

*Казахский национальный университет им. аль-Фараби
Факультет биологии и биотехнологии*

*Использование ферментных
препаратов в медицине*

Кайырманова Г.К.

Медицинская энзимология

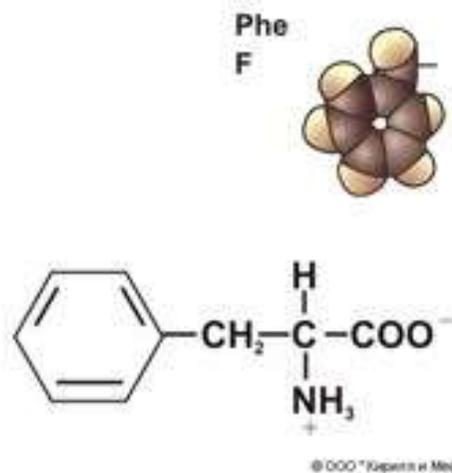
- Одно из перспективных направлений исследования ферментов – медицинская энзимология – явилось логическим развитием общего биологического учения о ферментах. К настоящему времени получены убедительные доказательства, что современная биология и медицина говорят на языке энзимологии и что возможности применения ферментов в медицине теоретически безграничны. В частности, четко определились три основных направления исследований в области медицинской энзимологии: *энзимопатология, энзимодиагностика и энзимотерапия.*

Энзимопатология

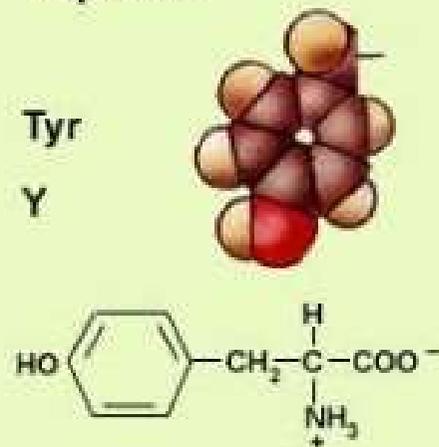
- *Область исследования энзимопатологии, хотя и включает название патологии (учение о причинах и механизмах развития болезней), на самом деле является теоретической, фундаментальной частью медицинской энзимологии. Она призвана изучать молекулярные основы развития патологического процесса, основанные на данных нарушения механизмов регуляции активности или синтеза индивидуального фермента, или группы ферментов. Ферменты выполняют не только уникальные каталитические функции, но и, обладая выраженной органотропностью и высокой специфичностью действия, могут быть использованы в качестве самых тонких и избирательных инструментов для направленного воздействия на патологический процесс. Как известно, из более чем двух тысяч наследственных болезней человека молекулярный механизм развития выяснен только у двух – трех десятков. Чаще всего развитие болезни непосредственно связано с наследственной недостаточностью или полным отсутствием синтеза одного-единственного фермента в организме больного.*

- Типичным примером подобной связи болезни с отсутствием синтеза в печени специфического фермента является фенилпировиноградная олигофрения – наследственное заболевание, приводящее в раннем детстве к гибели ребенка или к развитию тяжелой умственной отсталости. Молекулярный дефект болезни заключается в блокировании превращения незаменимой аминокислоты фенилаланина (Фен) в тирозин (Тир)
- Оказалось, что фермент, катализирующий данную реакцию, – Фен-4-гидроксилаза, точнее Фен-4-монооксигеназа, – не синтезируется в клетках печени, единственном органе, где он в норме открыт. Следствием этого молекулярного нарушения обмена фенилаланина является развитие тяжелого наследственного заболевания, обусловленного избыточным накоплением самого фенилаланина и продуктов его побочного пути обмена – фенилпировиноградной кислоты (отсюда и название болезни) – в организме, в частности в ткани мозга и сыворотке крови больных детей. Обычно диагноз ставят на основании химического метода открытия фенилаланина или фенилпировиноградной кислоты на пленках детей. Лечение в основном сводится к исключению из питания ребенка (в том числе и из молока матери) аминокислоты фенилаланина. Для такого ребенка тирозин оказывается незаменимой аминокислотой.

Фенилаланин



Тирозин



- *Аналогично, развитие другого тяжелого наследственного заболевания – галактоземии, то есть непереносимость молочного сахара, связано с отсутствием синтеза в клетках печени фермента, катализирующего превращение галактозы в глюкозу. Следствием подобной аномалии является накопление галактозы в тканях и развитие катаракты в раннем детстве, поражения тканей печени и мозга, нередко приводящие к гибели ребенка; лечение в этом случае сводится к исключению из диеты молочного сахара*
- *Помимо наследственных заболеваний, энзимопатология успешно решает и проблемы **патогенеза соматических болезней**, не столько причинных факторов, вызывающих развитие болезни, сколько механизмов развития наиболее распространенных болезней человека. В частности, организованы крупные научные центры и Научно-исследовательские институты, в задачу которых входит выяснение молекулярных основ, например, злокачественного роста, атеросклероза или ревматоидных артритов. Нетрудно представить огромную роль ферментных систем или даже отдельных ферментов, нарушение регуляции активности или синтеза которых приводит к развитию, формированию патологического процесса*

Энзимодиагностика

- Второе направление научных исследований в области медицинской энзимологии – *энзимодиагностика* – призвано заниматься разработкой ферментных тестов, основанных на определении активности (уровня) ферментов и изоферментов в биологических жидкостях организма больного (сыворотка крови, желудочный или дуоденальный сок, спинномозговая жидкость, моча и др.).
- Эти исследования развиваются в двух направлениях: *во-первых*, по пути поиска органотропных или тканетропных ферментов, специфичных для определенного органа, группы органов или целостного организма человека; *во-вторых*, по пути совершенствования уже описанных в литературе методов определения активности ферментов в биосредах. Диагностическая энзимология достигла огромных успехов, помогая врачу не только в постановке правильного диагноза заболевания и выяснения степени тяжести болезни, но и в определении правильности избранного метода лечения. В настоящее время разработаны количественные методы анализа многих распространенных ферментов, выявляемых в биологических жидкостях при поражении разных органов. Для каждого из этих ферментов определены контрольные величины (уровни) активности и пределы колебания в норме как в сыворотке крови, так и в самом органе

- *Диагностическая ценность ферментов существенно повысилась после внедрения в клиническую практику методов определения изоферментов, различающихся преимущественно разной электрофоретической подвижностью, хотя и наделенных одинаковой биологической активностью. В этой связи следует более подробно рассмотреть диагностическую значимость двух ферментов, определение изоферментных спектров которых внедрено почти во всех лабораториях клинической химии мира. Первым из них является упоминавшаяся выше лактатдегидрогеназа (ЛДГ), которая катализирует обратимое превращение пировиноградной кислоты в молочную кислоту.*
- *Следует подчеркнуть, что ЛДГ является ключевым ферментом анаэробного обмена углеводов во всех живых организмах, определяя скорость образования энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ). ЛДГ – широко распространенный фермент, он синтезируется почти во всех клетках организма человека.*
- *При органическом поражении сердечной мышцы, например при инфаркте миокарда, в сыворотке крови резко повышается уровень не только общей лактатдегидрогеназы, но, что очень важно для точности диагноза, это повышение преимущественно обусловлено изоферментами 1 и 2, соответственно Н4 и НЗМ1.*
- *С другой стороны, при поражениях скелетной мускулатуры, а также при воспалительных процессах печени (гепатиты) или при вирусных поражениях ткани печени, и наконец, при отравлении четыреххлористым углеродом или другими ядами, когда преимущественно поражается печень, вызывая некроз ткани, изоферментный спектр перемещается слева направо (то есть уровни 5 и 4 изоферментов ЛДГ резко повышаются при почти неизменном уровне 1 и 2 изоферментов). Эти результаты очень важны для лечащего врача, который на основании главным образом клинической картины болезни, лабораторных данных, электрофоретической картины спектров ЛДГ ставит окончательный диагноз и приступает к лечению больного. Естественно, что методы лечения будут резко отличаться, и в выборе этих методов немалую роль играет изоферментный спектр ЛДГ сердечного или мышечного типа*

- Вторым ферментом, диагностическая ценность которого еще выше, в особенности при инфаркте миокарда, является креатинфосфокиназа (КФК), катализирующая биосинтез креатинфосфата из креатина и АТФ.
- **Креатинфосфокиназа** – ключевой фермент биосинтеза макроэргического (наделенного или содержащего высокий энергетический потенциал) субстрата – креатинфосфата, играющего наряду с АТФ выдающуюся роль в биоэнергетике сердечной мышцы и всего организма. Оказалось, что молекула КФК также состоит из двух типов субъединиц: из М-типа (то есть мышечный тип, от англ. muscle) и В-типа (то есть мозговой; от англ. brain); соответственно выделены и охарактеризованы три изофермента КФК, которые обозначаются латинскими буквами: ММ-изофермент (мышечный тип), преимущественно характерный для поперечно-полосатой мускулатуры, ВВ-изофермент (мозговой тип, преимущественно содержится в ткани мозга) и смешанный тип, обозначаемый МВ-изоферментом, который содержится только в сердечной мышце. Учитывая эти данные, в частности органотропность изоферментов КФК, при органических или функциональных поражениях этих тканей в сыворотке крови больного появляются в норме отсутствующие изоферменты КФК, и, соответственно, они открываются при электрофорезе.

- *Диагностическая энзимология достигла значительных успехов при постановке диагноза болезней не только указанных органов, но и других, в частности почек, поджелудочной железы, желудка, кишечника и легких . Широко используют в клинической практике, например, определение трансамидиназы в сыворотке крови – фермента, от- крытого только в ткани почек и поджелудочной же- лезы; или определяют активность фермента гисти- дазы, обнаруженного только в клетках печени и эпидермиса кожи. Соответственно, при органичес- ких поражениях этих органов, воспалительных процессах, травмах, хирургических вмешательствах в сыворотке крови больных появляются указанные ферменты, в норме отсутствующие в сыворотке. Естественно, что здесь представлены лишь от- дельные примеры из большого числа ферментов, определяемых в клинике, и описаны только некоторые болезни из известных почти 10 тысяч болезней человека. Однако и из этих примеров можно сделать заключение, что ферментная диагностика может служить основой не только для постановки правильного и, что самое главное, своевременного диагноза болезни, но и для проверки эффективности применяемого метода лечения. Обладая высокой специфичностью действия, ферменты применяются в качестве самых тонких и избирательных инструментов в направленном воз- действии на течение любой патологии. О степени поражения органов, биомембран клеток и субклеточных структур, о тяжести патологического процесса можно судить по появлению (или резкому повышению уровня) органотропных ферментов и изоферментов в сыворотке крови больных, что составляет предмет диагностической энзимологии.*

Энзимотерапия

- Третье направление медицинской энзимологии – **энзимотерапия**, т.е. использование ферментов и модуляторов (активаторов и ингибиторов) действия ферментов в качестве лекарственных средств, имеет пока небольшую историю. До сих пор работы в этом направлении почти не выходят за рамки эксперимента.
- Исключение составляют некоторые протеиназы: пепсин, трипсин, химотрипсин и их смеси (абомин, химопсин), которые применяют для лечения ряда болезней пищеварительного тракта. Помимо протеиназ, ряд других ферментов, в частности РНКаза, ДНКаза, гиалуронидаза, коллагеназы, эластазы, отдельно или в смеси с протеиназами используются при ожогах, для обработки ран, воспалительных очагов, устранения отеков, гематом, келоидных рубцов, кавернозных процессов при туберкулезе легких и др. Ферменты применяются также для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, растворения сгустков крови. В нашей стране разработан первый в мире препарат иммобилизованной стрептокиназы, рекомендованный для лечения инфаркта миокарда.
- **Калликреины** – ферменты кининовой системы используются для снижения кровяного давления.
- Важной и многообещающей областью энзимотерапии является применение ингибиторов ферментов. Так, естественные ингибиторы протеиназ (α_1 -трипсин, α_1 -химотрипсин, α -макроглобулин) нашли применение в терапии острых панкреатитов, артритов, аллергических заболеваний, при которых отмечается активация протеолиза и фибринолиза, сопровождающаяся образованием вазоактивных кининов