

УДК 577.151.04:[616.348002-002.44+614-056.22]

**ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2
У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ**

Сатырова Т. В.¹, Михайлова Е. И.¹, Калиновская Ж. Н.²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

²Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Несмотря на многолетнюю историю язвенного колита (ЯК) этиология и патогенез заболевания до настоящего момента большинством авторов расцениваются как малоизученные. Тем не менее, неоспоримым является многофакторный характер этиопатогенеза ЯК, который развивается при наличии определенной комбинации экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время выявлены многочисленные факторы, подтверждающие роль генетических механизмов в развитии ЯК. Продемонстрировано, что заболевание представляет собой модель менделеевского типа наследования и является генетически гетерогенным заболеванием [1, 2]. Возможно, что гетерогенность данной патологии детерминируется ассоциацией целого ряда генетических маркеров. Однако, несмотря на достигнутый прогресс в изучении наследственных факторов ЯК, поиск генов, определяющих предрасположенность к данной патологии, продолжается и в настоящее время.

В связи с этим перспективным объектом исследования представляются гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, которые ответственны за процессы токсификации и детоксификации чужеродных соединений [3]. В этом плане интерес вызывает ген N-ацетилтрансферазы 2, с участием которой в печени метаболизируются не только многие лекарственные средства (изониазид, сульфаниламиды, гидралазин, новокаинамид, амрилон, кофеин, нитразепам и др.), но и широко распространенные загрязнители окружающей среды (бензидин, аминифлюорен, 4-аминобифенил, β-нафтиламин, ароматические амины и др.), канцерогенные вещества, содержащиеся в пище и табачном дыме, а также некоторые эндогенные соединения (серотонин, гистамин, дофамин) [4, 5].

Цель

Изучить полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК и установить взаимосвязь изучаемых полиморфизмов гена NAT2 с ЯК.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК. Из них среди здоровых добровольцев было 13 (43,33 %) мужчин и 17 (56,67 %) женщин в возрасте от 22 до 55 лет (M = 40,5, 95 % ДИ: 35–46), среди больных ЯК — 22 (48 %) мужчины и 24 (52 %) женщины, возраст которых варьировал от 18 до 77 лет (M = 39, 95 % ДИ: 32,12–46). Диагноз ЯК во всех случаях имел морфологическое подтверждение. Все ЗД не имели клинических симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта, не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам и не принимали лекарственных средств в течение не менее трех месяцев до включения в исследование. Все обследованные индивиды являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Исследование полиморфных вариантов T341C, G590A, G857A, C282T, C481T гена NAT2 выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ). Выделение ДНК из образцов цельной крови проводилось с помощью коммерческого набора «Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Fermentas», Литва. Полимеразная цепная реак-

ция выполнялась при использовании смеси «DreamTaqT Green PCR Master Mix (2X)» фирмы «Fermentas», Литва. Все рестриктазы произведены фирмой «Fermentas», Литва. Обозначение однонуклеотидных замен (SNP) использовалось в соответствии с номенклатурой Генного Банка NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в операционной среде «WINDOWS-XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.0 и «POPGEN 32», США, «MEDCALC», Бельгия. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивалось с помощью тестов Шапиро — Уилка и Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). При анализе первичных данных сравнение независимых выборок по качественному (бинарному) признаку производилось с помощью двустороннего теста точного критерия Фишера, χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность вариации [5]. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении генотипирования по гену NAT2 выявлено отсутствие ассоциации полиморфных вариантов T341C, G590A, G857A, C282T, C481T с предрасположенностью к развитию ЯК (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев

Генотип	ЯК		Здоровые добровольцы		χ^2 , p
	количество	частота	количество	частота	
G857A					
GG	44	0,957	28	0,933	0,005; 0,95
GA	2	0,043	2	0,067	0,005; 0,95
C481T					
CC	20	0,435	10	0,333	0,421; 0,52
CT	18	0,391	15	0,500	0,491; 0,48
TT	8	0,174	5	0,167	0,054; 0,82
C282T					
CC	21	0,456	15	0,500	0,20; 0,89
CT	21	0,456	12	0,400	0,06; 0,81
TT	4	0,088	3	0,100	0,052; 0,82
T341C					
TT	17	0,370	10	0,333	0,007; 0,93
TC	22	0,478	15	0,500	0,002; 0,96
CC	7	0,152	5	0,167	0,021; 0,88
G590A					
GG	23	0,500	16	0,533	0,002; 0,96
GA	19	0,413	12	0,400	0,016; 0,90
AA	4	0,087	2	0,067	0,014; 0,91

Заключение

1. Полиморфные варианты T341C, G590A, G857A, C282T, C481T гена NAT2 не влияют на генетическую предрасположенность к развитию ЯК.

2. При проведении фармакогенетических исследований генотипирование по полиморфизму NAT2 надлежит использовать для выявления предикторов различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antinuclear auto-antibodies in patients with inflammatory bowel disease: High prevalence in first-degree relatives / C. Folwaczny [et al.] // Dis. And Sci. — 1997. — Vol. 42, № 8. — P. 1593–1597.
2. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis / M. Roussomoustakaki [et al.] // Gastroenterol. — 1997. — Vol. 112, № 6. — P. 1845–1853.
3. Баранов, В. Гены детоксикации, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков / В. Баранов // Молекулярная биология. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 686.
4. Marsh, S. Global pharmacogenetics: giving the genome to the masses / S. Marsh, D. J. van Booven, H. L. McLeod // Pharmacogenomics. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 625–631.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 305 с.