

ВОЗМОЖНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА

Пруткин Е.В., Цыбиков Н.Н.

Читинская государственная мед. академия, г. Чита, кафедра патофизиологии

Последствия попадания в организм любых ксенобиотиков (лекарственных средств, канцерогенов), а также метаболизм эндогенных соединений зависит от состояния биотрансформирующей функции печени. Обезвреживание веществ осуществляется в 2 фазы: 1 – ферментами семейства CYP (Cytochrom P) или P-450. Ферменты этой системы разделены на 17 семейств, каждое из которых состоит из подсемейств, отличающихся субстратной специфичностью. Основной, но не равнозначный вклад в биотрансформацию ксенобиотиков вносят I, II, и III семейства: так CYP2D6 метаболизирует 18,8% веществ, а CYP2A6 – 2,5%. Во 2 фазу происходит конъюгация вещества и/или метаболита с глюкуроновой кислотой, сульфатом или глутатионом. Доказан генетический полиморфизм ферментов обеих фаз метаболизма. Для фенотипической оценки состояния детоксикационной функции печени используется антипириновая проба, основанная на том, что антипирин, введенный в организм, полностью метаболизируется при первичном прохождении через печень при помощи P-450, и по скорости уменьшения его концентрации в крови можно судить о состоянии этой ферментной системы. Этот тест по литературным данным является достаточно надежным индикатором гепатодепрессивного синдрома при различных заболеваниях (гепатитах, циррозах печени, холангитах, сахарном диабете). Нами выявлены национальные различия метаболизирующей функции печени среди этнических групп, проживающих в Забайкалье по данным антипиринового теста. Исследования проводились в 2-х группах студентов-добровольцев: 1 – 10 практически здоровых представителей европеоидной расы, 2 группа – 10 человек бурятской национальности (представители центральноазиатского типа континентальных монголоидов). Определение концентрации антипирина в определенные промежутки времени после приема препарата проводилось в слюне по оригинальной методике при помощи ВЭЖХ с УФ-детекцией, с предварительной LL-экстракцией. T_{1/2} антипирина у бурят составил 9,44±0,16 ч.; у европеоидов – 12,75±0,26 ч. Полученные отличия являются статистически значимым (данные обработаны при помощи двустороннего критерия Стьюдента, различия считали достоверными при p<0,01). Но этот тест отражает состояние CYP1A2, вклад в биотрансформирующую функцию печени которого составляет лишь 8,2%. В связи с чем проводится исследование возможности использования в качестве маркерного вещества анаприлина (пропранолола). Он подходит для этой цели по своим фармакологическим параметрам: максимально метаболизируется при первом прохождении через печень, проходя последовательно обе фазы детоксикации (следовательно, по убыли его концентрации можно судить о состоянии ферментных систем обеих фаз); его T_{1/2} составляет всего 3-5 ч. (что удобно для проведения пробы и сводит к минимуму риск побочных эффектов); его можно применять при таких тяжелых заболеваниях печени как гепатиты, циррозы; все побочные эффекты этого препарата хорошо изучены и риск их возникновения минимален при однократном приеме с диагностической целью. Кроме того, метаболизм анаприлина осуществляется подсемействами CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, суммарный вклад которых в биотрансформацию ксенобиотиков составляет около 40%, поэтому использование этого маркерного препарата должно более точно отражать состояние детоксикационной функции печени пациента. На сегодняшний день метаболический статус пациента считается прогностическим фактором риска возникновения, а также определяет течение онкозаболеваний (так наличие определенных аллелей именно CYP2D6, по литературным данным, коррелирует с частотой возникновения рака мочевого пузыря, легких, желудка, печени, гортани), бронхиальной астмы, сахарного диабета, различных отравлений, а также определяет успех фармакотерапии, особенно если она назначается на длительное время одновременно применяются несколько препаратов.