

Метаболическая этническая значимость для стратегии в токсикологии, фармакологии, гигиене, онкологии и в иммунологии у населения

Кафедра лапароскопической хирургии НИЗ МЗ РА,
действительный член АНРФ Академик Л.А. Пирузян

111933, Москва, Ленинский пр., 61/1

В настоящее время в связи с полной расшифровкой генома человека в этой области работы стали приоритетными в нашей стране и за рубежом [14,15]. Имеются сведения о существовании этнических различий в функционировании отдельных ферментных систем, имеющих клиническое фармакогенетическое значение [7].

Фармакологическая метрология. При пересадке органов и тканей, при биологическом отборе людей для участия в различных химических производствах необходим учет кинетики метаболических превращений при взаимодействии химических соединений с биообъектами (животные, растения, микроорганизмы) [4]. При решении вопроса о пересадке органов и тканей исследователи, как правило, исходят из иммунологического равенства определенных систем двух организмов. Их кинетические различия при переработке стандартных веществ (например, лекарственных препаратов) при этом не учитываются. Можно, вероятно, подразделить организмы данного вида на генетические группы, отличающиеся кинетическими показателями процессов метаболизма (подобно группам крови). Пересадка органов должна осуществляться лишь при совпадении таких групп у донора и реципиента, т.е. при совпадении кинетики метаболизма стандартного, контрольного химического вещества. Подбор биологических партнеров должен производиться на основе кинетических, генетических и молекулярно-биологических особенностей [2].

В целях безопасности необходим биологический отбор людей, работающих в различных производствах, связанных с химическими и физическими воздействиями на организм. Только в том случае, если соприкосновение с внешними факторами не вызовет нежелательных эффектов в организме, человек может трудиться в отрасли, связанной с этими факторами. При отборе должны учитываться кинетические особенности метаболизма используемых химических веществ.

При определении предельно допустимых концентраций вещества необходимо учитывать всю цепочку его превращений в системе "растение—животное—человек", в том числе и кинетические аспекты подобных превращений. Таким образом, вопросы безопас-

ности химических соединений для человека требуют учета метаболической активации. Наконец, кинетические показатели метаболизма должны учитываться и при систематике животных и растений. Развиваемые нами положения могут привести к созданию фармакологической метаболической метрологии и биологической систематики, которые должны оперировать понятием "метаболический маркер биообъектов".

Безопасность лекарственных средств (ЛС) для различных этнических групп (популяций) может иметь разную степень выраженности в зависимости от их метаболического статуса, т.е. от частоты содержания в популяциях лиц с определенным фенотипом метаболизма (инактивации) ЛС и "стартового состояния" ферментов их метаболизма [5].

Медико-биологические аспекты метаболического портретирования. Исследования последних лет показали, что метаболизм биотиков и ксенобиотиков в организмах млекопитающих находится в зависимости от их гено- и фенотипических особенностей, выражающихся в полиморфизме белков, в первую очередь, ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (ФМДК), других защитных белков и кодирующих их синтез генов. Главной функцией семейства ФМДК, представленного множественными изоформами цитохрома Р-450 (I фаза метаболизма), эпиксидгидратаз (ЭГ), глутатион-S-трансфераз (GST), УДФ-глюкурозилтрансфераз (УДФ-ГТ), сульфотрансфераз (СТ) и др. (II фаза метаболизма), является детоксикация ксенобиотиков, эндогенных метаболитов и поддержание клеточного и органного гомеостаза. Нарушение в результате полиморфизма ФМДК сбалансированности либо всей системы детоксикации, либо ее отдельных звеньев является причиной повышенной предрасположенности к развитию различных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах. Аномально высокая активность некоторых изоформ цитохрома Р-450 обуславливает высокий риск заболевания раком легких и других локализаций у людей, проживающих в промышленных регионах [10].

Метаболическое равенство донора и реципиента. В качестве показателя тканевой совместимости донора и реципиента предлагается их "метаболичес-

кое равенство" – синхронное протекание метаболических процессов, совпадение их фенотипов у донора и реципиента [2]. Это выражается одинаковыми значениями фармакокинетических параметров биотрансформации ксенобиотиков (тест-веществ) в организме донора и реципиента и означает их "метаболическую совместимость". "Метаболическое равенство" предлагается в качестве маркера эффективности трансплантации, дополнительного нетрадиционного критерия для оценки гистосовместимости донора и реципиента и принятия решения о пересадке органа (ткани) наряду с практикуемой традиционной оценкой по тканевым антигенам.

Биофизическое и физиологическое равенство донора и реципиента. Идентичность биофизических свойств клеток и тканей донора и реципиента рассматривается как проявление синхронного протекания у них метаболических процессов. Оптимальным условием для пересадки тканей (органов) считается "полное биофизическое равенство" донора и реципиента – совпадение у них значений и всех "биофизических маркеров". Подчеркивается перспективность для трансплантации комплексной оценки гистосовместимости донора и реципиента по иммунологическим, метаболическим и биофизическим маркерам [1]. Проведена экспериментальная проверка этой концепции и оценена возможность использования для этих целей предложенного ранее интегрального параметра метаболического подобия так называемого условного критерия метаболического статуса организма

(УКМСО). Таким образом, можно сделать следующие заключения: пересадка лоскутов кожи протекает более успешно, если донор и реципиент имеют близкие значения УКМСО. Чем больше различий в УКМСО, тем более выражена реакция отторжения кожного трансплантата и воспалительная клеточная инфильтрация. Чем более продолжительное время наблюдается различие по УКМСО, тем медленнее протекают процессы регенерации собственных тканей реципиента [13].

Этническое портретирование метаболизма при выборе стратегии индивидуальной фармакотерапии. В современной литературе уже имеются все необходимые данные для обоснования генетической предрасположенности к лекарственной, а следовательно, и спонтанной патологии лигандной системы. Нами экспериментально и теоретически показана на примере системной красной волчанки, атеросклероза, пародонтоза, цирроза печени, раковых заболеваний и других хронических патологий важная роль ферментной системы N-ацетилтрансферазы, без которой так же, как без недостаточности лизилоксидазы, невозможно понимание патогенеза этих патологий [11, 12].

Введение понятия метаболического паспорта человека обеспечивает более корректное определение уровней предельно допустимых концентраций химических веществ в этнических популяциях, отличающихся по метаболическому статусу (таблица), и позволяет осуществлять эффективный отбор людей для безопасной работы на химических предприятиях, а

Таблица

Частота встречаемости быстрых и медленных N-ацетиляторов среди коренного населения некоторых популяций

Страна	Быстрые N-ацетиляторы, %	Медленные N-ацетиляторы, %
Южная Корея	90	10
Япония	88	12
Китай (Гон Конг)	85	15
Китай (Сингапур)	81	19
Коста Рика	62	38
Бельгия	46	54
Франция	46	54
Россия	45	55
США	45	55
Норвегия	44	56
Австрия	44	56
Австралия	43	57
Канада	42	58
Польша	40	60
Англия	38	62
Израиль	37	63
Финляндия	36	64
Швеция	32	68

также назначать фармакотерапию при разнообразных патологиях с учетом индивидуальных особенностей метаболизма пациентов. Метаболический паспорт человека дает возможность учитывать действие токсических веществ в соответствии с коэффициентами метаболического фактора [3,7].

Таким образом, нами открыта и подтверждена этническая метаболическая значимость различного действия химических соединений на биологические системы организмов как в области медицины [4], так и токсикологии, фармакологии, гигиены, онкологии и иммунологии.

В токсикологии

Этническая безопасность биологически активных химических соединений и предельно допустимые концентрации химических соединений должны согласовываться с метаболическим этническим статусом человека [9].

В фармакологии

Дозовые зависимости назначаемых лекарственных препаратов должны согласовываться с метаболическим статусом. Назначаемые лекарственные препараты должны проходить метаболическую региональную этническую оценку [4, 5].

В гигиене

Подбор людей на вредные химические производства должен оцениваться по метаболическим показателям с учетом различия гигиенических норм пребывания в среде. Допуск людей к работе в условиях химических производств должен проходить через этническую метаболическую паспортизацию [4,9].

В онкологии

Этническая предрасположенность некоторых популяций к опухолеобразованию находится в зависимости от метаболического статуса [6].

В иммунологии

На основе фармакологических метрологических подходов разработан дополнительный критерий равенства, основанный на метаболическом равенстве донора и реципиента как фактора гистосовместимости [13].

Понятие группы крови – хорошо известный и важнейший показатель функционального состояния организма. Понятие метаболического паспорта с возможностью оценки индивидуального воздействия химических соединений на организм, включая лекарства, есть задача равноценной важности. Пришло время человеку иметь не только отметку в паспорте группы крови, но и его метаболический портрет в паспорте. Введение метаболического портрета человека позволит выделить среди населения группы риска, наиболее чувствительные к факторам окружающей среды и лекарственным средствам, сделать прогноз заболеваемости по различным патологиям в моноэтнических и гетероэтнических популяциях, в которых отдельные группы населения могут значительно отличаться по метаболическому статусу друг от друга. Метаболический паспорт человека даёт возможность учитывать действия токсических и фармакологических веществ в соответствии с индивидуальными коэффициентами метаболического статуса отдельно взятого человека. Паспортизация по метаболическому статусу особенно важна для детей раннего возраста, так как метаболические системы человека генетически детерминированы. Метаболическая паспортизация населения с раннего возраста позволит прогнозировать развитие заболеваний различной природы и разработать мероприятия по защите групп риска. Биологическая паспортизация чрезвычайно важна для будущего существования населения всего мира и нашей страны.

Литература

1. Пирузян Л.А., Михайловский Е.М. Физиология человека, 1998, 1, с. 100.
2. Пирузян Л.А., Михайловский Е.М. Физиология человека, 1997, 6, с. 115.
3. Пирузян Л.А. Вестник Российской Академии Наук, 2004, т. 74, 7, с. 610.
4. Пирузян Л.А. Известия АН СССР, сер. биол., 1990, 2, с. 302.
5. Пирузян Л.А., Михайловский Е.М. Физиология человека, 2003, 2, с. 118.
6. Пирузян Л.А., Михайловский Е.М. Физиология человека, 2001, 3, с. 113.
7. Пирузян Л.А., Радкевич Л.А., Морозова Н.В. Этническое портретирование с целью прогнозирования индивидуальной чувствительности к химическим соединениям на примере N-ацетилирования при онкологических заболеваниях. Доклады АНРФ, 2003, 6, с. 835.
8. Пирузян Л.А., Симонянц К.С., Маленков А.Г., Баренбойм Г.М., Чучик Г.А. Авторское свидетельство № 931011.
9. Пирузян Л.А., Суханов В.А., Саприн А.Н. Физиология человека, 2000, 2, с. 115.
10. Пирузян Л.А., Суханов В.А., Калинина Е.В., Саприн А.Н. Медико-биологические аспекты метаболического портретирования. Доклады АНРФ, 2001, 1, с. 129.

11. Подымов В.К. Красная волчанка. Общая схема патогенеза и принципы патогенетической терапии. Под ред. Л.А. Пирузяна. Ереван, 1981.
12. Подымов В.К., Гладких С.П., Пирузян Л.А. Молекулярные аспекты нарушения фибриллогенеза соединительной ткани. Доклады АН СССР, 1979, 5, с. 1243.
13. Шумаков В.И., Васильев В.Т., Гасанов Э.К., Пирузян Л.А. и др. О роли метаболического статуса донора и реципиента в процессах приживления полно-
слойного кожного лоскута. Доклады АНРФ, 2003, 5, с. 708.
14. Pharmacogenomics Social, Ethical, and Clinical Dimensions. Edited by Mark A. Rothstein. Hoboken, New Jersey. John Wiley and Sons, 2003.
15. 15. Pharmacogenomics. The Search for Individual Therapies. Edited by Julio Lucinio and Ma-Li Wang, Weinheim: Wiley Verlag ImbH, 2002.
16. Использованы материалы: Л.А. Пирузян Вестник РАН - 2004 г, т.74, №7, с. 610.