

© Л. В. Бондаренко

Санкт-Петербургский
государственный университет,
Санкт-Петербург

✿ **Основная задача генетической токсикологии — оценка риска возникновения мутаций в соматических и генеративных клетках при действии агентов разной природы с целью сведения к минимуму негативных последствий для конкретного индивидуума и популяции. В курсе лекций по генетической токсикологии большое внимание уделяется вопросам метаболизма ксенобиотиков в организме человека и генетическому контролю последовательных этапов биотрансформации. В ходе изложения материала обсуждаются теории канцерогенеза, работы по изучению генетических маркеров предрасположенности к развитию опухолей, проблемы поиска антимутагенов. Рассмотрены принципы создания тест-систем и подходы к организации мониторинга загрязнений окружающей среды.**

✿ **Ключевые слова:** генетическая токсикология, биотрансформация, полиморфизм, мутагенез, канцерогенез, тест-системы, антимутагены, мониторинг канцерогенов, защита окружающей среды

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

РАЗВЕРНУТАЯ АННОТАЦИЯ КУРСА (11 СЕМЕСТР, 18 ЧАСОВ)

В настоящее время в связи с интенсивным загрязнением окружающей среды человек постоянно подвергается действию разнообразных физических, химических, биологических факторов в быту, на производстве, на отдыхе, причем последствия таких воздействий часто отделены во времени, иногда на многие годы, от момента контакта с агентом.

Многочисленные экспериментальные данные, начиная с работ Г. Меллера, М. Е. Лобашева, И. А. Раппопорта, Ш. Ауэрбах, доказали, что облучение и химические агенты могут индуцировать мутации как в соматических клетках (и как следствие к возникновению злокачественных новообразований), так и в половых (нарушение в развитии потомства).

Осознание опасности индуцированного мутагенеза для жизни и здоровья человека привело к развитию исследований по разработке методов, тактики и стратегии генетического скрининга, направленного на выявление и устранение потенциальных мутагенов из среды обитания, и формированию в 60–70-е годы XX века генетической токсикологии как самостоятельной научной дисциплины.

Генетическая токсикология — прикладная наука, и основная ее задача — оценка риска возникновения мутаций в соматических и генеративных клетках при действии агентов разной природы (с учетом поступления в организм, дозы, метаболизма, цепей питания, генотипа) с целью сведения к минимуму этого риска для конкретного индивидуума и популяции.

Генетическая токсикология базируется на результатах исследований в области молекулярной онкологии, медицинской генетики, химического и радиационного мутагенеза.

Изучение многостадийности процесса канцерогенеза, путей трансформации ксенобиотиков в организме выявило важную роль в происхождении новообразований мутаций, возникших под действием неблагоприятных факторов среды. Международным агентством по изучению рака (МАИР) создана программа по оценке канцерогенной опасности соединений, что делает более доступным получение сведений о мутагенной активности тех или иных агентов.

Между воздействием канцерогенов и появлением опухоли проходит обычно большой латентный период, поэтому необходимо создавать тест-системы для раннего обнаружения мутагенных свойств агента. Разработка адекватных тест-систем с учетом информативности и затрат, создание батарей тестов для выявления различных типов генетических повреждений — одна из главных задач генетической токсикологии.

Важная проблема при прогнозировании опасности для человека контакта с тем или иным веществом заключается в способности разных компонентов экосистем преобразовывать и аккумулировать ксенобиотики. Учитывая, что одновременно на организм действуют многочисленные факторы среды обитания, которые могут модифицировать активность друг друга, оценка биологических последствий подобных взаимодействий очень важна, хотя и предельно трудна. Необходимо проводить мониторинг канцерогенов и мутагенов в окружающей среде и разрабатывать системы их биоиндикации.

Эпидемиологические исследования обнаруживают связь многих распространенных заболеваний с неблагоприятными факторами среды, при этом в популяциях выявляется гетерогенность по реакции на внешние воздействия, в том числе на инфекции, токсины, лекарственные препараты. В медицинской генетике созданы отдельные направления по изучению полиморфизма генов, отвечающих за поступление в организм, метаболизм ксенобиотиков

и поиску ассоциации аллелей этих генов с различными заболеваниями.

Индивидуальные и популяционные различия в реакции индивидуумов на физические и химические факторы необходимо учитывать при расчете допустимых уровней воздействия различных компонентов среды обитания человека, что требует внесения изменений в методологию проведения тестирования и создания специальных тест-систем.

Полностью исключить контакт с многими канцерогенами невозможно, поэтому особое внимание в настоящее время уделяется поиску соединений, обладающих антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами, с целью снижения риска возникновения негативных последствий при воздействии активных соединений, особенно на вредных производствах и при использовании жизненно необходимых лекарственных препаратов.

Технический прогресс, облегчая жизнь человека, создает много проблем, связанных и с изменениями в среде обитания. Задача генетической токсикологии, используя данные общей и молекулярной генетики, радиационной генетики, теории мутагенеза, молекулярной онкологии и других областей, уменьшить риск контакта с мутагенами и канцерогенами, и разработать принципы организации мониторинга загрязнений окружающей среды. Для этого необходимы комплексные разработки с участием специалистов разных профилей (медиков, биологов, физиков, химиков) для выработки общих подходов и методических рекомендаций к оценке состояния экосистем.

Все проблемы, затронутые выше, обсуждаются в курсе «Генетическая токсикология».

ПРОГРАММА МАГИСТЕРСКОГО КУРСА «ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ»

(11 семестр, 18 часов)

Введение.

История развития радиационной генетики и химического мутагенеза. Связь мутагенеза и канцерогенеза. Генотоксиканты в окружающей среде, проблема диоксинов, техногенные аварии и их последствия. Создание генетической токсикологии как ветви экологической генетики и прикладной науки.

Цели и задачи генетической токсикологии: оценка отдаленных последствий действия ксенобиотиков с учетом многих параметров (круговорота химических соединений в природе, путей поступления в организм, метаболизма, генотипа, дозы и т.д.), разработка батарей тест-систем для оценки риска возникновения мутаций в генеративных и соматических клетках, поиск антимуtagenов.

Стресс как фактор, модифицирующий мутационный процесс.

Принципы организации мониторинга загрязнения окружающей среды и мероприятия для снижения генетического риска при контакте с генотоксикантами.

Биотрансформация ксенобиотиков в организме человека и животных.

Общие представления о механизмах активации ксенобиотиков.

I и II фазы биотрансформации: многообразие путей метаболизма, характеристика ферментов, участвующих в основных химических реакциях, происходящих на этих стадиях, их локализация в организме и клетке. Роль системы микросомного окисления, «промутагены» и метаболическая активация. Общие свойства ферментов детоксикации I и II фазы. Полиморфизм генов, контролирующих последовательные этапы биотрансформации.

III фаза биотрансформации: способы выведения метаболитов из клеток и организма. Гены «множественной лекарственной устойчивости».

Поиск связи разных аллелей генов, продукты которых участвуют в метаболизме ксенобиотиков, с предрасположенностью к заболеваниям.

Создание тест-систем.

Принципы тестирования ксенобиотиков. Классификации тестов.

Краткосрочные тесты. Тесты на фагах, бактериях (тест Эймса, репарационный тест, SOS-хромотест), дрожжах, растениях, насекомых. Тесты на млекопитающих *in vivo* и на культуре клеток. Методы выявления генных мутаций, хромосомных aberrаций, микроядер, повреждений ДНК на разных объектах. Принципы формирования батарей краткосрочных тестов. Надежность тестов: чувствительность, специфичность, предсказуемость. Тесты «укоренившиеся», «развитые», «развивающиеся».

Среднесрочные тесты. Выявление канцерогенов с использованием нетрадиционных животных таких, как моллюски, земноводные, рыбы. Модификация известных методов тестирования для ускорения времени регистрации возникающих новообразований.

Хронические эксперименты. Принципы отбора веществ для тестирования на млекопитающих, этапы исследования, преимущества и недостатки хронических опытов.

Новые направления в поиске методов выявления мутагенов и канцерогенов.

Проблемы экстраполяции на человека результатов тестирования мутагенов, полученных в разных тест-системах.

Канцерогены и канцерогенез.

Определение понятий — канцероген, канцерогенез, канцерогенная опасность.

Классификации канцерогенов: 1) по источникам происхождения (природные, антропогенные), 2) по характеру действия на организм (местного действия, селективного, множественного), 3) по химической структуре, 4) по степени опасности. Условность классификаций.

Закономерности канцерогенеза: корреляции «доза-эффект», «время-эффект» (формула Дж. Айбелла).

Многостадийная модель канцерогенеза: инициация, промоция, прогрессия, метастазирование.

Механизмы действия канцерогенов: генотоксические и негенотоксические агенты.

Доминантные и рецессивные онкогены.

Поиск генетических маркеров предрасположенности к развитию опухолей разной локализации.

Антимутагенез.

Стратегия поиска антимутагенов и антиканцерогенов. Возможные пути модификации процесса мутагенеза и канцерогенеза.

Классификации антимутагенов по механизмам протекторных действий.

Антиоксиданты: роль свободных радикалов в мутационном процессе, антиоксидантная система клетки, природные и синтетические антиоксиданты, фармакологические препараты.

Схемы поиска и отбора соединений с антимутагенной и антиканцерогенной активностью.

Роль стресса в мутационном процессе.

Стресс как фактор, модифицирующий процесс мутагенеза. Физиологическая теория мутационного процесса М. Е. Лобашева. Понятие стресса. «Триада» Селье, белки теплового шока. Влияние стресса на уровень спонтанных и индуцированных генетических нарушений. Использование оценки уровня стресса у человека для выявления групп повышенного риска при контакте с мутагенами.

Заключение.

Путь от теоретических исследований к практическим рекомендациям. Модельные эколого-генетические системы для изучения взаимоотношений между организмами в экосистемах и миграции мутагенов в цепях питания. Принципы организации мониторинга загрязнений окружающей среды (диагностический и прогностический мониторинг, оценка состояния окружающей среды и канцерогенной опасности, организация мероприятий по контролю).

Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы» НШ-7623.2006.4

Литература

1. Баранов В. С. Экологическая генетика и предиктивная медицина / Баранов В. С. // Экологическая генетика. — 2003. — Т I, Вып. 0. — С. 22–29.
2. Баранов В. С. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину) / Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. // СПб.: «Интермедика», 2000. — 271 с.
3. Бочков Н. П. Экологическая генетика человека / Бочков Н. П. // Экологическая генетика. — 2003. — Т I, Вып. 0. — С. 16–21.
4. Бочков Н. П. Наследственность человека и мутагены внешней среды / Бочков Н. П., Чеботарев А. Н. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
5. Дурнев А. Д. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий) / Дурнев А. Д., Середенин С. Б. — М.: Медицина, 1998. — 328 с.
6. Ингель Ф. И. Модификация эмоциональным стрессом мутагенных эффектов ксенобиотиков у животных и человека / Ингель Ф. И., Ревазова Ю. А. // Исследования по генетике. — 1999. — Вып. 12. — С. 86–103.
7. Мутагены и канцерогены в окружающей среде (новые подходы к оценке риска для здоровья) // Сборник статей. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 1998.
8. Худoley В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / Худoley В. В. // Исследования по генетике. — 1999. — Вып. 12. — С. 67–85.
9. Худoley В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / Худoley В. В. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 1999. — 419 с.
10. Худoley В. В. Гены и ферменты метаболической активации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе / Худoley В. В. // Экологическая генетика. — 2003. — Т I, Вып. 0. — С. 30–35.

Genetic toxicology

L.V. Bondarenko

☞ **SUMMARY:** The primary purposes of genetic toxicology are estimation of mutation appearance risk in both somatic and generative cells under different agents' action and decrease of negative consequences for a particular individual and whole population. In a course of the lectures on genetic toxicology the special attention is focused on problems of xenobiotic's metabolism in human organism and genetic control of biotransformation. The lecture course contains following topics: theories of a carcinogenesis, genetic markers of predisposition to development of cancer, problem of antimutagens search. The principles of test-systems making and approaches to organization of environmental monitoring are surveyed.

☞ **KEY WORDS:** genetic toxicology, biotransformation, polymorphism, mutagenesis, carcinogenesis, test-system, antimutagens, monitoring of carcinogens