадга мувофиқдир.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Вартанян, Ф.Е. Взаимосвязь генетических и средовых факторов с фармакотерапией / Ф.Е. Вартанян // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 15(2). — С.86—88.
2. Гармонов С. Ю., Шитова Н. С., Яковлева А. В., Юсупов Р. А., Погорельцев В. И., Макарова М. В. Метод определения фенотипа ацетилирования при использовании в качестве реагента метаванадата аммония и оценка активности N-ацетилтрансферазы у больных вирусным гепатитом С. Вестник Казанского технологического университета. 2013. С-32-40
3. Гармонов С.Ю., Нгуен З.Ч., Мингазетдинов И.Ф., Юсупова Л.М., Шитова Н.С., Исмаилова Р.Н., Сопин В.Ф. Спектрофотометрическое определение 5-аминосалициловой кислоты в моче для оценки ее экскреции из организма человека // Вестник Казанского технологического университета. 2010. №10. С.57-63.
4. Гармонов С.Ю., Нгуен З.Ч., Юсупова Л.М., Исмаилова Р.Н., Сопин В.Ф. Установление фенотипа ацетилирования на основе спектрофотометрического определения сульфадиметоксина в моче // Вестник Казанского технологического университета. 2011. №19. С.18-24.
5. Киселева Т. А., Гармонов С. Ю. Биофармацевтический анализ процессов ацетилирования у больных сахарным диабетом 2 типа. Вестник Казанского технологического университета. 2013. С-234-235

6. Кравченко И. Э., Гармонов С. Ю., Шитова Н. С., Айбатова Г. И. Биофармацевтический анализ процессов ацетилирования у больных рожей. Вестник Казанского технологического университета. 2013. с-209-211
7. Кравченко И.Э., Фазылов В.Х., Зарипова Р.Г. Оценка активности метаболических ферментных систем у больных стрептококковыми ангинами и возможности фармакологической коррекции ксимедоном. Вестник современной клинической медицины. 2013. Том 6, вып. 3. С-8-12.
8. Краснова Н.М., Алексеева Е.А., Рудых З.А., и соав. Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1217>
9. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. – М.: ГЭОТАРМедиа. – 2008. – С.304 с.
10. Перетолчина Н.П., Малов И.В., Семинский И.Ж. Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5): 30-43. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.4
11. Пирузян Л.А., Коршунов И.Б., Морозова Н.В., Пынько Н.Э., Радкевич Л.А. Прогнозирование хронических заболеваний печени на основе фенотипа N-ацетилтрансферазы 2. Доклады академии наук. 2004; 395(3): 407-410.
12. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб.: Изд-во Политехнического у-та; 2017.
13. Самгина ТА. Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021; 7(2): 143-148. doi: 10.18413/2658- 6533-2021-7-2-0-4
14. Сатырова Т. В. Ацетиляторный статус: современный взгляд на проблему (обзор литературы). Журнал Проблемы здоровья и экологии 2009. С-31-36.
15. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агенство, 2004. — 303 с
16. Химический анализ в медицинской диагностике/ Под ред. Г.К. Будникова – М.: Наука, 2010. – 504 с
17. Agúndez JAG, Ladero JM, Olivera M, Lozano L, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphism is not related to the risk of advanced alcoholic liver disease. Scand J Gastroenterol. 2002; 37(1): 99-103. doi: 10.1080/003655202753387437

18. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(1): 198-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0897.
19. Belogubova E.V., Kuligina E.Sh., Togo A.V., Karpova M.B., Ulibina J.M., Shutkin V.A., et al. ‘Comparison of extremes’ approach provides evidence against the modifying role of NAT2 polymorphism in lung cancer susceptibility. *Cancer Lett.* 2005; 221(2): 177-183. doi: 10.1016/j.canlet.2004.11.008
20. Boukouvala S, Fakis G. Pharmacogenomics of N-acetyltransferases (NATs): from genotype to phenotype. *Pharmacogenomics.* 2005;6(6): 787–802.
21. Cascorbi I. Genetic basis of toxic reactions to drugs and chemicals. *Toxicol Lett.* 2006;162(1):16–28.