

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А.

*ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188 663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п.*

*Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. №93)*

*Тел. (812) 449-61-68; e-mail: [gpech@fmbamail.ru](mailto:gpech@fmbamail.ru) (Могиленкова Л.А.)*

**Резюме.** Предлагаемое направление – персонализированная токсикология – перспективно для изучения индивидуальной токсичности опасных химических соединений на основе новых подходов молекулярной медицины с использованием генетических и геномных методов в клинической диагностике химически обусловленных заболеваний.

**Ключевые слова:** химическое вещество, токсичность, генотип, эпигеном, здоровье, индивидуум

## **PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF PERSONALIZED TOXICOLOGY**

Rembovsky V.R., Mogilenkova L.A.

*FSUE "Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational pathology and Human Ecology"  
FMBA Russia, 188663 Leningrad Region, Vsevolozhsky District, G/P Kuz'molovsky, Kapitolovo*

*Station, build. 93*

*Tel. (812) 449-61-68; e-mail: [gpech@fmbamail.ru](mailto:gpech@fmbamail.ru) (Mogilenkova L.A.)*

**Abstract.** The proposed direction – personalized toxicology – is promising for studying the individual toxicity of hazardous chemical compounds based on new approaches of molecular medicine using genetic and genomic methods in the clinical diagnosis of chemically-related diseases.

**Keywords:** chemical, toxicity, genotype, epigenome, health, individual

Персонализированный подход, активно развивающийся в области клинической медицины и фармакологии, основанный на молекулярной диагностике [1-5], в первую очередь при изучении генотипа конкретного больного, может явиться приоритетным в экспериментальной и клинической токсикологии.

При исследовании влияния химических веществ (ХВ) в смертельных дозах при однократном воздействии токсические эффекты очевидны. Однако основной проблемой

токсикологии является сложность выбора критериев доказательности развития «специфической» и «неспецифической» патологии, обнаружение начальных донозологических индивидуальных проявлений действия ХВ на пороговом уровне и ниже. Особенно сложно изучение особенностей низкоуровневых эффектов при длительной экспозиции, характерных для ряда химикатов, в частности для диоксинов и других веществ, обладающих канцерогенным действием.

Проведенный нами анализ литературных сведений и данных ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России [6] показал, что применяемое установление параметров токсикометрии и других показателей токсичности ХВ на основе определения статистически значимых средних величин наблюдаемых токсических эффектов действия средневзвешенных концентраций, для ряда веществ, имеющих большой разброс ответной реакции у живых организмов, особенно у людей, обладающих высокой индивидуальной чувствительностью к ним, не отражает особенности индивидуальной токсичности, зависящей от полиморфизма генов и эпигенетических факторов. Для доказательности индивидуальной токсичности ХВ необходима разработка генетических критериев. Так, полиморфизмы генов, кодирующих ферменты 1-й фазы (изоферменты цитохрома P450 и т.д.), 2-й фазы (УДФ-глюкуронсульфотрансферазы, глутатион-S-трансферазы, N-ацетилтрансферазы и т.д.) биотрансформации ксенобиотиков и других агентов детоксикации, их комплексы влияют на характер патологических процессов в организме при действии ХВ. Наибольшее ухудшение здоровья чаще встречается при комбинации высокого уровня ферментов 1 фазы и низкой активности ферментов 2 фазы биотрансформации. Особо высокую чувствительность имеют лица с сочетанием мутаций генов CYP1A1 C/C и GSTM1 «0/0», GSTT1 «0/0». Неблагоприятные мутации генов, кодирующих холинэстеразы, параоксоназы, ферменты АОС, цитокины, и их комбинации вызывают повышенную чувствительность к ФОС (ФОВ). С сочетанием аллелей генов A16V SOD2, C262T CAT, и 192R и 55M PON1 связаны нарушения липидного обмена, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Эпигенетические изменения (метилование ДНК, компактизации–декомпактизации хроматина, нарушение регуляции некодирующих и других РНК и т.д.) при воздействии ХВ, влияющие на фенотип или экспрессию генов, в начальных стадиях обратимые, могут вызывать развитие новообразований, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Кроме того, многочисленные исследования свидетельствуют о перспективности персонализированного подхода при выборе методов диагностики и средств лечебно-профилактического поддержания здоровья (управления гомеостазом) [3, 6, 7] в условиях

адаптации индивидуума к неблагоприятному химическому воздействию.

Нами впервые сформулирована концепция развития персонализированной токсикологии как самостоятельного междисциплинарного направления токсикологии [6], основной целью которой является изучение индивидуальных генетически и эпигенетически обусловленных механизмов реакции организма на действие ХВ, их влияния на доклинические, обратимые изменения, развитие интоксикаций и отдаленных эффектов, оценка индивидуального риска для здоровья воздействия химического фактора.

**Материалы, методы и результаты исследования.** При углубленном изучении механизмов взаимодействия организма с химическим соединением на основе оценки его потенциальной опасности и индивидуальной генетически обусловленной чувствительности лабораторных животных полученные в эксперименте результаты нельзя сводить только к усредненным данным. Необходим подбор опытных и контрольных групп с учетом сходных неблагоприятных полиморфизмов генов у животных, регулирующих процессы детоксикации и в органах мишенях; новых лабораторных процедур для установления индивидуального различия в процессах приспособления (повреждения) к химическому агенту – поиск патогенетически значимых биомаркеров воздействия, чувствительности/резистентности и эффекта для каждой особи; маркировка отдельного животного и всех его биоматериалов, взятых для исследования, выявление групповых генетически обусловленных особенностей для дальнейшей экстраполяции данных, полученных на животных, на группы людей, имеющих общие с ними генетические особенности. Целесообразно внедрение неинвазивных, также клеточных технологий (на культурах тканей, например, лейкоцитах, эритроцитах, стволовых клетках) с проведением гено- и фенотипирования у людей, имеющих контакт с ХВ. Выбор методов исследования должен быть направлен на поиск как закономерностей токсического эффекта традиционными способами, так и на выявление взаимосвязи наследственно обусловленных механизмов индивидуального реагирования многоуровневых систем поддержания гомеостаза с помощью современных методов молекулярной биологии (генетических, омиксных и других методов определения молекулярных биомаркеров), математического моделирования. Целесообразно проведение статистической обработки данных с использованием методов корреляционного, кластерного, факторного анализа, метода главных компонент, выделение групп риска.

Место персонализированной токсикологии в системе смежных медицинских наук представлено на схеме.

Для внедрения клинико-генетических, гено(эпигено)мных методов в практику

индивидуальных экспериментальных исследований, проведения профотбора, единого комплексного медицинского мониторинга и углубленных обследований в Проф. Центрах персонала химически опасных предприятий, населения, проживающего вблизи этих объектов, выявления причинно-следственных связей ухудшения индивидуального здоровья с химическим фактором в настоящее время требуется создание материально-технической и методической базы, соответствующей информационно-аналитической системы, индивидуального регистра здоровья. Также требуется разработка классификации и создание базы данных групповой генетической предрасположенности/резистентности к влиянию ХВ на организм, обоснование молекулярно-генетических маркеров в качестве критериев установления причинно-следственной связи биоэффектов и воздействия ХВ в этих группах. Составление генной сети, идентификация полиморфизма центральных генов и генов-модификаторов, эпигенетических факторов, анализ их ассоциации с химически обусловленным заболеванием являются базовыми в предсказательной и профилактической медицине [5].



Схема. Место персонализированной токсикологии в системе современной токсикологии и других медицинских направлений науки.

При дифференциальной диагностике необходимо изучать «фоновый» уровень состояния здоровья индивидуума, связанный с генетическим полиморфизмом популяции,

оценивать влияние пола, возраста, конституции, питания, образа жизни, состояния здоровья, приема лекарственных средств, в условиях эксперимента – вида животного.

**Заключение.** Современные достижения молекулярной медицины (определение генотипа, генома, эпигенома и других наследственных факторов) свидетельствуют о необходимости внедрения в токсикологию подхода, нацеленного на выявление взаимовлияния индивидуального реагирования организма и химического воздействия, проведение соответствующей профилактики и лечения пострадавших. Создание базы индивидуальных данных позволит улучшить раннюю диагностику химически обусловленной болезни, оценить резервные возможности каждого организма.

Разработка персонализированной токсикологии в перспективе – многообещающий, но сложный и трудоемкий процесс, направленный на создание и координацию комплексных исследований индивидуальных и общих закономерностей влияния ХВ на человека, в первую очередь на внедрение эффективных мер индивидуальной защиты здоровья работников и населения, контактирующих с химическими загрязнителями, их будущих поколений, с учетом высокой социальной ответственности специалистов, имеющих доступ к персональным биометрическим данным [5-7].

**Список литературы**

1. Hood L., Friend S. H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 184-7.
2. Jain K. K. *Personalized Medicine* // Waltham, MA: Decision Resources Inc. 1998.
3. Баранов В. С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. *Вестн. РАМН.* - 2000. - № 10. - С. 27-37. [Baranov V. S. Program "Human Genome" as a scientific basis for preventive medicine. *Medicines* // *Westn. RAMS.* 2000; 10: 27-37.] (in Russ.)
4. Уйба В. В. Современные технологии охраны здоровья при воздействии особо опасных факторов. Персонализированный подход // *Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств / Под ред. М.А. Пальцева, Н.Н. Белушкиной.* - М.: РАН, 2015. - С. 30-44. [Uiba V. V. Modern Technologies of Health Protection under Exposure to Hazardous Factors. Personalized Approach // *Scientific basis of the effectiveness and safety of drugs / Ed. M. A. Paltseva, N. N. Belochkina.* М.: Russian Academy of Sciences, 2015: 30-44. (in Russ.) ]
5. Баранов В. С., Баранова Е. В. Эволюция молекулярной медицины: от электронного «генетического паспорта» до геномной электронной карты здоровья // *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике.* - 2016. Новосибирск: ООО «Академиздат», 2016. - Вып. 24. - С. 3-17. [Baranov V. S., Baranova E. V. Evolution of Molecular Medicine: from Electronic Genetic Passport to Genomic Electronic Health Records // *Molecular biologic technologies in medical practice* // *Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike*]. Novosibirsk: Akademizdat, 2016; 24: 3-17. (in Russ.)]
6. Рембовский В. Р., Могиленкова Л. А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. - СПб.: изд-во Политехнического н-та, 2017. - 383 с. [Rembovskij V. R., Mogilenkova L. A. Detoxification Processes upon Chemical Exposure of Humans [Processy detoksikacii pri vozdeystvii himicheskikh veshchestv na organizm]. SPb.: Politekhnikeskii Univ., 2017: 383 s. (in Russ.)]
7. Hale V. G., Woo K., Lipton H. L. Oxymoron no more: the potential of nonprofit drug companies to deliver on the promise of medicines for the developing world // *Health Affairs.* 2005; 24: 1057-1063.