

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕОБРАЗНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЭКРАНИРОВАНИЯ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Изучена эффективность применения гелей с целевым назначением: «Мальцит» — у больных с ксеростомией, «Лактогель» — при хроническом кандидозе полости рта и «Профиал» — для профилактики аллергических реакций. Исследования показали, что адаптационные гели улучшают состояние СОПР протезного ложа и ускоряют адаптацию к съемным акриловым зубным протезам.

Ключевые слова: съемные зубные протезы, адаптационные гели, протезное ложе, профилактика воспаления.

EFFICIENCY OF GEL COMPOSITIONS APPLICATION FOR REMOVABLE DENTURES SHIELDING

Efficiency of gels application with a definite purpose indication was studied: "Malcit" — in patients with xerostomia, "Laktogel" — with chronic candidiasis of the oral cavity and "Profial" — for prevention of allergic reactions to methylmethacrylate.

The researches showed that adaptation gels improve oral mucosa condition and accelerate adaptation to removable acrylic dentures.

Key words: removable dentures, adaptation gels, prosthetic bed, inflammation prevention.

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

К. В. Остапчук,

В. В. Годован, *д-р мед. наук, проф.*,

В. О. Мозгова

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ *GSTT1* І *GSTM1* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський національний медичний університет

Хронічний гепатит С (ХГС) — це соціально значуща інфекція. У Західній Європі та США приблизно 1–2 % усього населення (а в усьому світі — приблизно 170 млн осіб) хворіють на ХГС. Хронізація процесу та розвиток ХГС спостерігаються у 80 % інфікованих цим вірусом. Протягом 20–30 років у 20–30 % хворих розвивається цироз печінки і у 1–5 % — гепатокарцинома. У США ХГС — основна причина трансплантації печінки [1].

Відомо, що однією з ланок розвитку ХГС є оксидативний стрес [2]. Важлива роль у захисті клітин різних органів людини від оксидативного стресу належить глутатіон-S-трансферазам (GST) — родині ферментів, які відіграють провідну роль у II фазі метаболізму ксенобіотиків [3]. Ці ферменти беруть участь у детоксикації хімічних канцерогенів, токсичних речовин, цитостатиків, пестицидів, протипухлинних лікарських засобів та

інших речовин. Вони також метаболізують ендогенні токсичні сполуки, які утворюються в клітині як вторинні метаболіти при оксидативному стресі. Зазвичай реакції з глутатіоном називають детоксикацією, але у деяких випадках утворюються метаболіти з більшою токсичністю [3].

Важливу роль у патології печінки відіграють GST двох класів — μ та θ [3]. Гени цитозольних GST є поліморфними. Поліморфізми можуть знижувати або підвищувати активність ферментів. Наприклад, у генах *GSTM1* і *GSTT1* основний поліморфізм — це делеція ділянок гена (null-алель). Гомозиготи за null-алелем не мають активності відповідних ферментів [3, 4].

Встановлено, що делеційні поліморфізми генів *GSTM1* і *GSTT1* можуть впливати на ризик розвитку та перебіг хвороб печінки, а також ефективність лікування. Проте ефекти їх ва-

ріюють залежно від хвороби та популяції, де проводиться дослідження. Наприклад, М. О. Baclig et al. (2012) виявили асоціацію null-генотипу *GSTM1* із розвитком хронічних хвороб печінки (хронічний активний гепатит, цироз печінки, гепатокарцинома) різної етіології, у тому числі асоційованих з гепатитом А, В і С [5]. Для гена *GSTT1* така асоціація була відсутня. Встановлена асоціація ризику розвитку гепатокарциноми з null-генотипом *GSTM1* та null-генотипом *GSTT1* у більшості азіатських країн [6]. S. Mohammadzadeh Ghobadloo et al. (2006) встановили, що частота *GSTM1* null-генотипу суттєво вища у пацієнтів із хронічним гепатитом В, ніж у здорових носіїв вірусу. Ризик розвитку цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит В також суттєво вищий у індивідуумів з *GSTM1* null-генотипом. Для *GSTT1* null-генотипу таку асо-

ціацію автори не виявили [7]. Протилежні результати отримали И. А. Гончарова и соавт. (2010), які показали, що null-генотип гена *GSTM1* є протективним фактором розвитку цирозу печінки алкогольної та змішаної етіології [8].

Наведені дані свідчать про зв'язок делеційних поліморфізмів генів *GST* класів μ та θ з розвитком хвороб печінки, але ця роль варіює у різних популяціях.

Метою даної роботи було визначення частоти делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* і *GSTM1* у хворих на ХГС в Одеському регіоні та з'ясування можливої асоціації із ризиком розвитку цієї хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 23 від 22.06.2012 р.). Обстеженню підлягали 81 хворий на ХГС без супровідної хронічної патології. Серед обстежених 26 жінок віком від 25 до 59 років (середній вік — 28 років) і 55 чоловіків віком від 18 до 63 років (середній вік — 39 років). Усі хворі проходили лікування в Одеській міській інфекційній клінічній лікарні. На підставі їхніх історій хвороб проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу захворювання.

Контрольну групу утворили 64 здорових донори, з них 20 жінок віком від 24 до 53 років (середній вік — 28 років) і 44 чоловіки віком від 21 до 45 років (середній вік — 30 років). Група хворих на ХГС і контрольна група не відрізнялися за співвідношенням чоловіків і жінок. Усі обстежені — мешканці Одеського регіону.

Геномну ДНК виділяли з венозної крові. Поліморфні ділянки *GSTT1* та *GSTM1* ампліфі-

кували за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції за методикою, описаною М. Arand et al. (1996) на ампліфікаторі «Терцик» фірми «ДНК технологія» (Росія) з використанням локус-специфічних олігонуклеотидних праймерів («Литех», Москва) [9]. Поліморфні ділянки візуалізували у 2 % агарозному гелі. Гомозигот за null-алелем позначали як *GSTT1null* та *GSTM1null* відповідно. Генотипи, які зумовлюють синтез ферменту з нормальною активністю, позначали як *GSTT1+* та *GSTM1+* (це можуть бути як гомозиготи, так і гетерозиготи за диким алелем).

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою програм «Statistica v.5.0» та «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

Частоту генотипів за генами *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на ХГС і в контрольній групі наведено на рис. 1. Частоти генів *GSTT1* та *GSTM1* у контрольній групі відповідають популяційним частотам, встановленим для європейських популяцій [10].

Звертає на себе увагу достовірно більша частота генотипу *GSTM1+* у хворих на ХГС, ніж у контрольній групі (67,9 проти 50,0 %; $p < 0,05$; OR = 2,12; 95 % CI = 1,08–4,16). За генотипами гена *GSTT1* різниці між даними групами не визначено. Відсутня також різниця між частотою генотипів *GSTT1* та *GSTM1* у чоловіків і жінок, хворих на ХГС, що підтверджують попередні дослідження [10] (табл. 1).

Серед хворих на ХГС у 53 (65,4 %) виявлено 1b генотип вірусу, у 3 (3,7 %) — 2 та у 25 (30,9 %) — 3a (табл. 2). Відомо, що генотип 1b вірусу асоційований з більш тяжким перебігом хвороби [1]. Спостерігається тенденція до збільшення частоти генотипу 1b вірусу та зменшення частоти генотипу 3 серед жінок, ніж серед чоловіків. Можливо, розвитку хвороби у жінок сприяє нагромадження більшої кількості несприятливих чинників у сукупності з 1b генотипом вірусу.

Інфекційний процес залежить як від генотипу збудника, так і від генотипу макроорганізму, тому було проаналізовано частоту поліморфізмів генів

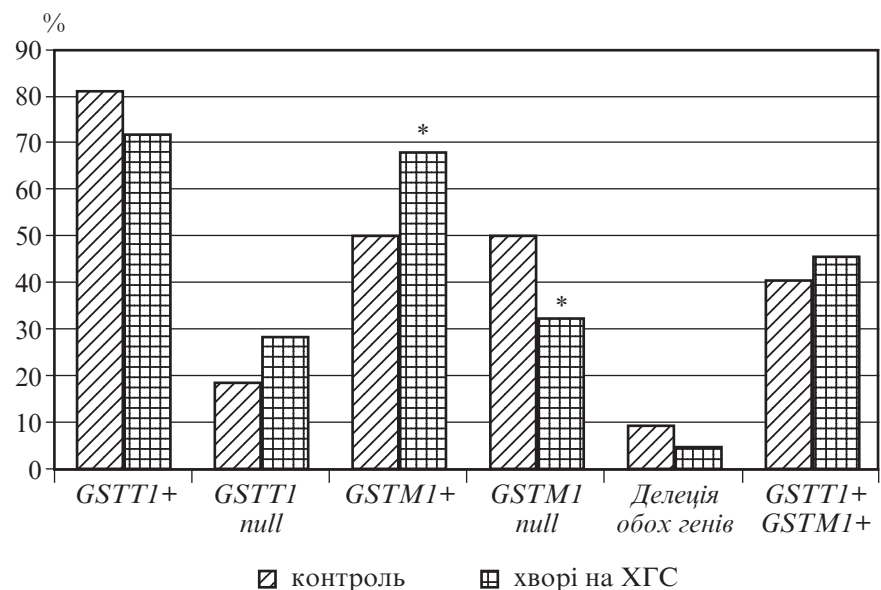


Рис. 1. Частота генотипів за генами *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на хронічний гепатит С (n=81) та в контрольній групі (n=64); * — достовірність порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)

Таблиця 1

Частота генотипів *GSTT1* та *GSTM1*
у чоловіків і жінок, хворих на хронічний гепатит С, абс. (%)

| Генотип | Чоловіки, хворі на ХГС, n=55 | Жінки, хворі на ХГС, n=26 |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <i>GSTT1</i> + | 41 (74,5) | 17 (65,4) |
| <i>GSTT1null</i> | 14 (25,4) | 9 (34,6) |
| <i>GSTM1</i> + | 37 (67,3) | 17 (65,4) |
| <i>GSTM1null</i> | 18 (32,7) | 9 (34,6) |
| Делеція обох генів | 3 (5,4) | 2 (7,7) |
| <i>GSTT1</i> + <i>GSTM1</i> + | 27 (49,1) | 10 (38,5) |

Таблиця 2

Частота різних генотипів
вірусу гепатиту С
у чоловіків і жінок, абс. (%)

| Генотип вірусу | Частота у жінок, n=26 | Частота у чоловіків, n=55 |
|----------------|-----------------------|---------------------------|
| 1b | 20 (77,0) | 33 (60,0) |
| 2 | 1 (3,8) | 2 (3,6) |
| 3a | 5 (19,2) | 20 (36,4) |

GSTT1 та *GSTM1* у хворих із різними генотипами вірусу гепатиту С. Частота генотипу *GSTM1* у хворих на ХГС з 1b генотипом вірусу також достовірно вища (69,8%), ніж у контрольній групі (50,0%, $p < 0,05$; OR = 2,31; 95% CI = 1,08–4,97). При інфікуванні вірусом з генотипом 2 і 3a спостерігається тенденція до збільшення частоти генотипу *GSTM1*+, але різниця статистично не достовірна, можливо, внаслідок невеликої кількості хворих.

Отримані результати свідчать про більший ризик розвитку ХГС у хворих з генотипом *GSTM1*+. Як вище відмічалось, GST беруть участь у захисту клітини від оксидативного стресу, і генотип *GSTM1*+, який характеризується нормальною активністю ферменту, повинен бути протективним у розвитку ХГС [3], але у нашій роботі отримано протилежні результати. Можливо, у хворих на ХГС, які мають генотип *GSTM1*+, у процесі розвитку інфекції відбувається більш інтенсивне виснажен-

ня глутатіону. Про можливість такого ефекту *GST*+ генотипів свідчать дані літератури [9]. Це, у свою чергу, через деякий час може послабляти захист клітин від активних форм кисню та сприяти хронізації процесу у інфікованих вірусом гепатиту С. Не виключається також наявність в Одеському регіоні зовнішніх специфічних гепатотоксичних речовин, які метаболізуються за участі *GSTM1* з утворенням речовин із більшою токсичністю.

Висновки

1. Серед обстежених хворих найбільш розповсюджений генотип 1b вірусу гепатиту С.
2. Не визначено суттєвої різниці між частотою розповсюдженості генотипів *GSTT1* у хворих на ХГС і у здорових людей, мешканців Одеського регіону.
3. Спостерігається асоціація між генотипом *GSTM1*+ і більшим ризиком розвитку ХГС у мешканців Одеського регіону.
4. Потребують подальшого вивчення детальні механізми асоціації генотипу *GSTM1*+ з підвищеним ризиком розвитку ХГС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х. Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 20–25.
2. Клеточные системы защиты от окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума: Ме-

ханизмы регуляции и влияние вируса гепатита С / О. А. Смирнова, А. В. Иванов, О. Н. Иванова [и др.] // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 127–141.

3. On-line Mendelian inheritance in man [Electronic source]. — Режим доступу : <http://omim.org/entry/138350>

4. On-line Mendelian inheritance in man [Electronic source]. — Режим доступу : <http://omim.org/entry/600436>

5. Association of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes with chronic liver diseases among Filipinos / M. O. Baclig, M. R. Alvarez, X. M. Lozada [et al.] // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 153–159.

6. Null genotypes of *GSTM1* and *GSTT1* contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis / B. Wang, G. Huang, D. Wang [et al.] // J Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 508–518.

7. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 in patients with HBV-related liver cirrhosis, chronic hepatitis, and normal carriers / S. Mohammadzadeh Ghobadloo, B. Yaghmaei, A. Allameh [et al.] // Clin Biochem. – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 46–49.

8. Патогенетика цирроза печени: полиморфизм генів глутатіон-S-трансфераз / И. А. Гончарова, М. И. Рачковский, Е. В. Белобородова [и др.] // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 431–438.

9. 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, N 1. – P. 184–186.

10. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte, L. Gaspari, A. K. Alexandrie [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10, N 12. – P. 1239–1248.

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

К. В. Остапчук, В. В. Годован, В. О. Мозгова

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ *GSTT1* І *GSTM1* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Ферменти *GSTT1* та *GSTM1* відіграють важливу роль у захисті клітин від оксидативного стресу. Значення цих ферментів у ризику розвитку хронічного гепатиту С (ХГС) не вивчене в Одеському регіоні. Ми проаналізували *GSTM1* та *GSTT1* null-поліморфізми у 81 хворого на ХГС і у 64 здорових донорів. Результати наших досліджень вказують на суттєво більшу частоту генотипу *GSTM1+* у пацієнтів з ХГС, ніж у контрольній групі. Таким чином, генотип *GSTM1+* асоційовано з більшим ризиком розвитку ХГС.

Ключові слова: хронічний гепатит С, *GSTT1*, *GSTM1*, поліморфізми генів.

UDC 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

K. V. Ostapchuk, V. V. Godovan, V. O. Mozgova

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES FOR XENOBIOTICS DETOXIFICATION *GSTT1* AND *GSTM1* WITH THE RISK OF DEVELOPING CHRONIC HEPATITIS C

Enzymes *GSTT1* and *GSTM1* are important in protection of the cells against oxidative stress. The role of these enzymes in the risk of developing chronic hepatitis C (CHC) was not studied in Odessa region. We analyzed *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms in 81 patients with HCC and 64 normal individuals. Our investigation showed that the frequency of *GSTM1+* genotype was significantly higher in patients with CHC than in control group. We suggest that the genotype *GSTM1+* is associated with increased risk of developing CHC.

Key words: chronic hepatitis C, *GSTT1*, *GSTM1*, gene polymorphisms.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї