

*В.В.Ляхович¹, С.М.Гавалов², В.А.Вавилин¹, О.А.Рябова², С.И.Макарова¹,
Н.И.Гуткина¹, О.Б.Часовникова¹, О.В.Сусякова¹, А.В.Лиханов²*

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ОСОБЕННОСТИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

¹ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,
² кафедры педиатрии ФУВ Новосибирской государственной медицинской академии

**GENE POLYMORPHISM OF XENOBIOTICS TRANSFORMATION ENZYMES AND CHILDHOOD
BRONCHIAL ASTHMA PECULIARITIES**

*V.V.Lyakhovich, S.M.Gavalov, V.A.Vavilin, O.A.Ryabova, S.I.Makarova, N.I.Gutkina,
O.B.Chasovnikova, O.V.Suslyakova, A.V.Likhanov*

Summary

An association was investigated between clinical signs of child's asthma with gene isoleucine/valine polymorphism of cytochrome P-4501A1 (CYP1A1Ile/Val), null-polymorphism of glutathione-S-transferase M1 (GSTM1⁻), phenotypic N-acetyltransferase (rapid and slow acetylators — RA and SA) and CYP1A (rapid, intermediate and slow metabolizers of theophylline — RM, IM and SM) polymorphism and passive smoking (*n*=100). Polyvalent allergy in non-smokers (*n*=40) was associated with SA (odds ratio (OR)=1.63; CI: 0.27–11.87) and normal GSTM1 genotype (OR=3.73; CI: 0.38–10.73). Early occurrence of asthma was associated with SA (OR=2.48; CI: 0.45–17.25). Severe asthma course correlated with CYP1A1Ile/Val genotype (OR=2.75; CI: 0.27–36.24) and SA (OR=1.9; CI: 0.38–10.73). Smoking modified the functional significance of the polymorph traits. GSTM1-genotype and SM-phenotype in passive smokers (*n*=60) were associated with these clinical features of asthma: OR for GSTM1 genotype was 1.98; CI: 0.46–9.95; 9.0 (CI: 1.07–409.9); 1.23 (0.36–4.27) for polyvalent allergy, early asthma occurrence and severe course respectively. The values for SM-phenotype were 1.7 (CI: 0.28–9.25); 2.6 (CI: 0.29–22.31) and 2.88 (CI: 0.57–14.24) respectively.

Резюме

Исследована взаимосвязь клинических особенностей бронхиальной астмы с генетическим изолейцин-валиновым полиморфизмом цитохрома P-4501A1 (CYP1A1Ile/Val), нуль-полиморфизмом глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1⁻) и фенотипическим полиморфизмом N-ацетилтрансферазы (медленные (МА) и быстрые (БА) ацетиляторы) и цитохрома P-4501A (быстрые, промежуточные и медленные метаболизеры — БМ, ПМ и ММ) и пассивным курением у детей (*n*=100). У некурящих (*n*=40) риск поливалентной аллергии ассоциирован со статусом МА (отношение шансов (OR)=1,63; CI: 0,27–11,87) и нормальным генотипом GSTM1 (OR=3,73; CI: 0,38–10,73), риск раннего развития астмы — со статусом МА (OR=2,48; CI: 0,45–17,25), тяжелое течение заболевания — с генотипом CYP1A1Ile/Val (OR=2,75; CI: 0,27–36,24) и статусом МА (OR=1,9; CI: 0,38–10,73). Фактор курения модифицирует их функциональную значимость. У пассивных курильщиков (*n*=60) с этими клиническими особенностями ассоциирован генотип GSTM1⁻ (OR=1,98; CI: 0,46–9,95); 9,0 (CI: 1,07–409,9); 1,23 (0,36–4,27) и ММ-фенотипом (OR=1,7 (CI: 0,28–9,25); 2,6 (CI: 0,29–22,31) и 2,88 (CI: 0,57–14,24).

Фактор окружающей среды имеет существенное значение в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы. Известен широкий спектр химических агентов, которые, оказывая прямые токсические и раздражающие эффекты на бронхи, провоцируют развитие заболевания, приступы удушья. В последние годы идентифицированы также соединения, приобретающие сенсibiliзирующие свойства уже *in vivo* после ферментативной биотрансформации [16,25]. Однако роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), осуществляю-

щих взаимодействие организма с химическими факторами, остается при этом заболеванием малоизученной. Реакции биотрансформации условно подразделяют на две фазы, из которых 1-я представлена главным образом цитохром P-450-зависимыми реакциями, а 2-я — реакциями конъюгации, осуществляемыми УДФ-глюкуронозилтрансферазой (UDPGT), глутатион-S-трансферазой (GST), сульфотрансферазой (ST), N-ацетилтрансферазой (NAT), эпоксидгидролазой (EH) и др. Разнообразие индивидуальных форм цитохрома P-450

(CYP), UDPGT, GST и ST столь велико, что они образуют суперсемейства. ФБК присущ ряд важных свойств: перекрывающаяся субстратная специфичность, индуцибельность и генетический полиморфизм. Первое означает, что во многих случаях метаболизм одного ксенобиотика осуществляется несколькими изоферментами, среди них преимущество имеет тот, который в данных условиях ведет метаболизм с более высокой скоростью. Индуцибельность — увеличение ферментативной активности под воздействием ксенобиотика, как правило в несколько раз, вследствие дополнительного синтеза фермента. Генетический полиморфизм ферментов биотрансформации (существование наследуемых аллельных вариантов генов) приводит к различиям в активности от нескольких раз до десятков и сотен раз. Перечисленные свойства ФБК лежат в основе широкой межиндивидуальной вариабельности в метаболизме чужеродных соединений, создают возможность дисбаланса процессов детоксификации и токсификации. Индивиды с таким дисбалансом должны быть особенно подвержены риску негативных эффектов ксенобиотиков.

Правильность этих предположений подтвердили работы по изучению предрасположенности индивидов — носителей полиморфных генов ФБК к различным онкозаболеваниям. Повышение риска развития рака легкого было показано для носителей мутантной валиновой формы цитохрома P-4501A1 (CYP1A1Val), обладающей в 2–3 раза более высокой молекулярной активностью в сравнении с нормальной изолейциновой формой фермента (CYP1A1Ile), и носителей делеции гена глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), влекущей утрату активности [6]. Риск развития рака легкого повышен и для медленных ацетиляторов — носителей мутаций гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT2) [3].

Наряду с наблюдениями о патогенных эффектах промышленных химических загрязнителей показано неблагоприятное влияние курения на течение бронхиальной астмы. С.М.Гаваловым доказана пагубная роль пассивного курения на здоровье детей, которая проявляется в высокой частоте (75%) бронхиальной астмы, наиболее тяжелом ее течении [1]. Табачный дым включает около 4000 компонентов [37], среди которых есть и соединения с прямой токсичностью, — аммиак, формальдегид, ангидриды кислот и др., но гораздо больше таких, которые, являясь субстратами ФБК, токсифицируются *in vivo* в реакциях биотрансформации. К числу последних относятся бензпирен и другие полиароматические углеводороды, N-нитрозамины, гетероциклические углеводороды, ароматические амины, альдегиды, катехолы, хиноны, алкалоиды — предшественники соответствующих нитрозопроизводных (никотин, норникотин, анабазин, анатабин) и др. [8,37].

Вышеизложенное делает ФБК перспективным объектом исследования для понимания этиологии и патогенеза бронхиальной астмы. В задачи входило

изучение особенностей течения атопической бронхиальной астмы у детей в связи с полиморфизмом цитохрома P-4501A и ферментов 2-й фазы — глутатион-S-трансферазы M1 и ариламин-N-ацетилтрансферазы и с пассивным курением.

Нами обследовано 100 детей, больных атопической бронхиальной астмой, со стажем заболевания несколько лет, из них 68 (68%) мальчиков и 32 (32%) девочки в возрасте от 6,7 года до 15 лет, средний возраст 10,8 года. Больные и при необходимости их родители опрашивались по специальному опроснику, который позволял учесть генетическую предрасположенность к астме и другим атопическим заболеваниям, неблагоприятные воздействия окружающей среды в связи с местом жительства и характером работы родителей, фактор курения родителей и ребенка. Наличие курящих в квартире родственников или соседей было основанием квалифицировать ребенка как пассивного курильщика (ПК) — 60 детей. Дети, не подвергавшиеся таким воздействиям, составили группу, которую мы для краткости определяем как "некурящие" (40 детей). Для оценки дозовых эффектов ПК больные были разделены на тех, чьи родители выкуривали в день в квартире не более 10, не более 20 и более 20 сигарет в день.

Клиническое обследование включало общеклинические, рентгенологические, иммунологические методы, динамическую оценку функции внешнего дыхания с помощью компьютерной пневмотахометрии. О нарушении бронхиальной проходимости судили по степени отклонения FEV₁, FEV₁/FVC, MEF₇₅, MEF₂₅₋₅₀ по кривой поток-объем. Аллергочувствительность оценивали методом прик-тестирования со стандартным набором аллергенов. Наличие аллергии к трем типам аллергенов и более расценивали как поливалентную аллергию. За раннее начало заболевания принимали его развитие не позднее 3 лет. Степень тяжести заболевания оценивали в соответствии с [4].

Фармакокинетическое обследование больных проводили в соответствии с *Denlinger и соавт.* [9], с тем отличием, что нами использовался не один теофиллин (Т), а "коктейль" из Т и сульфадимезина из расчета 3 и 10 мг/кг соответственно. Предварительно исключали наличие аллергии на эти лекарства. Концентрацию Т в слюне, собранной через 30, 60 мин, 4, 8, 12 и 24 ч после приема дозы, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [7]. Ацетилсульфадимезин и сульфадимезин определяли также методом ВЭЖХ в моче, собранной за 6 ч [36]. Для расчетов фармакокинетических показателей применяли программу M-IND.

По фармакокинетике Т, который является высокоспецифичным субстратом CYP1A1 и CYP1A2 [12], выделяли быстрые (БМ), промежуточные (ПМ) и медленные метаболизеры (ММ), а по активности N-ацетилтрансферазы больных разделили, как это при-

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат
Дозированный аэрозоль для ингаляций:
200 доз по 250 мкг

Сокращение количества ингаляций по сравнению с низкодозными препаратами беклометазона дипропионата (БДП)

- ✓ Удобство применения для пациента
- ✓ Повышение комплаентности
- ✓ Снижение курсовой стоимости лечения по сравнению с низкодозными препаратами БДП
- ✓ Высокая репутация компании производителя – лидера на мировом рынке антиастматических препаратов



Это сильно!

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

Состав препарата и форма выпуска

Дозированный аэрозоль для ингаляций Беклофорте содержит 200 доз по 250 мкг беклометазона (в форме беклометазона дипропионата) в качестве действующего вещества.

Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

Показания к применению препарата

Базисная противовоспалительная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей 4 лет и старше.

Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – 500 мкг/сут;
- бронхиальная астма средней степени тяжести – 750 – 1000 мкг/сут;
- бронхиальная астма тяжелой степени – 1000 – 2000 мкг/сут.

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – следует использовать ингалятор Бекотид, содержащий 50 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе, так как рекомендуемые дозы ингаляционного беклометазона дипропионата составляют до 400 мкг в сутки;
- бронхиальная астма средней степени тяжести – по 250 мкг 2 раза в сутки;
- бронхиальная астма тяжелой степени – по 250 мкг 3 раза в сутки.

Побочные эффекты

У некоторых пациентов могут развиваться кандидоз полости рта и горла, охриплость голоса или раздражение слизистой оболочки глотки, которые могут быть предупреждены полосканием полости рта и горла водой сразу после ингаляции или применением спейсера. В редких случаях возможно возникновение парадоксального бронхоспазма и аллергических реакций. При длительном применении в максимальных дозах возможно снижение функции коры надпочечников.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. При беременности применение Беклофорте возможно, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61, тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901.

 GlaxoSmithKline

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание ММА им. Сеченова), левое крыло, эт.12
Тел./факс: (095) 956-26-88; E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru

НИКАКИХ УСИЛИЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТА!

NEP (негативное экспираторное давление) -
новый метод исследования ограничения воздушного потока, основанный на измерении параметров дыхания в условиях отрицательного давления.
Техника NEP не зависит от усилий пациента и не требует форсированных маневров.
Метод NEP успешно реализован в спирометрической системе SuperSpiro (Micro Medical Ltd.).

Область применения -
диагностика состояния дыхательной системы у разных категорий пациентов, неспособных к форсированным спирометрическим маневрам:

- ✓ Оценка состояния дыхательной системы у пожилых пациентов, больных с затрудненным контактом, детей раннего возраста
- ✓ Ранняя диагностика и контроль динамики ХОБЛ
- ✓ Оценка динамики состояния при приеме лекарственных средств
- ✓ Оценка степени ограничения воздушного потока до и после трансплантации легких
- ✓ Оценка степени ограничения потока у пациентов на ИВЛ с самостоятельным дыханием
- ✓ Первичное обследование VIP персон



Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

Micro Medical Limited
PO Box 6, Rochester, Kent, ME1 2AZ, UK
www.micromedical.co.uk

Micro
Medical

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БЕНАКОРТ® БУДЕСОНИД

глюкокортикостероид для базисной
терапии бронхиальной астмы
порошок для ингаляции

Per. № 99/382/5

САЛЬБЕН® САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
порошок для ингаляции

Per. № 99/280/9

САЛЬГИМ®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ
высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
раствор для ингаляции

Per. № 2000/200/4

порошок для ингаляции

Per. № 2000/201/7

САЛЬТОС®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ

селективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
таблетки с пролонгированной
бронхолитической активностью

Per. № 99/292/10

ПУЛЬМОТЕСТ®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ ПОТОКА
ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ
ИНГАЛЯТОР

ГЛУБОКИЙ СОН БЕЗ ПРИСТУПОВ
ЛЕГКОЕ УТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ
РЕГУЛЯРНАЯ АКТИВНАЯ РАБОТА
ПОЛНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НОРМАЛЬНЫМ
КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ, БЕЗ ЭКСТРЕННЫХ ВЫЗОВОВ ВРАЧА
ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ
ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ ЦЕНЫ И КАЧЕСТВА



ПУЛЬМОМЕД

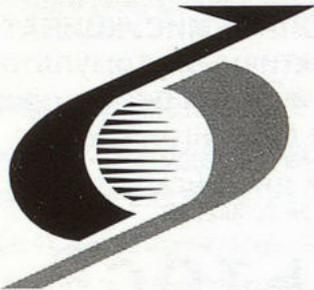
Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп. 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

WWW.TAVANIC.RU



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

Форадил формотерол®

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

Краткое описание: селективный бета2-адреномиметик. **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат. Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула – 12 мкг. **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким, как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой. **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. **Предостережения:** после начала терапии Форадилем больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью. **Взаимодействия:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы. **Побочные действия:** иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек. **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером®. **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ® можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисез Инк.:**
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268.

Беродуал®

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор — высокоэффективная, безопасная, уникальная комбинация β_2 -агониста (фенотерол) и антихолинергического препарата (ипратропиум бромид)

- ▶ Препарат первого выбора при сочетании астмы и ХОБЛ
- ▶ Первый выбор при астме у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ССС
- ▶ При недостаточной эффективности монотерапии антихолинэргических препаратов или бета-агонистов
- ▶ Препарат первого выбора при бронхообструктивном синдроме у детей старше 1 года
- ▶ Второй шаг после Беротека® при лечении астмы
- ▶ Второй шаг после Атровента® при лечении ХОБЛ

Дозированный аэрозоль во флаконах по 15 мл (300 доз)

1 доза содержит ипратропиум бромид 0,02 мг + фенотерола гидробромид 0,05 мг

Регистрационное свидетельство
П № 012123/01.2000 от 19.07.2000

Представительство австрийской фирмы "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"
117049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
Тел.: +7 095 788 61 40, факс: +7 095 788 61 41
E-Mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com



Boehringer
Ingelheim

Гармония в единстве

- быстрое облегчение симптоматики в течение 1-3 минут
- длительный контроль заболевания
- гибкость дозирования с помощью одного и того же ингалятора
- возможность однократного приема
- повышение приверженности к терапии ингаляционными кортикостероидами
- эффективная и удобная система доставки - Турбухалер



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
160/4,5 мкг / доза

СОСТАВ: Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 160 микрограмм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микрограмм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микрограмм/ингаляция (доставленная доза).

ПОКАЗАНИЯ: Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Взрослые и подростки (12 лет и старше)

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

В повседневной практике после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:

АстраЗенека

113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 98

**Авелокс – новый
антибактериальный
препарат широкого
спектра действия**

Авелокс®
Моксифлоксацин

АВЕЛОКС- ФОРМУЛА СКОРОСТИ



БЫСТРО, ПРОСТО, НАДЕЖНО

- быстрое и продолжительное бактерицидное действие
- высокая активность в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных, анаэробных и полирезистентных возбудителей инфекций
- возможность ступенчатой терапии тяжелых инфекций
- хорошая переносимость
- высокая безопасность
- 400 мг – одна дозировка – один прием в сутки

Форма выпуска: в таблетках по 400 мг, покрытых оболочкой, 5 таблеток в упаковке; раствор для внутривенной инфузии 250 мл (400 мг моксифлоксацина).

Bayer 

Байер АГ, Лейпциг, Германия.

За дополнительной информацией обращаться в компанию ОНИКС ФАРМ:

г. Москва 129010, Грохольский пер., дом 13, строение 2, тел: 007-095-2342090, факс: 007-095-2342070.

<http://www.avelox.com>

<http://www.bayerhealthvillage.com>

Возрастно-половой состав групп

Возрастные интервалы, годы	Возрастная структура				Соотношение мальчиков и девочек	
	некурящие		ПК		некурящие	ПК
	абс.	%	абс.	%		
4-6	1	2,5	1	1,7	1 девочка	1 мальчик
7-12	28	70	44	73,3	19 : 9	29 : 15
13-15	11	27,5	15	25	7 : 4	11 : 4
Всего ...	40	100	60	100	26 : 14	41 : 19

нято, на быстрых (БА) и медленных ацетиляторах (МА). Границы между типами метаболизаторов были определены по антимодам на гистограммах, объединивших фармакокинетические показатели у некурящих и ПК. Между БМ, ПМ и ММ они пролегли по величинам периода полувыведения, равным 4 и 8 ч соответственно, а между БА и МА — на уровне 91% ацетилсульфадимезина. Концентрацию тиоцианата в крови определяли спектрофотометрически.

Подготовка образцов крови для оценки полиморфизма CYP1A1 и GSTM1 и условия амплификации полиморфных участков этих генов подробно описаны нами ранее [3]. Разрешающая способность методов анализа полиморфизма генов позволяла определить для CYP1A1 гомозиготный "дикий" генотип CYP1A1Ile/Ile, гетерозиготу CYP1A1Ile/Val и мутантную гомозиготу CYP1A1Val/Val (в нашей выборке не было ни одного случая с данным генотипом). Метод генотипирования GSTM1 различал гомозиготную делецию гена (генотип GSTM1"-") от гетерозиготы и нормальной гомозиготы, которые объединялись как генотип GSTM1"+".

Об ассоциации гено- и фенотипических характеристик ФБК с клиническими особенностями астмы судили по величине отношения шансов — *odds ratio* (OR) [29]:

$$OR = \frac{A/B}{C/D},$$

где *A* и *B* — процент или абсолютное число носителей мутантного аллеля (или его фенотипического проявления) и дикого аллеля (или соответствующего ему фенотипа) в опытной группе соответственно, а *C* и *D* — те же признаки в группе сравнения. Величины OR, их доверительные интервалы и уровни значимости рассчитывали по двустороннему критерию Фишера с использованием программы *Epi Info* 6.

Особенности течения бронхиальной астмы зависят от многих факторов, в том числе от возраста и пола, поэтому мы стремились к соответствию сравниваемых групп по этим признакам. Данные, представленные в табл.1, свидетельствуют об отсутствии выраженных различий в возрастном составе между

некурящими и ПК. В соотношении мальчиков и девочек небольшие различия наблюдались только в интервале от 13 до 15 лет.

Клиническими признаками астмы, с которыми мы коррелировали характеристики ФБК, были поливалентная аллергия, раннее развитие и тяжелое течение заболевания. Пропорции детей с поливалентной аллергией и тяжелым течением заболевания в группах находились в соответствии, но доля больных с ранним развитием заболевания была выше среди некурящих (табл.2). Наследственная отягощенность (астма у родителей, дедушек и бабушек) отмечалась у 25% некурящих детей, а в группе ПК — у 38,3% и, следовательно, не являлась причиной наблюдаемых различий.

Оценка распределения полиморфных признаков ФБК выявила превышение частоты встречаемости генотипа GSTM1"- и ММ-фенотипа у ПК в сравнении с некурящими в 1,19 и 1,66 раза (табл.3). Последний факт является неожиданным, поскольку табакокурение ускоряет элиминацию Т вследствие индукции CYP1A1 и 1A2 [14]. Правда, 15% взрослых людей являются неиндуцибельными [9]. Кроме того, прекращение курения приводит к исчезновению этих эффектов [21]. Ранее С.М.Гаваловым и соавт. [2] было показано, что уровень тиоцианата в сыворотке является маркером не только активного, но и ПК. В период нашего обследования (с 10-й по 14-й день госпитализации) концентрации тиоцианата у некурящих и ПК составляли $50,3 \pm 6,8$ и $95,6 \pm 32,2$ мкМ ($M \pm SD$) соответственно. Чтобы оценить, сохранялись ли эффекты ПК в это время, мы прокоррелировали концентрации тиоцианата с периодом полувыведения Т. У ПК отмечалась отрицательная корреляция между периодом полувыведения Т и концентрацией тиоцианата в крови: $r = -0,463$, $p < 0,002$. В группе некурящих такой корреляции не было. Кроме того, доля БМ нарастала с увеличением дозы табачного дыма, вдыхаемого ПК: в подгруппе детей, родители которых выкуривали до 10 сигарет в день, — 50%, в подгруппе до 20 сигарет — 44,4%, а в подгруппе более 20 сигарет — 64,3%. Для ММ-фенотипа наблюдалась обратная картина: 18,7, 27,8 и 7,1%. Это позволяет заключить, что в период обсле-

Таблица 2

Распределение клинических особенностей астмы в группах

Признак	Некурящие		ПК	
	абс.	%	абс.	%
Поливалентная аллергия	9	22,5	13	21,7
Развитие астмы не позднее 3 лет	12	30	10	16,7
Тяжелая степень	15	37,5	20	33,3
Средняя степень	22	55	37	61,7
Легкая степень	3	7,5	3	5

дования больные еще были подвержены индуцирующим эффектам табакокурения. Следовательно, преобладание ММ в группе ПК связано либо с накоплением индивидов, для которых этот фенотип является конститутивным признаком, либо с патогенетическими механизмами заболевания.

Далее мы проанализировали взаимосвязь характеристик ФБК с поливалентной аллергией, ранним развитием и тяжестью течения астмы. В своем выборе мы исходили из современных представлений о важной роли атопии и хронического воспаления бронхов в патогенезе заболевания. Рабочая гипотеза состояла в том, что ФБК способствуют сенсibilизации, осуществляя токсификацию низкомолекулярных соединений, и это клинически может проявляться поливалентной аллергией и ранним развитием заболевания. Тяжесть заболевания — более комплексный показатель, обеспечивающий возможность учета эффектов ФБК через любые существенные механизмы патогенеза.

Данные табл.4 показывают, что в группе некурящих с поливалентной аллергией ассоциирован статус МА. Нуль-генотип GSTM1 проявляет себя как фактор устойчивости к этому клиническому признаку, а генотип GSTM1 "+" — как фактор риска ($OR=3,73$; CI

Таблица 3

Частоты встречаемости полиморфных признаков ФБК

Признак	Некурящие, %	ПК, %
CYP1A1Ile/Val	12,8	11,7
GSTM1"—"	46,2	55,2
МА	56,2	56,9
БМ	48,6	50
ПМ	37,8	27,6
ММ	13,6	22,4

0,56–41,11; $p=0,149$). Для раннего развития заболевания значимы статус МА и генотип CYP1A1Ile/Val. С тяжелым течением астмы в этой группе ассоциированы генотипы CYP1A1Ile/Val и GSTM1 "+" ($OR=2,17$; CI 0,48–10,42; $p=0,33$) и с меньшими величинами OR , — статус МА и ММ-фенотип.

В группе ПК в сравнении с некурящими происходит изменение функциональной роли ФБК: утрачивает рисковую значимость генотип CYP1A1Ile/Val, снижается роль статуса МА. Наоборот, GSTM1"—" и ММ-фенотип приобретают такую в отношении всех неблагоприятных особенностей течения заболевания (табл.5). Этот факт является принципиальным, поскольку показывает, что генетические признаки могут иметь либо положительное, либо отрицательное значение в развитии заболевания, в зависимости от условий среды.

Кроме идентификации ФБК, с которыми у ПК связан риск неблагоприятного течения заболевания, важно было оценить концентрационный диапазон, в котором они проявляют рисковую значимость. Мы сделали это для интервалов доз ≤ 10 сигарет в день и > 10 , но ≤ 20 сигарет в день (в подгруппе с большей дозой оказался только один тяжелобольной). Расче-

Таблица 4

Ассоциация полиморфных признаков ФБК с клиническими особенностями заболевания у некурящих больных

Признак	Отношение шансов при		
	поливалентной аллергии	раннем развитии	тяжелом течении
CYP1A1 Ile /Val	Нет случая	1,0 (0,07–10,47)	2,75 (0,27–36,24)
МА	1,63 (0,27–11,87)	2,48 (0,45–17,25)	1,9 (0,38–10,73)
GSTM1"—"	0,27 (0,02–1,77)	1,33 (0,28–6,4)	0,46 (0,1–2,87)
ММ ¹	0,7 (0,01–9,95)	Нет случая	1,22 (0,08–14,05)
ПМ ²	1,4 (0,2–9,46)	2,28 (0,43–12,53)	1,83 (0,35–9,83)

Примечания. Здесь и в табл.5 1 — величина OR получена соотношением частот встречаемости ММ- и БМ-фенотипов; 2 — соотношением ПМ- и БМ-фенотипов; в скобках даны границы доверительных интервалов.

Ассоциация полиморфных признаков ФБК с клиническими особенностями заболевания у ПК больных

Признак	Отношение шансов при		
	поливалентной аллергии	раннем развитии	тяжелом течении
CYP1A1 Ile /Val	Нет случая	0,81 (0,02–8,18)	0,32 (0,01–3,03)
MA	1,08 (0,25–4,98)	1,17 (0,24–6,36)	1,47 (0,42–5,39)
GSTM1"–"	1,98 (0,46–9,95)	9,0* (1,07–409,91)	1,23 (0,36–4,27)
MM ¹	1,7 (0,28–9,25)	2,6 (0,29–22,31)	2,88 (0,57–14,24)
PM ²	0,88 (0,12–5,05)	2,89 (0,41–22,36)	4,38* (0,93–21,01)

Примечание. * — $p < 0,05$.

ты показали (табл.6), что каждый из признаков проявляет свой особенный характер зависимости доза–риск. В интервале низких доз статус MA является фактором риска поливалентной аллергии, а с увеличением дозы таковым становится статус BA. Риск-вая значимость нуль-генотипа GSTM1 в отношении поливалентной аллергии и раннего развития болезни возрастает с увеличением дозы, а в отношении тяжести заболевания — снижается. MM- и PM-фенотипы не проявляют рисковой значимости в области низких доз, но в следующем дозовом интервале она сильно возрастает. Очевидно, эти различия связаны с кинетическими особенностями ферментов в метаболизме компонентов табачного дыма.

Наши результаты совпадают с данными *F.Nyberg и соавт.* [26], которые, анализируя зависимость GSTM1- и NAT2-ассоциированной предрасположенности к развитию рака легкого от дозы курения, показали существенные различия в рисковой значимости этих признаков в интервале от 0 до 100 пачек

сигарет в год. Наблюдаемые различия авторы объясняют метаболизмом различных субстратов-проканцерогенов этими ферментами, возможностью их токсификации и детоксификации и концентрационными различиями в насыщении активностей метаболических путей [26].

Таким образом, результаты свидетельствуют о взаимосвязи изученных признаков с клиническими особенностями астмы. Какие молекулярные события могут лежать в основе этой ассоциации? Многие авторы сходятся во мнении, что базовым механизмом, посредством которого ФБК вовлекают иммунное звено в патогенез заболеваний, является образование реактивных метаболитов. Их ковалентное связывание с макромолекулами клетки может приводить к образованию аутоантигенов, способных вызывать клеточный или гуморальный иммунный ответ [16, 25,35]. *In vitro* показано, что пролиферация CD8⁺-дермальных Т-лимфоцитов от больных с сульфаметоксазолобусловленной буллезной экзантемой значи-

Таблица 6

Риск неблагоприятного течения бронхиальной астмы у детей в зависимости от количества сигарет, выкуриваемых родителями

Признак	Отношение шансов					
	доза ≤10 сиг/день			10 сиг < доза ≤20 сиг/день		
	поливалентная аллергия	раннее развитие	тяжелое течение	поливалентная аллергия	раннее развитие	тяжелое течение
MA	2,33 (0,09–157)	1 случай	1,0 (0,1–10,4)	0,44 (0,02–8,64)	1,11 (0,05–78,5)	1,14 (0,1–18,4)
GSTM1"–"	1,25 (0,05–88,3)	1 случай	1,0 (0,09–11,69)	6,4 (0,41–353,7)	4,5 (0,26–261,9)	0,63 (0,06–6,03)
MM+PM ¹	0,43 (0,01–10,79)	1 случай	0,36 (0,03–3,92)	4,67 (0,31–262)	1,75 (0,07–117,8)	18,67* (1,21–942,9)

Примечание. 1 – фенотипы объединены для расчета OR, чтобы избежать нулевых значений в распределении частот признаков; * $p < 0,05$.

тельно возрастает в присутствии микросом [15]. Полифакторная природа реакций гиперчувствительности и неполные знания о реакциях, в которых возникают реактивные метаболиты, затрудняют использование классических иммунологических методов определения антител или сенсibilизированных Т-клеток даже в случаях с известными химическими соединениями. В этом отношении поучительны работы по изучению непереносимости фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала, которые показали, что CYP3A4 катализирует образование реактивных метаболитов этих лекарств, приобретает аутоиммунные свойства и выступает в роли иммуногена, но не взаимодействует с антителами. В этой реакции его заменяют тромбоксансинтетаза (CYP5A1), простагландинсинтетаза (CYP8) и холестерол-7 α -гидроксилаза [22]. Это доказывает целесообразность подхода, который выявляет генетические или метаболические факторы предрасположенности к аллергическим реакциям, особенно в случае воздействия поликомпонентного фактора, будь то среда или табачный дым. Классический иммунологический подход оставил бы "за скобками" первопричину, инициировавшую аллергические события.

Изучение взаимосвязи полиморфных ФБК с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний началось с N-ацетилтрансферазы. Ассоциированная с медленным ацелированием предрасположенность показана для спровоцированной применением лекарств системной красной волчанки [34], бронхиальной астмы, поллиноза [27], синдрома Стивена-Джонсона и токсического эпидермального некроза [10]. Напротив, преобладание БА было выявлено среди больных контактной аллергией [30]. Наблюдаемую нами ассоциацию статуса МА с поливалентной аллергией у некурящих предположительно можно связывать с загрязнителями городской среды, детоксификация которых достигается N-ацелированием, например аминофлуоренами выхлопных газов дизелей [14]. Снижение риска у МА и его повышение у БА в группе курящих, вероятно, связано с токсификацией компонентов табачного дыма в этой реакции, например ароматических аминов [17]. Первый этап активации этих соединений осуществляется CYP1A2 путем их N-гидроксилирования. Токсичность еще более возрастает, когда полученные гидроксиламины превращают NAT2 в ацетоксиэфиры. Патогенетическая значимость этих механизмов подтверждается результатами последних исследований, показывающих возрастание риска развития рака легкого у курильщиков — БА [3,26].

Ассоциация генотипов GSTM1 с поливалентной аллергией характеризуется большей силой, чем у NAT2, а их функциональная значимость в зависимости от фактора курения так же, как и в случае NAT2, различна. В группе некурящих фактором риска поливалентной аллергии является генотип GSTM1"+. Ксенобиотиками, токсичность которых

возрастает при конъюгации с глутатионом, являются галогенсодержащие углеводороды, изо- и изотиоцианаты [25,35]. В группе ПК риск поливалентной аллергии ассоциирован с генотипом GSTM1"-". Табачный дым содержит много соединений, которые сами либо их метаболиты, либо гидро- и липоперекиси, образующиеся вследствие прооксидантных свойств ксенобиотиков, являются субстратами GST. Вероятно, низкой скоростью инактивации этих соединений и объясняется рискованная значимость этого генотипа.

В отличие от ферментов 2-й фазы, генотип CYP1A1Ile/Val не ассоциирован, а MM-фенотип CYP1A2 ассоциирован с поливалентной аллергией только в случае ПК. Вероятно, сами физико-химические свойства ксенобиотиков-аллергенов и кинетический баланс 1-й и 2-й фаз делают ферменты 2-й фазы (среди изученных) более существенными в реализации аллергенных свойств ксенобиотиков.

Взаимосвязь NAT2, GSTM1 и MM-фенотипа с аллергическими явлениями коррелирует с ранним началом заболевания, что соответствует рабочей гипотезе. Особенно высок риск для генотипа GSTM1"- у ПК ($OR=9; 1,07 < CI < 409,9$).

Влияние ФБК на клинический фенотип астмы может быть связано не только с процессами аллергизации, но и с участием в воспалительных реакциях. Так, инактивация гистамина и серотонина осуществляется N-ацетилтрансферазой [23], а метаболизм простагландина (Pg) H₂ в биологически активные PgD₂, PgE₂ и PgF_{2 α} —глутатион-S-трансферазой [38]. Этим может объясняться ассоциация статуса МА и генотипа GSTM1"+ с тяжелым течением заболевания у некурящих. ПК модифицирует влияние NAT2 и GSTM1 на тяжесть заболевания: рискованную значимость приобретает генотип GSTM1"-", несколько снижается величина OR для фенотипа МА. Ассоциация этих ферментов с тяжестью заболевания у ПК определяется, как и в случае с поливалентной аллергией, процессами детоксификации и токсификации компонентов табачного дыма, их конкуренцией с эндогенными субстратами за данные ферменты. Кроме того, ПК может вовлекать другие важные патогенетические механизмы, некоторые из которых будут рассмотрены ниже.

Высокий риск тяжелого течения заболевания в группе некурящих больных ассоциирован с CYP1A1Ile/Val, детерминирующим цитохромом с высокой молекулярной активностью, и одновременно MM-фенотипом. У ПК с неблагоприятным течением астмы генотип CYP1A1Ile/Val не представлен, а рискованная значимость MM-фенотипа усиливается. Метаболизм эндогенных соединений, который мог бы объяснить ассоциацию этих P-450 с тяжестью заболевания у некурящих, не изучен. Наоборот, накоплено много данных о роли CYP1A1 и CYP1A2 в метаболизме ксенобиотиков. Городская среда и табачный дым содержат ароматические, гетероциклические амины и

полиароматические углеводороды (ПАУ), которые имеют важное значение в негативном влиянии табакокурения на здоровье человека и являются субстратами этих цитохромов. Характер распределения этих признаков в группах может объясняться несколькими факторами. Во-первых, перекрывающейся субстратной специфичностью цитохромов Р-450. В метаболизме ПАУ участвуют многие Р-450 [19]. Доля каждой индивидуальной формы в суммарном метаболизме зависит от конкуренции за субстрат, от кинетических параметров ферментов. Согласно [31] у человека СYP3A4, но не СYP1A1, является главной изоформой в трансформации бензпирена в наиболее токсичный 7,8,9,10-бензпирендиолэпоксид. В свою очередь активность СYP1A2 в этой реакции почти на порядок ниже, чем у СYP1A1 [18]. Возможно, что СYP1A2 имеет более важное значение в реакциях детоксификации ПАУ, и накопление ММ среди тяжелобольных отражает тот факт, что они более подвержены эффектам токсификации ПАУ.

Во-вторых, накопление ММ среди тяжелобольных может быть связано с ингибированием подсемейства СYP1A интерлейкинами, такими как IL-1, IL-6 TNF- α [28], IFN- γ [24]. Данные цитокины в значительной мере определяют выраженность воспалительного процесса (и тяжесть течения заболевания), влияя на продукцию супероксидного радикала, NO-радикала и синтез эйкозаноидов, и их усиленная продукция может лежать в основе взаимосвязи этих признаков. Фактор курения может усугублять эти механизмы вследствие эффектов озона [32], который инициирует накопление радикальных форм кислорода. Последние оказывают очень важный эффект — активируют ядерный фактор транскрипции "карра В", координирующий синтез провоспалительных интерлейкинов [13,32].

В-третьих, некоторые низкомолекулярные интермедиаты воспаления и нейромедиаторы ингибируют цитохром Р-450. Так, продукт перекисного окисления липидов мембран транс-4-гидрокси-2-ноненаль подвергается далее метаболизму и инактивирует СYP2B1, СYPС3, СYP1A2, СYP2E1 [20]. Серотонин и триптамин ингибируют СYP1A2 [5]. NO-радикал ингибирует СYP1A1 и СYP1A2, как активность белков, так и транскрипцию. Активность СYP1A1 в метаболизме бензпирена подавляется NO-радикалом полностью и с большей эффективностью, чем СYP1A2 [33]. Таким образом, в обнаруженной взаимосвязи тяжести заболевания с фенотипом в метаболизме Т трудно определить причину и следствие.

В целом результаты позволяют сделать вывод, что изученные полиморфные ФБК ассоциированы с особенностями клинического фенотипа астмы у детей. Фактор курения в значительной мере модифицирует функциональную значимость полиморфных признаков в этой ассоциации. Для некурящих существенными факторами риска неблагоприятных особенностей течения астмы являются СYP1A1Ile/Val, статус

МА и GSTM1"+. В случае ПК рисковую значимость обретают GSTM1"— и ММ-фенотип.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной научно-технической программы "Здоровье населения России" по направлению 06.04, грант 06.04.01.04.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавалов С.М., Демченко А.А., Казначеева Л.Ф. и др. О пассивном курении и частоте бронхолегочной патологии. Педиатрия 1984; 1: 16–20.
2. Гавалов С.М., Соболева Т.К., Дерягина Л.П., Демченко А.Е. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности у женщин и становление эритроцитарной системы у их детей. Тер. арх. 1991; 63 (3): 126–130.
3. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И. и др. Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкопатологии. Вопр. мед. химии 1997; 5: 330–338.
4. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей, стратегия лечения и профилактики". М.: Артинфо Паблишинг; 1997.
5. Agundez J.A., Gallardo L., Martinez C. et al. Modulation of CYP1A2 enzyme activity by indoleamines: inhibition by serotonin and tryptamine. Pharmacogenetics 1998; 8 (3): 251–258.
6. Alexandrie A.-K., Ingelman Sundberg M., Seidegard J. et al. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study of host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. Carcinogenesis 1994; 15 (9): 1785–1790.
7. Campbell M.E., Grant D.M., Inaba T., Kalow W. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theophylline, and theobromine by polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible cytochrome(s) P-450 in human liver microsomes. Drug Metab. Dispos. 1987; 15 (2): 237–249.
8. Carmella S.G., Borukhova A., Desai D., Hecht S.S. Evidence for endogenous formation of tobacco-specific nitrosamines in rats treated with tobacco alkaloids and sodium nitrite. Carcinogenesis 1997; 18 (3): 587–592.
9. Denlinger C.L., Stryker K., Slusher L.B., Vesell E. Studies on theophylline metabolism: autoinduction and inhibition by antipyrine. Clin. Pharmacol. Ther. 1987; 41 (5): 522–530.
10. Dietrich A. et al. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Exp. Dermatol. 1995; 4 (5): 313–316.
11. Ghosh S., Baltimore D. Activation in vitro of NF- κ B by phosphorylation of its inhibitor I κ B. Nature 1990; 344 (6267): 678–682.
12. Ha H.R., Chen J., Freiburghaus A.U., Follath F. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450. Br. J. Clin. Pharmacol. 1995; 39 (3): 321–326.
13. Haddad E.B., Salmon M., Koto H. et al. Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) and nuclear factor kappa B in rat lung: Inhibition by corticosteroids. FEBS Lett. 1996; 379 (3): 265–268.
14. Hein D.W. Acetylator genotype and arylamine induced carcinogenesis. Biochim. Biophys. Acta 1988; 948 (1): 37–66.
15. Heril M., Merk H.F. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. J. Invest. Dermatol. 1995; 105 (№1, suppl.1): 95S–98S.
16. Hess D.A., Rieder M.J. The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. Ann. Pharmacother. 1997; 31 (11): 1378–1387.
17. Josephy P.D., Evans D.H., Parikh A., Guengerich F.P. Metabolic activation of aromatic amine mutagens by simultaneous expression of human cytochrome P450 1A2, NADPH-cytochrome P450 reductase, and N-acetyltransferase in Escherichia coli. Chem. Res. Toxicol. 1998; 11 (1): 70–74.
18. Kim J.H., Stansbury K.H., Walker N.J. et al. Metabolism of benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene-7,8-diol by human cytochrome P450 1B1. Carcinogenesis 1998; 19 (10): 1847–1853.
19. Kranendonk M., Carreira F., Theisen P. et al. Escherichia coli MTC, a human NADPH P450 reductase competent mutagenicity

- tester strain for the expression of human cytochrome P450 isoforms 1A1, 1A2, 2A6, 3A4, or 3A5: catalytic activities and mutagenicity studies. *Mutat. Res.* 1999; 441 (1): 73–83.
20. Kuo C.-L., Vaz A.D.N., Coon M.J. Metabolic activation of trans-4-hydroxy-2-nonenal, a cytotoxic product of membrane lipid peroxidation and inhibitor of P450 cytochromes. *FASEB J.* 1997; 11 (1): 180, A802.
 21. Lee B.L., Benowitz N.L., Jacob P.III. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (4): 553–555.
 22. Leeder J.S., Lu X., Timsit Y., Gaedigk A. Non-monoxygenase cytochromes P450 as potential human autoantigens in anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (3): 211–225.
 23. Mannens G., Slegers G., Claeys A. Assay for acetyl-CoA: arylamine N-acetyltransferase by high-performance liquid chromatography applied to serotonin N-acetylation. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1037 (1): 1–6.
 24. Moritz K.U., Walter R., Leopold K. et al. Interferon- and streptolysin O-induced activation of protein kinases and inhibition of cytochrome P450-dependent monooxygenases in rats. *Pharmazie* 1998; 53 (4): 268–271.
 25. Mulder G.J. Metabolic activation of industrial chemicals and implications for toxicity. In: Thomas H. et al., eds. *Toxicology of industrial compounds*. London: Taylor and Francis; 1995. 37–44.
 26. Nyberg F. et al. Glutathione S-transferase H1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* 1998; 7 (10): 875–883.
 27. Orczehowska-Juzvenko K., Milejski P., Patkowski J. et al. Acetylator phenotype in patients with allergic diseases and its clinical significance. *Intern. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 28 (10): 420–425.
 28. Paton T.E., Renton K.W. Cytokine mediated down-regulation of CYP1A1 in Hepa 1 cells. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55 (11): 1791–1796.
 29. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22 (6): 1189–1192.
 30. Schnuch A. et al. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatit.* 1998; 38 (4): 209–211.
 31. Shimada T., Martin M.V., Pruess-Schwartz D. et al. Roles of individual human cytochrome-P450 in the bioactivation of benzo(a)pyrene, 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene, and other dihydrodiol derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Res.* 1989; 49 (2): 6304–6312.
 32. Shreck R., Baeuerle A.P. Assessing of oxygen radicals as mediators in activation of inducible eucariotic transcription factor NF- κ B. *Methods Enzymol.* 1994; 234: 151–163.
 33. Stadler J., Trockfeld J., Schmalix W.A. et al. Inhibition of cytochromes P4501A by nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91 (9): 3559–3563.
 34. Utrecht J.P., Woosley R.L. Acetylator phenotype and lupus erythematosus. *Clin. Pharmacokinet.* 1981; 6 (2): 118–134.
 35. van Bladeren P.J., van Ommen B. Metabolism of reactive chemicals. In: Thomas H. et al., eds. *Toxicology of industrial compounds*. London: Taylor and Francis; 1995. 61–72.
 36. van T'Klooster G.A.E., van Seeventer P.B., Kolker H.E. High-performance liquid chromatographic method for the routine determination of sulphadimidine, its hydroxy metabolites and N4-acetylsulphadimidine in body fluids and cell culture media. *J. Chromatogr.* 1991; 571 (1–2): 157–168.
 37. Wang S.S., Samet J.S. Tobacco smoking and cancer: The promise of molecular epidemiology. *Salud Publ. Mex.* 1997; 39 (4): 331–345.
 38. Wang W., Ballatori N. Endogenous glutathione conjugates: occurrence and biological functions. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50 (3): 335–355.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-07:616-018.74-092

А.П.Ребров, Н.А.Кароли, О.В.Мешковская

НЕИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Саратовский государственный медицинский университет,
Областная клиническая больница

NON-INVASIVE INVESTIGATION OF PERIPHERAL VESSELS' FUNCTION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.P.Rebrov, N.A.Karoli, O.V.Meshkovskaya

Summary

Non-invasive investigation of peripheral vessels' endothelium using mechanical blood flow enhancing of synthesis and secretion of endothelium-relaxing factor (ERF) discovers new prospects to research the endothelium in various pathologies. Nowadays there are no data of endothelium function disorders in chronic obstructive lung diseases.

The aim of this work was to assess the vessel-regulating function of endothelium using high resolution ultrasound in bronchial asthma (BA) patients.

We examined 43 BA patients which were divided into 3 groups according to the disease's phase. The 1st group consisted of 15 patients with BA exacerbation. The 2nd group involved 19 patients with finishing exacer-