

Ю.І. Бажора, М.М. Чеснокова

Про можливість зв'язку між поліморфізмом генів *GSTT1* та *GSTM1* і патогенезом тяжкості перебігу туберкульозу

Одеський державний медичний університет, кафедра клінічної імунології, генетики та медичної біології

Ключевые слова: гени глутатіонтрансфераз Т та М • патогенез туберкульозу

Сучасний рівень знань про патофізіологічні основи багатьох захворювань показує, що розвиток патологічного процесу є наслідком складної взаємодії між організмом, з його спадково обумовленими індивідуальними фізіологічними, патофізіологічними особливостями, та факторами зовнішнього середовища. Такий погляд є справедливим і для туберкульозного процесу. Відомо, що *M.tuberculosis* інфіковано біля однієї третини людської популяції, однак тільки один з десяти інфікованих хворіє на активний туберкульоз. Близнюкові та популяційні дослідження показують, що розвиток активного туберкульозу, ефективність лікування та його результат залежить не тільки від генетичних та імунологічних властивостей збудника, але й від генетичних особливостей хазяїна та факторів зовнішнього середовища.

Генами-кандидатами, поліморфізм яких пов'язаний з розвитком туберкульозу, вважають гени неспецифічної імунної відповіді: *NRAMP1* (2q35) – білковий продукт гена пов'язаний з мембраною фагосоми, активує макрофаг; *MBL* (10q11.2-q21) – білок бере участь в опсонізації бактерій, ініціює фагоцитоз, може активувати комплемент; *VDR* (12q12-q14) – рецептор вітаміну D, активний метаболіт якого стимулює клітинно-опосередкований імунітет, та інші. Разом з головними генами повинні існувати і гени-модифікатори. Одними з таких модифікаторів, що впливають на особливості туберкульозного процесу з боку хазяїна, можуть бути гени ферментів другої фази детоксикації – глутатіонтрансфераз Т1 (*GSTT1*) та М1 (*GSTM1*). Популяційний поліморфізм за цими генами включає наявність нормальних активних копій гену; генів, що внаслідок точкових мутацій кодує ферменти зі зниженою активністю та повну відсутність генів, і, відповідно, ферментів, внаслідок делеції (null-генотип). *GSTT*-null генотип та *GSTM*-null генотип асоціюються з підвищенням ризику пухлин, професійних захворювань, рядом мультифакторіальних захворювань, у тому числі бронхіальною астмою та хронічним обструктивним бронхітом. Оскільки збудник туберкульозу є строгим аеробом, генетично обумовлені фактори, що впливають на ступінь процесів деструкції в легенях, можуть бути асоційованими з певними особливостями перебігу туберкульозного процесу.

Мета дослідження – вивчення поліморфізму за генами глутатіонтрансфераз у хворих на легеневий туберкульоз.

Матеріали та методи. Обстежено 150 хворих (чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років) з вперше діагностованим

туберкульозом легень, які звернулись у Одеський обласний протитуберкульозний диспансер і були госпіталізовані для стаціонарного лікування. Матеріалом для дослідження стала ДНК лімфоцитів венозної периферичної крові. Популяційний поліморфізм за генами глутатіонтрансфераз досліджено методом мультиплексної ланцюгової реакції з двома парами праймерів (до *GSTT1* та *GSTM1* одночасно). Як позитивний контроль була використана ампліфікація гена альбуміну. Продукт ампліфікації аналізувався шляхом електрофорезу в 1% агарозному гелі з наступним фарбуванням бромідом етідію та візуалізацією в минаючому УФ-світлі. Розмір ампліфікованого фрагмента – 480 пар нуклеотидів (п.н) для глутатіонтрансферази Т, 215 п.н. для глутатіонтрансферази М і 350 п.н. для гена альбуміну. Делеції гена відповідає відсутність відповідної смужки на електрофореграмі. Контрольну групу склали 70 здорових мешканців Одеської області. Математична обробка результатів проведена за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати дослідження. При обстеженні хворих на вперше діагностований легеневий туберкульоз, *GSTM*-null-генотип був знайдений в 61 з 127 зразків (48%), *GSTT*-null-генотип – в 22 з 127 зразків (17,3%). В контрольній групі *GSTM*-null-генотип був знайдений в 37 з 70 зразків (52,8%), *GSTT*-null-генотип – в 13 з 70 зразків (18,5%). Таким чином, пошук асоціації між делецією генів глутатіонтрансфераз та підвищенням ризику захворювання на туберкульоз не дав результатів. Деструктивні процеси в легенях спостерігались в 66,7% хворих (n = 105) з наявністю гена *GSTT1*. В цій групі загоєння деструкцій на момент завершення або припинення основного курсу хіміотерапії спостерігалось в 31,4% (n=22). В групі хворих з *GSTT1*-null-генотипом деструктивні процеси спостерігались з такою ж частотою (68%, n=15), але в відповідний період часу загоєння деструкцій відбулося лише у 1 хворого (6,7%). В групі хворих з *GSTM1*-null-генотипом деструктивні процеси в легенях спостерігались достовірно частіше (77%) (p < 0,05) в порівнянні із хворими з наявністю гена.

Висновки. У хворих на вперше діагностований легеневий туберкульоз відсутня різниця в розподілі алелей генів *GSTM1* та *GSTT1* у порівнянні з контрольною групою. В групі хворих з *GSTT1*-null-генотипом менша частота загоєння деструкцій на момент завершення або припинення основного курсу хіміотерапії. Наявність деструктивних процесів в легенях спостерігається частіше серед хворих з *GSTM1*-null-генотипом.