

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

СМЕТЮК ОЛЕНА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 616.61-092-06:616.24-002.5:577.21

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ
ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ФЕРМЕНТІВ
МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ**

14.03.04 — патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса — 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України **БАЖОРА Юрій Іванович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, завідувач кафедри патологічної фізіології

доктор медичних наук, професор, з.д.н.т. України **Гоженко Анатолій Іванович**, науково-дослідний інститут медицини транспорту, м. Одеса, директор

Захист відбудеться «___» _____ 2012 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «___» _____ 2012 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,
д. мед. н., професор

В. В. Годован

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ТБ – туберкульоз
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз
ХТБ – хронічний туберкульоз
ПТП – протитуберкульозні препарати
ЛКС – лазерна кореляційна спектроскопія
GSTT1 – глутатіон-S-трансфераза T1
GSTM1 – глутатіон-S-трансфераза M1
NAT2 – N-ацетилтрансфераза

Підписано до друку . Формат 60×90/16.
Папір письмовий. Друк різнографічний. Обл.-вид. арк.

Тираж 100. Зам. 1105.

Одеський національний медичний університет
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед важливих проблем сьогодення, безперечно, є тяжка епідеміологічна ситуація щодо захворювання на туберкульоз [Шаповал О. Н., 2005, Фещенко Ю. І., 2008]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 1,9 млрд осіб інфіковані мікобактерією туберкульозу, з них орієнтовно 60 млн хворих на туберкульоз (ТБ). За прогнозами ВООЗ, до 2020 р. кількість інфікованих *M.tuberculosis* може досягти 1 мільярду [WHO, 2011].

Численними дослідженнями було встановлено, що майже від початку туберкульозного процесу в легеневій тканині відбувається неспецифічне ураження нирок шляхом розвитку імунної реакції за типом антиген-антитіло, в результаті якої циркулюючі імунні комплекси осідають на базальній гломерулярній мембрані та порушують функцію нирок [Nissim I., 2006].

Порушення в нирковій тканині також зумовлюються токсичною дією протитуберкульозних лікарських засобів. В експериментальних дослідженнях на щурах доведено, що рифампіцин, ушкоджуючи клітини клубочків та канальців нефрона, призводить до значного зниження швидкості клубочкової фільтрації, процесів реабсорбції, протеїнурії [П'ятночка І. Т., 2002]. Ступінь патологічних змін на рівні клітин та тканин нирок залежить від кількості протитуберкульозних засобів, які одночасно вводили тваринам [Гоженко А. І. та ін., 2007]. Рівень патологічних порушень в нирках визначається появою маркерів, що маніфестують виникнення ниркових ускладнень. Однак, традиційні клініко-лабораторні методи діагностики функції нирок в диференціації тяжкості впливу туберкульозного процесу на орган не є достатньо інформативними у визначенні доклінічних порушень функціонального стану нирок [Папаян А. В., 2001].

Тому актуальним залишається розробка та апробація нових методів лабораторних досліджень, які дозволяють виявити функціональні зрушення у видільній системі ще до клінічних проявів токсичного ураження [Эмануэль В. Л., 2006].

Окремі наукові публікації свідчать про вплив поліморфізму за генами ферментів біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансфераз T1 (*GSTT1*) та M1 (*GSTM1*) та N-ацетилтрансферази (*NAT2*) на наявність ускладнень в процесі лікування туберкульозу. Основні глутатіон-S-трансферази, також відомі як лігандіни, знаходяться в проксимальних звитих канальцях. В нормі цей клас не знаходять в сечі, але він з'являється при ураженні канальців, що виникають при ішемії, токсичності Cis-platinum, токсичному ураженні гентаміцином та іншими протитуберкульозними препаратами [Hayes J. D., 1998]. Проведені дослідження показали, що гідразин, який утворюється внаслідок гідролізу ізоніазиду, має тенденцію до

накопичення власне у хворих з *GSTM1*-null генотипом. В свою чергу моноацетилгідразин, що накопичується у повільних ацетиляторів з наявністю алелів *NAT2**5 та *NAT2**6, може призвести до нефротоксичності [Huang Y. S., 2007].

Все вищепераховане визначає актуальність та доцільність проведення досліджень з метою визначення ролі поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз (*GST*) та *NAT2* в розвитку патофізіологічних механізмів порушень видільної функції нирок у хворих на туберкульоз легень на тлі туберкульозної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота – фрагмент комплексних планових науково-дослідних робіт МОЗ України, які виконувались на кафедрі клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ): „Імуногенетичні, епідеміологічні, фармакогенетичні та клініко-мікробіологічні аспекти взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн” при туберкульозній інфекції в умовах зростання захворюваності на туберкульоз” (№ держреєстрації 0104U010501) та «Значення поліморфізму деяких генів схильності до захворювання на туберкульоз в перебігу хвороби та ефективності її лікування» (№ держреєстрації 0110U006662). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета і завдання дослідження. Мета полягала у з'ясуванні ролі поліморфізму генів *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* в розвитку патофізіологічних механізмів порушень видільної функції нирок за умов застосування специфічних протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та хворих на хронічний туберкульоз легень.

Для досягнення поставленої мети було передбачено постановку та послідовне вирішення таких завдань:

1. Дослідити частоту поліморфних генів *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* в контрольній групі (здорові) та групі хворих на туберкульоз легень жителів Одеси й Одеської області.

2. Вивчити частоту поширеності поліморфних варіантів генів *GSTM1*, *GSTT1* и *NAT2* в групах хворих на впершедіагностований туберкульоз легень і тих, що неефективно лікувалися раніше.

3. Вивчити функціональний стан нирок у обстежуваних осіб вищезгаданих груп до і після курсу специфічної хіміотерапії.

4. Вивчити можливості лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) крові та сечі в оцінці тяжкості ураження нирок у хворих на туберкульоз легень до і після курсу специфічної протитуберкульозної терапії.

5. Встановити залежність між генотипічними варіантами *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* і мірою порушень видільних функцій нирок у обстежуваних хворих.

Об'єкт дослідження: порушення функціонального стану нирок у хворих на туберкульоз легень.

Предмет дослідження: встановлення впливу поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* та *NAT2* на особливості розвитку токсичних ускладнень в нирках на тлі протитуберкульозної терапії та визначення особливостей спектрів крові та сечі хворих на легеневий туберкульоз для встановлення патогенетичних критеріїв виявлення груп ризику за тяжкістю функціональних порушень нирок.

Методи дослідження: загально-клінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, біофізичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено дослідження частоти поліморфних варіантів гена N-ацетилтрансферази (*NAT2*) серед хворих на туберкульоз легень жителів Одеси й Одеської області.

Визначена можливість впливу генотипу повільного метаболування (гомозиготи за *NAT2*5/2*5*, *2*6/2*6*, *2*7/2*7*) на зниження здатності організму до протистояння туберкульозній інфекції.

Вперше встановлено збільшення частоти null-алелю *GSTM1* в групі хворих на хронічний туберкульоз легень, що свідчить про наявність асоціації між мутацією та хронізацією туберкульозного процесу.

Визначена можлива роль мутації *del GSTT1* як чинника ризику щодо ураження базальних мембран клубочків нирок під час первинної імунної відповіді на *M.tuberculosis*.

Вперше показано, що визначення мікроальбумінурії є більш ефективним для оцінки функціонального стану нирок у хворих на туберкульоз порівняно з протеїнурією.

Вперше доведено, що частота випадків мікроальбумінурії значно перевищує частоту виявлення високомолекулярних білків майже в усіх поліморфних за генотипом групах хворих, за винятком генотипу *NAT2*4/2*4* (швидкі ацетилятори).

Встановлено порушення ниркової фільтрації у хворих на туберкульоз легень з *del GSTM1* та при наявності алелю *NAT2*5* та *NAT2*6* (повільні ацетилятори).

Вперше проведено комплексне дослідження субфракційного складу сироватки крові та сечі у хворих на туберкульоз легень методом лазерної кореляційної спектроскопії. Визначена перевага синтетично-спрямованих змін метаболічних процесів в нирках, що може бути пов'язано з розвитком неспецифічних реакцій в тканинах цих органів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати можуть бути використані для удосконалення лікування ТБ, оскільки

дозволяють своєчасно визначити групу хворих з підвищеною ймовірністю нефротоксичних ускладнень на тлі специфічної хіміотерапії.

Визначення поліморфних варіантів *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* дозволяє виявити групи ризику серед хворих, що є чутливими як до неспецифічної імунної дії на тканини нирок, так і до токсичного ураження нирок протитуберкульозними препаратами (ПТП).

Особливості ЛК-спектрів сироватки крові та сечі з високим ступенем достовірності дозволяють виявити наявність патологічних змін і таким чином підвищити рівень діагностики нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії, своєчасно визначити раціональну лікувальну програму та проводити моніторинг за її ефективністю.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах фізйопульмонології, загальної та клінічної патофізіології, клінічної імунології, генетики та медичної біології, загальної та клінічної фармакології ОНМедУ, фармакології з медичною рецептурою та патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і задачі дослідження, методичні підходи, проведені молекулярно-генетичні та спектрофотометричні дослідження. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, проведено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дослідження були представлені на науково-практичних конференціях: «Вчені майбутнього» (Одеса, 2008), «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2008, 2010), «Наукові дослідження – теорія та експеримент» (Полтава, 2008), «Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків» (Чернівці, 2008), III міжнародний молодіжний медичний конгрес «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2009), «Розвиток наукових досліджень» (Полтава, 2009), IX Читання ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2010), «Клініко-лабораторний консиліум» (Санкт-Петербург, 2011), «Розвиток наукових досліджень» (Полтава, 2011).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них 4 статті у наукових фахових виданнях та 10 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 148 сторінках комп'ютерного друку, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків та списку літературних

джерел, з яких 102 викладені кирилицею і 136 – латиницею. Робота містить 39 таблиць та 11 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено згідно біоетичних норм (протокол комісії з біоетики ОНМедУ № 13 від 14 квітня 2012 р). В дослідженні брали участь 172 хворих на ТБ легень, що лікувались в Одеській обласній клінічній протитуберкульозній лікарні з відділенням інвалідів Великої вітчизняної війни. Клінічні та молекулярно-генетичні дослідження проводилися на базі загально-клінічної та бактеріологічної лабораторій даної лікарні, науково-дослідної лабораторії клінічної біофізики та актуальних інфекції ОНМедУ та лабораторії молекулярної біології Санкт-Петербурзького НДІ ядерної фізики (РФ). На підставі історій хвороби проаналізовані соціально-демографічні дані, показники загального аналізу крові та сечі, рівень глюкози та ліпопротеїнів крові. Контрольну групу склали 34 практично здорові особи, у яких визначали аналогічні показники. Окрему групу склали 205 практично здорових осіб, у яких проведені дослідження поліморфізму *GST*.

Залишковий азот крові визначали гіпобромитним методом, сечовину крові – кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом [Горячківський О. М., 2005].

Креатинін крові та сечі визначали фотометричним методом ($\lambda = 520$ нм) за методикою кольорової реакції Яффе [Горячківський О. М., 2005].

Біохімічний аналіз сечі включав кількісне визначення загального білка турбодиметричним методом за реакцією з сульфосаліциловою кислотою та сечовини сечі за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом [Горячківський О. М., 2005].

Визначення мікроальбумінів в сечі проводили методом фотометрії після зв'язування з пірогалолом червоним [Горячківський О. М., 2005].

Швидкість клубочкової фільтрації та каналцева реабсорбція розраховувались на основі концентраційного індексу по відношенню до креатиніну й об'єму діурезу за визначений проміжок часу зранку натщесерце [Горячківський О. М., 2005].

Макромолекулярний профіль сироватки крові та сечі визначали методом ЛКС [Бажора Ю. І., Носкін Л. О., 2001].

Виділення геномної ДНК із зіскрібка зі слизової оболонки щоки та крові обстежуваних проводилось за допомогою комерційних наборів ДНК-сорб-А та ДНК-сорб-Б відповідно (Амплісенс, Росія).

Поліморфну ділянку *GSTM1*, *GSTT1* ампліфікували за допомогою

мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі „Терцик” (ДНК-технологія, Росія) з використанням локуспецифічних олігонуклеотидних праймерів згідно протоколу ПЛР для одномоментного аналізу поліморфізму *GSTM1* та *GSTT1* за Arand M. et al. (1996). Поліморфізм гена *NAT2* (три найбільш поширених алелів – S1, S2, і S3 (*NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7* відповідно) й один «швидкий» алель дикого типу F1 (*NAT2*4*)) визначали за допомогою ПЛР з подальшою рестрикцією ампліфікованих фрагментів ферментами *Bam*HI, *Dde*I, *Kpn*I, *Taq*I згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму *NAT2* по Spurr N. et al. (1995). Аналіз продуктів реакції проводили шляхом електрофорезу з фарбуванням етидіумбромідом і візуалізацією в ультрафіолетовому світлі в 1 %-у агарозному гелі для *GSTM1* та *GSTT1* та 2 %-у агарозному гелі для *NAT2*.

Метод визначення фенотипу ацетилювання базується на пероральному прийомі сульфадимезину виробництва «Агрофарм ООО» (Україна) як субстрату *NAT2* та визначенні продуктів реакції в пробах сечі за 5 год. Зразки сечі фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 490 нм в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм, використовуючи калібрувальну криву за стандартним розчином сульфадимезину з концентрацією 2,5, 5, 7,5 та 10 мкг.

Статистичну обробку даних проводили загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу [Лапач С. Н. и соавт., 2002] з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel та «Statistica» 6.0.

Результати дослідження. В роботі проведений аналіз патофізіологічних механізмів порушення функції нирок за умови застосування специфічної протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень залежно від поліморфізму генів *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2*, що обумовлюють індивідуальну відповідь організму на циркуляцію токсичних хіміопрепаратів та їх похідних в організмі.

На основі загальноклінічних методів дослідження були отримані наступні характеристики функціонального стану різних систем організму. На момент звернення до Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні помірна анемія (рівень гемоглобіну (Hb) становить 90-110 г/л) спостерігалась у 11 % хворих та виражена (Hb<90 г/л) – у 8 %, через 3 міс лікування помірна анемія спостерігалась у 14 % хворих на момент звернення до Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні та виражена (Hb<90 г/л) – у 17 %. Підвищена швидкість осідання еритроцитів зустрічалась у 29 % хворих на туберкульоз легень на початку лікування та у 35 % через 3 міс лікування. Зміни картини «білої крові» характеризувалися у 57 % хворих з лейкоцитозом, у 29 % - зсув лейкоцитарної формули вліво, у 13 % хворих – зсув формули вправо, що характеризувало ступінь

активності запального процесу.

За даними біохімічного аналізу крові у 20 % хворих визначався підвищений рівень загального білірубіну на початку лікування, що зріс за рахунок непрямой фракції. Через 3 міс протитуберкульозної терапії відсоткова частка таких хворих достовірно виросла до 42 % ($p < 0,05$). Відсоткова частка хворих з підвищеним рівнем трансаміназ складала для аланінамінотрансферази — 18 % з помірним рівнем підвищення та 23 % з високим рівнем, для аспартатамінотрансферази — 24 % з помірним рівнем підвищення та 9 % з високим рівнем ферменту в сироватці крові. Тимолова проба, підвищена у 27 % хворих на долікувальному етапі, через 3 міс хіміотерапії визначалася на високому рівні у 35 % хворих.

Встановлені клінічні показники вказують на присутність виражених процесів запалення в організмі. Також, показники токсичного ураження печінки вказують на ознаки декомпенсації дезінтоксикаційної системи організму, яка не справляється з рівнем потрапляючих в кров ксенобіотиків у вигляді продуктів розпаду бактерій, легеневої тканини та лікарських засобів.

В результаті обстеження хворих на туберкульоз легень було виявлено суттєве підвищення показників загального білка сечі у частини обстежених (рис.1). Нормальний рівень загального білка сечі спостерігається у 52 % хворих на легеневий туберкульоз на початку терапії ПТП. Через 3 міс від початку лікування кількість таких хворих знизилася ($p = 0,05$) до 31 % .

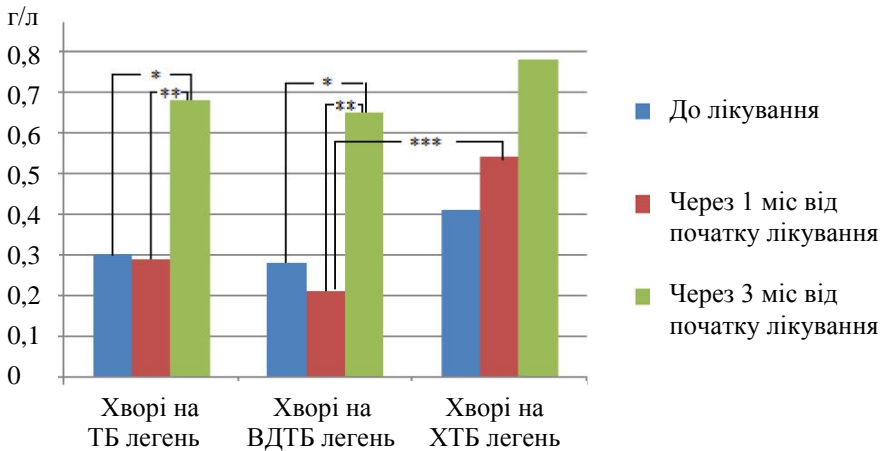


Рис. 1. Вміст загального білка в сечі хворих на легеневий туберкульоз
У рис. 1 – 2: * - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$)

В той же час відмічається суттєве зростання рівня загального білка сечі через 3 міс лікування (тривалість інтенсивної фази лікування) порівняно з попередніми

етапами обстеження ($p < 0,05$), як у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) так і на хронічний туберкульоз (ХТБ) легень.

Цей показник достовірно вищий в групі хворих на ХТБ проти групи хворих на ВДТБ легень тільки через 1 місяць від початку протитуберкульозної терапії ($p < 0,05$).

Рівень низькомолекулярних білків в сечі в усіх групах хворих на легеневий туберкульоз достовірно вищий від групи контролю ($p < 0,05$) (рис.2).

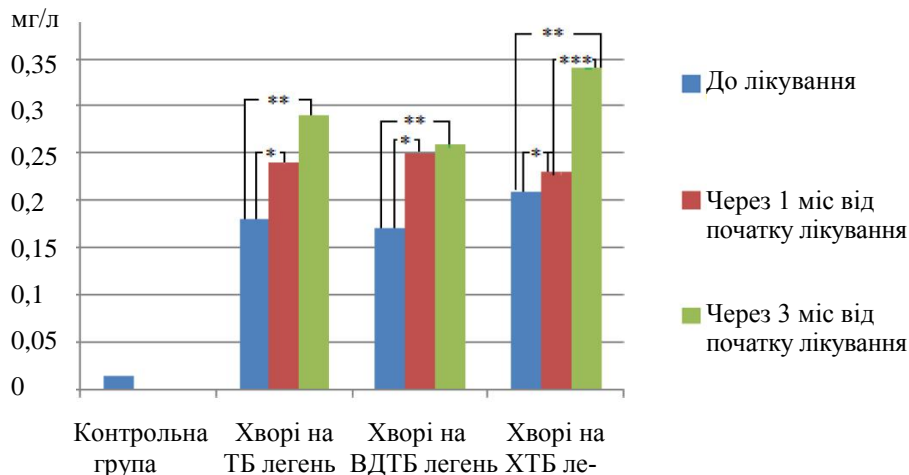


Рис. 2. Рівень мікроальбумінурії у хворих на легеневий туберкульоз

Нормальні показники мікроальбумінурії в сечі спостерігалися тільки у 18,6 % хворих на легеневий туберкульоз на початку терапії ПТП. Через 3 місяці після початку лікування кількість таких хворих достовірно знизилася до 3,5 % ($p < 0,05$).

Визначення мікроальбумінурії виявилось більш ефективним для оцінювання фільтраційної функції нирок у порівнянні з рівнем протеїнурії, оскільки кількість хворих з встановленим високим рівнем мікроальбумінурії (81,4 %) значно більша від кількості хворих з наявністю загального білка в сечі (48 %) ($p < 0,05$) на початку лікування та через 3 місяці після госпіталізації (96,5 проти 68,8 % ($p < 0,05$), відповідно).

Протягом лікування показник мікроальбумінурії зростає в усіх групах обстежених хворих ($p < 0,05$) порівняно з початком лікування. Через 3 місяці після початку лікування у хворих на ХТБ легень спостерігається значно вищий рівень мікроальбумінурії ніж на попередніх етапах обстеження ($p < 0,05$).

Проте показники залишкового азоту крові не мали інформаційної цінності в ранній та подальшій діагностиці порушення функцій нирок у хворих на туберкульоз легень. Так, в групі здорових людей його показник склав $26,5 \pm 0,4$

мг/100 мл, у хворих на туберкульоз легень він коливався від $27,2 \pm 0,3$ до $27,7 \pm 1,3$ мг/100 мл і залишався незмінним протягом 3 міс лікування.

Детоксикація за допомогою глутатіону відіграє ключову роль в забезпеченні резистентності клітин до перекисного окислення ліпідів, вільних радикалів, алкілювання білків та у попередженні пошкоджень ДНК [Коржов В. И. и др., 2000]. За наявності мутації (при «нульовому» варіанті *GSTM1* та *GSTT1*) фермент взагалі не синтезується.

В процесі виконання роботи було встановлено, що відсотковий розподіл генного поліморфізму генів *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* в групі хворих на туберкульоз легень відповідає частоті нуль-алелей, встановленої для європеїдної раси, і для *GSTM1* – 41,3 % і для *GSTT1* – 23,8 %, та для *NAT2*4* – 12,2 %, *NAT2*5* – 45,3 %, *NAT2*6* – 42,4 %, *NAT2*7* – 1,7 %.

Відсотковий розподіл поліморфізму за генами *GSTM1*, *GSTT1* в групах новонароджених та дорослих відповідає вищезазначеній частоті null-генотипів, встановленої для європеїдної раси. Частота зустрічальності null-генотипу *GSTT1* в групі літніх людей дорівнює 9,2 %. Показники частоти делеції *GSTM1* в групі літніх людей – 72,4 % достовірно відрізняються ($p < 0,05$) від вищої межі норми для європеїдної раси – 45,0 %.

Виявлено, що мутація за геном *GSTM1*, можливо, впливає на адаптаційні можливості організму, оскільки з підвищенням вікового показника частота наявності мутації гену у обстежених зростала. Проте частота null-алелю *GSTM1* в групі хворих на ХТБ достовірно відрізняється від показників в групах контролю та хворих на ВДТБ легень (71,4, $p < 0,05$ проти 44,4 та 32,6 %, відповідно). Цей факт може вказувати на вірогідний зв'язок даної мутації з глибоким порушенням імунних реакцій організму людини з туберкульозною інфекцією та розвитком хронізації туберкульозного процесу.

Було визначено, що гомозигот за *NAT2*5/2*5*, *2*6/2*6*, *2*7/2*7* достовірно більше серед хворих на ХТБ легень та в загальній групі хворих на легеневий туберкульоз порівняно з групою контролю (68,4 та 58,6, відповідно, проти 36,1 %, $p < 0,05$). Висока частка поліморфних варіантів *NAT2*5* та *NAT2*6*, що встановлена в групі хворих на легеневий туберкульоз легень, вказує на можливий вплив низької швидкості ацетилювання патогенних чинників зовнішнього середовища на захворюваність туберкульозом легень.

Дослідження швидкості ацетилювання в загальній групі хворих на легеневий туберкульоз та групі хворих на ВДТБ легень показали, що повільних ацетиляторів в цих групах достовірно більше ніж в групі контролю (93,3 та 94,4, відповідно, проти 77,8 %, $p < 0,05$). Серед хворих на легеневий туберкульоз повільних ацетиляторів достовірно більше, ніж у групі здорових осіб, що може мати негативні наслідки токсичної дії ліків при тривалій

протитуберкульозній терапії, в тому числі, на фільтраційний апарат нефронів та функцію реабсорбції. Фенотип ацетилювання, встановлений у хворих на легеневий туберкульоз, які отримують ПТП, співпадає з відповідними генотипами за *NAT2*.

Відсоткова частка хворих з наявністю загального білка в сечі достовірно зросла через 3 міс від початку лікування хворих з генотипами *NAT2* гетерозиготи, *del GSTM1* та при наявності алелю *NAT2*5* ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст загального білка в сечі хворих на легеневий туберкульоз з різними генотипами *GSTT1*, *GSTM1* та *NAT 2*

Обстежувані групи	До лікування		Через 3 міс лікування	
	Частка хворих з наявністю білка, %	Вміст білка ($\bar{X} \pm m_x$)	Частка хворих з наявністю білка, %	Вміст білка ($\bar{X} \pm m_x$)
Хворі на ТБ легень, <i>delGSTT1</i>	36,0	0,02±0,009	75,0*	0,06±0,01
Хворі на ТБ легень, <i>NAT2</i> гомозиготи	42,0	0,04±0,009	77,8*	0,07±0,01
Хворі на ТБ легень, <i>NAT2*5</i>	39,2	0,024±0,006	73,1*	0,076±0,01
Хворі на ВДТБ легень, <i>delGSTT1</i>	33,3	0,024±0,01	77,8*	0,06±0,02
Хворі на ВДТБ легень, <i>NAT2</i> гомозиготи	36,4	0,03±0,009	71,4*	0,06±0,017
Хворі на ВДТБ легень, <i>NAT2*5</i>	40,0	0,019±0,007	70,0*	0,07±0,014
Хворі на ХТБ легень, <i>NAT2</i> гетерозиготи	14,3	0,019±0,01	75,0*	0,049±0,03

Примітка у табл. 1 – 2:

- * – достовірна різниця показників всередині групи хворих до лікування та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$)

При порівнянні кількості хворих з цим показником через 1 та 3 міс після госпіталізації спостерігається збільшення вмісту загального білка в сечі у хворих з генотипами *NAT2* гомозиготи, *del GSTT1* та при наявності алелю *NAT2*5* ($p < 0,05$).

Незалежно від поліморфізму генів у всіх хворих на туберкульоз легень спостерігалась наявність суттєвих змін показника мікроальбумінурії через 1 та 3 міс після початку лікування ПТП. Зазначені зміни вказують на початок руйнування та підвищення проникності клітинних мембран ниркових клубочків.

В групах хворих гомозигот за *NAT2* та *del GSTM1* кількість пацієнтів з високим рівнем мікроальбумінурії до лікування була дещо нижчою ніж в групах хворих з іншими генотипами *GST* та *NAT2* ($p < 0,05$) (табл. 2). В групі хворих з делецією гена *GSTT1* виявили 100 % частоту порушення видільної функції нирок ще на етапі звернення до ОКГЛ. Серед усіх обстежених хворих, які мають мутацію *del GSTT1* високий показник мікроальбумінурії визначається до початку лікування. Зважаючи на це, можна передбачати, що null-алель *GSTT1* може бути чинником ризику щодо ураження базальних мембран клубочків нирок під час первинної імунної відповіді на *M.tuberculosis*.

Таблиця 2

Рівень мікроальбумінурії у хворих на легенеий туберкульоз з різними генотипами *GSTT1*, *GSTM1* та *NAT2*

Обстежувані групи	До лікування		Через 3 міс лікування	
	Частка хворих з високою мікроальбумінурією, %	Вміст білка ($\bar{X} \pm m_x$)	Частка хворих з високою мікроальбумінурією, %	Вміст білка ($\bar{X} \pm m_x$)
Хворі на ТБ легень, <i>delGSTM1</i>	86,8*	0,17±0,02	100,0	0,26±0,04
Хворі на ТБ легень, <i>delGSTT1</i>	100,0	0,24±0,03	100,0	0,32±0,03
Хворі на ТБ легень, <i>NAT2</i> гомозиготи	88,9*	0,2±0,02	100,0	0,27±0,03
Хворі на ВДТБ легень, <i>NAT2</i> гомозиготи	87,9*	0,18±0,02	100,0	0,25±0,04
Хворі на ВДТБ легень, <i>delGSTT1</i>	100,0	0,2±0,02	100,0	0,29±0,04
Хворі на ХТБ легень, <i>delGSTT1</i>	100,0	0,3±0,09	100,0	0,37±0,07

При порівнянні відсоткових часток хворих з наявністю загального білка сечі та високим рівнем мікроальбумінурії в групах, розподілених за генотипами, на ідентичних етапах лікування було встановлено, що рівень низькомолекулярних білків значно перевищує вклад їх високомолекулярних фракцій майже в усіх групах ($p < 0,05$, $4,3 < \chi^2 < 31,7$), за винятком генотипу *NAT2*4/2*4*. Особливу роль в розвитку патологічного стану відіграють генотипи *NAT2* гомозиготи, *del GSTM1* та *del GSTT1* ($p < 0,05$, $5,6 < \chi^2 < 23,5$). Наявність алелей *NAT2*5* та *NAT2*6* пов'язана зі значною зміною показників ураження тканин нирок протитуберкульозними препаратами ($p < 0,05$, $11,2 < \chi^2 < 31,7$).

На жаль, існуючі методи лабораторної діагностики не завжди дозволяють виявити початкові процеси ураження ниркової функції. За даними літератури цим вимогам відповідає метод ЛКС. Даний метод дозволяє встановлювати індивідуальний метаболічний статус, за епітопами якого інтерпретуються ті чи інші зміни в метаболічних процесах.

Завдяки цьому методу можливо вивчати зміни системи гомеостазу у відповідь на розвиток патологічного процесу [Пірузян Л. А. та ін., 2004]. Характер макромолекулярних зсувів в сечі від норми в бік однієї або декількох фракцій (інтоксикаційно-подібні, катаболічно-подібні, дистрофічно-подібні, алерго-подібні, аутоімунно-подібні, алерго-інтоксикаційно-подібні, аутоімунно-інтоксикаційно-подібні та алерго-дистрофічно-подібні) може бути додатковим діагностичним критерієм початку патологічних змін та використовуватись для ранньої превентивної діагностики токсичного ураження тканин нирок ПТП на стадії удаваного клінічного благополуччя у хворих на легеневий туберкульоз.

При одночасному дослідженні сироватки крові і складу сечі за варіантами збігів спрямованості встановлених зсувів можна об'єктивно судити не тільки про вираженість цих зрушень, але й про те, чи є локалізованими або генералізованими зареєстровані поширення порушень метаболізму.

В цілому, наведені результати показали інформативність методу ЛКС біологічних рідин в оцінці системних та місцевих функціональних порушень при туберкульозній інфекції. Необхідно відзначити, що в динаміці лікування різко змінюється характер взаємовідносин між синтетично-спрямованими та катаболічно-спрямованими групами зсувів у бік першої на фоні стабільності рівня гідролітично-спрямованих зсувів ($p < 0,05$). Це дозволяє припустити, що комплексна хіміотерапія, призначена хворим на туберкульоз, помітно модифікує системний імунітет, а саме, його гуморальну ланку, але мало ефективна в плані захисту від інтоксикації.

Було встановлено, що рівень локалізованості катаболічної спрямованості метаболізму в нирковій тканині однаковою мірою виражений як у хворих на ВДТБ, так і у хворих на ХТБ. Це підтверджує, що однакова спрямованість встановлених змін у хворих на ВДТБ та ХТБ пов'язана не лише з амліодозом в ниркових тканинах, характерним для ХТБ [Белов Б. С., 2007], а є наслідком токсичного ураження ПТП. Тож застосована в обстежених хворих схема лікування однаковою мірою ефективна щодо порушеної метаболічної регуляції як у ВДТБ, так і у ХТБ.

В цілому, наведені результати показали інформативність методу ЛКС біологічних рідин в оцінці метаболічних порушень системного та місцевого характеру при туберкульозній інфекції. Чисельна перевага синтетично-спрямованих змін метаболічних процесів в нирках (62 %, $3,27 < \chi^2 < 21,3$) може бути пов'язана з розвитком неспецифічних реакцій в тканинах нирок. Так, наприклад, циркулюючі в крові антитіла в нирках вступають у взаємодію із антигенами, і утворені імунні комплекси АГ-АТ-комплемента надходять в клубочки, відкладаються на базальній гломерулярній мембрані та призводять до змін функцій клубочків. Таким чином, метод ЛКС є більш діагностично чутливим для виявлення таких процесів в нирках.

Методом ЛКС було встановлено значущі системні порушення під впливом туберкульозного процесу, що проявлялося в наявності тяжких варіантів зрушень загального метаболізму серед більшої половини обстежених хворих на туберкульоз.

Встановлений високий рівень (73 %) алерго-аутоімунних зсувів саме місцевого характеру, відмінних від змін в системному метаболізмі та незначних або відсутніх змін клініко-лабораторного комплексу, вказує на наявність преморбідного етапу порушень тканин нирок патологічними системними проявами туберкульозного процесу, а в наступному, можливо, і комплексною антимікробною терапією.

Отже, традиційна клініко-лабораторна діагностика функції нирок в диференціації тяжкості впливу туберкульозного процесу на орган не є достатньо інформативною. В свою чергу, ЛКС біологічних рідин є ефективним допоміжним методом розрізнення патогномонічних змін системного гомеостазу в залежності від наявності бактеріовиділення, типу та ступеня поширеності туберкульозного процесу. Виявлена динаміка змін та кореляцій між системним та місцевим зрушеннями молекулярних фракцій сироватки крові та сечі методом ЛКС може вважатися прогностичним критерієм позитивної або негативної динаміки ефективності як безпосередньо загальної протимікробної хіміотерапії, а також доповнення її антитоксичною та корегуючою метаболізм терапією.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведені теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми патологічної фізіології, що виявляється у дослідженні патогенетичних особливостей порушень функціонального стану нирок у хворих на туберкульоз під токсичним впливом як інфекції, так і протитуберкульозних препаратів, які визначаються певними особливостями метаболізму, що обумовлені наявністю поліморфних варіантів генів ферментів детоксикації ксенобіотиків, встановлені патогенетичні критерії виявлення груп ризику нефротичних ускладнень туберкульозу легень та протитуберкульозної терапії.

1. Відсотковий розподіл генного поліморфізму глутатіон-S-трансфераз M1 та T1 та ацетилтрансферази NAT2 в групі хворих на туберкульоз легень, та групах практично здорового населення різних вікових груп (новонароджених, дорослих та людей похилого віку) відповідає частоті мутацій, встановленої для європеоїдної раси, та складає для *GSTM1* – 41,3 % і для *GSTT1* – 23,8 %, та для *NAT2*4* – 12,2 %, *NAT2*5* – 45,3 %, *NAT2*6* – 42,4 %, *NAT2*7* – 1,7 %.

2. При порівнянні показників частоти делеції *GSTM1* в групі літніх людей – 72,4 % і вищої межі норми для європеоїдної раси – 45,0 % виявилось, що ці показники достовірно відрізняються ($p < 0,05$). Збільшення частоти делецій *GSTT1* з підвищенням вікового показника свідчить про низький вклад алелей *GSTM1* в адаптаційні можливості організму. В той же час зменшення частоти делецій *GSTM1* в групі літніх людей з підвищенням вікового показника спостерігається достовірно зниження частоти делецій *GSTT1* ($\chi^2 = 0,81$): похилий вік - 17,7 % ($p = 0,05$), старечий - 7,1 % ($p < 0,05$) і довгожителі – 0 %, що може свідчити про можливий вплив алелей *GSTT1* на адаптаційні здатності організму залежно від віку людини та бути чинником ризику при захворюванні на туберкульоз.

3. У 48 % хворих на ВДТБ легень виявили наявність загального білка сечі на початку лікування, через 3 міс лікування кількість хворих з протеїнурією зросла до 69 %. Більш чутливим показником змін в системі нирок виявився рівень мікроальбумінурії. Якщо на початку лікування підвищений показник мікроальбумінурії було виявлено у 81 % хворих, то через 3 міс після госпіталізації - у 96 % ($p < 0,005$).

4. Зміни в співвідношенні макромолекулярних фракцій сечі у хворих на ВДТБ легень характерні для алерго-аутоімунних проявів (73 %, $4,1 < \chi^2 < 22,7$), що можуть бути викликані неспецифічною дією туберкульозної інфекції та токсичним впливом ПТП ще на етапі до клінічних порушень функції нирок.

5. Серед усіх хворих, у яких визначається високий показник мікроальбумінурії ($0,3 \pm 0,09$ мг/л) ще до початку лікування, переважають хворі з null-генотипом за геном *GSTT1* (100 %).

6. В групі хворих на хронічний туберкульоз легень було встановлено збільшення частоти null-алелю *GSTM1* та гомозигот за *NAT2*5/2*5*, *2*6/2*6*, *2*7/2*7* (повільні ацетилятори) порівняно з групою хворих на ВДТБ легень, що свідчить про наявність асоціації між генотипами та хронізацією туберкульозного процесу.

7. Одночасне визначення рівня мікроальбумінурії, макромолекулярного профілю сечі та варіантів генотипів за генами *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2*5*, *2*6*, *2*7* дозволяє виявити та диференціювати метаболічні зміни нирок у хворих на туберкульоз легень на фоні протитуберкульозної терапії. Ці показники можуть виступати як біомаркери формування токсичної нефропатії під дією протитуберкульозних препаратів та контролю ефективності лікування туберкульозу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сметюк О. О. Вікові особливості поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз M1 та T1 у мешканців Одеської області / О. О. Сметюк, М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 2. – С. 65–67. (Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих; виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; аналіз літературних джерел, оформлення статті.)

2. Сметюк О. О. Зв'язок поліморфізмів генів *GST* та *NAT2* з типом перебігу туберкульозного процесу / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк // Інтегративна антропологія. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 7–10. (Внесок здобувача – виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; аналіз літературних джерел, оформлення статті, участь в обґрунтуванні результатів та висновків.)

3. Сметюк О. О. Порушення видільної функції нирок у хворих на легеневий туберкульоз при різних генотипах *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 2011. – Т. 127, № 5. – С. 38–42. (Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих; виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; аналіз літературних джерел, оформлення статті.)

4. Сметюк О. О. Оцінка дизрегуляторних станів видільної системи на основі лкс-метрії сироватки крові і сечі хворих на туберкульоз у процесі лікування / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, №4. – С. 8–13. (Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих, статистична обробка результатів; участь у комплексній оцінці результатів,

їх систематизації, аналіз літературних джерел, оформлення статті.)

5. Сметюк О. О. Популяційна частота 0-алеля глутатіон-S-трансферази в різних вікових групах Одеської області / О. О. Сметюк // Вчені майбутнього : міжнар. наук. конф. молодих вчених, 15–16 жовт. 2007 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2008. – С. 88–89.

6. Сметюк О. О. Генетичний поліморфізм глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 у хворих на легеневий туберкульоз в Одеській області / О. О. Сметюк, В. О. Іванова // Молодь – медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 24–25 квіт. 2008 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2008. – С. 66–67. *(Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих, виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; комплексна оцінка результатів, їх систематизації, аналіз літературних джерел, обґрунтування результатів та висновків, оформлення тез.)*

7. Сметюк О. О. Особливості розподілення поліморфізму делеції глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 в різних вікових групах всередині групи похилого віку / О. О. Сметюк, О. О. Супрун, В. О. Іванова // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2008 : IV четверта міжнар. наук.-практ. конф., 19–21 травн. 2008 р., Полтава : тези доп. – Полтава : ІнтерГрафіка, 2008. – Т. 5. – С. 62–63. *(Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих, виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; комплексна оцінка результатів, їх систематизації, аналіз літературних джерел, обґрунтування результатів та висновків, оформлення тез.)*

8. Сметюк О. О. Особливості розподілення поліморфізму глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 (*GSTT1*, *GSTM1*) у різних вікових групах / О. О. Сметюк, Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова // Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків : наук.-практ. конф., 18–19 верес. 2008 р., Чернівці : тези доп. – Чернівці, 2008. – С. 41. *(Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих, виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; аналіз літературних джерел, оформлення тез.)*

9. Сметюк О. О. Важливість превентивної діагностики токсичного ураження нирок протитуберкульозними препаратами у хворих на туберкульоз легень / О. О. Сметюк // Розвиток наукових досліджень 2009 : V міжнар. наук.-практ. конф., 23–25 лист. 2009 р., Полтава : тези доп. – Полтава : ІнтерГрафіка, 2009. – Т. 7. – С. 102–104.

10. Сметюк О. О. Можливість ранньої діагностики токсичного ураження протитуберкульозними препаратами / О. О. Сметюк // Читання В. В. Підвисоцького : наук. конф., 27–28 трав. 2010 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2010. – С. 146–147.

11. Сметюк О. О. Роль визначення поліморфізму генів *NAT2* та *GST* у

виявленні токсичного ураження нирок протитуберкульозними препаратами на доклінічному етапі / О. О.Сметюк // Молодь – медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 28–29 квіт. 2011 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2011. – С. 49–50.

12. Сметюк Е. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в диагностике токсических нефропатии больных туберкулезом легких / Е. А. Сметюк, М.М.Чеснокова // Клинико-лабораторный консилиум. – СПб, 2011. – Т. 39, № 3. – С. 70. (Биохимия – Биофизика _ Информатика – три кита лабораторной медицины XXI века : конф. 2011 : тези доп.). (*Внесок здобувача – підбір клінічних груп хворих, виконання молекулярно-генетичних досліджень; статистична обробка результатів; аналіз літературних джерел, оформлення тез.*)

13. Сметюк О. О. Клінічна характеристика місцевого гомеостазу нирок хворих на туберкульоз легень на тлі прийому протитуберкульозних препаратів / О. О. Сметюк // Розвиток наукових досліджень 2011 : VII міжнар. наук.-практ. конф., 28–30 лист. 2011 р., Полтава : тези доп. – Полтава : ІнтерГрафіка, 2011. – Т.5. – С. 56–60.

14. Сметюк О. О. Стан системного та місцевого ниркового гомеостазу у хворих на туберкульоз легень залежно від поліморфізму генів *NAT2* та *GST* / О. О. Сметюк // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 19–20 квіт. 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2012. – С. 51–52.

АНОТАЦІЯ

Сметюк О.О. Патогенетичні механізми порушень видільної функції нирок у хворих на туберкульоз легень в залежності від поліморфізму генів ферментів метаболізму ксенобіотиків. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія – Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Одеса, 2012.

Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню ролі поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 (*GSTM1*, *GSTT1*) та N-ацетилтрансферази *NAT2* в розвитку патофізіологічних механізмів порушень видільної функції нирок на тлі протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень, що полягає у визначенні комплексу лабораторно-клінічних критеріїв, за допомогою яких можливе прогнозування вірогідності розвитку токсичної нефропатії різного ступеню тяжкості.

Показаний внесок поліморфізму *GSTM1* та *NAT2* у ймовірність розвитку хронізації туберкульозного процесу. Встановлено, що порівняно з протеїнурією більш чутливим показником змін в системі нирок виявився

рівень мікроальбумінурії. Встановлено, що null-алель *GSTT1* може бути чинником ризику щодо ураження базальних мембран клубочків нирок під час первинної імунної відповіді на *M.tuberculosis*. Наведено результати, що показали інформативність методу лазерної кореляційної спектроскопії сироватки крові та сечі в оцінці функціональних змін нирок при туберкульозній інфекції.

Ключові слова: легеневий туберкульоз, генетичний поліморфізм *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2*, лазерна кореляційна спектроскопія.

АННОТАЦІЯ

Сметюк Е.А. Патогенетические механизмы нарушений выделительной функции почек у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Одесса, 2012.

Диссертация посвящена выяснению роли полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы-μ, глутатион-S-трансферазы-θ (*GSTM1*, *GSTT1*) и N-ацетилтрансферазы *NAT2* в развитии патофизиологических механизмов нарушений выделительной функции почек в условиях применения специфических противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких, которое заключается в определении комплекса лабораторно-клинических критериев, с помощью которых возможно прогнозирование вероятности развития токсической нефропатии разной степени тяжести.

Установлено, что определение микроальбуминурии является более эффективным для оценки функционального состояния почек, чем определение протеинурии. Частота случаев микроальбуминурии значительно превышает частоту выявления высокомолекулярных белков почти во всех группах, за исключением генотипа *NAT2*4/2*4* (быстрые ацетиляторы). Процентная доля больных с наличием общего белка в моче достоверно возросла у больных *del GSTM1* и при наличии аллеля *NAT2*5* и *NAT2*6* (медленные ацетиляторы) ($p < 0,05$) через месяц от начала лечения. Доказано, что среди всех больных, имеющих мутацию *del GSTT1* высокий показатель микроальбуминурии определяется еще до начала лечения. Учитывая это, можно предполагать, что null-аллель *GSTT1* может являться фактором риска поражения базальных мембран клубочков почек во время первичного иммунного ответа на *M.tuberculosis*.

Установлено, что мутация гена *GSTM1*, возможно, влияет на

адаптационные возможности организма, поскольку с повышением возрастного показателя частота наличия мутации гена у обследованных больных возрастала. Частота null-аллеля *GSTM1* в группе больных ХТБ достоверно отличается от показателей в группах контроля и больных ВДТБ легких (71,4, $p < 0,05$ против 44,4 и 32,6 %, соответственно). Этот факт может указывать на вероятную связь данной мутации с глубоким нарушением иммунных реакций организма человека, инфицированного туберкулезом и развитием хронизации туберкулезного процесса.

Приведенные результаты, которые показали информативность метода лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови и экстрагированной мочи в оценке и сравнении нарушений макромолекулярных фракций крови и функциональных изменений почек при туберкулезной инфекции. Установленный высокий уровень (73 %) алерго-аутоиммунных сдвигов именно местного характера, отличных от изменений в системном метаболизме и незначительных или отсутствующих изменений клинико-лабораторного комплекса, указывает на наличие преморбидного этапа нарушений тканей почек патологическими системными проявлениями туберкулезного процесса, а в последующем, возможно, и комплексной антимикробной терапией.

Ключевые слова: туберкулез легких, генетический полиморфизм *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2*, лазерная корреляционная спектроскопия.

SUMMARY

Smetyuk E.A. Pathogenetic mechanisms of disorders of renal excretory function in patients with pulmonary tuberculosis according to the polymorphism of enzymes of xenobiotic metabolism. On privileges of manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 – pathological physiology – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. – Odessa, 2012.

The thesis is devoted to clarify the role of gene polymorphisms glutathione-S-transferase M1 and T1 (*GSTM1*, *GSTT1*) and N-acetyltransferase *NAT2* in the development of the pathophysiological mechanisms of disorders of renal excretory function in the application of the anti-tuberculosis therapy in patients with pulmonary tuberculosis, which is to define a set of laboratory and clinical criteria to help predict possible toxic nephropathy of varying severity depending on the gene polymorphisms of xenobiotic metabolism enzymes.

It was shown the contribution of *GSTM1* and *NAT2* polymorphisms in possibility of developing chronic tuberculosis. It was found that the level of

microalbuminuria was more sensitive indicator of changes in the kidney compared with proteinuria. It was established that the *GSTT1* null-allele might be a risk factor for the defeat of basilar membranes of kidney glomeruli during the primary immune response to *M.tuberculosis*. There were presented results, which showed informative method LCS serum and urine in the evaluation of renal functional changes during tuberculosis infection.

Key words: pulmonary tuberculosis, genetic polymorphism of *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2*, laser correlation spectroscopy.