

системной гипоплазией эмали (СГЭ), живущих в разных по характеру загрязнения районах Ивано-Франковской области. В качестве контрольных использовались данные 63 детей без СГЭ, проживающих в условно чистом районе области. Установлено, что у беременных с экологически загрязненных районов достоверно чаще возникали гестозы беременности, чем у женщин с условно чистого района, особенно под действием органических высокомолекулярных соединений, содержащихся в выбросах завода-гиганта "Карпатнефтехим-Лукор". Не выявлено достоверного влияния на формирование СГЭ угрозы выкидыша и массы тела при рождении, а также особенностей вскармливания новорожденных. Частота симптомов общей интоксикации организма была достоверно большей у детей, больных СГЭ, проживающих в экологически загрязненных районах (особенно под воздействием сочетанных радиационно-химических экотопогенов Снятинского района), чем у детей без СГЭ с условно чистого района. Вариабельность жалоб, указывающих на общую интоксикацию, зависит от путей поступления ксенобиотиков в организм ребенка.

Ключевые слова: системная гипоплазия эмали, дети, симптомы общей интоксикации, антропогенное загрязнение.

Стаття надійшла 10.12.2014 р.

peculiarities of the ante- and postnatal periods and the incidence of symptoms of intoxication. As a control we have used data of 63 children without SHE living in relatively clean regions. It has been established that pregnant women from polluted areas were significantly more likely to develop gestosis than women from relatively clean areas, especially under the influence of organic macromolecular compounds found in plant emissions giant "Karpatnaftokhim-Lukor." There was no impact on the formation of SHE, threatened miscarriage and low-birth weight and feeding method. The frequency of the symptoms of general intoxication was significantly higher in children with SHE from the polluted areas (especially under the influence of combined radiation and chemical ekopatohenes of Snyatynsky region) than children without SHE from relatively clean area. Variability of complaints that indicate overall toxicity depends on the ways of admission of xenobiotics to the child.

Key words: system enamel hypoplasia, children, symptoms of intoxication, anthropogenic pollution.

Рецензент Похилько В.І.

УДК 616.24-002.5:615.28

Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, А. А. Лыщенко
Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА АРИЛАМИН N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ

Для изучения особенностей генетического полиморфизма ариламин N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) у больных туберкулёзом лёгких в Харьковском регионе исследованы 5 полиморфизмов - C282T, C481T, G590A, A803G и G857A. В группу из 27 больных-европеоидов вошли пациенты с различным по типу и распространенности туберкулезным процессом, с различной чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и различной эффективностью лечения. Установлено, что в исследуемой выборке полиморфизмы C282T, C481T, G590A были представлены только гетерозиготами и не имели взаимосвязи с клиническими проявлениями туберкулеза. У всех пациентов с «диким» типом 803AA туберкулез был распространенным с поражением обоих легких и наличием бактериовыделения.

Ключевые слова: туберкулез, NAT2, генетический полиморфизм.

Использование современных методов исследования позволяет расширить возможности прогнозирования течения тяжелых заболеваний. Туберкулез легких в настоящее время остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Изучение генетических основ подверженности туберкулезу среди различных популяций представляет большой интерес [8, 10, 11]. В настоящее время установлена ассоциация полиморфизма ариламин N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) с различными заболеваниями и различной чувствительностью к лекарственным препаратам [15]. Исследование генетического полиморфизма NAT2 у больных туберкулезом рассматривается, в основном, с целью выявления вероятности развития заболевания и особенностей метаболизма противотуберкулезных препаратов [12, 14, 18]. Представляется актуальным получение данных, позволяющих своевременно прогнозировать не только возможность развития заболевания, но и степень тяжести и особенности его течения, что необходимо для проведения эффективного лечения.

Целью работы было изучение особенностей генетического полиморфизма NAT2у больных туберкулёзом лёгких в Харьковском регионе.

Материал и методы исследования. Группа исследования была образована из 27 больных туберкулезом, проходивших лечение в 2013-2014 г.г. в Харьковской областной туберкулезной больнице № 3. Всем больным было проведено комплексное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. После получения письменного согласия больных на участие в клиническом исследовании им было предложено сдать 2 мл венозной крови. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в три этапа: экстракция ДНК; полимеразная цепная реакция; детекция результатов. Экстракцию проводили с помощью набора реагентов для выделения ДНК Diatom™ DNA Prep 200 согласно инструкции производителя. Реакцию амплификации проводили с помощью набора реагентов GenPak NAT2-SNP PCR test для идентификации аллелей гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции, согласно инструкции производителя.

Детекция продукта ПЦР: электрофорез в 3% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Длина волны УФ-света - 312 нм. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи SPSS 22. Описательная статистика представлена в виде среднего (М) и стандартного отклонения (σ). Количественные данные в группах согласно тесту Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллефорса имели нормальное распределение, поэтому использовались методы параметрической статистики. Для двух независимых групп применяли тест Стьюдента, для трех и более групп использовали многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим применением апостериорного теста Тьюки. Нулевая гипотеза (H0) отклонялась при уровне статистической значимости (p) = 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. В группу обследованных вошли 27 больных, неродственных индивидов, европеоидной расы: 22 мужчины и 5 женщин. Основную часть больных составили пациенты трудоспособного возраста: 8 человек – до 40 лет, 15 – от 40 до 60 лет, 4 – старше 60 лет. У 19 больных был установлен впервые диагностированный туберкулез (ВДТБ) легких, при этом, у одного из них была установлена неудача лечения туберкулеза (НЛТБ) и у одного – лечение после перерыва (ЛПП). У одного больного был рецидивный туберкулез (РТБ) легких. У 7 больных – химиорезистентный туберкулез (ХРТБ): у 5 – мультирезистентный туберкулез (МРТБ) и у 2 – туберкулез с расширенной резистентностью (РРТБ). Из 7 больных ХРТБ у 2 туберкулез был впервые выявленным, у 5 – рецидив туберкулеза.

Туберкулез легких относится к мультифакториальным заболеваниям и различается не только по клинической картине, но и по эпидемиологической значимости, а развитие заболевания связано как с биологическими свойствами микроорганизма, так и зависит от степени напряженности клеточного иммунитета больного и во многом определяется генетическими факторами [1, 3, 4, 5].

Таблица 1

Характеристика туберкулезного процесса

Тип туберкулезного процесса, (n)	Клиническая форма, (n)	Локализация, (n)
ВДТБ (19)	инфильтративный (15)	легких (6)
		верхних долей легких (3)
		правого легкого (4)
		левого легкого (1)
	верхней доли правого легкого (1)	
	диссеминированный (4)	легких (4)
МРТБ (5)	инфильтративный (5)	легких (5)
РРТБ (2)	инфильтративный (2)	легких (2)
РТБ (1)	инфильтративный (1)	легких (1)

Неодинаковая чувствительность к возникновению различного рода заболеваний носителей разных генотипов NAT2 наблюдается с самого начала истории изучения этого гена. В настоящее время известны 36 аллелей гена NAT2, которые различаются сочетанием 12 миссенс-мутаций, 4 молчащих мутаций и делеции одного нуклеотида, приводящей к сдвигу рамки считывания. Частоты встречаемости аллелей NAT2 значительно варьируют в разных популяциях [9, 16].

Таблица 2

Распределение генотипов вариантов гена NAT2 у больных туберкулезом легких

Генотипы	Больные туберкулезом легких	
	Абсолютное количество	Частота %
	C282T	
CT	27	100%
	C481T	
CT	27	100%
	G590A	
GA	27	100%
	A803G	
AA	8	29,6%
AG	11	40,8%
GG	8	29,6%
	G857A	
GG	24	88,9%
GA	3	11,1%

Самые распространённые мутации гена NAT2: в 481 позиции цитозин заменяется тиминном (встречается в кластере аллелей NAT2*5 - NAT2*5A, NAT2*5B), в 590 позиции гуанин заменяется аденином (встречается в кластере аллелей NAT2*6 - NAT2*6A и NAT2*6B) [11].

Для европейской популяции наиболее распространёнными мутантными аллелями являются NAT2*5B и NAT2*6A. Аллель NAT2*5B образуется сочетанием трех точечных мутаций: 341T → C, 481C → T, 803A → G; аллель NAT2*6A - сочетанием двух: 282C → T, 590G → A. Оба варианта составляют до 70-75% всех аллелей NAT2 и около 95% всех мутантных аллелей у европейцев, японцев и испанцев [6, 7].

Для изучения особенностей генетического полиморфизма NAT2 у больных туберкулезом лёгких в Харьковском регионе использовались 5 полиморфизмов - C282T, C481T, G590A, A803G и G857A.

Полученное распределение частот встречаемости исследованных пяти полиморфизмов гена NAT2 у европеоидов Харьковского региона оказалось близко таковому в других популяциях европеоидов, однако, обнаружались и некоторые отличия, в том числе с больными туберкулезом других регионов Украины [2]. Так, у всех 27 больных было обнаружено одинаковое сочетание мутаций 282С/Т, 481С/Т, 590G/A, при которых были обнаружены только гетерозиготы, тогда как среди генотипов А803G, G857А встречались как гетерозиготы, так и гомозиготы. Для изучения зависимости клинических особенностей туберкулеза у больных с разными генотипами NAT2 проведен сравнительный анализ по возрасту больных, распространенности туберкулезного процесса, наличию деструкции легочной ткани и микобактериовыделения, установленного методом микроскопии мазка и бактериологическим методом, наличию устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, а также по эффективности стационарного этапа лечения. При статистической обработке достоверно значимые различия получены только для генотипа А803G. Выявлено, что у всех пациентов с «диким» типом 803AA туберкулез был распространенным с поражением обоих легких, тогда как у гетерозигот А803G в 54,5% случаев процесс ограничивался одним легким, у мутантных гомозигот 803GG – в 50 % случаев ($p < 0,05$).

Наличие бактериовыделения установлено у всех пациентов-гомозигот, как с «диким» типом 803AA, так и с мутантным 803 GG. У 36,4% пациентов-гетерозигот А803G бактериовыделение не выявлено ($p < 0,05$). Сравнительный анализ по наличию среди данных пациентов чувствительных, мультирезистентных МБТ и МБТ с расширенной резистентностью статистически достоверных различий не выявил. Полученные данные дают нам определенное основание полагать, что «дикий» тип 803AA ассоциирован с предрасположенностью к тяжелым распространенным формам туберкулеза с наличием бактериовыделения.

Установленный прогностический характер генетического полиморфизма NAT2 имеет важное значение для выбора лечебной тактики. В соответствии с современными рекомендациями ВОЗ лечение больных ВДТБ проводится в течение шести месяцев: 2 месяца – интенсивная фаза и 4 месяца – фаза продолжения. При нераспространенных формах без бактериовыделения лечение может проводиться в условиях дневного стационара или амбулаторно. При тяжелых распространенных формах туберкулеза с наличием бактериовыделения высока вероятность развития химиорезистентного туберкулеза, лечение которого длится до 24 месяцев и более, и становится тяжелым экономическим бременем для стран с большой долей мультирезистентного туберкулеза, к которым относится и Украина.

Одна из основных целей генетических исследований состоит в том, чтобы идентифицировать цели для лечебного вмешательства или предотвращения болезни. До настоящего времени было проведено множество генетических исследований у больных туберкулезом, но ни одна из выявленных генетических ассоциаций в туберкулезе пока не привела к получению действенных инструментов для предотвращения или лечения заболевания. Одна из основных причин этого – малые размеры исследуемых групп. Кроме того, частоты встречаемости аллелей NAT2 значительно варьируют в разных популяциях. Однако, исследования, проведенные на немногочисленных группах, но позволяющие получить статистически достоверно значимые отличия, вносят свой вклад в изучение взаимосвязи генетических факторов с клиническими проявлениями туберкулеза и возможностью оптимизации его лечения.

Выводы

1. В европеоидной популяции Харьковского региона отсутствует ассоциация полиморфных вариантов С282Т, С481Т, G590А и G857А гена NAT2 с клиническими проявлениями туберкулеза легких.
2. «Дикий» тип 803AA ассоциирован с предрасположенностью к тяжелым распространенным формам туберкулеза с наличием бактериовыделения.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Представляется перспективным изучение особенностей распространения различных вариантов гена NAT2 с одновременным изучением фармакокинетики противотуберкулезных препаратов для определения ассоциаций генотипов и фенотипов быстрых, промежуточных и медленных ацетиляторов среди больных туберкулезом для индивидуализации их лечения.

Список литературы

1. Apt A. S. Geneticheskie aspekty vyjavlenija grupp riska po tuberkulezu / A. S. Apt // Problemy tuberkuleza. – 2001. – N 7. – S. 65–68.
2. Antonenko P. B. Polimorfizm genotipu N-acetiltransferazi 2 sered hvorih na tuberkul'oz / P.B. Antonenko, V.J. Kresjun // Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medicnogo universitetu. – 2013.- № 1(T.17).- S. 51-55.
3. Kondakova M. N. Kliniko-geneticheskie osobennosti patogeneza tuberkuleza organov dyhanija u podrostkov: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – SPb. – 2006. – 37 s.
4. Kondakova M. N. Allel'nyj polimorfizm gena HLA-DRB1* u podrostkov i ego rol' v vybore rezhima himioterapii tuberkuleza organov dyhanija / M. N. Kondakova, M. V. Pavlova, L. A. Skvorcova // Nauchn. trudy Vseros. nauchno-prakt. konf. –SPb. – 2006. – S. 274–277.
5. Novickij V. V., Osobennosti funkcional'noj aktivnosti limfocitov krovi u bol'nyh tuberkulezom legkih / V.V. Novickij, A.K. Strelis, O.I. Urazov i dr. // Immunologija. – 2006. No 2. – S. 76–79.
6. Sulejmanov S.Sh. Osobennosti funkcionirovanija sistemy biotransformacii ksenobiotikov v adaptivnyh reakcijah i patologii malochislennyh narodov Krajnego Severa: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Volgograd. – 1997. – 47 s.
7. Shevchenko O.V. Vlijanie polimorfizmov gena NAT2 na metabolizm holesterola u bol'nyh arterial'noj gipertenziej / O.V. Shevchenko, E.N. Bychkov, A.A. Svistunov [i dr.] // Fundamental'nye issledovanija. – 2012. – № 7–1. – S. 219-223.

8. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan / R. Bellamy, N. Beyers, KPWJ. McAdam [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2000, Vol. 97, P. 8005–8009.
9. Borlak J. M. N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms in colon and lung cancer patients / J. Borlak, S. M. Reamon-Buettner // BMC Medical Genetics. - 2006, Vol.7, 58 p.
10. Cooke G. S. Mapping of a Novel Susceptibility Locus Suggests a Role for MC3R and CTSZ in Human Tuberculosis / G.S. Cooke, S. J. Campbell, S. Bennett [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2008, Vol.178, P. 203–207.
11. Evans D.A.P. N-acetyltransferase / D.A.P. Evans // Pharm. Therap. – 1989. – № 42. – P. 157–234.
12. Huang Y.S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury / Y.S. Huang // - Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., Vol.3 - 2007, P. 1–8.
13. Jamieson S. E. Evidence for a cluster of genes on chromosome 17q11–q21 controlling susceptibility to tuberculosis and leprosy in Brazilians / S.E. Jamieson, E. N. Miller, G.F. Black [et al.] // Genes Immun. - 2004, Vol.5, P.46–57.
14. Leiro-Fernandez V. N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians / V. Leiro-Fernandez, D. Valverde, R. Vázquez-Gallardo [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis., 15, -2011, R. 1403–1408.
15. Nebert D.W. Polymorphisms in drug metabolising enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? / D.W. Nebert // A.J.Hum.Genet. - 1997, Vol.60.- P.265-271.
16. NAT2 Nomenclature [http://louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT.html] website
17. Tuberculosis. Edited by: Christoph Lange and Giovanni Battista Migliori. European Respiratory Society Monograph, - 2012. - Vol. 58. - P.38-58.
18. Yamada S. Genetic variations of NAT2 and CYP2E1 and isoniazid hepatotoxicity in a diverse population / S. Yamada, M. Tang, K. Richardson, [et al.] // Pharmacogenomics, Vol. 10 - 2009, P. 1433–1445.

Реферати

ОСОБЛИВОСТІ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ АРІЛАМІН N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ 2 У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ

Лебідь Л. В., Кіреєв І. В., Ляшенко О. О.

Для вивчення особливостей генетичного поліморфізму NAT2 у хворих на легеневий туберкульоз у Харківському регіоні досліджено 5 поліморфізмів - C282T, C481T, G590A, A803G і G857A. До групи з 27 хворих-європеїдів увійшли пацієнти з різним за типом та поширеністю туберкульозним процесом, з різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів та різною ефективністю лікування. Встановлено, що у досліджуваній групі поліморфізми C282T, C481T, G590A було представлено тільки гетерозиготами, які не мали взаємозв'язку з клінічними проявами туберкульозу. У всіх пацієнтів з «диким» типом 803AA туберкульоз був поширеним з наявністю бактеріовиділення.

Ключові слова: туберкульоз, NAT2, генетичний поліморфізм.

Стаття надійшла 10.11.1014 р.

FEATURES OF THE GENETIC POLYMORPHISM OF ARYLAMINE N-ACETYLTRANSFERASE 2 IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN KHARKIV REGION

Lebid L. V., Kireev I. V., Ljashenko A. A.

To study the genetic polymorphism of NAT2 in patients with pulmonary tuberculosis in the Kharkov region, Ukraine 5 SNPs of NAT2 were determined including C282T, C481T, G590A, A803G and G857A. Materials and methods. The research group consisted of 27 Caucasians with different types and prevalence of tuberculosis process, with different sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs and different treatment efficacy. In the Caucasian population of Kharkiv region, Ukraine there is no association of polymorphic variants C282T, S481T, G590A and G857A gene NAT2 with clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. "Wild" type 803A is associated with a predisposition to severe extensive forms of the smear positive tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, NAT2, gene polymorphism.

Рецензент Старченко І.І.

УДК 612.143:616-07

Д. І. Маракушин, І. М. Ісаєва

Харківський національний медичний університет, м. Харків

ОЦІНКА СТАНУ СЕРОТОНІНОВОГО ТА КІНУРЕНІНОВОГО ШЛЯХІВ ОБМІНУ ТРИПТОФАНУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТОНІЄЮ

Обстежено 128 осіб молодого віку, серед яких 78 осіб з первинною артеріальною гіпотонією. Визначали можливі особливості активності серотонінового та кінуренінового шляхів обміну триптофану. Оцінку активності обміну триптофану в осіб з первинною артеріальною гіпотонією проводили за вмістом у сечі метаболіту серотонінового шляху – 5-оксіндолоцтової кислоти (5-ОІОК) та кінцевого продукту кінуренінового шляху – N-метилнікотинаміду (N-МНА). Встановлено, що в обстежених осіб спостерігається підвищення екскреції із сечею метаболіту серотонінового шляху обміну триптофану – 5-оксіндолоцтової кислоти та кінцевого продукту кінуренінового шляху – N-метилнікотинаміду при збільшенні співвідношення N-МНА/5-ОІОК, що опосередковано свідчить про деяке превалювання кінуренінового шляху обміну триптофану над серотоніновим та можливим внаслідок цього зниженням серотонінергічної активності.

Ключові слова: артеріальна гіпотонія, гуморальна регуляція, серотонін, кінуренін, триптофан.

Робота є фрагментом НДР «Вивчення індивідуально-типологічних особливостей адаптації людини до інтелектуальних та фізичних навантажень», № держреєстрації 0112U001821.

Механізми розвитку первинної артеріальної гіпотонії, ймовірно, не можуть бути з'ясованими порушенням лише однієї нейромедіаторної системи, як це було доведено у наших попередніх