## ANTIBIOTIC-RESISTANCE OF PROBIOTICS: THOUGHTS AND FACTS

V.S. Kopcha

*SUMMARY. Considerable part of probiotics can not be used parallel with antibacterial therapy, as bacterial cultures of these preparations perish under the action of antibiotics. At the same time, providing of microorganisms with acquired antibiotic-resistance can be dangerous, as genes responsible for this feature can be passed to the pathogenic microbes in the organism of patient. Therefore, probiotics cultures with own natural multi-antibiotic-resistance are the best. The classic representative of such probiotics is bioenteroseptic enterol-250, that contains the yeast mushrooms of Saccharomyces boulardii.*

***Key words:*** *probiotics, antibiotic-resistance, bioenteroseptics.*

© Юркевич І.В., Карпов І.О., Походня Ю.Г., 2009
УДК 616/618-02:612.11/12

**І.В. Юркевич, І.О. Карпов, Ю.Г. Походня**

# Ð Î ËÜ Ï Ð Î ÖÅÑ²Â ÔÓÊ Î ÇÈ Ë Þ ÂÀ Í Í ß ÃË²Ê Î Ï Ð Î ÒÅ¯ Í ²Â ÊÐ Î Â² Ó Ð Î ÇÂÈÒÊÓ Ï ÀÒ Î Ë Î Ã²× Í ÈÕ ÑÒÀ Í ²Â

Мінська міська інфекційна клінічна лікарня, Білоруський державний медичний університет,
Міжнародний державний екологічний університет ім. А.Д. Сахарова (м. Мінськ, Білорусь)

*Висвітлено процес фукозилювання та роль олігосахаридів при розвитку патологічних станів, зокрема при хронічних запальних процесах. Констатується, що зазначеному процесу належить суттєва роль, оскільки фукоза залучена в процес регулювання міжклітинних взаємодій, фіброзу, онкогенезу і може мати важливе значення в комплексній оцінці патологічного процесу.*

***Ключові слова:*** *фукозилювання глікопротеїнів, олігосахариди, патологічні стани.*

Глікопротеїни (ГП) належать до числа поширених в організмі людини і тварин сполук. Вони беруть участь у побудові клітинних і субклітинних мембран, утворюють основу глікокаліксу і слизових секретів; до них належать багато ферментів і гормони. ГП відіграють особливу роль у процесах клітинного упізнавання і міжклітинної взаємодії, які, у свою чергу, лежать в основі таких ключових біологічних процесів, як клітинна проліферація і диференціювання, органогенез, імунна відповідь. Змінам глікопротеїнів клітинних поверхонь приписують важливу роль у процесах канцерогенезу [1-5].

Участь глікопротеїнів у реалізації багатьох біологічно важливих функцій і зміна їх метаболізму при ряді патологічних станів зумовлює значний інтерес дослідників до вивчення різних аспектів проблеми ГП, що виділилася останніми роками в самостійний розділ біохімії – глікобіологію. Важливе місце при цьому займає питання про структуру і функцію олігосахаридних ланцюгів ГП, яким приписують участь у визначенні таких важливих фізико-хімічних властивостей ГП, як поверхневий заряд їх молекул, особливості конформації, розчинність, а також у захисті ГП від неконтрольованого протеолізу і помилкового процесингу, їх внутріклітинному транспорті [6]. Проте функціональна роль гліканових ланцюгів залишається мало вивченою і значною мірою зводиться до уявлення про те, що десіалування ГП веде до їх захоплення специфічними асіало-ГР-рецепторами печінки і видаленню з кровоплину.

Встановлено також, що при гострому запаленні збільшення загального вмісту в крові білків гострої фази зв'язано із зниженням ступеня їх глікозилювання [7-9]. Зміни ступеня глікозилювання ГП крові знайдені і при таких патологічних станах, як алкогольний цироз печінки [10, 11], ревматоїдний артрит, онкологічні недуги [3, 4, 10]. Проте причини і можливе функціональне

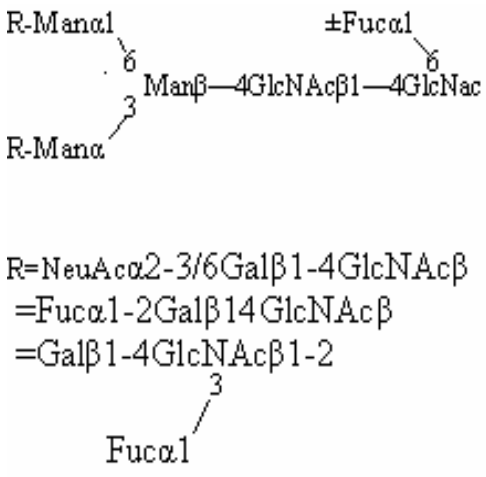
значення виявлених змін ступеня глікозилювання ГП крові залишаються практично невивченими.

1.2. Роль фукози у біологічних процесах.

Фукоза (6-дезокси-L-галактоза) – метилпентоза, моносахарид з групи дезоксигексоз, входить до складу вуглеводвмісних сполук тваринних, рослинних і бактерійних клітин. Найпоширеніший L-ізомер фукози у вільному стані знайдений у невеликих кількостях в плазмі крові й сечі людини [10].

Фукозильовані олігосахариди трапляються в природі дуже часто і багато з них мають важливі функції в біологічних процесах, особливо в безлічі процесів розпізнавання [12]. Новітні дослідження привертають особливу увагу до вивчення ролі олігосахаридів у ссавців при патологічних процесах, особливо при запаленні й раку. Дійсно, зміна рівня фукозилювання через різний рівень експресії різних фукозилтрансфераз може бути використана для діагностики різних захворювань і моніторингу успішності лікування.

Структурні дослідження різних глікопротеїдів показали, що залишки фукози в них можуть бути приєднані до периферичної частини вуглеводної компоненти або знаходитися в безпосередній близькості від пептидного стрижня, як у деяких імуноглобулінів, в яких фукоза може бути приєднана α-1,6- або α-1,3-зв'язком до N-ацетиламіноглікану, що бере участь в утворенні вуглевод-пептидного зв'язку. В N-олігосахаридах залишок фукози поєднаний α-зв'язком з галактозою в позиціях 1.2 або з N-ацетилглюкозаміном у положеннях 1.3, 1.4, 1.6 (мал. 1).




Мал. 1. Типові N-олігосахаридні комплекси ссавців.

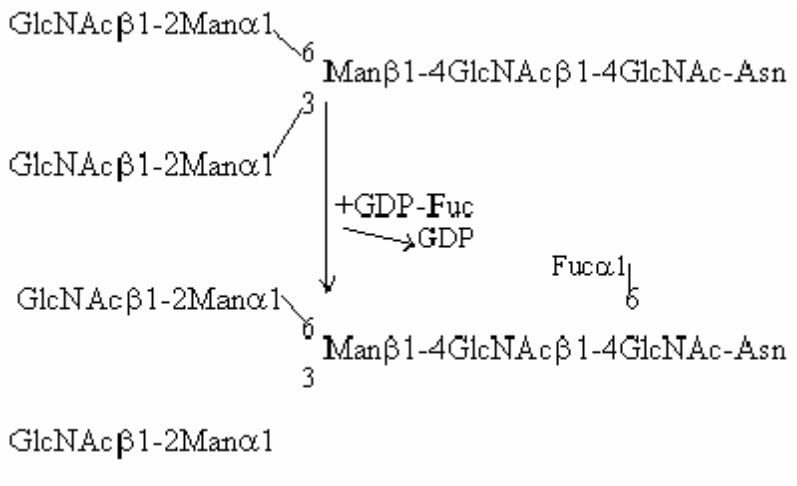
О-зв'язана фукоза – досить незвичайна форма глікозилювання, що відбувається за серіновими або треоніновими залишками у деяких білків плазми, наприклад, в урокіназного плазміногенового активатора, тканинного плазміногенового активатора, VII, XII, IX чинників згортання крові [13].

У більшості фукозовмісних сполук фукоза пов'язана з рештою моносахаридів вуглеводних ланцюгів α-глікозидним зв'язком. В організмі людини і тварин є тільки дві сполуки, в молекулах яких є β-глікозидний зв'язок фукози: L-фукозофосфат і гуанозиндифосфат-β-L-фукоза. Остання є універсальним донором фукозильних залишків при біосинтезі фукозовмісних сполук під дією високоспецифічних фукозилтрансфераз. Основний шлях біосинтезу N-гликанів у еукаріот – це досить консервативний процес, але мікрогетерогенність олігосахаридів залежить від організму, тканини, рівня розвитку, фізіологічного статусу клітини, присутності глікозидаз і фукозилтрансфераз, доступності олігосахаридів (мал. 2).

Процес сіалування передує фукозилюванню і сульфатує в процесі біосинтезу вуглеводних ланцюгів [14].

У багатьох тканинах організму, що росте, в процесі розвитку спостерігаються значні зміни у фукозилюванні. Активність фукозилювання змінюється також і в організмі вагітної, наприклад, рівень галуження і α1,6-фукозилювання зростає в другому триместрі вагітності [12].

Загальноприйнято, що фукоза в олігосахаридних ланцюгах глікопротеїдів займає термінальне положення разом з N-ацетилнейраміновою кислотою. Між кількістю фукози і N-ацетилнейрамінової кислоти в цих сполуках є зворотна залежність: збільшення вмісту фукози в глікопротеїдах у більшості випадків приводить до зменшення вмісту в них N-ацетилнейрамінової кислоти і навпаки. Відмінності у вмісті термінальних залишків фукози і N-ацетилнейрамінової кислоти, мабуть, залежать від активності відповідних фукозилтрансфераз, які здійснюють включення цих цукрів до складу глікопротеїдів. Були одержані дані про взаємовиключаючу дію фукозил- і сіалілтрансфераз при біосинтезі олігосахаридних ланцюгів трансферину і лактоферину. Передбачається, що подібна взаємовиключаюча дія трансфераз має значення у визначенні періоду напіврозпаду ряду глікопротеїдів, циркулюючих у крові.




Мал. 2. Шлях реакції синтезу α1-6FucT.

1.2.1. Властивості фукозилтрансфераз

Зв'язок фукозилювання з адгезією і різними патологічними процесами зумовлює активні дослідження всіх типів людських фукозилтрансфераз і їх регуляції протягом розвитку нормальних і патологічних процесів.

Вже виділені й вивчені послідовності більшості генів, що кодують синтез фукозилтрансфераз.

1.2.1.1 α1,2-фукозилтрансфераза

α1,2-фукозилтрансфераза каталізує приєднання фукози до α1,2-ланцюгів термінальних Gal залишків H- чи O-олігосахаридів, що є необхідним етапом у формуванні ABO групових антигенів крові. Додатковий залишок фукози в α1,3 або α1,4 положенні пов'язаний з передостаннім GlcNAc, або сіалова кислота, пов'язана з α2,3- або α2,6 із залишком галактози, блокує сполуки. В людських тканинах знайдено два ферменти, що володіють подібною специфічністю. H-тип фермент знайдений в гемопоетичних тканинах і плазмі та глікозує субстрати 2-го типу. Ці ферменти фукозилюють також феніл-β-D-галактозиди. Se тип фермент виявляють у секретах і тканинах системи груп крові ABO і проявляє специфічність відносно 1 і 3 типів акцепторів. α1,2-фукозилтрансфераза, асоційована з α1,4 активністю, була знайдена в деяких людських карциномах і виділена спільно з α1,4-фукозилтрансферазою з карциноми прямої кишки.

1.2.1.2 α1,3-фукозилтрансферази

П'ять людських α1,3-фукозилтрансфераз (фукозилтрансферази III-VII) були клоновані як пов'язані з мембраною глікозилтрансферази [12, 15]. Ці ферменти розрізняються за акцепторною специфічністю і біохімічно за кінетичними параметрами. Їх експресія залежить від тканини і фізіологічного статусу клітини, етапу її розвитку. В людських тканинах у нормі знаходиться суміш ферментів з різною активністю. За допомогою генетичних методів були виділені й охарактеризовані окремі ферменти.

1.2.1.3 α 1,6-фукозилтрансфераза

Приєднання фукози в β1,6-положенні до аспарагін-зв'язаних GLcNAc залишків N-гліканів – це типова для ссавців риса. *In vivo* α1,6-фукозилювання захищає олігосахариди людських тканин від гідролізу глікоаспарагіназою і є необхідною вимогою для полісіалування. Цей фермент був виділений з людських фібробластів шкіри і людського раку шлунка, а також з тромбоцитів.

1.2.2 Властивості фукозидаз

Відщеплювання фукози від сполук, що її містять, здійснюється за допомогою лізосомного ферменту L-фукозидази, який має множинні форми [11]. У природі можуть існувати принаймні чотири типи фукозидаз: α-L-, β-L-, α-D-, β-D-фукозидази.

До теперішнього часу зі всіх перерахованих фукозидаз найкраще вивчена α-L-фукозидаза, яка становить найбільший інтерес, оскільки недостатність цього ферменту в організмі людини призводить до розвитку тяжкого спадкового захворювання – фукозидозу.

В організмі людини цей фермент присутній практично у всіх біологічних рідинах і тканинах: печінці, нирках, мозку, селезінці, плаценті, серці, а також в плазмі і сироватці крові, в сечі, амніотичній рідині і слині. Крім того, його активність

знайдена в різних клітинах: лейкоцитах, культивованих фібробластах шкіри, клітинах амніотичної рідини, лімфоїдних клітинах. Разом з іншими глікозидазами у людини цей фермент виявляється вже на ранніх стадіях ембріогенезу в різних органах плоду і в плодовій частині плаценти.

1.2.3. Біологічні властивості залишків фукози у складі глікопротеїнів і гліколіпідів

Численні дослідження показали [11, 12], що фукоза – типовий компонент багатьох глікопротеїнів людини і тварин. Вона міститься у ряді сироваткових імуноглобулінів і транспортних глікопротеїнів, наприклад в церулоплазміні, лактоферині і, як показали дослідження, проведені на базі МДЕУ в лабораторії екологічних маркерів, в тироксинзв'язувальному глобуліні [16, 17]. Фукоза знайдена у складі деяких лізосомних гідролаз, які мають глікопротеїдну природу, також β-D-глюкуронідази різних органів щурів, глюкоамілази кишечнику і α-N-ацетилгексозамінідази сечі людини, α-L-фукозидази з печінки людини. Фукоза знайдена також у складі гонадотропіну хоріону і фолікулостимулюючого гормону. Вуглеводні ланцюги групових речовин крові також містять у своєму складі фукозу. Так, вміст фукози в групових речовин крові системи АВО (Н) складає 16-22 %, в речовинах системи Л'юіса – 8-13 %, в той час як в інших глікопротеїдах – 0,2-1,5 %.

Фукоза входить до складу ряду гліколіпідів плазматичних мембран. Фуколіпіди пухлинних тканин за складом відрізняються від нормальних і характеризуються коротшими олігосахаридними ланцюгами. Аналіз структури фукозовмісних гліколіпідів показує, що фукоза приєднується до галактози і N-ацетилглюкозаміну відповідно α-1,2- і α-1,3-зв'язками і може знаходитися в будь-якій ділянці вуглеводного ланцюга. Крім того, вона може приєднуватися безпосередньо до ліпідного «кору».

Фукоза входить також до складу деяких глікозамінопротеогліканів, але тільки як мінорний компонент, що трапляється разом з D-манозою і D-ксилозою в бічних ланцюгах цих сполук.

Розвиток методів аналізу олігосахаридів у молекулярній біології викликав зростання знань про олігосахариди, що беруть участь в різних процесах розпізнавання. Однією сильно варіюючою рисою є число і тип зв'язаних залишків фукози.

Фукоза входить до складу детермінантних груп різних групових речовин крові як гліколіпідної, так і глікопротеїдної природи і визначає серологічну специфічність Н-антигену в системі крові АВО (Н) і антигенів у системі Л'юіса.

На прикладі лактоферину показана важлива роль фукози як своєрідного маркера цього транспортного глікопротеїду, який специфічно розпізнається зв'язуючими білками мембран гепатоцитів. Встановлено, що в гепатоцитах щурів є рецептор, який специфічно зв'язує глікопротеїди, що вводяться в кровоплин, зокрема лактоферин і лактопероксидазу жіночого молока, що містять у своїх вуглеводних ланцюгах термінальні залишки фукози, приєднані α-1,3-зв'язком до N-ацетилглюкозаміну. Фукоза, знаходячись на поверхні лімфоцитів, бере участь у впізнаванні лімфоцитів клітинами лімфоїдної тканини, оскільки ферментативне видалення її з поверхні лімфоцитів перед їх введенням призводить до того, що вони опиняються не в селезінці, як завжди, а в печінці.

Передбачається, що в нормі поглинання ряду ферментів клітинами здійснюється за допомогою специфічного механізму, що включає певні «впізнаючі» рецептори клітинних мембран і «впізнані» маркери молекул самих ферментів. Недавно була показана істотна роль фукози в процесі видалення глюкоцереброзидази з кровоплину щурів і поглинання її гепатоцитами. Було встановлено, що глюкоцереброзидаза, оброблена α-L-фукозидазою, поглинається гепатоцитами щура значно меншою мірою.

Також є відомості про те, що один з рецепторів макрофагів є глікопротеїдом з кінцевим залишком фукози, яка визначає з'єднання з макрофагами чинника, який пригнічує міграцію клітин-MIF (*macrophage inhibition factor*).

Існує багато даних [12], які доводять, що α1,3-фукозильовані вуглеводи та їх сульфатовані й сіаловані варіанти виконують роль лігандів для родини адгезивних рецепторів – селектинів.

L-селектин (LAM-1, LECAM-1), як вже мовилося вище, – це експресований лімфоцитами *homing* рецептор більшості лейкоцитів, Е-селектин (ELAM-1, LECAM-2) експресується на клітинній поверхні ендотеліальних клітин після активації цитокінами і ендотоксинами, Р-селектин (GMP-140, PADGEM, LECAM-3) – рецептор, який експресується на плазматичній мембрані ендотеліальних клітин і тромбоцитів. Процеси розпізнавання, обумовлені вуглеводними залишками, залучаються до багатьох гострих і хронічних запальних процесів, наприклад, таких як ревматоїдний артрит, захворювання печінки, шкірні запальні процеси. У цій галузі проводяться численні дослідження, які можна

розділити на три групи: дослідження селектинових лігандів, лігандів, характерних для певних типів клітин, визначення ферментативних властивостей фукозил-трансфераз, що беруть участь у формуванні лігандів. Проводяться дослідження можливості створення антиадгезивної терапії, створення інгібіторів лігандів.

Глікозилювання безлічі складових людської слини змінює таку їх властивість, як зв'язування мікробної флори.

У трансферині, виділеному з амніотичної рідини, також були знайдені фукозильовані N-глікани [13].

1.2.4 Апоптоз і фукозилювання

Фукозилювання також відіграє роль у реалізації запрограмованої клітинної смерті – апоптозу [12]. Мишачі тимоцити демонструють збільшене число експонованих залишків фукози на клітинній поверхні після індукції апоптозу. Гістологічні дослідження різних пухлин і нормальних тканин показали високу кореляцію підвищеної Ley експресії з процесом апоптозу. В клітинах аденокарциноми прямої кишки посилена експресія Lex і невелике зростання експресії Lex було знайдено на поверхні апоптозних клітин. Посилене фукозилювання спостерігалося в різних клітинних типах після індукції апоптозу різними агентами і є результатом запрограмованої клітинної смерті, а не його причиною.

Приведені дані свідчать про існування в природі надзвичайно широкого спектру фукозовмісних сполук – олігосахаридів, глікопротеїдів і деяких глікозаміногліканів.

1.2.5 Фукозилювання при патологічних процесах

Білок-зв'язані олігосахариди в ракових клітинах більш розгалужені і часто змінені порівняно з нормальними клітинами. Присутність таких пухлино-асоційованих олігосахаридів може давати інформацію про малігнізаційний і метастатичний потенціал пухлини. Такий зв'язок корисний для діагностики, прогнозу і визначення терапевтичних заходів. Олігосахариди беруть участь в імунологічній характеристиці організму, клітинній адгезії під час метастазування і зміні функції білків. Число і тип фукозильованих і сіалізованих ланцюгів часто характерне для різних пухлин. Паралельно зі зростанням числа фукозильованих олігосахаридів експресія відповідних фукозилтрансфераз також підвищується.

При раку легень збільшена експресія фукозилтрансфераз IV і VII пов'язана з високим метастатичним потенціалом і поганим прогнозом, тоді як зростання синтезу сіалових Lex структур за допомогою фукозилтрансферази III залучається до метастазування раку прямої кишки. Для пацієнтів, у яких відбувається синтез таких структур, характерний нижчий рівень виживання. Також відоме зростання активності фукозилтрансферази III або V при раку кишечнику. При раку печінки зростання експресії α1,6-фукозилтрансферази та її продуктів пов'язано з розвитком раку, з його подальшою прогресією, хоча при хронічному гепатиті і цирозі печінки активність α1,6-фукозилтрансферази також зростає порівняно із здоровою печінкою. У пацієнтів з неопластичними процесами печінки важливе не тільки зростання фукозилювання, але й рівня галуження олігосахаридів [12].

Також відомо [18], що фукоза з'являється у складі сироваткового альбуміну при раку шлунка різної локалізації.

При деяких патологічних станах [19], таких як рак, ревматоїдний артрит, діабет, відбувається аномальне фукозилювання білків гострої фази. При діабеті також збільшується активність печінкової фукозилтрансферази на 40 %, а активність плазмової α-L-фукозидази зростає на 60 %.

Концентрація ТСГ, α-1-антитрипсину в сироватці крові значно зростає при гепатоцелюлярній карциномі, також збільшується відсотковий вміст *lentil-lectin* реактивних форм, тобто фукозильованих ізоформ. Ті ж тенденції були зафіксовані для α-2-макроглобуліну [20]. У хворих з ювенільним хронічним артритом як у фазі ремісії, так і при загостренні було знайдено помітне зростання фукозилювання IgG [21]. Також використовується відсотковий вміст фукозильованого α-фетопротеїну при діагностиці гепатоцелюлярної карциноми. Збільшення фукозилювання IgG відбувається паралельно з ростом пухлини [22]. При дослідженні структури нормального плазмового IgA також були знайдені галактозильовані та фукозильовані олігосахаридні ланцюги.

При захворюваннях печінки змінюється глікозилювання трансферину, α-1-кислого глікопротеїну і α-фетопротеїну, що супроводжується зменшенням сіалювання і зростанням галуження олігосахаридних ланцюгів. При запаленнях та інфекціях зміни залежать від захворювання, при ракових захворюваннях автори [23] фіксують зростання сіалювання і фукозилювання білків гострої фази. При септичному шоку у пацієнтів змінювалося й глікозилювання α-1-кислого глікопротеїну.

Метастазування пухлин викликає більшість смертельних вислідів у ракових хворих. Такі зміни в N-глікозилюванні білків ракової клітини, як зростання галуження, сіалювання, зменшення фукозилювання, утворення *Lewis X Sialyl Lewis X* антигенів – найважливіші чинники, що визначають метастатичний потенціал ракових клітин [22].

При септичному шоку у пацієнтів відбувалося зростання і зміни глікозилювання α-1-кислого глікопротеїну [12].

У дослідженнях доведено збільшення ступеня фукозилювання АФП при первинному раку печінки [3, 4, 10, 11, 24]. L3 фракція АФП є високоспецифічним маркером первинного раку печінки. Якісні зміни АФП випереджають кількісні. Проте, молекулярні механізми збільшення фукозилювання АФП залишаються недостатньо вивченими. Є повідомлення групи вчених з Японії, в якому доведена роль фукозилювання глікопротеїнів як сигналу для секреції глікопротеїнів у жовчні протоки [25]. Можливо, що саме в порушенні секреції фукозильованих форм глікопротеїнів криється причина збільшення фукозилювання АФП при раку печінки. Відомо, що секреція глікопротеїнів відбувається в гепатоцитах як через *apex*, так і через базальну мембрану (із секрецією в кровоплин). У зміненому гепатоциті відбувається секреція фукозильованих форм в жовчовивідні шляхи (процес фукозилювання визначає напрям секреції і якісно нові властивості). Є дослідження з вивчення орозомукоїду (α1-кислого глікопротеїну) у пацієнтів з гострим і хронічним процесом в печінці. У них були знайдені зміни в процесах фукозилювання і сіалування, найзначніші в групі осіб з цирозом. Крім цього, збільшення рівня фукозилювання орозомукоїду доведено у пацієнтів з цирозом печінки при дослідженні асцитичної рідини [6]. Рівень фукозильованих форм гаптоглобіну зростає при алкогольній хворобі печінки. Є публікації про збільшення рівня фукозилювання сироваткової холінестерази при цирозі печінки, разом із збільшенням рівня L-фукози в сечі пацієнтів [26]

Підбиваючи підсумки, можна зробити наступні висновки.

Вивчення питань фукозилювання, ролі олігосахаридів при розвитку патологічних станів, зокрема при хронічних запальних процесах, відіграє суттєву роль, оскільки фукоза залучена в процес регулювання міжклітинних взаємодій, фіброзу, онкогенезу і може мати важливе значення в комплексній оцінці патологічного процесу.

**Ëiòåðaòóða**


1. Демографический ежегодник России. – М., 1996. – С. 557.

2. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Росс. кардиол. журн. – 1999. – № 5. – С. 48-54.

3. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, вып. 3. – С. 320-331.

4. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. – 1997. – Т. 62, вып. 6. – С. 659-668.

5. Ma Bing, Simala-Grant J.L., Taylor D.E. Fucosylation in prokaryotes and eukaryotes // Glycobiology. – 2006. – V. 16, N 12. – P. 158-184.

6. Тепляков А.И. Состояние системы гемостаза у пациентов с ИБС, подвергающихся хроническому воздействию в малых дозах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 12 с.

7. Зборовский Э., Гракович А. Динамика ИБС и основных факторов ее риска среди населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Врач. – 1996. – № 47. – С. 32-34.

8. Плехова Е.И., Голобородько А.В., Череватова С.Х. Динамика глюкокортикоидной функции надпочечников у детей и подростков, здоровье людей // Тез. докл. науч.-практ. конф. – Киев, 1999. – Т. 2. – С. 239.

9. Бажан К.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у людей, потерпевших от воздействия экстремальных факторов // Врачеб. дело. – 1998. – № 8. – С. 47-49.

10. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Петровского Б.В. – М.: Советская энциклопедия, 1985. – Изд. 3. – Т. 26. – С. 447-449.

11. Бейер Е.М., Видершайн Г.Я. Фукозидазы человека и животных // Успехи биологической химии. – 1982. – Т. 23. – С. 102-121.

12. Fucose in N-glycans: from plant to man / Staudacher E., Altmann F., Wilson Iain B.H., Marz L. // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – N 1473. – P. 216-236.

13. Expression of N-linked sialyl Le(x) determinants and O-glycans in the carbohydrate moiety of human amniotic fluid transferrin during pregnancy / Rooijen J.J., Jeschke U., Kamerling J.P., Vligenthart J.F. // Glycobiology. – 1998. – V. 8, N 11. – P. 1053-1064.

14. Crommie D., Rosen S.D. Biosynthesis of GlyCAM-1, a mucin-like ligand for L-selectin // J. Biol. Chem. – 1995. – V. 270, N 39. – P. 22677-22680.

15. Variations in human liver fucosyl transferase activities in hepatobiliary diseases / Jezequel-Cuer M., Dalix A.-M., Flejou J.-F., Durand G. // Liver. – 1992. – V. 12. – P. 140-146.

16. Изоформы тироксинсвязывающего глобулина как маркеры экологически индуцированной патологии / Лапко А.Г., Головатый А.С., Кононко О.Н. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – № 5. – С. 574.

17. Тироксинсвязывающий глобулин как маркер воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды / Лапко А.Г., Головатый А.С., Ермоленко М.Н., Милютин А.А. // Там же. – 2000. – № 2. – С. 163-167.

18. Сорокин В.М. Фукозилирование альбумина сыворотки крови в диагностике распространения опухолевого процесса при раке желудка // Вопр. мед. химии. – 1981. – Т. 33, № 4. – С. 49-52.

19. Wiese T.J., Dunlap J.A., Yorek M.A. Effect of L-fucose and D-glucose concentration on L-fucoprotein metatolism in human Hep G2 cells and alpha-L-fucosidase activity in liver of diabetic rats // Biohim. Biophys. Acta. – 1997. – V. 1335, N 1-2. – P. 61-72.

20. Differential binding of serum glycoproteins to lectins during hepatic regeneration in hepatocellular carcinoma and fulminant hepatic failure / Du M.Q., Hutchinson W.L., Johnson P.J., Williams R. // Eur. J. Endocrinol. – 1999. – V. 140, N 6. – P. 512-518.

21. Fucosylation and galactosylation of IgG heavy chains differ between acute and remission phases of juvenile chronic arthritis / Flogel M., Lauc G., Gornik I., Macek B. // Clin. Chem. Lab. Med. – 1998. – V. 36, N 2. – P. 99-102.

22. Matei L. Plasma proteins glucosylation and its alteration in disease // Rom. J. Intern. Med. – 1997. – V. 35, N 1-4. – P. 3-11.

23. Increased tumorgenicity of rat colon carcinoma cells after alpha 1,2-fucosyltransferase FTA anti-sense cDNA transfection / Hallouin F., Goupille C., Bureau V. et al. // Int. J. Cancer. – 1999. – V. 80, N 4. – P. 606-611.

24. Fucosylation of serum α-fetoprotein in patients with primary hepatocellular carcinoma / Aoyagi Y., Isemura M., Yosizawa Z. et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – V. 830. – P. 217-223.

25. Tsutomu Nakagawa. Secretion of fucosylated glycoprotein into bile ducts // J. Biol. Chemistry. – 2006. – V. 281. – P. 65-68.

26. Clinical significance of fucose concentration inglycoprotein fraction of serum in patients with malignant tumors / Tatsumura T., Sato H., Mori A. et al. // Cancer Res. –1977. – V. 37. – P. 4101-4103.

## ROLE OF PROCESSES OF BLOOD GLYCOPROTEIN FUCOZILATION IN DEVELOPMENT OF PATHOLOGIC STATES

I.V. Yurkevych, I.O. Karpov, Yu.H. Pokhodnia

*SUMMARY. The process of fucozilation and role of oligosaccarides in development of pathologic conditions, in particular at chronic inflammatory processes are described. It is marked that the mentioned process plays an important role as fucose is involved into the process of regulation of intercellular interactions, fibrosis, oncogenesis and can be of great importance for complex evaluation of pathologic process.*

***Key words:*** *fucozilation of glycoproteins, oligosaccarides, pathologic states.*