

О. О. Сметюк,
М. М. Чеснокова,
Ю. І. Бажора, *д-р мед. наук, проф.*

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ М1 І Т1 У МЕШКАНЦІВ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що розвитку різних патологічних станів сприяють не тільки фактори навколишнього середовища, але й індивідуальні спадкові особливості, які визначають різну чутливість і реакцію у людей популяції до впливу одних й тих самих середовищних факторів. Це, в свою чергу, запускає різні індивідуальні адаптаційні механізми, які можуть не спрацювати, що проявляється виникненням різних патологій. Індивідуальні спадкові особливості визначаються мутантними генами, які сумісні з антенатальним і постнатальним життям, але при впливі несприятливих факторів можуть призводити до розвитку того чи іншого патологічного стану [1; 2].

Однією з груп генів, що асоціюються з розвитком різних мультифакторіальних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків [2–4]. Багатофункціональне суперсімейство глутатіон-S-трансфераз (ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків) відіграє суттєву роль у забезпеченні резистентності клітин до перекисного окиснення ліпідів, вільних радикалів, алкілюванні білків; метаболізмі великої групи ксенобіотиків, у тому числі хіміотерапевтичних препаратів [5–7].

Однією з характерних особливостей ферментів цієї групи, зокрема глутатіон-S-трансферази- μ (*GSTM1*) і глутатіон-S-трансферази- θ (*GSTT1*), є міжіндивідуальна внутрішньопопуляційна варіабельність, зумовлена генетичним поліморфізмом, що визначає поділ популяції на групи, які різняться за швидкістю детоксикації ксенобіотиків та ендогенних суб-

стратів. Виявлено генний поліморфізм *GSTM1* і *GSTT1*, що характеризується протяжною делецією ділянки гена (близько 20 kb), в результаті чого порушується синтез молекули ферменту [8; 9]. За результатами багатьох досліджень поліморфізм глутатіон-S-трансфераз, зокрема гомозиготних делецій (нуль-алель) *GSTM1* і *GSTT1*, є однією з причин чутливості до згубної дії середовищних факторів і розвитку різних захворювань. Встановлена асоціація поліморфізму генів, які беруть участь у метаболізмі генотоксичних агентів, з ризиком розвитку онкологічних захворювань, ураження легеневої системи та порушень у системі «матри-плацента-плід» [10–18]. Таким чином, визначення наявності нуль-алелей *GSTM1* і *GSTT1* може стати допоміжним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм у виявленні груп ризику, оцінці індивідуального ризику та проведення цілеспрямованих профілактичних заходів, зокрема при профвідборі для професій, пов'язаних зі шкідливим хімічним виробництвом.

Метою цієї роботи було визначення популяційної частоти нуль-алелей глутатіону-S-трансферази- μ і глутатіону-S-трансферази- θ у різних вікових групах мешканців Одеської області, порівняння показників із різних груп і встановлення вертикального розподілу поліморфізму даних генів залежно від вікового показника.

Матеріали та методи дослідження

Усього обстежено 205 осіб, з них 59 (28,8 %) немовлят, 70

(34,2 %) студентів віком від 17 до 23 років і 76 (37 %) літніх людей віком більше ніж 65 років. Як контрольна група була обрана група немовлят, що зазнала найменшого впливу факторів навколишнього середовища під час внутрішньоутробного розвитку.

Дослідження, що включали виділення ДНК зі зскрібків букального епітелію дорослих і пуповинної крові новонароджених, і подальше визначення поліморфізму *GSTM1* і *GSTT1* за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проводилися на базі науково-дослідної лабораторії актуальних інфекцій клінічної біофізики ОДМУ.

Геномну ДНК виділяли зі зскрібків із слизової оболонки щоки обстежуваних за допомогою реагентів комерційного набору «ДНК-сорб-А» («Амплісенс», Москва) та з пуповинної крові новонароджених з допомогою реагентів відповідного комерційного набору «ДНК-сорб-Б» («Амплісенс», Москва). Поліморфні ділянки *GSTM1*, *GSTT1* ампліфікували за допомогою мультиплексної ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія», Москва) з використанням локусспецифічних олігонуклеотидних праймерів («Литех», Москва) згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму *GSTM1* і *GSTT1* за M. Arand et al. (1996) [19].

Аналіз продуктів реакції проводили в 1%-му агарозному гелі з подальшим забарвленням етидіумбромідом і візуалізацією в прохідному УФ-світлі. Патерн розподілення продуктів ампліфікації *GSTM1* і *GSTT1* у ново-

народжених демонструє рисунок.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Стюдента (коефіцієнт ймовірності) та критерію Пірсона (критерій відповідності).

Результати дослідження та їх обговорення

Дані щодо поліморфізму генів *GSTM1* і *GSTT1* в обстежених групах наведені у табл. 1 і 2.

Відсотковий розподіл генного поліморфізму в групах новонароджених і студентів відповідає частоті нуль-алелей, встановлений для європеїдної раси, для *GSTM1* — 40–45 % і для *GSTT1* — 15–25 % (за даними OMIM) [8].

Особливий інтерес представляє група літніх людей. Цю групу було виділено із загальних досліджень і результати генотипування проаналізовано більш детально. Завдяки цьому, були отримані дані, що є новими в даній сфері досліджень. За критеріями ВООЗ, група літніх людей була поділена на три підгрупи за віковою ознакою: похилий вік (65–75 років), старечий (75–90 років) і довгожителі (старше 90 років). Частота мутацій у даних підгрупах така: делеція *GSTM1* — 64,7; 73,21; 6,67 % відповідно і делеція *GSTT1* — 17,65; 7,14; 0 % відповідно (див. табл. 2).

При порівнянні показників частоти делеції *GSTM1* у групі літніх людей — 72,37 % і вищій межі норми для європеїдної раси — 45 % виявилось, що ці показники вірогідно відрізняються ($P < 0,01$). У групі літніх людей з підвищенням вікового показника спостерігається вірогідне зниження частоти делецій *GSTT1* ($\chi^2 = 0,81$): похилий вік — 17,65 % ($P = 0,05$), старечий — 7,14 % ($P < 0,05$) і довгожителі — 0 % залежно від вікового показника.

Висновки

Отримані дані дозволяють зробити такі припущення:

— збільшення частоти делецій *GSTM1* з підвищенням вікового показника свідчить про низький вклад алелей *GSTM1* в адаптаційні можливості організму;

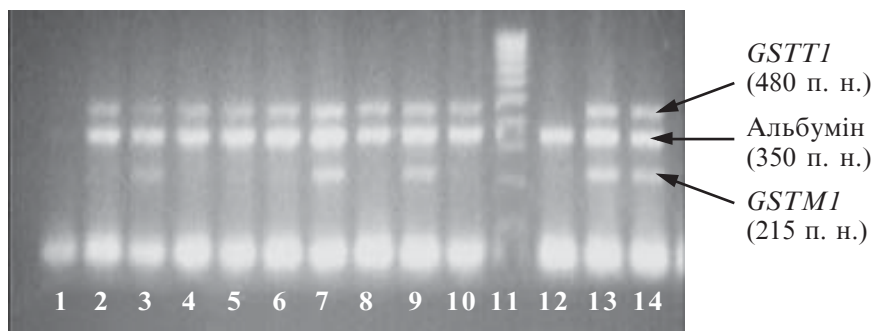


Рисунок. Продукти мультиплексної ПЛР: 11 — маркер молекулярної ваги («Біолайн», Великобританія)

Таблиця 1
Поліморфізм генів у групах дослідження, абс. (%)

Делеція гена	Частота мутації		
	Новонароджені, n=59	Студенти, n=70	Літні люди, n=76
del <i>GSTT1</i>	11 (18,64)	16 (22,85)	7 (9,21)
del <i>GSTM1</i>	24 (40,67)	33 (47,14)	54 (72,37)
del обох генів	7 (11,8)	9 (12,85)	6 (7,89)

Таблиця 2
Поліморфізм генів залежно від віку досліджуваних, абс. (%)

Делеція гена	Частота мутації за віком		
	65–74 роки, n=17	75–89 років, n=56	90–95 років, n=3
del <i>GSTT1</i>	3 (17,65)	4 (7,14)	0 (0)
del <i>GSTM1</i>	11 (64,7)	41 (73,21)	2 (66,67)
del обох генів	1 (5,88)	3 (5,35)	0 (0)

— зменшення частоти делецій *GSTT1* з підвищенням вікового показника свідчить про вплив алелей *GSTT1* на адаптаційні можливості організму.

У подальших дослідженнях перспективним є вивчення частоти делецій генів *GSTM1* і *GSTT1* у робітників хімічного виробництва з урахуванням стажу роботи і віку обстежуваних.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Поліморфізм* в генах человека, асоціюючихся з біотрансформацією ксенобіотиків / В. А. Спицын, С. В. Макаров, Г. В. Пай, Л. С. Бычкова // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 97-105.
2. Board P. G. Biochemical genetics of glutathione-S-transferase in man / P. G. Board // Am. J. Hum. Genet. — 1981. — Vol. 33. — P. 36-43.
3. Eaton David L. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology / David L. Eaton, Theo K. Bammler // Toxicological sciences. — 1999. — Vol. 49. — P. 156-164.

logical sciences. — 1999. — Vol. 49. — P. 156-164.

4. *Nomenclature for human glutathione transferases* / B. Mannervik, Y. C. Awasthi, P. G. Board [et al.] // Biochem J. — 1992. — Vol. 282 (Pt. 1). — P. 305-306
5. Кулинский В. И. Обезвреживание ксенобіотиків / В. И. Кулинский // СОЖ. — 1999. — № 1. — С. 8-12.
6. *Ассоциация* поліморфізма генів ферментів біотрансформації і детоксикації ксенобіотиків с особенностями бронхіальної астми у дітей / С. М. Гавалов, О. А. Рябова, В. А. Вавилин [и др.] // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 4-20.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко // Метаболизм ксенобіотиків. — СПб., 2002. — 492 с.
8. *On-line Mendelian inheritance in man* — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Ross V. L. Chromosomal Mapping of the Human Mu Class Glutathione S-Transferases to 1p13 / V. L. Ross, P. G. Board, G. C. Webb // Genomics. — Vol. 18, Issue 1. — 1993, Oct. — P. 87-91.

10. Асоціація поліморфних генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків з предрасположеністю до бронхіальної астми у дітей з наслідковою отягощеністю і без такої / В. А. Вавилин, С. І. Макарова, В. В. Ляхович, С. М. Гавалов // Генетика. — 2002. — Т. 38, № 4. — С. 539-545.

11. Фетисова І. Н. Поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз в сім'ях з первинним бесплодієм / І. Н. Фетисова // Медичинська генетика. — 2006. — Т. 5, № 11 (53). — С. 31-34.

12. Ляхович В. В. Роль ферментів біотрансформації ксенобіотиків в предрасположеності до бронхіальної астми і формуванні особливостей її клінічного фенотипа / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, С. І. Макарова // Вестник РАМН. — 2000. — № 12. — С. 36-41.

13. Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and colorectal cancer risk: a prospective study / D. M. Gertig, M. Stampfer, C. Haiman [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. — Vol. 7, Issue 11. — P. 1001-1005.

14. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer / L. S. Engel, E. Taioli, R. Pfeiffer [et al.] // A HuGE review. Am. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 156. — P. 95-109.

15. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte, L. Gaspari, A. K. Alexandrie [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10. — P. 1239-1248.

16. Glutathione-S-Transferase Polymorphisms and Colorectal Cancer: A Huge Review / S. C. Cotton, L. Sharp, J. Little, N. Brockton // American Journal

of Epidemiology. — 2000. — Vol. 151, N 1. — P. 7-32.

17. The Glutathione S-Transferase M1 Genotype in Ovarian Cancer / Thomas A. Lallas, Sarah K. McClain, Mark S. Shahin, Richard E. Buller // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2000, June. — Vol. 9. — P. 587-590.

18. Glutathione S-transferase mu locus: use of genotyping and phenotyping assays to assess association with lung cancer susceptibility / S. Zhong, A. F. Howie, B. Ketterer [et al.] // Carcinogenesis. — 1991. — Vol. 12. — P. 1533-1537.

19. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical biochemistry. — 1996. — Vol. 236. — P. 184-186.

УДК 575.174.015.3:577.152.2]-053(477.74)

О. О. Сметюк, М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ
ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ M1 І T1 У МЕШКАНЦІВ
ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

У роботі наведені результати частоти, з якою виявляються делеції генів глутатіон-S-трансфераз M1 (*GSTM1*) і T1 (*GSTT1*) у різних вікових групах мешканців Одеської області. Встановлено, що в старшій віковій групі (65 років і більше) зі збільшенням віку частота делеції *GSTT1* суттєво змінюється.

Ключові слова: глутатіон-S-трансфераза, *GSTM1*, *GSTT1*, генний поліморфізм.

UDC 575.174.015.3:577.152.2]-053(477.74)

O. O. Smetyuk, M. M. Tchesnokova, Yu. I. Bazhora
AGE PECULIARITIES OF POLYMORPHISM OF
GENES OF M1 AND T1 GLUTATHIONE-S-TRANSFERASES
IN ODESSA REGION HABITANTS

The work expounds the investigation results of deletion frequency of glutathione-S-transferases M1 (*GSTM1*) and T1 (*GSTT1*) that is met in habitants of Odessa region. The deletion frequency of *GSTT1* in the group of elderly people (65 years and more) was determined to change significantly simultaneously with the increase of age.

Key words: glutathione-S-transferase, *GSTM1*, *GSTT1*, gene polymorphism.

УДК 615.31:547.588.21]:616.831-005.4-092.9

С. А. Моргунцова,
І. Ф. Бєленічев, д-р біол. наук, проф.,
А. В. Абрамов, д-р мед. наук, проф.

ВПЛИВ ПОХІДНОГО ТІОХІАЗОЛІНУ NC-224 НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНІВ СЕНСОМОТОРНОЇ ЗОНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ З НЕОБОРОТНОЮ БЛАТЕРАЛЬНОЮ ОКЛЮЗІЄЮ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ

Запорізький державний медичний університет

Ішемічний інсульт порівняно з іншими нейродеструктивними процесами характеризується низкою особливостей, серед яких описуються не тільки первинні, а й вторинні ушкодження, що залежать від дислокації мозкових структур [1]. Серед та-

ких змін можуть бути: спадання малих артеріол, набухання клітин та окремих структур, просвітління цитоплазми чи каріоплазми [2].

При зниженні мозкового кровообігу до 35 мл/100 г тканини/хв відбувається первинна

реакція організму у вигляді пригнічення білкового синтезу, за відсутності змін — перехід на анаеробний гліколіз. Якщо зниження мозкового кровообігу переходить межу 20 мл/100 г тканини/хв, спостерігається енергетична нестача і порушується