Генетична схильність до профпатологій: пошук маркерів

Відомі випадки, коли на хімічних підприємствах у лабораторіях одні особи без видимих наслідків для здоров'я працюють десятиліттями, тоді як в інших відмічаються явища інтоксикації за однакових умов праці.

Тарас Кметь,

асистент кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету

На сучасному етапі при гігієнічних дослідженнях негативного впливу чинників навколишнього середовища на здоров'я населення виникають проблеми з визначенням поглинутої дози та її індикаторів, тобто біологічних маркерів. Біологічні маркери можуть бути індикаторами дії, ефекту або чутливості. Маркери дії та ефекту знайшли своє застосування як критерії шкідливої дії при гігієнічному нормуванні, а також при аналізі ризику впливу різних чинників на здоров'я людей. Маркери чутливості, або схильності (що, на нашу думку, є вдалішим терміном при оцінці шкідливого впливу) ще не зайняли належного місця в методології оцінки ризику, а в практиці гігієнічного нормування не застосовуються. Хоча біомаркери схильності можуть діяти на всіх етапах розвитку пошкодження після впливу чинника і модифікувати ефект.

За даними фармакогенетики в різних людей швидкість метаболізму хімічних речовин різниться в десятки разів. У зв'язку з цим темп накопичення хімічних речовин в організмі і прояви пошкодження будуть різними. У літературі накопичено дані, які свідчать про взаємозв'язок суттєвих відмінностей у дії ксенобіотиків із генетичним поліморфізмом біотрансформуючих ензимів.

Так, унаслідок впливу зварювальних аерозолів, а також іншого неорганічного пилу в частини працівників розвивається пневмоконіоз, в інших – хронічний бронхіт, а у решти професійного контингенту взагалі не розвивається патологія бронхолегеневого апарату. Імовірно, що ризик інтоксикації залежить від активності генетично детермінованої біотрансформації ксенобіотиків в організмі людини.

Однією з унікальних метаболічних систем, опосередкованих генетичним фактором, є ацетилювання. Процеси біологічного ацетилювання – поширене в природі явище. Субстратами ацетилювання виступають різні екзогенні аміни (сульфаніламідні речовини, ариламіни), похідні гідразиду ізонікотинової кислоти та інші сполуки, до складу яких входить аміногрупа. Ця система сформувалася у процесі еволюції для інактивації також і ендогенних субстратів, таких як індолалкіламіни (серотонін), імідазолалкіламіни (гістамін). За рахунок ацетилювання в організмі здійснюються реакції, пов'язані з процесами окисного декарбоксилювання, утворення АТФ, синтезом холестерину, ацетилхоліну, тироксину, гемоглобіну, ядерних і рибосомальних білків, стероїдів, синтезу і розпаду жирів. Процес ацетилювання протікає в клітинах ретикуло-ендоплазматичної сітки селезінки, нирок і легень, а також у слизовій оболонці шлунка та тонкого кишківника, проте основним органом, у якому відбувається N-ацетилювання, є печінка.

До найвідоміших генетично детермінованих властивостей живого організму належить поліморфізм за N-ацетилтрансферазою. Одним особам притаманна повільна форма ферменту, детермінована гомозиготно двома алелями (Acs Acs), а іншим – швидка із двома швидкими

алелями (Acr Acr) або швидким і повільним (AcrAcs) із домінуванням швидкого. Відповідно фенотипово розрізняють осіб із "повільним" та "швидким" типами ацетилювання. Деякі автори дотримуються практики тримодального розподілу осіб за активністю N-ацетилтрансферази: "повільний", "проміжний" і "швидкий" фенотипи або "повільний", "швидкий" і "надшвидкий".

У середньоєвропейській популяції кількість "повільних" ацетиляторів становить близько 60%, а "швидких" – 40%.

Статус ацетилювання використовують як фенотиповий маркер, який дає змогу прогнозувати появу небажаних побічних ефектів від дії лікарських засобів.

Бімодальний розподіл популяції за активністю N-ацетилтрансферази дає можливість застосовувати її також як маркер при оцінці схильності людини до таких захворювань, як ревматоїдний артрит, епілепсія, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, інсулінзалежний цукровий діабет, спайкові процеси у черевній порожнині, фіброміома матки. Окрім цього, оцінку ацетилювання сульфадимезину використовують як додатковий біохімічний тест для виявлення злоякісних пухлин центральної нервової системи.

Останнім часом предметом інтенсивних досліджень стало вивчення ролі системи ацетилювання в схильності організму до канцерогенезу та мутагенезу під впливом хімічних речовин. Встановлено, що у працівників із "повільним" типом ацетилювання, які контактують з барвниками, спостерігається більший ризик (у співвідношенні 16,7:1) виникнення раку сечовивідних шляхів. Це пов'язано з тим, що низька активність ацетилювання призводить до зменшення швидкості детоксикації ариламінових барвників у печінці та збільшення концентрації реакційноздатних проміжних продуктів.

Маркером схильності до розвитку раку прямої кишки є "швидкий" тип ацетилювання за умови впливу ароматичних амінів.

В умовах виробництва азбестових ізоляторів з високим рівнем експозиції ризик незлоякісного азбестозу і мезотеліоми легень в осіб із "повільним" генотипом ацетилювання зростає у 2,3 та 3,8 рази відповідно порівняно з власниками "швидкого" генотипу. У "повільних" ацетиляторів з дефіцитом гена GSTM1 ризик розвитку незлоякісного азбестозу та мезотеліоми підвищується у 4,1 і 7,8 рази відповідно відносно "швидких" ацетиляторів із наявним GSTM1-геном. Аналогічні групи спадкових ферментів визначають і неоднорідну схильність до бериліозу.

Встановлено, що до розвитку пневмоконіозу найбільше схильні зварники з фенотипом "швидкого" ацетилювання, а також особи з AB(IV) або A(II) групою крові. У зварників – гетерозиготних носіїв гена C282Y посилюється ризик накопичення великої кількості в організмі заліза, що призводить до розвитку сидерозу, порушень вуглеводного обміну, патології суглобів. Виявлення маркерів схильності дає можливість визначити індивідуальні особливості реакцій на виробничі шкідливі фактори, що вкрай потрібно для медико-генетичного консультування з метою раціональної організації професійного відбору, виділення груп підвищеного ризику, а також медичного прогнозування під час проведення диспансеризації. При виборі професії, пов'язаної з надходженням до організму заліза (зварники, працівники металургійної промисловості), свинцю (акумуляторники, радіомонтажники, художники-керамісти) та інших токсикантів, слід враховувати спадкову схильність до підвищеного накопичення цих речовин в організмі.

Таким чином, багаточисельні дослідження вказують на важливу роль поліморфізму фенотипу як фактора ризику у розвитку онко- та інших захворювань, зумовлених впливом хімічних речовин. Індивідуальна генетична схильність залишається головною і на сьогодні мало вивченою причиною виникнення патологій від дії токсичних сполук. Недарма пошук маркерів схильності є одним із пріоритетів, висунутих Європейським комітетом з довкілля та здоров'я.

На сьогодні в Україні дослідження шкідливого впливу факторів, асоційованих із певним генотипом, лише розпочинаються. Тому розуміння взаємодії генетичного компоненту і середовищних факторів сприятиме створенню ефективнішої (заснованої на патогенезі ушкодження) системи профілактичних заходів.

Гіпотезу про можливість використання типу ацетилювання як біомаркера схильності до виникнення захворювань в умовах забруднення важкими металами та сполуками азоту було перевірено нами в експерименті. Вибір для цього натрію нітрату та кадмію хлориду як модельних токсикантів зумовлений, по-перше, значним забрудненням ними об'єктів довкілля; по-друге – наявністю у нітратів вираженої вікової чутливості; по-третє – можливістю (навіть за дотримання ГДК для харчових продуктів) надходження до організму з їжею такої кількості кадмію, яка перевищує рекомендовану FAO/WOO3 толерантну дозу в сім разів для дітей та в чотири рази для дорослих, а при перевищенні гігієнічних нормативів для повітря виробничих приміщень, атмосферного повітря, води – ще у три-п'ять разів; по-четверте – збільшується ризик комбінованого впливу сполук кадмію та нітратів на всі вікові групи населення у зв'язку з посиленням забруднення біосфери цими ксенобіотиками.

На моделях гострого та підгострого впливу натрію нітрату і кадмію хлориду нами з'ясовано неабияку роль вікових особливостей і гігієнічне значення біохімічних змін як критеріїв їх шкідливої дії. Встановлено, що біомаркером схильності до розвитку гострої нітратно-кадмієвої інтоксикації є "повільний" тип ацетилювання, незалежно від віку, за летальним ефектом та змінами біохімічних показників крові і печінки.

З метою забезпечення ефективної профілактики за умов шкідливого впливу полютантів, формування груп ризику, розробки підходів до профвідбору для різних галузей виробництва пропонуємо включити у схему здійснення токсиколого-гігієнічного експерименту визначення фенотипу ацетилювання як способу прогнозування схильності організму до ксенобіотиків. Перспективи подальших досліджень пов'язані з упровадженням аналітичних технологій визначення індивідуальної схильності організму до шкідливого впливу хімічних сполук та розробкою на цій основі заходів первинної і вторинної профілактики.