



УДК 616.9-036.22:577.2(477.0)

В. М. Запорожан, акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.,

Ю. І. Бажора, д-р мед. наук, проф.,

Ю. М. Ворохта, канд. мед. наук

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ВИНИКНЕННЯ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.9-036.22:577.2(477.0)

В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора, Ю. Н. Ворохта

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель обзора публикаций за 2005–2008 гг. — определение перспективных направлений в исследовании молекулярно-генетических детерминант мультифакториальных заболеваний. Невзирая на интенсивное загрязнение окружающей среды, изучение экогенетических механизмов формирования многих мультифакториальных заболеваний находится в стороне от основного вектора научных исследований. Комплексная оценка привлечения полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в формирование мультифакториальной патологии неонкологической природы в Украине не осуществляется. Целесообразным считаем проведение оценки молекулярно-генетических детерминант здоровья населения, проживающего в регионах Украины с разным уровнем экологической безопасности.

Ключевые слова: мультифакториальное заболевание, окружающая среда, генетическая склонность.

UDC 616.9-036.22:577.2(477.0)

V. M. Zaporozhan, Yu. I. Bazhora, Yu. M. Vorokhta

MOLECULAR-GENETIC DETERMINANTS OF MULTIFACTORIAL DISEASES: MODERN SCOPE AND RESEARCH PERSPECTIVES

The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

There were reviewed 2005–2008 publications for the scope of the perspective directions of studies on the molecular-genetic determinants of multifactorial diseases. It was stated that in spite of the intensive environmental pollution the investigations of ecogenetic mechanisms of multifactorial diseases development are out of the mainstream of scientific researches. The complex assessment of the role of genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes for the determination of non-infectious diseases is not conducted in Ukraine. Thus there is expediently to study the molecular-genetic determinant of population health in the Ukrainian region with the different level of environmental safety.

Key words: multifactorial diseases, environment, genetic susceptibility.

Мультифакторіальні захворювання (МФЗ) є найбільш численною і різноманітною групою хвороб, що становить більше 90 % від усієї соматичної патології людини й обумовлює високі темпи росту захворюваності, смертності та інвалідизації працездатного населення в сучасних популяціях [1; 2; 4].

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) довели, що проведення лікувально-профілактичних заходів за традиційними алгоритмами не є достатнім для зміни назриваючої ситуації, що призведе до колосальних економічних витрат і досить скромних результатів [4; 6]. Проблема низької ефективності лікувально-про-

філактичних заходів пов'язана з відсутністю їх етіологічної спрямованості, оскільки недостатньо розкриті ключові механізми формування МФЗ [6; 7].

Метою огляду є визначення перспективних напрямків дослідження молекулярно-генетичних детермінант виникнення мультифакторіальних захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Бібліографічний пошук і бібліометричні дослідження проведені в інформаційному масиві з ретроспективою у 3 роки. Основними джерелами інформації були відкриті спеціалізовані бібліографічні бази EMBASE, Direct Science, HINARI, Ovid, PubMed, OMIM. Додатковими джерелами бібліографічної інформації служили електронні бібліотеки Стенфордського та Гарвардського університетів, відкриті портали біомедичної літератури, електронні каталоги дисертацій. Пошук проводився за ключовими словами: «мультифакторіальні захворювання», «навколишнє середовище», «генетична схильність».

Результати дослідження та їх обговорення

Дані наукової літератури свідчать про те, що за останнє десятиліття вченими багатьох країн прикладено величезних зусиль для вивчення етіології та патогенезу мультифакторіальної патології різних органів і систем організму. При цьому лідерами у вивченні даної проблематики є такі країни: США, Німеччина, Велика Британія, Китай, Франція, Канада і Росія (таблиця).

Численними дослідженнями було встановлено, що в основі виникнення МФЗ лежать складні взаємодії генетичних і середовищних факторів [1–9]. Із розвитком молекулярно-генетичних технологій відкрилися широкі можливості для формалізації генетичного компонента схильності до МФЗ. На цей час накопичено чимало даних про участь різних поліморфних генів у формуванні схильності до мультифакторіальної патології [1; 2]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи світового наукового співтовариства у вивченні геному людини і розробку методів аналізу ДНК, сьогодні як і раніше відома відносно невелика кількість генів, що у сукупності тільки частково пояснюють деякі ланки патогенезу МФЗ.

Результати досліджень асоціацій генетичних маркерів зі схильністю до МФЗ свідчать про вкрай незначну їх відтворюваність у різних популяціях світу [1–4; 7]. Низька продуктивність генетичних досліджень обумовлена не тільки складністю міжгенних взаємодій [5], генетичною гетеро-

генністю [7] і значною клінічною різноманітністю цього класу хвороб [8], що істотно утрудняють картування генів МФЗ, але й еволюційно сформованими взаємодіями «генотип-середовище», специфічними для кожної людської популяції. Багато авторів схильні пояснювати невдачі генетичного картування недосконалістю використовуваних молекулярних технологій і статистичних методів, однак проблема, скоріше, має біологічний характер і виникає з нерозуміння її складності в цілому [1; 2].

Сьогодні молекулярна епідеміологія здійснила якісний перехід від оцінки одиничних генів-кандидатів, які кодують певну ознаку, до дослідження складних генетичних регуляторних мереж. Переваги дослідження цілісного геному полягають у відсутності попередніх припущень щодо генів-кандидатів і можливості виявляти нові гени. Втім, вочевидь, найбільш ефективним є поєднання обох методологічних підходів [1; 6].

Найчастіше в генетичних дослідженнях МФЗ нівелюються або ігноруються ефекти навколишнього середовища, що для даного класу хвороб мають першочергове значення. Доказом важливості екологічної компоненти є швидке зростання в останні роки частоти багатьох МФЗ у популяціях, що неможливо пояснити зміною генетичної складової за такий короткий проміжок часу з еволюційної точки зору [7].

Нагромаджено численні дані про фактори ризику МФЗ, пов'язані з якістю навколишнього середовища. Найчастіше вони суперечливі, ціл-

Таблиця
Результати бібліометричних досліджень проблеми молекулярно-генетичної детермінації виникнення мультифакторіальних захворювань

Країна	Кількість публікацій (2005–2008 рр.)			
	Загальна	Огляди	Оригінальні дослідження	Монографії
США	14430	565	13858	7
Велика Британія	145	42	101	2
Канада	107	35	71	1
Австралія	44	11	33	—
Німеччина	229	33	193	3
Франція	78	14	62	2
Італія	22	7	15	—
Китай	85	15	70	—
Японія	112	22	90	—
Росія	53	15	36	2
Україна	14	6	8	—
Інші	568	21	546	1

ком не пояснюють механізмів їх патологічного впливу на організм і не дозволяють сформулювати єдину концепцію етіології розповсюджених захворювань у людини та розробити ефективні заходи профілактики.

Втім, контент-аналіз наявних публікацій із зазначеної проблеми дозволяє вирізнити кілька наукових напрямків, пріоритетних у дослідженні молекулярно-генетичних детермінант МФЗ. По-перше, це вивчення особливостей генетичної детермінації детоксикації ксенобіотиків; по-друге — дослідження мутацій у структурних генах або генах-регуляторах, що забезпечують клітинний гомеостаз.

Сьогодні методи молекулярної біології широко застосовуються для вивчення епідеміологічних проблем, дослідження особливостей змін ДНК з метою виявлення можливих канцерогенів і використання молекулярних маркерів для прогнозування того, які індивідууми мають найбільш високий ризик захворювання. Йдеться про можливість поєднання традиційних підходів екогігієни й епідеміології навколишнього середовища з найсучаснішими методами прогнозування та профілактики МФЗ.

Бібліометричний аналіз публікацій за останні три роки дозволяє стверджувати, що найбільша увага дослідників останнім часом прикута до впливу ксенобіотиків на організм людини, що, на думку провідних вітчизняних і зарубіжних авторів, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної профілактичної медицини.

Зростає інтерес дослідників до вивчення впливу хімічного забруднення навколишнього середовища, рівень якого безупинно зростає в економічно розвинутих країнах світу із середини минулого сторіччя, на формування розповсюджених захворювань [1; 2; 5–8; 11]. Сьогодні відомо понад 5 млн хімічних речовин (атмосферні політанти, пестициди, фармацевтичні препарати, косметика, харчові добавки, шкідливі звички й ін.), впливові яких постійно піддається людина, і для багатьох із них встановлено етіологічний зв'язок із МФЗ [11].

Набуває актуальності ідентифікація в різних популяціях специфічних генів і факторів довкілля, взаємодія яких формує норму реакції стійкості людини та її адаптацію до мінливого середовища проживання [1; 2; 5]. У цьому зв'язку оптимальними генетичними маркерами для екогенетичних досліджень МФЗ є поліморфні варіанти генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків, експресія яких, на відміну від інших класів генів, безпосередньо регулюється впливами середовищних факторів хімічної природи [3; 5; 7; 10; 11].

Це пов'язано з тим, що в організмі детоксикацію ксенобіотиків здійснюють спеціальні ферментні системи і мембраноасоційовані рецептори, які регулюють їх активність [1; 5; 8; 10]. Процес детоксикації зазвичай містить дві послідовні фази. Спочатку чужорідні з'єднання (канцерогени, ліки, промислові отрути та інші альтеруючі сполуки), що надходять в організм, активуються за допомогою ферментів сімейства цитохромів P450 або мікросомальних епоксид-гідролаз (mEPOX), утворюються короткоіснуючі проміжні електрофільні метаболіти, що мають генотоксичні властивості (фаза 1). Потім ці проміжні метаболіти за допомогою ферментів сімейств глутатіонтрансферази (GSTM), УДФ-глюкуронсульфотрансферази (UDF), N-ацетилтрансферази (NAT) перетворюються у водорозчинні нетоксичні продукти і виводяться з організму (фаза 2). Сьогодні відомо більше 200 «генів зовнішнього середовища». Для багатьох із них виявлено генетичний поліморфізм, що впливає на функціональну активність їх алелів [8–10].

Однак незважаючи на зростаюче забруднення навколишнього середовища, високий рівень хімізації промисловості, сільського господарства і побуту, вивчення екогенетичних механізмів формування багатьох МФЗ, як і раніше, знаходиться осторонь від основного вектора наукових досліджень. Аналіз численних робіт, присвячених пошуку асоціацій різних класів генів зі схильністю до раку, показав, що понад 70 % стабільно відтворених позитивних результатів картування генів отримані завдяки вивченню поліморфізму генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків, що доводить значний внесок екогенетичної компоненти у схильність до виникнення злоякісних новоутворень [3; 4]. Водночас дослідження поліморфізму генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків при розповсюджених неонкологічних захворюваннях нечисленні [1; 8]. Комплексна оцінка залучення поліморфних варіантів генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків у формування мультифакторіальної патології неонкологічної природи в Україні дотепер не проводиться.

Дослідження генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків свідчать про значні міжпопуляційні та міжетнічні розбіжності їх алельного поліморфізму, що відбиває своєрідність умов проживання, харчування і способу життя населення в різних регіонах світу [9]. Залишається неясним, яка частка практично здорових осіб є чутливою до несприятливих середовищних впливів і чи існують етнічні та регіональні особливості у їх розподілі в загальній популяції.

У зв'язку з цим, доцільним є проведення оцінки молекулярно-генетичних детермінант здоров'я населення, що проживає в регіонах України з різним рівнем екологічної безпеки. До цих детермінант слід зарахувати поліморфізм генів, що визначають детоксикаційні здатності відповідних ферментних систем (ферменти родини цитохромів P450, mEPOX, родини GSTM, UDF і NAT). На підставі отриманих результатів можна визначити групи населення з найбільш вірогідним розвитком несприятливих ефектів впливу ксенобіотиків і розрахувати індивідуальні та популяційні ризики виникнення генетично детермінованої патології у цих осіб. Все це сприятиме з допомогою методів молекулярної епідеміології розробці ефективних заходів профілактики МФЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. И. Молекулярная эпидемиология: ее значение в современной медицине / Ю. И. Бажора // Интеграт. антропология. — 2008. — № 1. — С. 4-10.
2. Запорожан В. Н. От геномики — к генетической медицине / В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора // Там же. — 2007. — № 2. — С. 4-11.
3. Dalhoff K. Cancer and molecular biomarkers of phase 2 / K. Dalhoff, K. Buus Jensen, Poulsen H. Enghusen // Methods Enzymol. — 2005. — Vol. 400. — P. 618-627.
4. Hartge P. Genes, cancer risks, and clinical outcomes / P. Hartge // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357 (2). — P. 175-176.
5. Kohle C. Coordinate regulation of Phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2 / C. Kohle, K. W. Bock // Biochem Pharmacol. — 2007. — Vol. 73 (12). — P. 1853-1862.
6. Kuczewski M. G. The soul of medicine / M. G. Kuczewski // Perspect Biol. Med. — 2007. — Vol. 50 (3). — P. 410-420.
7. Li X. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics / X. Li, M. A. Schuler, M. R. Berenbaum // Annu. Rev. Entomol. — 2007. — Vol. 52. — P. 231-253.
8. Nuclear receptor-mediated transcriptional regulation in Phase I, II, and III xenobiotic metabolizing systems / Nakata K., Tanaka Y., Nakano T. et al. // Drug Metab. Pharmacokinet. — 2006. — Vol. 21 (6). — P. 437-457.
9. Reszka E. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes, diet and cancer susceptibility / E. Reszka, W. Wasowicz, J. Gromadzinska // Br. J. Nutr. — 2006. — Vol. 96 (4). — P. 609-619.
10. Sim E. Arylamine N-acetyltransferases / E. Sim, I. Westwood, E. Fullam // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2007. — Vol. 3 (2). — P. 169-184.
11. Testa B. The biochemistry of drug metabolism — an introduction. Part 2. Redox reactions and their enzymes / B. Testa, S. D. Kramer // Chem. Biodivers. — 2007. — Vol. 4 (3). — P. 257-405.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

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

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії