

**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.

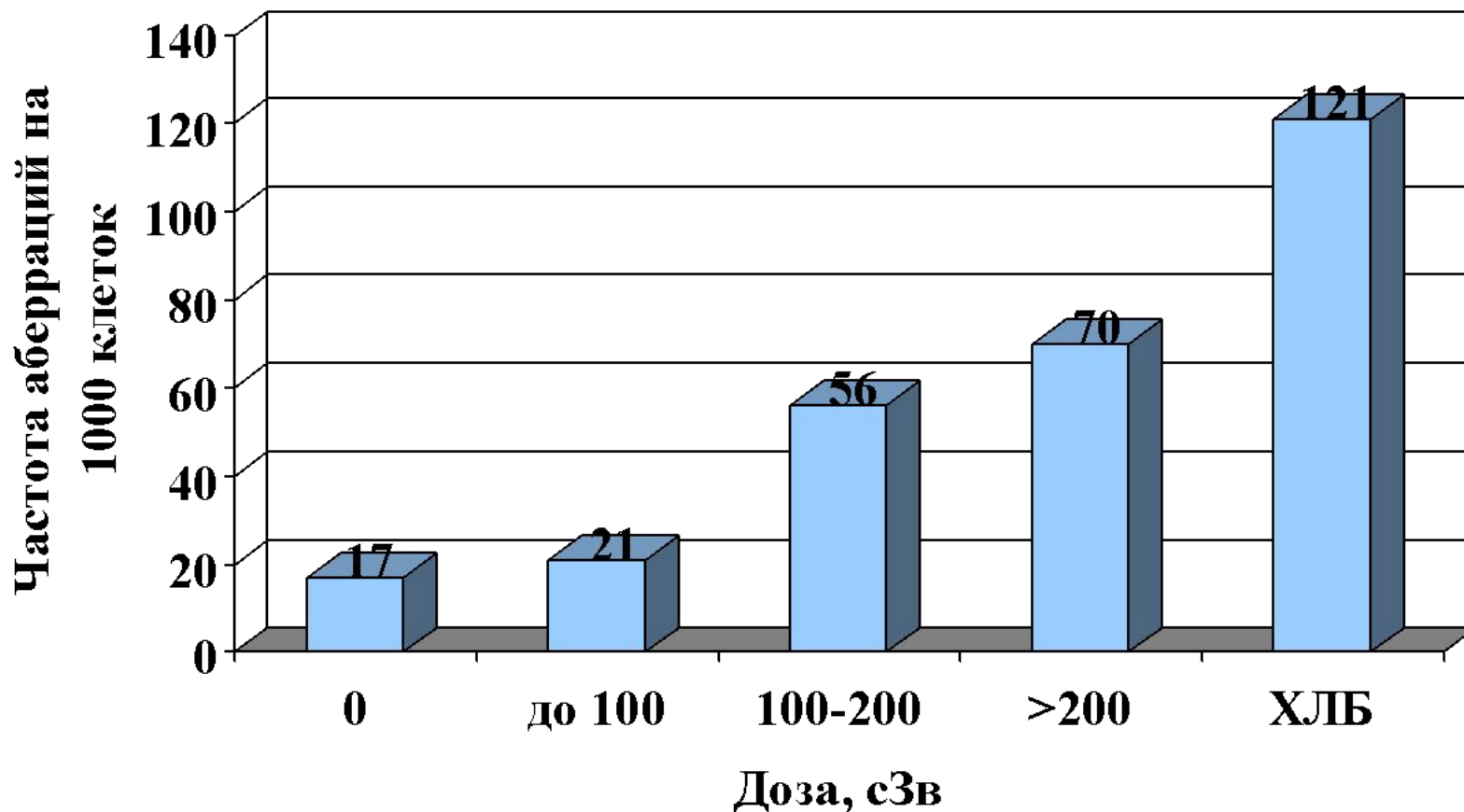
# Основные производственные загрязнители

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
<b><i>Повышение за счет облучения</i></b>	<b><i>0,48 %</i></b>

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

- Популяционная генетическая доза, реализуемая за 30 лет сЗв/чел 32,2x10<sup>6</sup>
- 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 антимутагенный эффект развивается ко второй неделе приема ВМК
- У отдельных индивидуумов (около 10 %) прием некоторых ВМК вызывает атипичную комутагенную реакцию










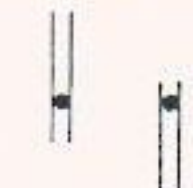






Cell cycle	Intra-chromosomal exchange			Inter-chromosomal exchange		
G <sub>1</sub> phase	Breakage  Repair 			Breakage  Repair 		
S phase						
Metaphase						
Aberration type	Normal	Ring chromosome plus fragment	Inversion	Normal	Dicentric chromosome plus fragment	Translocation

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.