

Netyukhaylo L.G., Basarab Y.A.
Ukrainian Medical Stomatological Academy

MECHANISMS OF INFLAMMATION IN DEIFICATION (a review of the literature)

Summary

Systemic inflammatory response in severe thermal injury – is a mandatory component of the course of burn disease in its different periods. Three signs of systemic inflammatory response classification R. Bone – podiyom temperature, increased heart rate and respiratory rate are recorded in the periods in tyazheloozhennyh shock and acute toxemia Ojo – govoy even neuslozhnennom course of the disease, and further systemic inflammatory response in naablyudaetsya zavissmosti to availability burn wounds and wound infections. Combining systemic inflammatory imple – Ktsia and burn wounds, which certainly is a hotbed of infection, according to the classification of R. Bone should be regarded as «sepsis», but not all hard deification while being diagnosed generalizovanaya infection. In 2000 he proposed a unified definition of the system inflammatory phase reaction with infectious and inflammatory lesions as «infectious by a system inflammatory response», but this term in the scientific literature does not «caught» and not even debated.

Keywords: burn, inflammation.

УДК 616.24-002.5:616.36/.37]:575.113

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Сака А.А.
Буковинський державний медичний університет

Досліджено теоретичні питання визначення асоціації між наявністю поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GSTT1, GSTM1) та перебігом туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи. Виявлено негативний вплив GSTM-null і GSTT-null генотипів у хворих на туберкульоз на процеси детоксикації та нагромадження в організмі метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму [3, с. 4]. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу легеневого туберкульозу із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз, у т.ч. і мультирезистентний.

Ключові слова: глутатіон-S-трансфераза, GSTT1, GSTM1, генний поліморфізм, мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція.

Постановка проблеми. При туберкульозі легень (ТБ) перебіг захворювання залежить від дії значної кількості чинників. Суттєву роль при цьому відіграють генетичні чинники як хворого, так і патогенного збудника. Результати окремих досліджень показали, що потенційними генами-модифікаторами для ТБ-інфекції є гени метаболізму ксенобіотиків [1, с. 33].

Особливої актуальності набуває питання досліджень системи генів метаболізму ксенобіотиків, у зв'язку з тим, що ферментами цієї системи здійснюється метаболізм не тільки більшості різноманітних за хімічною структурою екзогенних молекул, але й багатьох ендогенних речовин, зокрема, медіаторів запалення та лікарських препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Аналіз цілого ряду досліджень показав, що найважливішими ферментами метаболізму ксенобіотиків є сімейство глутатіонтрансфераз [2, с. 7]. Глутатіон-S-трансферази (GST) – це родина ферментів II фази детоксикації, які каталізують детоксикацію значної частини ксенобіотиків, інтермедіатів запальних процесів – простагландинів та відіграють важливу роль у забезпеченні резистентності клітин до пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Легеневі GST відіграють важливу роль у первинному метаболізмі багатьох речовин (атмосферні політанти, тютюновий дим тощо), які потрапляють в

організм через дихальні шляхи. Цілий ряд досліджень виявив кореляцію між ступенем забрудненості атмосферного повітря та характером перебігу туберкульозу з підвищенням деструктивних та бацилярних форм серед хворих з вперше діагностованим туберкульозом [5, с. 1346]. Беручи до уваги зазначене вище, можна сформулювати роботу гіпотезу, яка передбачає, що наслідки активації процесів перексидного окиснення ліпідів при токсичній дії атмосферних сполук та пошкоджуючого впливу активних форм кисню, що утворюються при оксидативному вибуху в процесі реалізації імунної відповіді, у хворих з мулевим алелем корегується менш ефективно. Суттєві відмінності в розподілі делеційних варіантів гена GSTM1 у хворих з наявністю та відсутністю деструктивних процесів у легенях, які виявили в обстежених хворих, дозволяють розцінювати делецію гена ферменту GSTM1 як фактор ризику розвитку деструкції легень [5, с. 12].

Система ферментів метаболізму ксенобіотиків – це сформований у процесі еволюції механізм адаптації організму до дії токсичних екзогенних і ендогенних речовин [1, с. 35].

За результатами багатьох досліджень поліморфізм GST, зокрема, гомозиготних делецій (null-алель) GSTM1 і GSTT1 є однією з причин підвищеної чутливості до шкідливої дії факторів оточуючого середовища, легеневої системи. Пока-

зана роль поліморфних варіантів генів GST у формуванні резистентності МБТ [2, с. 9].

Отже, вивчення поліморфізму генів GST, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів, який проявляється різною ефективністю хіміотерапії і наявністю різноманітних побічних ефектів медикаментозного навантаження, є достатньо перспективними в практичному застосуванні у хворих на ТБ легень з різною чутливістю до МБТ.

Невирішені раніше частини загальної проблеми. Не вивчено вплив поліморфізму за генами глутатіонтрансфераз GSTT1 і GSTM1 на особливості перебігу туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи.

Мета роботи. Дослідити вплив поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази на перебіг туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи.

Викладення основного матеріалу.

У вивченні питання еволюції патоморфозу туберкульозу (ТБ) легень і, зокрема, формування хіміорезистентності, одним із завдань є дослідження поліморфізму відомих генів-кандидатів, а також пошук нових генів, білкові продукти яких беруть участь у патогенетичних механізмах розвитку не тільки захворювання, але й супутньої патології травної системи, що значно ускладнює перебіг і лікування цієї недуги [7, с. 2].

Оскільки, система метаболізму ксенобіотиків бере участь як в захисті організму від наслідків розгортання запальних реакцій при ТБ, так і в метаболізмі більшості протитуберкульозних препаратів (ПТП), то надзвичайно цікавим є вивчення активності ферментів, що входять до цієї групи.

Слід зазначити, що глутатіонтрансферази (ГТ) – це родина багатофункціональних білків, що використовують вільний глутатіон (ВГ) для кон'югації з різноманітними гідрофобними речовинами. У ході більшості цих реакцій утворюються тіоефіри (кон'югати) [3, с. 11]. ГТ каталізує реакції, пов'язані не тільки з реактивною SH-групою, а із гамаглутамільним залишком (каталізує взаємодію глутамата з електрофільними атомами N, C, S, O і відповідає за кон'югацію сульфгідрильної групи з молекулами ксенобіотиків). Глутатіон-опосередкована детоксикація відіграє ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до ПОЛ, вільних радикалів, алкілуваних білків і в попередженні поширення структури ДНК. ГТ запускає гамаглутамільний цикл, під час якого відбувається розпад ВГ на амінокислоти і його ресинтез, тому цей фермент є лімітуючим для катаболізму ВГ. Однією з характерних особливостей ферментів глутатіон-трансфераз, зокрема глутатіон-S-трансферази- μ 1 (CSTM1) та глутатіон-S-трансферази-т1 (GSTT1), є обумовлений генотипом поліморфізм, з яким пов'язані міжіндивідуальні відмінності у швидкості детоксикації ксенобіотиків та ендогенних субстратів. Один з поліморфних варіантів генів GSTM1 і GSTT1 обумовлює повну відсутність відповідних ферментів унаслідок протяжної делеції ділянки гена (близько 20 т.п.н.) [2, с. 9].

Установлено, що вихідними патогенетичними

механізмами формування специфічного запалення при легеневому туберкульозі на субклітинному рівні є порушення метаболізму клітинних мембран, яке призводить до зміни їх структурно-регуляторних властивостей [4, с. 99]. Динамічно зв'язаними з цим є порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Найбільш принциповими з них є ступінь роз'єднання окиснювального фосфорилування і зниження співвідношення внутрішньоклітинної рівноваги глутатіону відновленого і окисненого (ГВ-ГО). Дія цих факторів призводить до адаптативного підвищення інтенсивності пентозо-фосфатного шляху окиснення, з іншого боку – до посилення метаболізму через цикл Кребса на фоні лабілізації окиснювального фосфорилування, що призводить до підвищеної потреби, а у хворих літнього віку (особливо з глюкокортикоїдною недостатністю) – і дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [4, с. 101]. Якщо запаси глікогену у клітині невеликі і не можуть компенсувати посиленого вживання Г-6-ФДГ, можливе включення інших механізмів регуляції. Одним із них є зниження співвідношення β - і α -адренорецепторних одиниць, оскільки відомо, що стимуляція β -адренорецепторів гальмує транспорт глюкози у клітину. При цьому ендогенна гіперкатехоламінемія, яка має місце при ТБ, може погіршувати внутрішньоклітинний метаболізм глюкози, сприяючи не використанню, а накопиченню глікогену на фоні відносного посилення α -адренорецепції [4, с. 104]. Іншим компенсаторним механізмом може бути посилення глюконеогенезу і відносне зниження інтенсивності гліколізу, чому також сприяє зменшення співвідношення ГВ-ГО.

Одним з основних принципів антимікобактеріальної терапії туберкульозу є тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (ПТП), що обумовлює підвищення токсичного впливу їх метаболітів. Ступінь вираженості гепатотоксичності значною мірою обумовлена індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків.

Відомості про зв'язок поліморфних варіантів генів ферменту метаболізму ксенобіотиків G-S-T з показниками печінкової функції можуть бути враховані при призначенні програм хіміотерапії з метою попередження проявів гепатотоксичності.

Цілим рядом досліджень показано, що гідразин, який утворюється внаслідок гідролізації ізоніазиду, має тенденцію до нагромадження власне у хворих з GSTM1-null генотипом і може призвести до гепатотоксичності [2, с. 10].

Дослідження асоціації серед осіб європейської раси виявили підвищену частоту гепатотоксичних ускладнень у хворих на легеневий ТБ із GSTT1-null генотипом, а в разі гена GSTM1 подібний ефект не спостерігається.

Висновки. Актуальним залишається питання щодо вивчення ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази у хворих на ТБ легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та профілю резистентності мікобактерій туберкульозу.

Список літератури:

1. Бажора Ю.І. Патогенетичні особливості взаємодії у системі «паразит-хазяїн» при інфікуванні *M. Tuberculosis* родни Beijing / Ю.І. Бажора, М.М. Чеснокова, Н.А. Левицька // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 33-36.
2. Бажора Ю.І. Зв'язок поліморфізму генів GST та NAT2 з типом перебігу туберкульозного процесу / Ю.І. Бажора, О.О. Сметюк // Журнал Інтегративна Антропологія. – 2011. – №2 (18). – С. 7-10.
3. Коржов В.І. Роль системи глутатіона в процесах детоксикації і антиоксидантної захисти (обзор літератури) / В.І. Коржов, В.Н. Жадан, М.В. Коржов // Журнал АМН України. – 2007. – Т.13, № 1. – С. 3-19.

4. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычкова // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97-105.
5. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шеепов, И.В. Корниенко, А.В. Шестопалов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2008. – № 2. – С. 12-16.
6. Das P. Meta-analysis study of glutathione-S-transferases (GSTT1, GSTM1) gene polymorphisms and risk of acute myeloid leukemia / P. Das, A.P. Shaik, V.K. Bammidi // Leuk. Lymphoma. – 2009. – Vol. 50, # 8. – P. 1345-1351.
7. Huang Y.S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury / Y.S. Huang // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 1-8.

Тодорико Л.Д., Семьянив И.А., Сака А.А.

Буковинский государственный медицинский университет

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Аннотация

Исследованы теоретические вопросы определения ассоциации между наличием полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы (GSTT1, GSTM1) и течением туберкулеза легких с сопутствующей патологией гепато-панкреато-билиарной системы. Выяснено негативное влияние GSTM-null и GSTT-null генотипов у больных туберкулезом на процессы детоксикации и накопления в организме метаболитов, обуславливающих интоксикацию и аллергизации организма [3, с. 4]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят установить новые звенья патогенеза легочного туберкулеза с сопутствующей патологией гепато-панкреато-билиарной системы, знание которых может иметь значение для разработки методов профилактики и более эффективного лечения больных туберкулезом.

Ключевые слова: глутатион-S-трансфераза, GSTT1, GSTM1, генный полиморфизм, мультиплексная полимеразная цепная реакция.

Todoriko L.D., Semianiv I.O., Saka A.A.

Bukovina State Medical University

GENE POLYMORPHISM OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERKULOSIS CONCOMITANT DEFEAT OF HEPATO-PANCREATIC-BILIARY SYSTEM

Summary

The theoretical problem of determination of the association between the presence of gene polymorphism of glutathione-S-transferase (GSTT1, GSTM1) and course of pulmonary tuberculosis with concomitant pathology hepato-pancreatic-biliary system. Clarified the negative impact of GSTM-null and GSTT-null genotype in patients with tuberculosis in the detoxification process and the accumulation of metabolites in the body that cause toxicity and allergy of the body [3, c. 4]. Further research in this direction will set new pathogenesis of pulmonary tuberculosis with concomitant pathology hepato-pancreatic-biliary system, knowledge of which may be important to develop methods of prevention and better treatment of tuberculosis.

Keywords: glutathione-S-transferase, GSTT1, GSTM1, genetic polymorphism, multiplexed polymerase chain reaction.