

**ГІГІЄНИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФЕНОТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ ЯК ЕНДОГЕННОГО МАРКЕРА СХИЛЬНОСТІ ДО ШКІДЛИВОГО ВПЛИВУ КСЕНОБІОТИКІВ****Т.І. Кметь**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**

*N*-ацетилтрансфераза, фенотип, «швидкий» ацетилятор, «повільний» ацетилятор.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 3 (87). С. 137-142.

**DOI:**

10.24061/2413-0737.  
XXII.3.87.2018.77

**E-mail:** kmet.taras@  
bsmu.edu.ua

**Мета роботи** — викласти дані літератури щодо впливу фенотипу ацетилювання на перебіг шкідливих ефектів за умов дії на організм різного класу ксенобіотиків.

**Висновки.** Проведений аналіз даних дозволив узагальнити існуючі погляди на необхідність диференційованого підходу до визначення небезпеки дії шкідливих факторів на осіб різних вікових груп. Тестування активності *N*-ацетилтрансферази можна рекомендувати з метою гігієнічної діагностики шкідливого впливу ксенобіотиків, що в подальшому дасть можливість індивідуалізувати профілактичні заходи, сформувати групи ризику, розробити підходи до профвідбору для різних галузей виробництва.

**Ключевые слова:**

*N*-ацетилтрансфераза, фенотип, «быстрый» ацетилятор, «медленный» ацетилятор.

Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 3 (87). С. 137-142.

**ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ КАК ЭНДОГЕННОГО МАРКЕРА СКЛОННОСТИ К ВРЕДНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ КСЕНОБИОТИКОВ****Т.И. Кметь**

**Цель работы** — изложить литературные данные о влиянии фенотипа ацетилирования на исход вредных эффектов в условиях воздействия на организм разного класса ксенобиотиков.

**Выводы.** Проведенный анализ данных позволил обобщить существующие взгляды на необходимость дифференцированного подхода к определению опасности воздействия вредных факторов на лиц различных возрастных групп. Тестирование активности *N*-ацетилтрансферазы можно рекомендовать с целью гигиенической диагностики вредного воздействия ксенобиотиков, что в дальнейшем даст возможность индивидуализировать профилактические мероприятия, сформировать группы риска, разработать подходы к профотбору для различных отраслей производства.

**Keywords:**

*N*-acetyltransferase, phenotype, "rapid" acetylator, "slow" acetylator.

**HYGIENIC VALUE OF ACETYLATION PHENOTYPE AS AN ENDOGENIC MARKER OF SUSCEPTIBILITY TO THE XENOBIOTICS HARMFUL EFFECT****T.I. Kmet**

**The aim of the work** was to provide literature data on the influence of the acetylation phenotype on the course of harmful effects under influence on the organism of different classes of xenobiotics.

**Conclusions.** The data analysis made it possible to generalize the exist-

## Наукові огляди

*Bukovinian Medical Herald. V.22, № 3 (87). P. 137-142.*

*ing views on the necessity for a differentiated approach to risk definition of the harmful factors on individuals of different age groups. Testing of N-acetyltransferase activity can be recommended for hygienic diagnostic of xenobiotics harmful influence, what in the future will give an opportunity to individualize preventive measures, to form risk groups, to develop approaches for professional selection in different industries.*

На сучасному етапі при гігієнічних дослідженнях негативного впливу чинників навколишнього середовища виникають проблеми з визначенням поглинутої дози та її індикаторів, тобто біологічних маркерів [1]. Біологічні маркери можуть бути індикаторами дії, ефекту або чутливості. Маркери дії та ефекту знайшли своє застосування як критерії шкідливої дії при гігієнічному нормуванні, а також при аналізі ризику впливу різних чинників на здоров'я. Використання маркерів чутливості ще не посіло свого належного місця в методології оцінки ризику, а в практиці гігієнічного нормування не застосовується взагалі. Хоча біомаркери чутливості можуть діяти на всіх етапах розвитку пошкодження після впливу чинника і модифікувати ефект [2].

За даними фармакогенетики люди в десятки разів розрізняються за швидкістю метаболізму хімічних речовин. У зв'язку з цим, темп накопичення хімічних речовин в організмі і прояви пошкодження будуть різними. У літературі накопичуються дані, які свідчать про те, що суттєва різниця у дії ксенобіотиків пов'язана з генетичним поліморфізмом біотрансформуючих ензимів [3].

Відомі випадки, коли на хімічних підприємствах, у лабораторіях одні особи без видимих наслідків для здоров'я працюють десятиліттями, тоді як у інших працівників відзначаються явища інтоксикації при однакових умовах праці. Так, за впливу зварочних аерозолів, а також іншого неорганічного пилу в частини працівників розвивався пневмококіоз, у інших — хронічний бронхіт, а в решти популяції на виробництві взагалі не розвивалось патології бронхолегеневого апарату [4]. Ймовірно, що ризик інтоксикації залежить від схильності генетично детермінованої біотрансформації ксенобіотиків в організмі людини [5, 6]. Ще на початку 20-х років С. Н. Давиденков, працюючи у клініці професійних захворювань імені Обука, говорив про „подвійні” захворювання, як такі, що виникають під впливом виробничих умов у спадково схильних осіб [7].

До числа найбільш відомих генетично детермінованих властивостей організму живих істот відносять поліморфізм за N — ацетилтрансферазою (КФ 2. 3. 1. 5) [8]. Одним особам властива повільна форма ферменту, яка детермінована гомозиготно двома алелями (Acs Acs), а іншим — швидка з двома швидкими алелями (Acs Acs) або швидким і повільним (AcsAcs) з домінуванням швидкого. Відповідно фенотипово розрізняють осіб із „повільним” та „швидким” типами ацетилювання [9].

Тип ацетилювання визначається як генотиповими, так і фенотиповими факторами, зокрема тяжкістю і тривалістю основного захворювання, віком, одноментно призначеними іншими лікарськими засобами, оскільки одні препарати прискорюють процес ацетилювання, інші — сповільнюють. Так, глюкокортикоїди (кортизол, преднізолон), адреналін, атропін, глюкоза, тіамін, нікотина та пірвіноградна кислоти є стимуляторами процесу ацетилювання, а фенобарбітал, інсулін, тиреоїдин, пеніцилін сповільнюють здатність до цього процесу [10].

Рівень (баланс) ендогенних біологічно активних речовин в організмі також впливає на цей процес. Наприклад, зниження вмісту пантотенової кислоти, що є складовою частиною коферменту А, призводить до пригнічення здатності до ацетилювання [11].

Статус ацетилювання використовують як фенотиповий маркер, який дозволяє прогнозувати небажані побічні ефекти лікарських засобів [12]. Так, попереднє визначення фенотипу ацетилювання може слугувати методом скринінгу потенційної групи ризику розвитку сенсоневрологічної приглуховатості при лікуванні аміноглікозидами. Зокрема, в осіб із „повільним” фенотипом ацетилювання частіше виникають ототоксичні ефекти при застосуванні аміноглікозидних антибіотиків [13]. Крім цього, автори не виключають неоднакової схильності виникнення нефрологічних ускладнень у осіб з різною ацетилюючою здатністю при лікуванні даними лікарськими засобами.

Діагностика фенотипу ацетилювання дозволяє забезпечити екологічну безпеку особового складу військ шляхом цілеспрямованого застосування у „повільних” ацетиляторів індукторів (пантотенат кальцію, ксимедон) процесу біотрансформації промислових аміновмісних токсичних сполук, що впливають на рівні гранично допустимої концентрації (ГДК) [14].

Останнім часом предметом інтенсивних досліджень стало вивчення ролі системи ацетилювання в схильності до канцерогенезу та мутагенезу під впливом хімічних речовин [15, 16].

Встановлено [17–19], що у працівників із „повільним” фенотипом ацетилювання, які контактують з барвниками, спостерігається більш високий ризик (співвідношення 16,7/1) виникнення раку сечовидільних шляхів. Це пов'язано з тим, що низька активність ацетилювання призводить до зменшення швидкості детоксикації ариламинових барвників у печінці та збільшення концентрації реакційноздатних проміжних продуктів в організмі.

При контакті працівників з ароматичними амінами

маркером схильності до розвитку раку прямої кишки є особи зі «швидким» фенотипом ацетилювання [20], тоді як до раку сечового міхура, навпаки, з «повільним» фенотипом [21]. Виявлено зв'язок фенотипу ацетилювання з виникненням раку молочної залози та товстої кишки під впливом гетероциклічних амінів [22].

В умовах виробництва азбестових ізоляторів з високим рівнем експозиції ризик незлоякісного азбестозу і мезотеліоми легень у осіб із „повільним” фенотипом ацетилювання зростає, відповідно, у 2,3 та 3,8 раза, ніж у людей зі „швидким” фенотипом. У „повільних” ацетиляторів з дефіцитом гена GSTM1 ризик розвитку незлоякісного азбестозу та мезотеліоми зростає, відповідно, у 4,1 і 7,8 раза по відношенню до „швидких” ацетиляторів, у яких наявний GSTM1 ген [23]. Аналогічні групи спадкових ферментів визначають і неоднорідну схильність до бериліозу [24].

У науковій праці встановлено [25], що в умовах виробництва в осіб із гіперацетилюваною ізоформою HMGB1, які контактують з азбестом, ризик розвитку мезотеліоми легень значно вищий.

В екологічно несприятливих регіонах із підвищеним вмістом у навколишньому середовищі отрутохімікатів та солей важких металів біомаркером схильності до розвитку нефропатій у дітей, включаючи імунні гломерулопатії, мікробнозапальні захворювання та природжені захворювання нирок є «швидкий» фенотип ацетилювання [26].

За даними літератури відомо [27], що шкідливий вплив одного з рідких компонентів ракетного палива — 1,1-диметилгідразину більш виражений у осіб із „повільним” фенотипом ацетилювання.

Встановлено [28], що до розвитку пневмоконіозу більш схильні зварювальники з фенотипом „швидкого” ацетилювання, а також ті, що мають АВ (IV) або А (II) групу крові. У зварювальників, які є гетерозиготними носіями гена C282Y, збільшується ризик накопичення великої кількості в організмі заліза, що сприяє розвитку сидерозу, порушень вуглеводного обміну, патології суглобів [28].

При гігієнічній оцінці підгострого як комбінованого впливу імідаклоприду й нітрату натрію та диметоату й нітрату натрію, так й ізольованого шкідливого впливу імідаклоприду, диметоату та нітрату натрію, біомаркером схильності є "швидкий" фенотип ацетилювання у щурів-самців статевозрілого віку. При цьому критеріями їх токсичної дії виступають показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту. У свою чергу, тварини молодого віку з різним фенотипом ацетилювання є більш схильними до інтоксикації нітратом натрію, зокрема біомаркером ефекту слід вважати "швидких" ацетиляторів, а критеріями шкідливої дії у них є високий рівень метгемоглобінемії та ознаки гіпоксичного синдрому, тоді як для "повільних" — ознаки ендогенної інтоксикації [29].

У науковій праці встановлено [30], що "швидкий" фенотип ацетилювання є маркером схильності до токсичної дії хлориду марганцю в умовах підгострого експерименту на дорослих щурах-самцях.

З джерел літератури відомо [31], що введення щурам свинцю ацетату у дозі 2,5 мг/кг (1/100 LD50) викликала пригнічення центральної нервової системи з 14-ї доби експерименту незалежно від фенотипу ацетилювання з досягненням максимуму до кінця експерименту. Однак підвищення дози ксенобіотика до 1/16 LD50 зумовила більш ранню зміну поведінкових реакцій у "швидких" ацетиляторів.

#### Висновки

1. Результати досліджень обґрунтовують використання в гігієнічних, токсикологічних дослідженнях фенотипу ацетилювання як біомаркера схильності до несприятливого впливу хімічних речовин.

2. З'ясовано особливості індивідуальної та вікової схильності до ксенобіотиків.

3. Наявність цілого ряду генетичних та біохімічних методик робить реальним на сучасному етапі скринінг «швидких» і «повільних» ацетиляторів у популяції.

**Перспективи подальших досліджень.** Слід продовжити вивчення біомаркерів схильності та впровадити їх використання в існуючій системі гігієнічного регламентування для оцінки індивідуального ризику з метою забезпечення ефективної профілактики шкідливого впливу ксенобіотиків.

#### Список літератури

1. Kyle Strimbu, Jorge A. Tavel. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5 (6):463–6. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.
2. Коротун ОП, Власик ЛІ. Гігієнічна оцінка біомаркерів ефекту та схильності за умов комбінованої та ізольованої дії нітрату натрію та імідаклоприду. *Гігієна населених місць*. 2007;49:109–14.
3. Beranek M, Fiala Z, Kremlacek J, Andrys C, Hamakova K, Chmelarova M, et al. Genetic polymorphisms in biotransformation enzymes for benzo [a]pyrene and related levels of benzo [a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts in Goeckerman therapy. *Toxicol Lett*. 2016;255:47–51. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.05.009.
4. Лубянова ИП. Влияние железосодержащих сварочных дымов на характер и частоту патологических изменений в организме (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 1998;9:27–37.
5. Евгеньев МИ, Дегтерев ЕВ. Химическая чувствительность. Полиморфизм генов, генетические основы риска канцерогенеза и интоксикации. *Химико — фармацевтический журнал*. 2003;37 (4):3–7.
6. Pchuoc Cuong Le, Евгеньев МИ. Экомониторинг ксенобіотиков в организме вьетнамцев. *Издательство Lap Lambert Academic Publishing, Deutschland*. 2015. 137 с.
7. Лубянова ИП. Роль наследственных факторов в формировании патологии при воздействии железосодержащих аэрозолей. *Гигиена труда*. 2004;35:431–48.
8. Josue Baeza, Michael J. Smallegan, John M. Denu. Mechanisms and Dynamics of Protein Acetylation in Mitochondria. *Trends Biochem Sci*. 2016;41 (3):231–44. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.006.
9. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase

## Наукові огляди

- (NAT): Population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12 (5–6):440–72. doi: 10.1080/10937400903158383.
10. Рязанов ЕМ, Третьяков АВ, Александров ВА. Индукция ацетилирования у крыс с помощью фармакологических средств. *Вопросы медицинской химии.* 1985;31 (5):112–4.
  11. Gregory S. Kelly. Pantothenic Acid. *Alternative Medicine Review.* 2011;16 (3):263–275.
  12. Гармонов СЮ, Евгеньев МИ, Зыкова ИЕ. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.* 2004;1:3–20.
  13. Журавский СГ, Сетхиясилян ТА, Дегтярева ЮА, Лопотко АИ, Заборов АМ. Роль фенотипа медленного ацетилирования в индивидуальной чувствительности к ототоксическому действию аминогликозидов. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.* 2004;3:42–5.
  14. Евгеньев МИ, Гармонов СЮ, Багнюк ВП, Максудова СЕ, Кочергин АВ. Диагностика фенотипа ацетилирования при обеспечении безопасности производственного персонала. *Медицина труда и промышленная экология.* 2002;11:35–8.
  15. Hein DW, Fretland AJ, Doll MA. Effects of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2 on metabolic activation (O-acetylation) of heterocyclic amine carcinogens. *Int J Cancer.* 2006;119 (5):1208–11.
  16. Metry KJ, Neale JR, Bendaly J, Smith NB, Pierce WM Jr, Hein DW. Effect of N-acetyltransferase 2 polymorphism on tumor target tissue DNA adduct levels in rapid and slow acetylator congenic rats administered 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine or 2-amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f]quinoxaline. *Drug Metab Dispos.* 2009;37 (11):2123–6. doi: 10.1124/dmd.109.029512.
  17. Евгеньев МИ, Дегтерев ЕВ. Химическая чувствительность. Полиморфизм генов, генетические основы риска канцерогенеза и интоксикации. *Химико — фармацевтический журнал.* 2003;37 (4):3–7.
  18. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt H. The enhanced bladder cancer susceptibility of N-acetyltransferase slow acetylators towards aromatic amines — a review considering ethnic differences. *Toxicol. Lett.* 2002;128 (1–3):229–41.
  19. Hein DW, Zhang X, Doll MA. Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4, 4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation. *Toxicol Lett.* 2018;283:100–105. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.028.
  20. Жолдакова ЗИ, Харчевникова НВ. Механизмы процессов биоактивации чужеродных химических веществ под воздействием ферментных систем организма. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2002;8:44–50.
  21. Nasr R, Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A, Akika R, Abbasi S, et al. Distribution and Role of N-acetyltransferase 2 Genetic Polymorphisms in Bladder Cancer Risk in a Lebanese Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18 (9):2561–8.
  22. Спицин ВА, Макаров СВ, Пай ГВ, Бычкова ЛС. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков. *Вестник ВОГиС.* 2006;10 (1):97–105.
  23. G. Douglas Hanley. *Toxicological Profile for Asbestos (Update).* Atlanta: DIANE Publishing; 2011. 420 p.
  24. Яковлева ОА, Косован АИ, Царук ВВ, Дякова ОВ. Прогностические фармакогенетические аспекты индивидуальной лекарственной переносимости — нерешенные проблемы и перспективы. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2000;1:63–70.
  25. Napolitano A, Pellegrini D, Baumann F, Pagano I, Pastorino S, Goparaju C, et al. HMGB1 and its hyper-acetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect asbestos exposure and to identify mesothelioma patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22 (12):3087–096.
  26. Соблирова ЖХ, Харина ЕА. Быстрый тип ацетилирования — возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы. *Нефрология и диализ.* 1999;1 (1):14–7.
  27. Chemical and Physical Properties of Hydrazine. [Интернет]. [Цитовано Jun 09, 2014]. Доступно: <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Hydrazine>
  28. Лубянова ИП. Роль наследственных факторов в формировании патологии при воздействии железосодержащих аэрозолей. *Гигиена труда.* 2004;35:431–48.
  29. Коротун ОП. Гігієнічна оцінка індивідуальної схильності до шкідливої дії інсектицидів імідаклоприду та диметоату [автореферат]. Київ; 2013. 20 с.
  30. Петринич ВВ, Власик ЛІ, Петринич ОА. Вплив швидкості ацетилювання на характер токсичних ефектів марганцю хлориду в щурів. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2015;14 (2):144–8.
  31. Петринич ВВ, Власик ЛІ. Вплив швидкості ацетилювання на стан поведінкових реакцій у щурів за умов свинцевої інтоксикації. *Довкілля та здоров'я.* 2014;4:10–3.
- ### References
1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5 (6):463–6. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.
  2. Korotun OP, Vlasyk LI. Hihienichna otsinka biomarkeriv efektu ta skhyl'nosti za umov kombinovanoi ta izol'ovanoi dii nitratu natrii ta imidaklopyridu [Hygienic estimation of biomarkers of the effect and inclination in combined and isolated action of sodium nitrate and imidacloprid]. *Hihiiena naselenykh mist'*. 2007;49:109–14. (in Ukrainian).
  3. Beranek M, Fiala Z, Kremlacek J, Andrys C, Hamakova K, Chmelarova M, et al. Genetic polymorphisms in biotransformation enzymes for benzo [a]pyrene and related levels of benzo [a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts in Goekerman therapy. *Toxicol Lett.* 2016;255:47–51. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.05.009.
  4. Lubyanova IP. Vliyanie zhelezosoderzhashchikh svarochnykh dymov na kharakter i chastotu patologicheskikh izmeneniy v organizme (obzor literatury) [Effect of iron-containing welding fumes on the nature and frequency of pathological changes in the body (literature review)]. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya.* 1998;9:27–37. (in Russian).
  5. Evgen'ev MI, Degterev EV. Khimicheskaya chuvstvitel'nost'. Polimorfizm genov, geneticheskie osnovy riska kantserogeneza i intoksikatsii [Chemical sensitivity. Polymorphism of genes, genetic bases of the risk of carcinogenesis and intoxication]. *Khimiko — farmatsevticheskiy zhurnal.* 2003;37 (4):3–7. (in Russian).
  6. Pchuoc Cuong Le, Evgen'ev MI. Ekomonitirovanie ksenobiotikov v organizme v'etnamtsev [Ecomonitoring of xenobiotics in the body of Vietnamese]. *Izdatel'stvo Lap Lambert Academic Publishing, Deutschland.* 2015. 137 p. (in Russian).
  7. Lubyanova IP. Rol' nasledstvennykh faktorov v formirovaniy patologii pri vozdeystvii zhelezosoderzhashchikh aerorozoley [The role of hereditary factors in the formation of pathology when exposed to iron-containing aerosols]. *Gigiena truda.* 2004;35:431–48. (in Russian).
  8. Baeza J, Smallegan MJ, Denu JM. Mechanisms and Dynamics of Protein Acetylation in Mitochondria. *Trends Biochem Sci.* 2016;41 (3):231–44. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.006.
  9. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): Population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12 (5–6):440–72. doi: 10.1080/10937400903158383.

10. Ryazanov EM, Tret'yakov AV, Aleksandrov VA. Induktsiya atsetilirovaniya u kryss s pomoshch'yu farmakologicheskikh sredstv [Induction of acetylation in rats with the help of pharmacological agents]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1985;31 (5):112–4. (in Russian).
11. Gregory SK. Pantothenic Acid. *Alternative Medicine Review*. 2011;16 (3):263–75.
12. Garmonov SYu, Evgen'ev MI, Zykova IE. Analiticheskie metody issledovaniya geneticheskogo polimorfizma organizma cheloveka [Analytical methods of studying genetic polymorphism of the human body]. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2004;1:3–20. (in Russian).
13. Zhuravskiy SG, Setkhiyaasilan TA, Degtyareva YuA, Lopotko AI, Zaborov AM. Rol' fenotipa medlennogo atsetilirovaniya v individual'noy chuvstvitel'nosti k ototoksicheskomu deystviyu aminoglikozidov [The role of the phenotype of slow acetylation in individual sensitivity to the ototoxic action of aminoglycosides]. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2004;3:42–5. (in Russian).
14. Evgen'ev MI, Garmonov SYu, Bagnyuk VP, Maksudova SE, Kochergin AV. Diagnostika fenotipa atsetilirovaniya pri obespechenii bezopasnosti proizvodstvennogo personala. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002;11:35–8. (in Russian).
15. Hein DW, Fretland AJ, Doll MA. Effects of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2 on metabolic activation (O-acetylation) of heterocyclic amine carcinogens. *Int J Cancer*. 2006;119 (5):1208–11.
16. Metry KJ, Neale JR, Bendaly J, Smith NB, Pierce WM Jr, Hein DW. Effect of N-acetyltransferase 2 polymorphism on tumor target tissue DNA adduct levels in rapid and slow acetylators congenic rats administered 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine or 2-amino-3,8-dimethylimidazo- [4,5-f]quinoxaline. *Drug Metab Dispos*. 2009;37 (11):2123–6. doi: 10.1124/dmd.109.029512.
17. Evgen'ev MI, Degterev EV. Khimicheskaya chuvstvitel'nost'. Polimorfizm genov, geneticheskie osnovy riska kantserogeneza i intoksikatsii [Chemical sensitivity. Polymorphism of genes, genetic bases of the risk of carcinogenesis and intoxication]. *Khimiko — farmatsevticheskij zhurnal*. 2003;37 (4):3–7. (in Russian).
18. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt H. The enhanced bladder cancer susceptibility of N-acetyltransferase slow acetylators towards aromatic amines — a review considering ethnic differences. *Toxicol. Lett*. 2002;128 (1–3):229–41.
19. Hein DW, Zhang X, Doll MA. Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4, 4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation. *Toxicol Lett*. 2018;283:100–105. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.028.
20. Zholdakova ZI, Kharchevnikova NV. Mekhanizmy protsessov bioaktivatsii chuzherodnykh khimicheskikh veshchestv pod vozdeystviem fermentnykh sistem organizma [Mechanisms of the processes of bioactivation of foreign chemicals under the influence of enzyme systems of the body]. *Vestnik Rossiyskoj akademii meditsinskikh nauk*. 2002;8:44–50. (in Russian).
21. Nasr R, Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A, Akika R, Abbasi S, et al. Distribution and Role of N-acetyltransferase 2 Genetic Polymorphisms in Bladder Cancer Risk in a Lebanese Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18 (9):2561–68.
22. Spitsin VA, Makarov SV, Pay GV, Bychkovskaya LS. Polimorfizm v genakh cheloveka, assotsiirovannykh s biotransformatsiey ksenobiotikov [Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics]. *Vestnik VOGiS*. 2006;10 (1):97–105. (in Russian).
23. G. Douglas Hanley. *Toxicological Profile for Asbestos* (Update). Atlanta: DIANE Publishing; 2011. 420 p.
24. Yakovleva OA, Kosovan AI, Tsaruk VV, Dyakova OV. Prognosticheskie farmakogeneticheskie aspekty individual'noy lekarstvennoy perenosimosti — nereshennyye problemy i perspektivy [Prognostic pharmacogenetic aspects of individual drug tolerance — unsolved problems and perspectives]. *Ukrains'kyi khimioterapevtichnyi zhurnal*. 2000;1:63–70. (in Russian).
25. Napolitano A, Pellegrini D, Baumann F, Pagano I, Pastorino S, Goparaju C, et al. HMGB1 and its hyper-acetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect asbestos exposure and to identify mesothelioma patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22 (12):3087–96.
26. Soblirova ZhKh, Kharina EA. Bystryy tip atsetilirovaniya — vozmozhnyy marker predraspolozhennosti k zabolevaniyam organov mochevoy sistemy [The rapid type of acetylation is a possible marker of predisposition to diseases of the urinary system]. *Nefrologiya i dializ*. 1999;1 (1):20–3. (in Russian).
27. Chemical and Physical Properties of Hydrazine [Internet] [Cited 2014 Jun 09]. Available from: <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Hydrazine>.
28. Lubyanova IP. Rol' nasledstvennykh faktorov v formirovanii patologii pri vozdeystvii zhelezosoderzhashchikh aerezolej [The role of hereditary factors in the formation of pathology when exposed to iron-containing aerosols]. *Gigiena truda*. 2004;35:431–48. (in Russian).
29. Korotun OP. Hihienichna otsinka indyvidual'noi skhyl'nosti do shkidlyvoi dii insektytsydiv imidakloprydu ta dymetoatu [Hygienic assessment of individual inclination to harmful effects of insecticides imidacloprid and dimethoate [dissertation abstract]. Kiev; 2013. 20 p. (in Ukrainian).
30. Petrynych VV, Vlasyk LI, Petrynych OA. Vplyv shvydkosti atsetylivannia na kharakter toksychnykh efektyv marhantsiu khlorydu v schuriv [Effect of acetylation rate on the nature of toxic effects of manganese chloride in rats]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia*. 2015;14 (2):144–8. (in Ukrainian).
31. Petrynych VV, Vlasyk LI. Vplyv shvydkosti atsetylivannia na stan povedinkovykh reaktsii u schuriv za umov svyntsevoi intoksykatsii [Effect of acetylation rate on the state of behavioral reactions in rats under conditions of lead intoxication]. *Dovkillia ta zdorov'ia*. 2014;4:10–3. (in Ukrainian).

#### Відомості про автора:

Кметь Т.І. — доктор медичних наук, доцент кафедри гігієни та екології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

#### Сведения об авторе:

Кметь Т.И. — доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены и экологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

## Наукові огляди

---

### **Information about the author:**

Кмет Т.І. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hygiene and Ecology at the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 16.04.2018*

*Рецензент — проф. Дейнека С.Є.*

*© Т.І. Кметь, 2018*

---