

© Антоненко П.Б., Кресюн В.Й.,

УДК: [615+577.21]:616-002.5:615.28

Антоненко П.Б., Кресюн В.Й.

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної фармакології (Валіховський пров. 2, м. Одеса, Україна, 65082)

## ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНОТИПУ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ 2 СЕРЕД ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

**Резюме.** Важливі відмінності щодо поліморфізму N-ацетилтрансферази 2 (NAT2) спостерігаються серед різних етнічних груп, що обумовлює значні варіації ацетилювання лікарських засобів, зокрема протитуберкульозного препарату ізоніазиду. Метою даної роботи було дослідження поліморфізму NAT2 серед хворих на туберкульоз легень на прикладі Одеського регіону. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції було досліджено NAT2 поліморфізм C>T 481 NAT2\*5A, G>A 590 NAT2\*6A, G>A 857 NAT2\*7A/B. Зразки крові були отримані у хворих на легеневий туберкульоз, що вперше діагностовано, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері і здорових донорів в Одеській обласній станції переливання крові в 2010-12 рр. Серед хворих на туберкульоз легень згідно NAT2 генотипу 3,6% індивідів були швидкими ацетиляторами, 34,6% становили помірні ацетилятори і 61,8% індивідів були повільними ацетиляторами. Серед здорових донорів вказані категорії склали 8,4; 38,7 і 52,9% відповідно. Кількість жінок, які хворіли на туберкульоз легень і мали генотип повільного ацетилювання, складала 66,7%, що було в 2,3 рази вище, ніж серед здорових донорів тієї ж статі. Серед чоловіків, хворих на туберкульоз легень, 57,1% індивідів мали генотип повільного ацетилювання. Зі збільшенням віку спостерігалась певна тенденція до зменшення частки повільних ацетиляторів серед хворих на туберкульоз.

**Ключові слова:** N-ацетилтрансфераза 2, поліморфізм, ацетилювання, туберкульоз.

### Вступ

Ариламін N-ацетилтрансферази (NATs) є унікальною групою ферментів, відіграють важливу роль у детоксикації лікарських засобів і активації канцерогенів [Gumbo et al., 2007]. У людини присутні два ізоферменти (NAT1 і NAT2), що кодуються поліморфними генами. Значні варіації щодо ацетилювання ліків пов'язані з поліморфізмом гену NAT2. Фермент NAT2 синтезується, головним чином, в печінці, але визначається в незначних кількостях в інших тканинах: в шкірі, легенях, нирках [Кресюн, Бажора, 2007]. Поліморфізм гену NAT2 визначають швидкий, помірний і повільний типи ацетилювання [Кресюн, Бажора, 2007].

З одного боку, генотип повільного NAT2 ацетилятора може бути важливою детермінантою розвитку та клінічного перебігу пародонтиту, цукрового діабету, бронхіальної астми, раку сечового міхура тощо [Бойко та ін., 2010; Шнайдер, Ульянов, 2010; Яковлева, Жамба, 2007; Klimcakova et al., 2011; Yalin et al., 2007]. З іншого боку, NAT2 поліморфізм має значення для швидкості інактивації і відповідно концентрації різних лікарських препаратів, включаючи протитуберкульозний препарат ізоніазид, антиаритмічний препарат новокаїнамід тощо [Singh et al., 2009]. Також індивіди з повільним типом ацетилювання мають вищий ризик ураження печінки під час протитуберкульозної терапії [Possuelo et al., 2008]. Таким чином, визначення генотипу/фенотипу NAT2 може служити як допоміжний метод для покращення ефективності фармакотерапії і мінімізації побічних ефектів під час лікування низки захворювань, зокрема туберкульозу.

Важливі відмінності щодо NAT2 поліморфізму спостерігаються серед різних етнічних груп. Водночас, дуже мало даних відомо щодо такого поліморфізму серед мешканців України, особливо хворих на туберкульоз. Дослідження поліморфізму NAT2 в Україні проводили, головним чином, шляхом визначення фенотипу, вод-

ночас майже відсутні роботи щодо визначення генотипу NAT2 [Дорошкевич, 2007; Мажак та ін., 2008]. Тому метою даної роботи було дослідження поліморфізму NAT2 серед хворих на туберкульоз легень на прикладі Одеського регіону.

### Матеріали та методи

Зразки крові були отримані від 55 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012р., з яких 27 (49,1%) становили жінки, решта - 28 (50,9%) - склали чоловіки. Вік хворих становив від 19 до 73 років (середній вік - 37,6 років). Для контролю використовували зразки крові, що були отримані від 181 здорового донора в Одеській обласній станції переливання крові в 2010-11 рр., з яких 81 (44,8%) становили жінки, решта - 100 (55,2%) - склали чоловіки. Вік донорів становив від 17 до 62 років (середній вік - 33,8 років). ДНК матеріал був екстрагований з крові донорів з використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація). Генотип ацетилювання визначався шляхом алель-специфічної ампліфікації NAT2 алелів з використанням полімеразної ланцюгової реакції. Були використані специфічні праймери для дикого (wt) і мутантного алелів M1, M2 і M3. Праймери "M1 wt" є комплементарним до гена NAT2 в положенні 481-494, праймер "M1 mut" розпізнає мутацію C481T в M1; праймери "M2 wt" є комплементарним до гена NAT2 в положенні 574-590 і "M2 mut" розпізнає мутацію G590A в M2; праймери "M3 wt" є комплементарним до гена NAT2 в положенні 857-870 і "M3 mut" (857-870) розпізнає мутацію G857A для M3 [Blum et al., 1991]. Таким чином, було досліджено NAT2 поліморфізм C>T 481 NAT2\*5A, G>A 590 NAT2\*6A, G>A 857 NAT2\*7A/B. Статистичний аналіз було проведено із залученням Microsoft Excel і  $\chi^2$ -критерію.

**Результати. Обговорення**

Відповідно до генотипу NAT2\*5A 23,6% хворих на туберкульоз були носіями гомозиготного дикого типу гену, 60,0% були носіями гетерозиготних генів і 16,4% були носіями гомозиготного мутантного гену (табл. 1). Дослідження генотипу NAT2\*6A виявило, що 40,0% індивідів мали гомозиготний дикий тип гену, 52,7% індивідів мали гетерозиготний ген і 7,3% мали гомозиготний мутантний ген. Всі 55 досліджених зразків мали гомозиготний дикий тип гена NAT2\*7A/B.

При порівнянні результатів генотипування хворих на туберкульоз і здорових донорів треба відзначити, що в першій групі дещо рідше спостерігались носії гомозиготного дикого типу гену, ніж в контрольній, що має асоціюватись з більш повільним процесом метаболізму лікарських препаратів ( $p > 0,05$ ).

Особини-гомозиготи з диким типом щодо всіх досліджених генів NAT2 визначались як швидкі ацетилятори (RA), особи, які були гетерозиготами хоча б за одним з генів, визначались як помірні ацетилятори (IA) і особи, які були гомозиготами хоча б за одним мутантним геном або гетерозиготами за двома генами, визначались як повільні ацетилятори (SA). Таким чином, серед 55 хворих на туберкульоз 2 (3,6%) індивідів були RA, 19 (34,6%) становили особи IA і 64 (61,8%) осіб було носіями SA генотипу (табл. 2). Серед здорових донорів до швидких ацетиляторів належало 8,4%, до помірних і повільних ацетиляторів - 38,7 і 52,9% відповідно [Антоненко, Кресюн, 2011].

Відповідно до M.Blum et al. [1991] гомозиготи і гетерозиготи з швидким ацетилюванням в печінці з генотипами NAT2\*5A (CC, CT) і NAT2\*6A (GG, GA) виявляли високу активність ферменту NAT2 на прикладі сульфаметазину, а також виявляли NAT2-специфічну білкову смужку на прикладі Western blot. За умов низької активності ацетилювання в печінці, що асоціювались з генотипами NAT2\*5A (TT), NAT2\*6A (AA) або комбінації NAT2\*5A (CT) плюс NAT2\*6A (GA), ферментна активність NAT2 значно менш активна і NAT2 білкова смужка ледве визначалась або була повністю відсутня. Опираючись на дані [Blum et al., 1991] 21 хворий або 38,1% належали до швидких ацетиляторів, водночас решта - 34 індивідів або 61,8% належали до повільних ацетиляторів (табл. 2). Водночас серед здорових донорів до швидких ацетиляторів належало 47,1%, до повільних ацетиляторів - 52,9%.

Більшість донорів жіночої статі (56,6%) мали помірний тип ацетилювання (IA), решта - 14,5% і 28,9% були швидкими (RA) і повільними ацетиляторами (SA) відповідно (рис. 1). Серед хворих на туберкульоз жіночої статі більшість або 66,7% належали до повільних ацетиляторів, решта - 3,7 і 29,6% належали до швидких і помірних ацетиляторів відповідно. Отже, серед жінок хворих на туберкульоз в 2,3 рази частіше спостерігався генотип, що відповідає за повільний тип ацетилювання і в 1,9 разів рідше спостерігався генотип

**Таблиця 1.** Генотип і частота алелів гена NAT2 серед хворих на туберкульоз і здорових донорів (кількість).

Поліморфізм	Геноти/галлотип	Хворі на туберкульоз легень, n=55 (%)	Здорові донори, n=181 (%)
NAT2*5A (C481T)	CC	13 (23,6)	67 (37,0)
	CT	33 (60,0)	82 (45,3)
	TT	9 (16,4)	32 (17,7)
NAT2*5A (C481T)	C	59 (53,6)	216 (59,7)
	T	51 (46,4)	146 (40,3)
NAT2*6A (G590A)	GG	22 (40,0)	87 (48,1)
	GA	29 (52,7)*	65 (35,9)
	AA	4 (7,3)	29 (16,0)
NAT2*6A (G590A)	G	73 (66,4)	239 (66,0)
	A	37 (33,6)	123 (34,0)
NAT2*7A/B (G857A)	GG	55 (100)	181 (100)
	GA	0	0
	AA	0	0
NAT2*7A/B (G857A)	G	110 (100)	361 (100)
	A	0	0

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  - щодо здорових донорів.

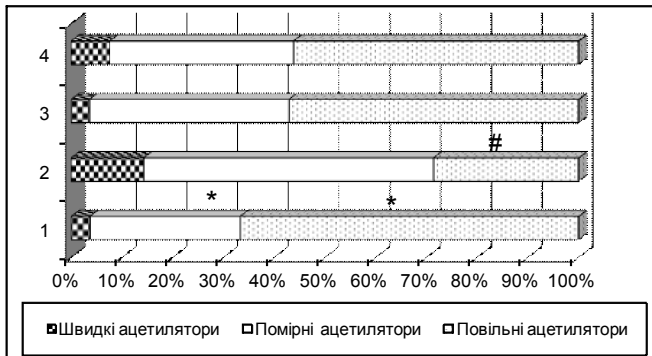
**Таблиця 2.** Генотипний розподіл згідно поєданого поліморфізму NAT2\*5A NAT2\*6A.

Генотипний поліморфізм		Кількість індивідів (%)	
NAT2*5A	NAT2*6A	Хворі на туберкульоз, n=55	Здорові донори, n=181
CC	GG	2 (3,6)	15 (8,3)
CC	GA	7 (12,7)	26 (14,4)
CC	AA	4 (7,3)	26 (14,4)
CT	GG	12 (21,8)	42 (23,2)
CT	GA	21 (38,2)*	37 (20,4)
CT	AA	0 (0)	3 (1,6)
TT	GG	8 (14,5)	29 (16,0)
TT	GA	1 (1,8)	3 (1,6)
TT	AA	0	0 (0)

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  - щодо здорових донорів.

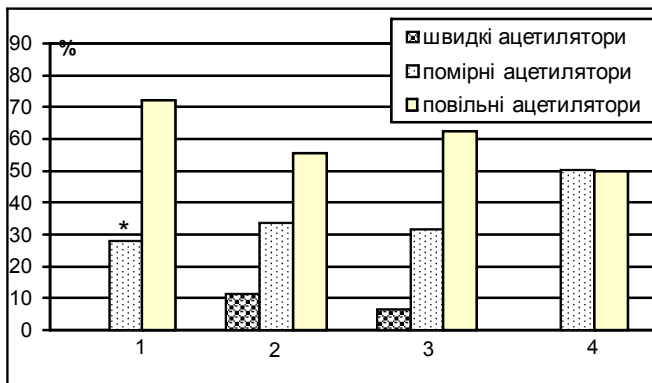
помірного типу ацетилювання, ніж серед здорових донорів тієї ж статі ( $p < 0,05$ ).

Серед хворих на туберкульоз чоловічої статі більшість або 57,1% становили повільні ацетилятори, більше третини або 39,3% складали помірні ацетилятори і решта або 3,6% - швидкі ацетилятори. Серед здорових донорів тієї ж статі повільні ацетилятори також складали більшість або 56,2%, решта - 7,6% і 36,2% були швидкі і помірні ацетилятори відповідно (рис. 2). Отже, значних відмінностей між хворими на туберкульоз і здоровими донорами чоловічої статі не було, хоча відзначалось дещо більша поширеність швидких ацетиляторів в групі здорових донорів, ніж серед хворих на туберкульоз.



**Рис. 1.** Поширення генетичного поліморфізму NAT2 серед хворих на туберкульоз жіночої (1) або чоловічої статі (3) та здорових донорів жіночої (2) або чоловічої статі (4).

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  (щодо відповідної групи здорових донорів); # -  $p < 0,05$  (щодо групи здорових донорів чоловічої статі).



**Рис. 2.** Генетичний поліморфізм NAT2 серед хворих на туберкульоз жіночої (1,2) і чоловічої статі (3,4) в різних вікових групах - до 30 років (1,3) і після 30 років (2,4).

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  (щодо відповідної групи здорових донорів).

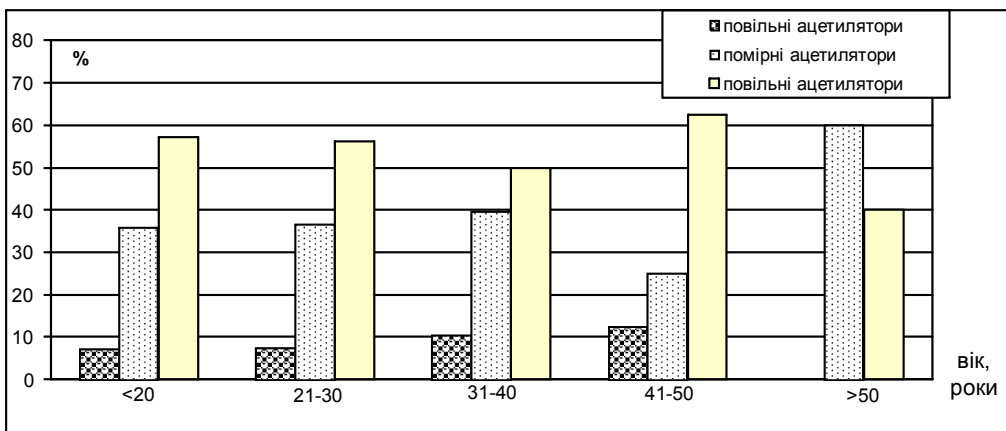
Цікаво відзначити, у хворих на туберкульоз повільні ацетилятори зустрічались дещо частіше серед жінок, ніж серед чоловіків ( $p > 0,05$ ). Водночас, серед здорових донорів жіночої статі повільні ацетилятори зустрічались майже вдвічі частіше, ніж серед індивідів чоло-

вічої статі ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні поширеності різних генотипів з урахуванням вікових відмінностей було встановлено наступне. Серед хворих на туберкульоз найбільша кількість повільних ацетиляторів - 72,7% спостерігалась у віці 31-40 років, найнижча - 50% - у віці 31-40 років. При розподілі хворих на дві групи - до 30 років і після 30 років було встановлено, в першій віковій групі повільні ацетилятори склали 67,6%, в другій - 52,4%. Причому зменшення відсотка зі збільшенням спостерігали як серед жінок - 72,2% (до 30 років) і 55,6% (після 30 років), так і серед чоловіків - 62,5% (до 30 років) і 50,0% (після 30 років) (рис. 2). Кількість повільних ацетиляторів серед жінок віком до 30 років, хворих на туберкульоз, була в 3,2 рази вищою, ніж серед відповідної категорії здорових донорів ( $p < 0,05$ ). Серед здорових донорів зі збільшенням віку також спостерігалась певна тенденція зменшення відсотка повільних ацетиляторів - від 57,1% (до 20 років) до 40,0% (понад 50 років) (рис. 3).

Згідно літературних даних від 40 до 70% білих в Європі і Північній Америці складають повільні ацетилятори. Отримані дані, щодо NAT2 поліморфізму в Одеському регіоні, де повільні ацетилятори складають 52,9%, співпадають з європейськими показниками, а також даними фенотипування у Львівській області і Вінницькій області, де відсоток носіїв фенотипу повільних ацетиляторів складав 50,5% і 56,0%, відповідно [Дорошкевич, Яковлева, 2007; Мажак та ін., 2008]. Водночас серед хворих на туберкульоз на легень відсоток повільних ацетиляторів був дещо нижчим і складав 61,8%. При цьому ця тенденція спостерігалась як серед чоловіків, так і жінок.

Згідно літературних даних, стать не впливала на активність ферменту NAT2 [Djordjevic et al., 2010]. Водночас, згідно отриманих в даній роботі результатів, серед здорових донорів жіночої статі рідше спостерігали генотипи повільних ацетиляторів, ніж серед представників чоловічої статі. В той же час, серед хворих на туберкульоз легень саме у жінок частіше зустрічали генотип повільного ацетилювання, ніж у чоловіків ( $p > 0,05$ ). Можливо це буде впливати на вміст протитуберкульозного препарату ізоніазиду в плазмі хворих і ефективність протитуберкульозних препаратів. Відсутність вірогідності можливо пов'язана з малою вибіркою хворих на тубер-



**Рис. 3.** Поширення генетичного поліморфізму NAT2 серед здорових донорів в різних вікових групах (вісь абсцис).

кульоз, у яких було проведено генотипування. Зниження відсотка повільних ацетиляторів у хворих на туберкульоз, причому як чоловіків, так і жінок зі збільшенням віку, можливо свідчить про те, що у більш літніх людей (70 років і старше) має місце подальше зниження відсотка повільних ацетиляторів, що буде відбивати певне значення поліморфізму NAT2 для ефективності протитуберкульозної терапії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед хворих на туберкульоз легень згідно NAT2 генотипу 3,6% індивідів були швидкими ацетиляторами, 34,6% становили помірні ацетилятори і 61,8% індивідів були повільними ацетиляторами. здорових

донорів. Серед здорових донорів вказані категорії склали 8,4; 38,7 і 52,9% відповідно.

2. Кількість жінок, які хворіли на туберкульоз легень і мали генотип повільного ацетилювання, складала 66,7%, що було в 2,3 рази вище, ніж серед здорових донорів тієї ж статі. Серед чоловіків, хворих на туберкульоз легень, 57,1% індивідів мали генотип повільного ацетилювання. Зі збільшенням віку спостерігалась певна тенденція до зменшення частки повільних ацетиляторів серед хворих на туберкульоз.

У подальшому планується дослідити взаємозв'язок між генотипом ацетилювання хворих на туберкульоз і фармакокінетику препарату ізоніазиду, а також змінами у медикаментозної резистентності збудника туберкульозу.

### Список літератури

- Антоненко П.Б. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 в Одеському регіоні /П.Б. Антоненко, В.І. Кресюн //Журн. НАМН України. - 2011. - Т.17, №4. - С. 398-401.
- Дорошкевич І.О. Програма прогнозування характеру ацетилювання за допомогою клініко-антропологічних показників /І.О.Дорошкевич, О.О.Яковлева //Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2007. - №9. - С. 112-115.
- Кресюн В.І. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств /В.І.Кресюн, Ю.І.Бажора. - Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2007. - 164 с.
- Особливості обмінних процесів у хворих на туберкульоз легень з різним фенотипом ацетилювання при застосуванні режимів хіміотерапії з піразинамідом /К.Д.Мажак, О.В.Павленко, О.А.Ткач [та ін.] //Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання: зб. наук. праць учасників Всеукраїнської науково-практичної конференції, (м. Київ, 2008). - К., 2008. - С. 90-95.
- Пат. 50700 Україна, МПК (2006) А61В 17/00 Спосіб вибору варіанту холецистектомії у хворих зі спайковою хворобою черевної порожнини /Бойко В.В., Кулик А.О., Грома В.Г. (Україна); заявник і патентовласник Інститут загальної та невідкладної хірургії Академії медичних наук України. - №u200912077; заявл. 24.11.2009; опубл. 25.06.2010, Бюл. №12. - 4 с.
- Пат. 54214 Україна, МПК (2006) А61В 10/00 Спосіб визначення схильності до пародонтиту в експерименті /Шнайдер С.А., Ульянов В.О. (Україна); заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - №u201007715; заявл. 21.06.2010; опубл. 25.10.2010, Бюл. №20. - 4 с.
- Яковлева О.О. Роль фенотипу N-ацетилтрансферази 2 в асоціації з ендемою інтоксикацією у хворих на бронхіальну астму /О.О.Яковлева, А.О.Жамба //Biomedical and Biosocial Anthropology - 2007. - №9. - С. 76-78.
- Association of slow N-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug-induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil /L.G.Possuelo, J.A.Castelan, T.C. de Brito [et al.] //Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2008. - Vol.64, №7. - P. 673-681.
- Effect of NAT2 gene polymorphism on bladder cancer risk in Slovak population /L.Klimcakova, V.Habalova, M.Sivolova [et al.] //Mol. Biol. Rep. - 2011. - Vol.38, №2. - P. 1287-1293.
- Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations /T.Gumbo, A.Louie, W.Liu [et al.] //Antimicrobial agents and chemotherapy. - 2007. - Vol.51, №7. - P. 2329-2336.
- Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans /M.Blum, A.Demierre, D.M.Grant [et al.] //Proc. Nati. Acad. Sci. USA - 1991. - Vol.88. - P. 5237-5241.
- N-acetyltransferase 2 polymorphism in patients with diabetes mellitus /S.Yalin, R.Hatungil, L.Tamer, N.A.Ates [et al.] //Cell. Biochem. Funct. - 2007. - Vol.25, №4. - P. 407-411.
- N-acetyltransferase-2 (NAT2) Gene Polymorphisms and Enzyme Activity in Serbs. Unprecedented High Prevalence of Rapid Acetylators in a White Population /N.Djordjevic, J.A.Carrillo, N.Ueda [et al.] //J. Clin. Pharmacol. - 2010. - Aug 27. [Epub ahead of print].
- Singh N. Study of NAT2 gene polymorphisms in an Indian population: association with plasma isoniazid concentration in a cohort of tuberculosis patients /N.Singh, S.Dubey, S.Chinnaraj [et al.] //Mol. Diagn. Ther. - 2009. - Vol.13, №1. - P. 49-58.

**Антоненко П.Б., Кресюн В.І.**

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОТИПА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Резюме.** Важные отличия относительно полиморфизма N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) наблюдается среди различных этнических групп, что обуславливает значительные вариации ацетилирования лекарственных средств, в частности противотуберкулезного препарата изониазида. Целью данной работы было исследование полиморфизма NAT2 среди больных туберкулезом легких на примере Одесского региона. С помощью полимеразно-цепной реакции был исследован NAT2 полиморфизм C>T 481 NAT2\*5A, G>A 590 NAT2\*6A, G>A 857 NAT2\*7A/B. Образцы крови были получены от больных с впервые диагностированным туберкулезом легких на базе Одесского областного противотуберкулезного диспансера и здоровых доноров в Одесской областной станции переливания крови в 2010-12 гг. Среди больных туберкулезом легких согласно NAT2 генотипа 3,6% индивидов были быстрыми ацетиляторами, 34,6% составляли умеренные ацетиляторы и 61,8% индивидов были медленными ацетиляторами. Среди здоровых доноров указанные категории составляли 8,4; 38,7 и 52,9% соответственно. Количество женщин, которые болели туберкулезом легких и имели генотип медленного ацетилирования, составляло 66,7%, что было в 2,3 раза больше, чем среди здоровых доноров того же пола. Среди мужчин, больных туберкулезом легких,

генотип медленного ацетилювання мали 57,1% індивидів. С увеличением возраста наблюдалась определенная тенденция к уменьшению доли медленных ацетиляторв как мужчин, так и женщин среди больных туберкулезом.

**Ключевые слова:** N-ацетилтрансфераза 2, полиморфизм, ацетилювання, туберкулез.

**Antonenko P.B., Kresun V.I.**

#### GENOTYPE POLYMORPHISM N-ACETYLTRANSFERASE 2 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

**Summary.** The important differences concerning N-acetyltransferase 2 (NAT2) are observed among different ethnic groups that determine a significant variation of the medical drugs acetylation, for instance of antituberculous agent isoniazid. The aim of the present work was to investigate NAT2 polymorphism in the patients with pulmonary tuberculosis (TB) on the base of Odesa region. NAT2 polymorphisms C>T 481 NAT2\*5A, G>A 590 NAT2\*6A, G>A 857 NAT2\*7A/B were analyzed with the help of polymerase chain reaction. The blood samples were obtained from patients with new cases of pulmonary TB from Odesa regional antituberculous dispensary and healthy donors in Odesa district station of blood transfusion in 2010-12 yy. Among patients with pulmonary TB according to NAT2 genotype 3,6% individuals were rapid acetylator, 34,6% were moderate acetylators and 61,8% individuals were slow acetylators. In healthy donors before mentioned categories included 8,4%; 38,7 and 52,9% correspondently. Around 66,7% of female patients with TB were slow acetylators that is in 2,3 times more than in healthy donors. Among male patients with TB around 57,1% were slow acetylators. With ageing it was observed a tendency of dropping of slow acetylators amount.

**Key words:** N-acetyltransferase 2, polymorphism, acetylation, tuberculosis.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2012р.

© Безсмертний Ю.О.

УДК: 575.224.22:612.398.192:616.71-001.59

**Безсмертний Ю.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, НДІ реабілітації інвалідів (вул. Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, Україна, 21029)

## КОМБІНУВАННЯ МУТАЦІЙ ГЕНІВ ФЕРМЕНТІВ ОБМІНУ ГОМОЦИСТЕЇНУ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ С677Т ТА СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ Т786С У ХВОРИХ З ХИБНИМИ СУГЛОБАМИ ДОВГИХ КІСТОК

**Резюме.** У статті представлені порівняльні результати поширеності мутації генів ферментів метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR С677Т та синтази оксиду азоту eNOS Т786С у 118 хворих з хибними суглобами довгих кісток та у осіб з консолидованими переломами. Встановлено, що одним з патогенетичних механізмів впливу мутації MTHFR С677Т та eNOS Т786С на структурно-функціональний стан кісткової тканини, порушення репаративного остеогенезу є акселерація несприятливого патерну у вигляді гіпергомоцистеїнемії, запального синдрому, атерогенної дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин.

**Ключові слова:** мутація, метилентетрагідрофолатредуктаза, С677Т, синтаза оксиду азоту Т786С, хибний суглоб, гіпергомоцистеїнемія.

### Вступ

З кожним роком накопичується все більше доказів, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) - один із факторів судинних уражень і тромбозів, асоціюється з високим ризиком остеопорозу та остеопоротичних переломів [Андрушко, 2012; Elshorbagy et al., 2009; Yilmaz, Eren, 2009]. Негативний вплив високих рівнів гомоцистеїну на кісткову тканину пов'язують з активацією процесів демінералізації кісток, деградації колагену, розвитком оксидативного стресу, гіпометилуванням та хімічною модифікацією білків [Herrmann et al., 2009; Xu et al., 2011]. Значною мірою цей вплив реалізується через судинні механізми, шляхом оксидативного та проатерогенного ушкодження периферичних судин, порушення судинної продукції оксиду азоту [Ocarino et al., 2008; Wang et al., 2009]. У проведених клінічних дослідженнях з'ясовано [Безсмертний, 2012; Shiraki et al., 2008], що розлади репаративного остеогенезу довгих кісток, що супроводжуються формуванням хибних суглобів, пов'язано з порушенням обміну гомоцистеїну та дисбалансом в системі оксиду азоту. Значимість вказаних метаболічних порушень

підтверджується і тим, що їх поширеність як і мутацій генів ферментів обміну гомоцистеїну метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR С677Т) та промотору гена синтази оксиду азоту (eNOS Т786С) серед хворих з хибними суглобами значно вище, ніж серед осіб з консолидованими переломами [Shiraki et al., 2008; Zhu et al., 2009]. Цілоком очевидно, що поліморфізми вказаних генів можуть поєднуватись, особливо з урахуванням зростання поширеності патологічних алелей серед хворих з хибними суглобами, але така інформація відсутня.

**Мета роботи** - дослідити частоту комбінування мутацій генів ферментів обміну гомоцистеїну метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR С677Т) та синтази оксиду азоту (eNOS Т786С) у осіб з консолидованими переломами та хибними суглобами довгих кісток, оцінити їх зв'язок з рівнем гомоцистеїну, ліпідів та станом судин.

### Матеріали та методи

До групи спостереження увійшло 118 (20,13%) з 586 обстежених хворих з хибними суглобами довгих кісток