

**Тема: Основы
фармакогенетики**

План лекции:

1. Экология, определение.
2. Экосистемы, определение, этапы развития.
3. Загрязнение, загрязнители.
4. Влияние загрязнения окружающей среды на генетическое здоровье населения.
5. Значение фармакогенетики в современной медицине и фармации.
6. Генетический контроль метаболизма лекарственных препаратов.
7. Наследственные болезни и состояния, провоцируемые приемом лекарственных препаратов.

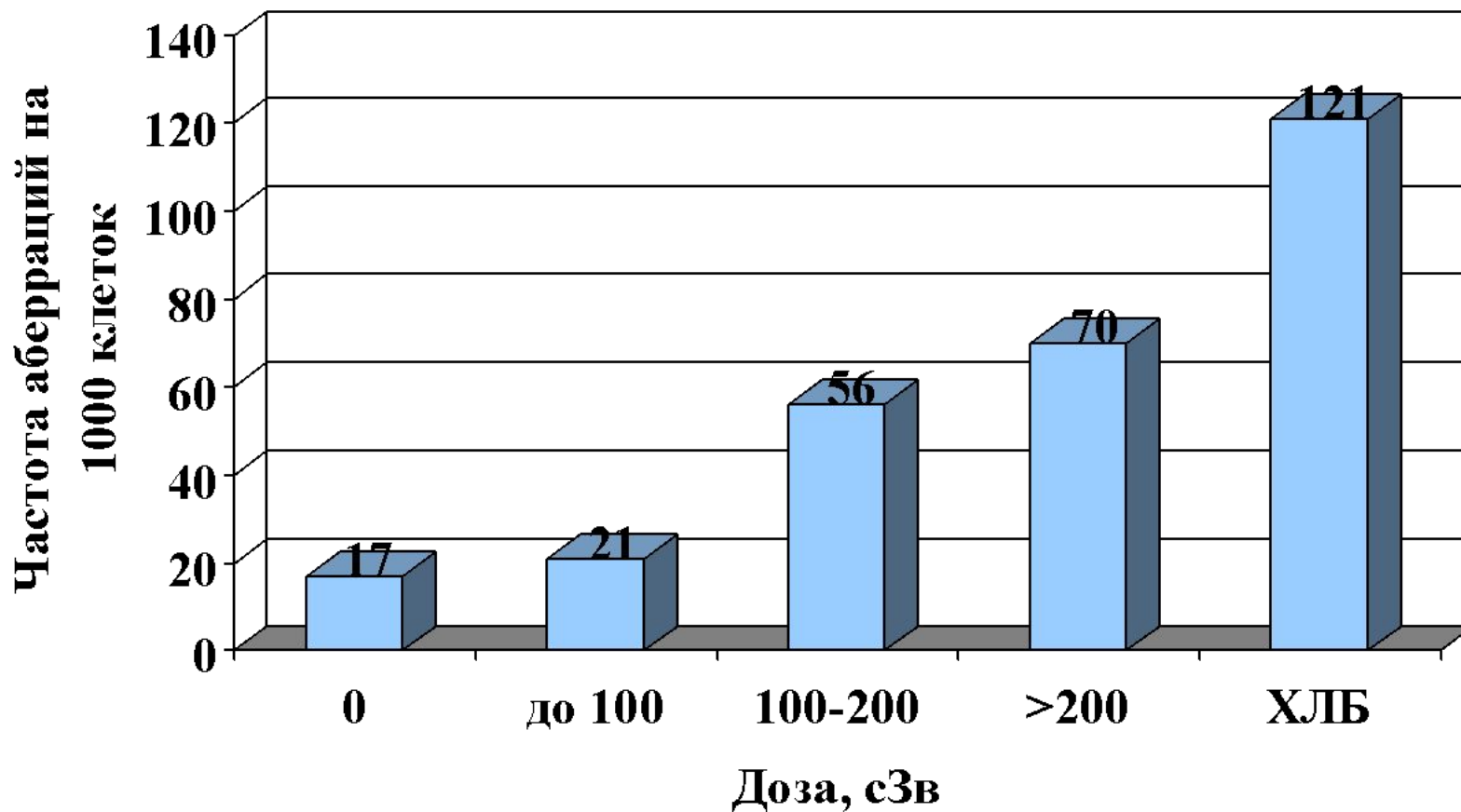
Основные производственные загрязнители

| Загрязнитель | Основные источники загрязнения | Количество контактирующих |
|----------------------|---|---------------------------|
| Асбестовые волокна | Асбест-добывающее и другие про-ва | 27 500 000 |
| Каменноугольная пыль | Добыча и транспортировка каменного угля | 400 000 |
| Древесная пыль | Деревообрабатывающая про-сть | 600 000 |
| Дизельные выхлопы | Транспорт, различного рода про-ва | 1 350 000 |
| Акриламид | Химическое производство | 11 000 |
| Мышьяк | Стекловаренное и химическое про-во | 55 000 |
| Бензол | Нефтеперегонное производство | 238 000 |
| Этилен-оксид | Химическое и лабораторное про-во | 270 000 |
| Формальдегид | Производство резины и другие про-ва | 1 500 000 |
| Пропилен-оксид | Химическое про-во и про-во крахмала | 421 000 |
| Стирен | Полимерное и химическое производство | 1 000 000 |
| Толуол | Производство бензина и другие про-ва | 1 200 000 |
| Винилхлорид | Производство пластмасс | 1 000 000 |
| ВСЕГО | | Около 36 000 000 |

Основные источники пищевых мутагенов

- **ОБРАЗОВАНИЕ МУТАГЕНОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ ИЛИ ХРАНЕНИИ ПИЩИ**
- **ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПИЩИ МУТАГЕНАМИ ИЗ ВНЕШНИХ ИСТОЧНИКОВ**
- **МУТАГЕНЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
- **ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ**

Отдаленные цитогенетические эффекты хронического облучения населения Южного Урала (асимметричные обмены – индикаторы радиационных повреждений)



Повторная оценка мутагенных эффектов ионизирующих излучений в Хиросиме и Нагасаки (% от общего числа)

| Тип патологии | Доза облучения, сЗв | | Р |
|------------------------------------|---------------------|-------------|-------|
| | 0 | 100 и более | |
| Неблагоприятный исход беременности | 4,74 | 5,31 | 0,19 |
| Врожденные пороки развития | 1,09 | 1,51 | 0,048 |
| Мертворождения | 1,54 | 1,49 | 0,85 |
| Младенческая смертность | 2,19 | 2,44 | 0,42 |
| Смертность в первом поколении | 6,45 | 6,56 | 0,76 |

Генетические последствия радиоактивных выбросов в Уральском регионе (по расчетам UNSCEAR)

| | |
|--|----------------------|
| Популяционная генетическая доза (будет реализована за 30 лет) | 489 964 сЗв/чел |
| Средняя гонадная доза на супружескую пару | 4,5 сЗв |
| Ожидаемое число детей от облученного населения за 1 год | 8734 |
| Ожидаемое число детей с наследственными болезнями от облученного населения | 142,98 |
| Ожидаемое число детей с наследственными болезнями в такой же выборке | 142,30 |
| <i>Повышение за счет облучения</i> | <i>0,48 %</i> |

Возможные генетические последствия от аварии на ЧАЭС (ликвидаторы, эвакуированные, жители «загрязненных» зон)

- Популяционная генетическая доза, реализуемая за 30 лет сЗв/чел 32,2x10⁶
- Облученных в дозе 1 сЗв родителей человек 70 млн.
- Ожидаемое число детей в год 1 млн
- Ожидаемое число детей с наследственными заболеваниями спонтанной природы 16 300
- Число индуцированных радиацией случаев 34,8

Всего генетических последствий
от ЧАЭС в первых двух поколениях
(% к спонтанному уровню)

| Контингент | Всего | Тяжелые формы |
|------------|-------|------------------|
| Беларусь | 0,100 | 0,00240 |
| Россия | 0,056 | 0,00136 |
| Украина | 0,043 | 0,00100 |

Фармакологические средства защиты генома

1. Производные 2-меркаптобензимидазола (бемитил, афобазол)
2. Производные 1,4-бензодиазепина.(феназепам)
3. Производные 1,4-дигидропиридина.
4. Производные 3-оксипиридина (мексидол)
5. Производные и аналоги флуфеназина.
6. Производные фосфорной кислоты (диметилфосфон)
7. Производные оксопиримидина (ксимедон)
8. Индукторы интерферона (амиксин).
9. Производные байколината
10. Отдельные комплексы витаминов

Влияние витаминно-минеральных комплексов на устойчивость человека к мутагенным воздействиям

- Прием ВМК не влияет на спонтанное мутирование в лимфоцитах периферической крови человека
- Прием ВМК определенных количественных и качественных составов приводит к увеличению устойчивости клеток человека к действию химических мутагенов *in vitro*
- Защитный антимуtagenный эффект развивается ко второй неделе приема ВМК
- У отдельных индивидуумов (около 10 %) прием некоторых ВМК вызывает атипичную комутагенную реакцию









| Cell cycle | Intra-chromosomal exchange | | | Inter-chromosomal exchange | | |
|----------------------|--|-------------------------------|-----------|--|------------------------------------|---------------|
| G ₁ phase | Breakage  Repair  | | | Breakage  Repair  | | |
| S phase |  | | |  | | |
| Metaphase |  | | |  | | |
| Aberration type | Normal | Ring chromosome plus fragment | Inversion | Normal | Dicentric chromosome plus fragment | Translocation |

Figure 38. Types of radiation-induced chromosomal aberrations

Table 14 Chromosomal aberrations in bone marrow cells

| Distance from hypocenter (m) | No. of cases | No. of cells observed | Chromosomal aberrations | | |
|------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------|------------------|---------------|
| | | | No. of cells (%) | No. of cases (%) | No. of clones |
| 0 ~ 500 | 21 | 1,195 | 257 (21.5) | 19 (90.5) | 7 |
| 501 ~ 1,000 | 19 | 918 | 129 (14.1) | 10 (52.6) | 7 |
| 1,001 ~ 1,500 | 28 | 556 | 1 (0.2) | 1 (6.2) | 0 |
| 1,501 ~ 2,000 | 23 | 728 | 0 | 0 | 0 |
| 2,001 ~ 3,000 | 23 | 737 | 3 (0.4) | 1 (4.2) | 0 |
| Non-exposed | 17 | 624 | 0 | 0 | 0 |

Table 15 Cytogenetic findings

| Chromosome aberrations | | Exposed | Controls |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Number of examines | Males | 3,914 | 3,682 |
| | Females | 4,408 | 4,294 |
| | Total | 8,322 | 7,976 |
| A. Sex chromosome abnormalities | | | |
| Males | XYY | 3 (0.77) | 5 (1.36) |
| | XXY | 7 (1.79) | 9 (2.44) |
| | Mosaicism | 1 (0.26) | — |
| | Others | 1 (0.26) | 2 (0.54) |
| Females | XXX | 5 (1.13) | — |
| | Mosaicism | 2 (0.45) | 3 (0.70) |
| | Others | — | 1 (0.23) |
| B. Autosomal structural rearrangements | | | |
| Reciprocal translocations (balanced) | | 7 (0.84) | 13 (1.63) |
| D/D, D/G translocations (balanced) | | 10 (1.20) | 6 (0.75) |
| Inversions (balanced) | | 1 (0.12) | 6 (0.75) |
| Others (including unbalanced) | | 5 (0.60) | 2 (0.25) |
| C. Autosomal trisomy | | | |
| 21 trisomy | | 1 (0.12) | — |
| Total aberrations | | 43 (5.17) | 51 (6.39) |

() Figures in parentheses indicate frequency per 1,000 examinees. However, the percentages for sex chromosome abnormalities apply only to the affected sex.

Наиболее распространенные, клинически значимые «медленные» мутантные аллели изофермента цитохрома P-450 2C19

| Мутантный аллель | Изменение нуклеотидной последовательности гена | Изменение аминокислотной последовательности белка | Результат мутации |
|------------------|--|---|--------------------------------------|
| CYP2C19*2 | Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 99-м положении; замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 681-м положении | Нарушение сплайсинга | Отсутствие активности цитохрома 2C19 |
| CYP2C19*3 | Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 636-м положении; замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1251-м положении | Формирование стоп-кодона | Отсутствие активности цитохрома 2C19 |
| CYP2C19*4 | Замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1-м положении | Дефект инициаторного кодона | Отсутствие активности цитохрома 2C19 |
| CYP2C19*5 | Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 1297-м положении | Замена аргинина на триптофан в 443-м положении | Отсутствие активности цитохрома 2C19 |
| CYP2C19*6 | Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 395-м положении | Замена изолейцина на валин в 331-м положении | Отсутствие активности цитохрома 2C19 |
| CYP2C19*8 | Замена тимидилового нуклеотида на цитидиловый в 358-м положении | Замена триптофана на аргинин в 120-м положении | Отсутствие активности цитохрома 2C19 |

Литература:

1. Биология. Под ред. Ярыгина В.Н. М., 2001.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М., 2006.
3. Генетика. Под ред. Иванова В.И. М., 2006.
4. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. М., 1989.
5. Муминов Т.А., Куандыков Е.У. Основы молекулярной биологии (курс лекций). Алматы, 2007.
6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. М., 1990.

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Определение экологии.
2. Экологически обусловленные болезни человека.
3. Наследственные болезни и состояния, провоцируемые приемом лекарственных препаратов.
4. Генетический контроль метаболизма лекарственных препаратов.