

ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Є.А. Литвинець, Н.Т. Скоропад

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вступ. Сечокам'яна хвороба (уролітіаз) у зв'язку з високою поширеністю та великою частотою повторного утворення каменів по праву називається захворюванням цивілізації. Сучасна урологія має чимало способів лікування хворих уролітіазом. Нині вкрай рідко застосовують відкриті способи видалення каменів, оскільки використання малоінвазивних технологій мінімізувало кількість травматичних ускладнень. Однак жоден із них не є остаточним методом лікування сечокам'яної хвороби (СКХ) і, на жаль, не гарантує повного видужання хворого. У зв'язку з цим питання профілактики подальших рецидивів стають пріоритетним напрямком у лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу [1].

Серед усіх видів уролітіазу кальцій-оксалатний посідає перше місце по частоті і виявляється у 75–85% випадків хворих.

Розвиток СКХ зумовлений багатьма факторами, а саме: порушенням обміну речовин, хронічними інфекціями верхніх сечових шляхів, спадковістю тощо. Найчастіше при уролітіазі виявляються наступні метаболічні порушення: гіперкальціурія (36,7 – 60,9%), гіперурикурія (23 – 35,8%), гіпоцитратурія (28 – 44,3%), гіпероксалурія (8,1 – 32%), гіпомагніурія (6,8 – 19,0%) [2]. Зазвичай гіперкальціурія поєднується з гіпероксалурією [3]. Під гіпероксалурією розуміють підвищення екскреції оксалатів з сечею більше, ніж 40 мг/добу. Розрізняють три механізми розвитку оксалурії: 1) посилене вживання у їжу продуктів харчування, багатих оксалатом і аскорбіновою кислотою, а також понижене надходження кальцію (харчова гіпероксалурія); 2) підвищена екскреція оксалату з сечею у хворих з синдромом мальабсорбції або запальними захворюваннями кишківника (ентеральна гіпероксалурія); 3) спадкове захворювання, пов'язане зі зниженням активності аланіл-глюксилат-амінотрансферази (первинна гіпероксалурія). Після всмоктування в кишківнику оксалати поступають у кров і потім виводяться нирками. У сечі вони зв'язуються магнієм і натрієм. Екскреція оксалатів максимально відбувається

упродовж дня, оскільки людина в цей час вживає продукти з літогенними властивостями. Оксалати – кінцеві продукти нормального метаболізму людини, але вони також містяться у різних продуктах, переважно рослинних. При приєднанні аніону шавелевої кислоти до катіону кальцію утворюється малорозчинна сіль – оксалат кальцію, який існує у вигляді моногідрату (вевелліт) або дигідрату (ведделліт). Перенасичення цими солями є найважливішою умовою каменеутворення, оскільки їх розчинність не залежить від рН сечі [4].

Умовно оксалат у сироватці крові можна розділити на екзогенний, який абсорбується в шлунково-кишковому тракті і ендогенний, утворений в результаті процесів метаболізму глюксілової та аскорбінової кислот. В організмі людини вклад аліментарного оксалату в загальну екскрецію сечі складає 10–15%, інша кількість припадає на ендогенний оксалат [5].

Вплив харчових оксалатів на рівень екскреції шавелевої кислоти з сечею залежить від вживання кальцію. За даними ряду авторів, низький вміст кальцію (менше 850 мг/добу) вірогідно підвищує ризик утворення каменів у нирках. Захисний ефект кальцію зумовлений тим, що він зв'язує оксалати і фосфати в кишківнику, чим попереджає їх надлишкову екскрецію з сечею, що, у свою чергу, сприяє формуванню конкрементів [6].

Одним з доволі поширених методів профілактики утворення кальцій-оксалатних каменів є зниження кількості оксалатів, які поступають з їжею. Однак дієтичні обмеження не є надійним методом попередження кальцій-оксалатного уролітіазу. У зв'язку з цим деякі автори запропонували концепцію, яка полягає у зниженні абсорбції оксалатів у шлунково-кишковому тракті. Так, були отримані результати, які свідчать про вплив грамнегативного облигатного анаероба *Oxalobacter formigenes* на концентрацію оксалату в сечі. Цей мікроорганізм проявляє симбіотичні властивості по відношенню до організму людини шляхом зниження абсорбції

оксалатів у просвіті кишківника з подальшим зниженням їх концентрації у плазмі і сечі. Для свого виживання як джерела енергії використовує екзогенний оксалат завдяки двом ключовим ферментам – оксалил-КоАдекарбоксилази та форміл-КоАтрансферази. Саме ці ферменти здійснюють метаболічні перетворення оксалатів у просвіті товстої кишки. Їх ідентифікація можлива шляхом полімеразної ланцюгової реакції генів відповідних ферментів у зразках калу [7].

Багатофакторний характер формування СКХ, що включає генетичну схильність, вплив навколишнього середовища, імунні і нейрогенні ланки неспецифічної і специфічної імунологічної гіперреактивності, роль вірусно-мікробного чинника, вимагає врахування кожного додаткового компонента, здатного впливати на перебіг уролітіазу.

Складність патогенезу СКХ, що включає взаємодію ряду основних його складових (імунологічна, запальна компоненти, змінена реактивність тощо), роблять найбільш ймовірною гіпотезу мультифакторної природи захворювання.

Міжнародним проектом по розшифровці геному людини (The Human Genome Project, HGP), головною метою якого було визначити послідовність нуклеотидів, які складають ДНК та ідентифікувати 20–25 тис. генів у людському геномі, визнана природа генетичної схильності до СКХ. Вчених очікує не менш складна і грандіозна програма – створення спеціального каталога всіх вивчених генних патологій. Відтак, сьогодні ведеться широкий пошук генів, мутації в яких визначають розвиток уролітіазу. Це дозволить людям, які входять до групи ризику, по можливості, підготуватись до очікуваних їх захворювань.

У розвитку СКХ, як багатофакторного захворювання, відіграють важливу роль як внутрішні фактори ризику, що зумовлюють розвиток захворювання, так і зовнішні фактори, що провокують появу симптомів.

Внутрішні фактори включають генетичну схильність до розвитку СКХ. Серед зовнішніх, які діють на організм, виділяють природні та штучні, біотичні та абіотичні.

До відносно «нових» факторів зовнішнього середовища, що мають істотний вплив на організм людини, останнім часом відносять ксенобіотики. Ксенобіотики (від грецького *xenos* – чужий і *bios* – життя) – чужорідні для організму речовини: промислові відходи, препарати побутової хімії, лікарські середники, віруси та ін., які не використовуються організмом у якості джерел енергії, пластичних матеріалів чи каталі-

заторів. Вони діють на тлі радіації, електромагнітних полів, ультрафіолетового та лазерного випромінювання, фізичних навантажень, температурних режимів та ін. Попадаючи в оточуюче середовище в значних кількостях, ксенобіотики можуть служити причиною багатьох захворювань, впливати на генетичний апарат організмів, викликати їх загибель або мутації, порушувати рівновагу природних процесів у біосфері [8].

Еволюційно в організмі сформувалась система захисту від ксенобіотиків, яка регулюється генами детоксикації (ГДК) та представлена трьохетапним процесом біотрансформації ксенобіотиків, що включає фази активації, нейтралізації і виведення ксенобіотиків із організму.

I фаза зумовлює приєднання до ксенобіотиків нових або модифікуючих функціональних груп (–ОН, SH, –NH₂), завдяки чому чужорідні для організму речовини активуються за допомогою цитохромів P450, а також ферментів класів оксидаз, гідролаз, редуктаз і дегідрогеназ.

II фаза полягає у перетворенні проміжних електрофільних метаболітів ксенобіотиків і ендобіотиків нерідко токсичних у водорозчинні, нетоксичні похідні, які виводяться з організму – III фаза.

Спочатку ксенобіотики, поступаючи в організм, активуються за допомогою ферментів родини цитохромів P450, флавінвмісних монооксигеназ, естераз, альдегіддегідрогеназ та епоксидгідролаз, які беруть участь у реакціях окиснення та відновлення, а також гідролізу молекул ксенобіотиків, утворюючи проміжні електрофільні метаболіти – водорозчинні сполуки, які володіють генотоксичними властивостями. Усі ці ферменти локалізовані у мембранах ендоплазматичного ретикулула і належать до мікросомальної або монооксигеназної системи метаболізму. Її основні функції полягають в утворенні в молекулі субстрата ксенобіотика гідрофільних груп, завдяки чому відбувається детоксикація.

Важливою особливістю ферментів цієї фази є їх вибіркова локалізація на основних шляхах надходження ксенобіотиків в організм (харчовий та дихальний) та різноманітність індукованих ними біохімічних процесів: гідроксилювання, епоксидування, окиснення за сіркою та азотом, десульфуратія та ін.

Ферменти II фази детоксикації функціонують при будь-яких шляхах надходження ксенобіотиків, здійснюють або завершують детоксикацію, а іноді виправляють помилки I фази.

Проміжні метаболіти з допомогою ферментів родини глутатіонтрансферази (GSTM), УДФ-глюкуронсульфотрансфераз (UDF), N-аце-

тилтрансфераз (NAT), сульфотрансфераз, метилтрансфераз перетворюються у водорозчинні нетоксичні, полярні продукти і виводяться із організму через легені, нирки, кишечник.

Важлива роль у цьому процесі належить білку плазми крові – альбуміну, що зв'язує та транспортує метаболіти екзогенних та ендогенних субстратів, у тому числі продукти I та II фаз детоксикації.

Більшість гідрофільних ксенобіотиків після біотрансформації та деградації через каскад детоксикації надходять із клітини у кров, звідки виводяться із сечею. Ксенобіотики великої молекулярної маси та підвищеної гідрофобності виводяться з жовчю.

За допомогою III фази детоксикації ксенобіотиків відбувається захист від дії вільних радикалів та перекисних сполук, що утворюються при метаболізмі ксенобіотиків.

Найбільш ефективно система детоксикації ксенобіотиків функціонує при злагодженій дії ферментів I та II фаз. Десинхронізація цих процесів призводить до швидкого отруєння організму в результаті накопичення продуктів перекисного окиснення, різних канцерогенів, мутагенів, тератогенів [9].

Продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), володіючи цитотоксичною та антимітотичною дією, ушкоджують мембрани епітеліальних клітин слизової оболонки сечовидільного тракту, викликають зміни в їх проникності та структурно-функціональній цілісності.

При підвищенні концентрації активних форм кисню зростають окисні пошкодження дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), накопичуються зміни в геномі, пов'язані із протіканням окисно-відновних процесів, що призводять до збільшення кількості мутацій. Важливим чинником, від якого залежить концентрація вільних радикалів у клітинах організму є узгоджена робота універсальних ферментів антиоксидантної системи – N-ацетилтрансферази (NAT), Глутатіон-S-трансферази (GST)[10].

NAT, GST – родини ферментів, які каталізують приєднання трипептида глутатіона до ендо- або екзогенних речовин, які мають електрофільні функціональні групи. Продукти, які утворюються в результаті приєднання глутатіону мають підвищену розчинність у воді. Шляхом послідовного ферментного розщеплення вони можуть перетворюватись у меркаптопурати і виводитись із організму з участю печінки і/або нирок.

Реакції I і II фаз каталізуються ферментами, відомими, як ферменти, що каталізують ксе-

нобіотики. До них належать цитохром P450, а також ферменти класів оксидаз, гідролаз, редуктаз і дегідрогеназ, епоксидгідролази, глутатіон-та N-ацетилтрансферази. Притаманні ферментам біотрансформації ксенобіотиків індуцибельність та генетичний поліморфізм лежать в основі доволі широкої індивідуальної варіабельності в метаболізмі чужорідних сполук, створюючи можливість дисбалансу процесів їх детоксикації. Ці індивідуальні особливості можуть проявлятися як фактори схильності до захворювання або як фактори, що модифікують його клінічний фенотип.

Родина N-ацетилтрансферази (NAT) є перспективним об'єктом для такого дослідження. У різних відділах сечовидільного тракту виявлена експресія NAT2, що беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків і інтермедіаторів запальних процесів – простагландинів і продуктів ПОЛ.

Рівновага між ферментами I і II фаз необхідна для здійснення детоксикації та елімінації ксенобіотиків. Тим самим здійснюється захист від пошкоджень, які викликані зовнішньосередовищними впливами.

III фаза біотрансформації – фаза евакуації представлена специфічними переносниками екзогенних сполук – P-глікопротеїнами, які забезпечують переміщення ксенобіотиків в організмі і сприяють екскреції останніх у жовч або кров. Збій на котрійсь із ланок процесу детоксикації може призводити до накопичення ксенобіотиків в організмі та індукувати розвиток різноманітних патологічних станів.

Усі ферментативні реакції детоксикації ксенобіотиків контролюються генами детоксикації ксенобіотиків (ГДК).

Існує генетичний поліморфізм популяції людей у їх реакції на дію екологічних факторів довкілля. Поза тим, існує і генетичний контроль біотрансформації в організмі людини всіх хімічних сполук.

Саме генетично запрограмована система біотрансформації, деградації та виведення ксенобіотиків робить унікальним кожного індивідуума щодо його адаптаційних властивостей, тобто стійкості або чутливості до ушкоджуючих зовнішніх факторів. За таких умов, причиною генетичних та фенотипових відмінностей різних осіб є поліморфізм відповідних генів [11].

Тестування алельних варіантів генів детоксикації без сумніву необхідне при проведенні популяційних досліджень щодо оцінки токсичного впливу шкідливих екологічних факторів та визначення індивідуальної чутливості до лікарсь-

ких середників при виборі оптимальної стратегії медикаментозної терапії.

Диференційна чутливість різних людей до факторів зовнішнього середовища залежно від індивідуальних спадкових особливостей зводиться до адаптивного процесу або до дезадаптації, яка супроводжується проявом мультифакторних захворювань, що виникають у результаті таких контактів. Одним із таких захворювань є СКХ.

Значення порушень механізмів біотрансформації ксенобіотиків у генезі СКХ на сьогодні залишається відкритим. На відміну від моногенних хвороб, для виникнення яких достатньо наявності мутацій у структурному гені, СКХ належить до найчисельнішої групи мультифакторних захворювань, у появі яких задіяні як генетичні, так і екзогенні фактори.

Зокрема, ГДК розглядаються як кандидатні для формування СКХ, бо беруть участь у метаболізмі медіаторів запалення та у регуляції механізмів оксидативного стресу, що суттєво в її патогенезі.

Мета дослідження: оцінка розподілу варіантних алелів і генотипів поліморфних локусів гена системи біотрансформації ксенобіотиків NAT2 у хворих на СКХ та встановлення характеру їх поліморфізму в популяції здорових.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 60 пацієнтів віком від 20 до 65 років, хворих на СКХ, які лікувалися в урологічному відділенні ЦМКЛ м. Івано-Франківська у 2016–2018 рр. Діагноз СКХ верифікували згідно із Протоколом діагностики і лікування СКХ – Наказ МОЗ України №1–1/152 (п.а2) від 06.03.2003 р. «Сечокам'яна хвороба, камені нирки». Групу контро-

лю склали здорові аналогічного віку, відібрані методом випадкової вибірки, що проживають у різних районах Івано-Франківської області (157 осіб). Обстеження пацієнтів проводилося за отримання інформованої згоди.

Матеріалом для дослідження була ДНК, виділена із лейкоцитів периферійної крові пацієнтів, отриманої шляхом венепункції в кількості 2 мл. Виділення та очистку ДНК виконували за допомогою наборів D1Atom DNA Prep200, GenePak DNA PCR test згідно з рекомендаціями виробника. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик». Використовували олігонуклеотидні праймери «Fermentas», набір реагентів для ампліфікації GenePak® PCR Core. Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів, температурою відпалу та складом реакційної суміші. Для генотипування поліморфних локусів досліджуваних генів використовували різні програми проведення полімеразної ланцюгової реакції та кількість циклів.

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфного локусу T481C гена NAT2 проведено за допомогою ПДРФ (Поліморфізм Довжин Рестрикційних Фрагментів) аналізу, використовуючи ендонуклеазу рестрикції Eco 32I. Аналіз рестриктних фрагментів проводили в 3%-вому агарозному гелі з бромистим етидієм на ультрафіолетовому транслюмінаторі (рис. 1, 2).

Результати та їх обговорення. Проведений комплексний аналіз поліморфізму гена NAT2 у

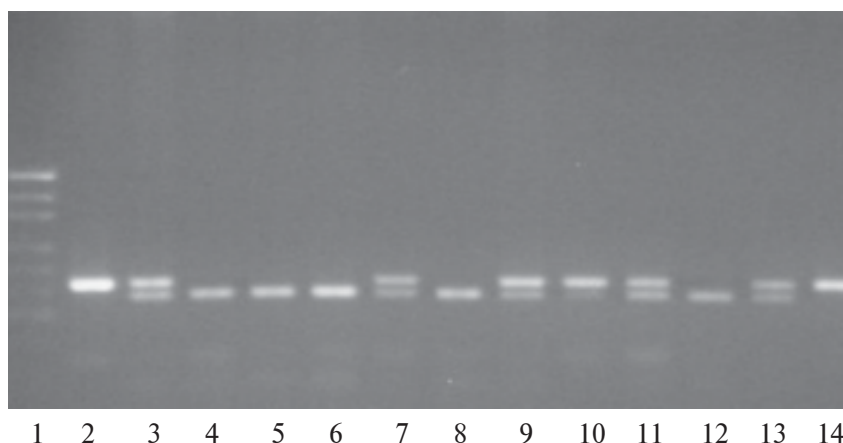


Рис. 1. Електрофореграма рестрикційного аналізу фрагментів поліморфного локусу T481C, TT, CC гена NAT2 (Eco 32I).

3%-вий агарозний гель: 1 – маркер мол. ваги (50 п.н.);
2 – ампліфікований ПЛР-продукт (162 п.н.);
4, 5, 6, 8, 12 – генотип 481TT (140 і 22 п.н.);
3, 7, 9, 11, 13 – генотип 481TC (162, 140 і 22 п.н.);
10, 14 – генотип 481CC (162 п.н.)

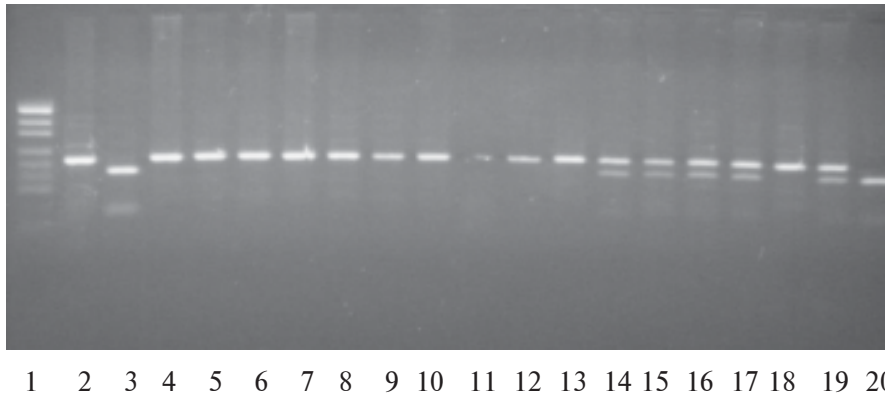


Рис. 2. Електрофореграма рестрикційного аналізу фрагментів поліморфного локусу А803G, АА, GG гена NAT2 (Rsa I). 3%-вий агарозний гель: 1 – маркер мол. ваги (50 п.н.); 2 – ампліфікований ПЛР-продукт (210 п.н.); 4–13, 18 – генотип 590AA (210 п.н.); 14–17, 19 – генотип 803AG (210, 164 і 46 п.н.); 3, 20 – генотип 590GG (164 і 46 п.н)

здорових та обстежених із СКХ виявив ряд закономірностей. Так, у здорових найчастіше зустрічаються такі делеції як ТС (64), (41,0%) та ТТ (69), (44,0 %), а також АА (99), (63,0%) (табл. 1)

Аналіз частоти комбінацій генотипів NAT2 ГДК у хворих на СКХ показав, що фенотипічний варіант значною мірою визначається станом генотипу.

Так, гомозиготна мутантна делеція 481СС у хворих частіше зустрічалась, ніж у обстежених здорових. Порівняння частот алелей і генотипів 481ТС у хворих виявило, що гетерозиготи склали 77,8% проти 41,0% у здорових, причому спостерігалась вірогідна різниця ($P_N < 0,05$).

Частота нормального гомозиготного алелю 481ТТ у хворих та у здорових достовірно не відрізнялась. Щодо наявності поліморфних варіантів локусу А803G гена NAT2 у хворих з рецидивним перебігом хвороби, то отримані наступні дані: у 80,8% хворих проти 29,0%

($P_N < 0,05$); у 23,6% – гомозиготний варіант 803GG фіксувався у хворих, причому його частота вірогідно перевищувала таку у здорових – 8,0% ($p_N < 0,05$).

Відомо, що переважання гомозиготного варіанта 803GG вказує на збільшення активності ферментів, що кодуються геном NAT2.

Результати дослідження показали, що маркером схильності до синдрому ксеногенної інтоксикації можна вважати генотип GG поліморфного локусу гена NAT2. Частота носіїв цього поліморфного варіанта, який вважаємо за агресорний, була у 2,5 рази більшою у порівнянні зі здоровими.

Мутації в досліджених поліморфних локусах гена NAT2 призводять до зміни активності ферменту, що проявляється фенотипово як «повільне ацетилювання».

Таким чином, ефективність детоксикації ксенобіотиків в організмі залежить від функ-

Таблиця 1
Розподіл поліморфізму гена NAT2 у здорових та хворих на сечокам'яну хворобу

Варіант генотипу	СКХ ¹ (n=60)	Здорові ² (n=157)	P ₁₋₂
Генотип NAT2 T481C			
481ТС	37 (71,8%)	64 (41,0%)	0,42
481ТТ	42 (89,7%)	69 (44,0%)	0,33
481СС	15 (32,5%)	24 (15,0%)	0,21
Генотип NAT2 A803G			
590GG	11 (23,6%)	13 (8,0%)	0,001
803AG	38 (80,8%)	46 (29,0%)	0,051
590AA	45 (95,6%)	99 (63,0%)	0,001

Примітки: 1. Усі дані подано у абсолютних цифрах.

2. У дужках подано відсоток осіб з певним генотипом до загальної кількості у групі.

3. P – вірогідність, визначена методом порівняння часток.

ціональної повноцінності ферментних систем, що відповідають за їх біотрансформацію. Активність ферментів системи біотрансформації перебуває в залежності від генетичних передумов та характеру забруднення території проживання та може слугувати маркерами екопатології.

За таких умов, можна вважати, що наявність гомозиготної мутантної делеції CC локуса T481C та GG локуса A803G гена NAT2 з високою ймовірністю передбачає несприятливий, рецидивний перебіг СКХ.

Гетерозиготний варіант TC локуса T481C детермінує частковий контроль над недугою. Гетерозиготний варіант AG локуса A803G визначає підвищену схильність до захворювання, чітко не впливаючи на його фенотиповий варіант.

При цьому, гомозиготний варіант AA алелю локуса A803G, гомозиготна TT та гетерозиготна TC делеції алелю T481C є протекторними щодо розвитку СКХ.

Таким чином, генетичне тестування хворих з СКХ за генами детоксикації ксенобіотиків та їх комбінаціями дозволяє виявити наявні у геномі тенденції до появи СКХ та розвитку рецидиву захворювання, а також протекторних варіантів щодо виникнення та розвитку захворювання.

Висновки

1. На реалізацію СКХ впливають індивідуальні варіанти метаболічної активності генів детоксикації ксенобіотиків. Участь генів метаболізму ксенобіотиків у модуляції інтенсивності мутагенезу передбачає їх можливий вклад у рецидивний перебіг захворювання. У пацієнтів з успадковано ослабленим генотипом інактивна-

ція ксенобіотиків проходить особливо повільно і відповідно умови несприятливого впливу шкідливих метаболітів на організм особливо реальні.

2. Фенотипічний варіант СКХ значною мірою визначається станом генотипу. Прогностично несприятливими є генотип CC і GG за геном NAT2, що з високою ймовірністю передбачає її рецидивний перебіг. Наявність такого генотипу призводить до відсутності функції відповідних ферментів або появи ферментів із більш низькою у порівнянні із нормою активністю, а їх наявність можна вважати одним із факторів ризику виникнення, прогресування та рецидивування СКХ.

3. Комбінація різних поліморфних варіантів генів, що кодують ензими системи біотрансформації ксенобіотиків, є вагомим прогностичним фактором, ніж поліморфізм лише в одному гені. Різноманітність екзогенних факторів, що призводять до модифікації мультифакторних захворювань, у т.ч. і СКХ, обґрунтовує доцільність дослідження генетичного поліморфізму ксенобіотикометаболізуючих генів, аналіз взаємного впливу декількох генів, а також взаємозв'язку «ген-оточуюче середовище» у великій популяційній вибірці.

4. Встановлення поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків може бути використане як додатковий маркер для діагностики СКХ та прогнозування перебігу. Генетичне тестування дозволяє намітити шляхи ранньої профілактики та надає можливість для послаблення чи модифікації несприятливих ефектів функціонально неповноцінних алельних генів схильності до розвитку СКХ.

Список літератури

1. *Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни / Э.К. Яненко, Д.С. Меринов, О.В. Константинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 3. — С. 19–24.*
2. *Черненко В. В. Підвищення ефективності реабілітації у хворих на сечокам'яну хворобу після проведення літотрипсії / В.В. Черненко, Д.В. Черненко // Урологія. — 2015. — № 4. — С. 14–20.*
3. *Гіпероксалурія та показники мукозального імунітету хворих на хронічну хворобу нирок — ст.: пієлонефрит / М. Колесник, Н. Сташевська, Н. Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2014. — № 3. — С. 42–48.*
4. *Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика, лечение и метафилактика: пособие / В. И. Вошула [и др.]; под. общ. ред. В.И. Вошулы. — Минск: Зималето, 2010. — 220 с.*
5. *Bhasin B. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma / B. Bhasin, H.M. Urekli, M.G. Atta // World J Nephrol. — 2015. — V. 4, N 2. — P. 235–244.*
6. *Nazzal L. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease / L. Nazzal, S. Puri, D.S. Goldfarb // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2016. — V. 31, N 3. — P. 375–382.*

7. *Oxalobacter formigenes*-associated host features and microbial community structures examined using the American Gut Project / M. Liu, H. Koh, Z.D. Kurtz [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – N 5. – P. 108.

8. Patterson A. D. *Xenobiotic Metabolism: A View through the Metabolometer* / A.D. Patterson, F.J. Gonzalez, J.R. Idle // *Chem Res Toxicol*. – 2010. – V. 23, N 5. – P. 851–860.

9. *Population genetic diversity of the NAT2 gene supports a role of acetylation in human adaptation to farming in Central Asia*. H. Magalon, E. Patin, F. Austerlitz [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2008. – N 16. – P. 243–251.

10. Han H. *Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis)* / H. Han, A.M. Segal, J.L. Seifster, J.T. Dwyer // *Clin Nutr Res*. – 2015. – V. 4, N 3. – P. 137–152.

11. Omiecinski C. J. *Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities* / C.J. Omiecinski, J.P. Vanden Heuvel, G.H. Perdew, J.M. Peters // *Toxicological Sciences*. – 2011. – V.120, N 1. – P. 49–75.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е.А. Литвинец, Н.Т. Скоропад

Целью исследования была оценка распределения вариантных аллелей и генотипов полиморфных локусов гена системы биотрансформации ксенобиотиков NAT2 у больных мочекаменной болезнью (МКБ) и установление характера их полиморфизма в популяции здоровых. Обследовано 60 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет, больных МКБ, которые лечились в урологическом отделении ЦГКБ г. Ивано-Франковска в 2016–2018 гг. Группу контроля составили здоровые аналогичного возраста, отобранные методом случайной выборки, проживающих в разных районах Ивано-Франковской области (157 человек).

Материалом для исследования была ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови пациентов. На последующих этапах исследования проводили амплификацию последовательностей ДНК *in vitro*, используя метод полимеразной цепной реакции. Анализ частот комбинаций генотипов NAT2 ПДК у больных МКБ показал, что гомозиготная мутантная делеция 481CC у больных чаще встречалась, чем у обследованных здоровых. Сравнение частот аллелей и генотипов 481TC у больных показало, что гетероносители составили 77,8% против 41,0% у здоровых, причем наблюдалась достоверная разница ($P < 0,05$).

При таких условиях, можно считать, что наличие гомозиготной мутантной делеции CC локуса T481C и GG локуса A803G гена NAT2 с высокой вероятностью предполагает неблагоприятное, рецидивирующее течение МКБ. Ге-

Summary

STUDY OF THE XENOBIOTICS DETOXICATION SYSTEM IN PATIENTS WITH STONE KIDNEY DISEASE

Ye.A. Lytvynets, N.T. Skoropad

The aim of the study was to evaluate the distribution of the variant alleles and genotypes of the polymorphic loci of the xenobiotics biotransformation system gene NAT2 in patients with urolithiasis (SKD) and to determine the nature of their polymorphism in the healthy population. 60 patients aged 20–65, with SKD who were treated in the urological department of the Ivano-Frankivsk central city hospital in 2016–2018 were examined. The control group comprised healthy individuals of the same age, selected by random sampling, living in different regions of Ivano-Frankivsk oblast (157 people).

The material for the study was a DNA isolated from leukocytes in the peripheral blood of patients. In subsequent phases of the study, amplification of DNA sequences *in vitro* was performed using the polymerase chain reaction method. The analysis of the frequency of NAT2 genotypes combinations in patients with SKD showed that homozygous mutant deletion of 481CC was more common in patients than in healthy subjects. Comparison of allelic frequencies and 481TC genotypes in patients revealed that the heteronucleases were 77.8% versus 41.0% in healthy subjects, with a significant difference ($P < 0.05$). Under such conditions, it can be assumed that the presence of a homozygous mutant deletion of the CC locus of the T481C and the GG of the A803G locus of the NAT2 gene, with high probability, suggests an adverse, recurrent CKD. The heterozygous version of the TC of the locus T481C determines partial control of the ailment. The heterozygous variant of the AG locus A803G

гетерозиготный вариант TC локуса T481C детерминирует частичный контроль над недугом. Гетерозиготный вариант AG локуса A803G определяет повышенную склонность к заболеванию, четко не влияя на его фенотипический вариант.

При этом гомозиготный вариант AA аллеля локуса A803G, гомозиготная TT и гетерозиготная TC делеции аллеля T481C являются протекторными по развитию МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, гены детоксикации ксенобиотиков.

Адреса для листування

Н.Т. Скоропад

E-mail: nazar.skoropad@gmail.com

determines the increased susceptibility to the disease, without clearly affecting its phenotypic variant.

In this case, the homozygous variant of the AA allele of the A803G locus, the homozygous TT, and the heterozygous TC deletion of the T481C allele are protectors for the development of SKD.

Keywords: urolithiasis, xenobiotics detoxication genes.