

Генотоксикология лекарственных средств: современное состояние и перспективы

Жанатаев А.К., Дурнев А.Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8.

Рассмотрено современное состояние исследований в области генетической токсикологии лекарственных средств, освещены стоящие перед ней прикладные и фундаментальные задачи.

Ключевые слова: генотоксичность, лекарственные средства, доклинические исследования, методология

Для цитирования: Жанатаев А.К., Дурнев А.Д. Генотоксикология лекарственных средств: современное состояние и перспективы. *Медицинская генетика* 2020; 19(9): 60-62.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.60-62

Автор для корреспонденции: Жанатаев А.К.; **e-mail:** azhanataev@yandex.ru

Финансирование. Государственное задание.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Genetic toxicology of pharmaceuticals: current state and perspectives

Zhanataev A.K., Durnev A.D.

Zakusov Research Institute of Pharmacology
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia

The current state of research in the field of genetic toxicology of pharmaceuticals is discussed. Applied and fundamental problems of genetic toxicology are highlighted.

Keywords: genotoxicity, pharmaceuticals, pre-clinical studies, methodology

For citation: Zhanataev A.K., Durnev A.D. Genetic toxicology of pharmaceuticals: current state and perspectives. *Medical genetics*. 2020; 19(9): 60-62. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.60-62

Corresponding author: Zhanataev A.K.; **e-mail:** azhanataev@yandex.ru

Funding. State assignment.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Оценка генотоксичности является неотъемлемой частью доклинического изучения безопасности лекарств. Она регулируется международными и национальными требованиями, но не сводится только к рутинным исследованиям в рамках стандартных протоколов [1]. Исследования в области лекарственной генотоксикологии можно разделить на следующие категории: (1) исследования по разработке регулирующих стандартов или прикладные исследования, (2) фундаментальные и фундаментально-ориентированные (3) поисковые. Регуляторные исследования базируются на верифицированных методах, гармонизированы между странами с развитыми регуляторными системами, но требуют постоянного совершенствования на основе критического осмысления существующих практик и из-за появления новых фармацевтических продуктов, тестирование которых не может быть сведено к рутинным прото-

колам. В регуляторном сегменте рассмотрения требуют несколько значимых проблем.

Первая — оценка генотоксичности лекарств на основе малых молекул, внедренных до становления современных регуляторных требований (до 75% применяемых лекарств), которая требует серьезных организационных и административных решений.

Вторая — создание должной методологической и методической базы для оценки генотоксичности принципиально новых генераций лекарств, производимых с помощью био- и нанотехнологий. Если при оптимизации методологии оценки генотоксичности нанотехнологических фармсредств уже очевиден приоритет исследований *in vivo* при длительных сроках экспозиции и учете генотоксических событий в различных органах/тканях, то вопрос о методологии оценки генотоксичности биотехнологических лекарств, не очевиден (см ниже).

Третья проблема — отсутствие методических подходов к регистрации генотоксичности в половых клетках. Требуется разработка и валидация новых подходов с учетом особенностей процессов сперматогенеза. Особенно важна оценка потенциальной анеугенности, лежащей в основе репродуктивных потерь. Нами усовершенствована и успешно апробирована методика цитогенетического анализа в ооцитах мышей, которая может быть внедрена в доклиническую оценку генотоксичности лекарств [2]. Досадно, что в рамках регуляторной токсикологии до сих пор не рассматривается проблема комутагенных воздействий, хотя в условиях полипрогмазии это направление исследований имеет очевидную практическую значимость.

Еще одной актуальной задачей регуляторной токсикологии является совершенствование методологии тестирования *in vitro*. Ее «ахиллесова пята» — метаболическая активация и выбор клеточной линии. В противовес многим мнениям, р53-компетентные и экспрессирующие ряд ферментов биотрансформации клетки периферической крови человека сегодня наиболее предпочтительный тест-объект исследований.

Наконец, анализа требует проблема экстраполяции данных *in vitro*, полученных вне рамок нейроэндокринной регуляции и вне действия эндогенных защитных систем, на целостный организм. Особенную остроту она приобретает при оценке соотношения польза/риск при трансляции лекарств в клинику. В целом, связанные проблемы оценки польза/риск и экстраполяции (трансляции) экспериментальных данных на человека имеют самостоятельное научное значение и могут быть решены только на основе фундаментальных исследований. Среди них, во-первых, исследования, направленные освещение вопросов тканеспецифичности мутагенеза, роли генетических полиморфизмов в формировании индивидуальной чувствительности к действию мутагенов, закономерностей «доза-эффект» терапевтического и генотоксического действия на основе дешифровки межвидовых особенностей проявления эффектов и выявления пороговости или беспороговости их становления, выявление значимости разных маркеров генотоксичности для оценки возможных рисков.

Без фундаментальных исследований не могут быть выработаны подходы к оценке генотоксических рисков применения генотерапевтических средств. Вопрос о потенциальной возможности вертикального переноса целевой последовательности ДНК и/или векторных последовательностей в генеративные клетки, а также вероятность инсерционного мутаге-

неза/канцерогенеза в результате применения этих средств в методическом плане остается открытым. Фундаментальных исследований требует проблема генотоксичности по отношению к митохондриальной ДНК (мтДНК). Мутации в митохондриях, унаследованные по материнской линии или приобретенные *de novo*, являются источником широкого спектра митохондриальных патологий. Однако должные методы оценки индукции повреждений мтДНК не разработаны. Недавно нами была апробирована методика оценки первичных повреждений в мтДНК, основанная на применении технологии ПЦР в режиме реального времени.

На различных этапах теоретической и/или экспериментальной проработки находятся вопросы оценки генетической безопасности применения технологий геномного редактирования, однако конкретных предложений для решения этих задач на сегодня нет. С фундаментальных и методических позиций слабо разработана проблема возможного влияния генотоксикантов на эпигенетическую регуляцию генома. Исследования мутаген-модифицирующих свойств лекарств чаще всего рассматриваются как поисковые. Накоплен значительный экспериментальный материал по антимутагенной активности лекарств, разработана концепция фармакологической защиты генома, очерчены области их перспективного применения в качестве средств химиопрофилактики. Однако, методическая база направленного поиска, изучения и разработки фармакологических антимутагенов требует совершенствования и оптимизации, наряду с решением вопросов по определению показаний к их практическому применению [3]. Важно отметить, что в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» создана и поддерживается оригинальная электронная база, включающая сведения о природных и синтетических соединениях, включая лекарства, показавших антимутагенность в тестах *in vivo* или при цитогенетических обследованиях людей. Кроме того, охарактеризованы антимутагенные свойства ряда безрецептурных лекарств, определены возможные области их применения, в том числе, в условиях альтернативного выбора при лечении патологий, сопровождающихся генотоксическими манифестациями.

В последнее десятилетие понимание этиопатогенетической роли генотоксических поражений генома вышло за границы наследственной и онкологической патологий. Все чаще генотоксические поражения рассматривают как наиболее общий фактор, играющий определяющую роль в развитии сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, репродуктивных потерь, фертильности и старения [4]. Это предопределяет актуальность и необходимость проведения генотокси-

ческих исследований и их развития во всех упомянутых регуляторных, фундаментальных и поисковых аспектах.

Литература

1. Дурнев А.Д. Генетическая токсикология. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2011; (9):35–43.
2. Плигина К.Л., Жанатаев А.К., Кулакова А.В., Даугель-Дауге Н.О., Дурнев А.Д. Индуцированные анеугенные эффекты в ооцитах мышей in vivo. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2017; (163): 425–429.
3. Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены. *Физиология человека* 2018; 44(3):116–137.
4. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенина В.С. Генетические поражения и болезни. *Молекулярная медицина* 2013; (3):3–19.

References

1. Durnev A.D. Geneticheskaya toksikologiya. [Genetic toxicology]. *Vestnik Rossiskoy Akademii Meditschinskih Nauk. [Herald of Russian academy of medical sciences]* 2011; (9):35–43. (In Russ.).
2. Pligina K. L., Zhanataev A. K., Kulakova A.V., Dauge N.O., Durnev A.D. Induced Aneugenic Effects in Mouse Oocytes In Vivo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2017; (163): 425–429. (In Russ.).
3. Durnev A.D. Antimutagenез i antimutageni [Antimutagenesis and antimutagens]. *Physiologia cheloveka [Human physiology]* 2018; 44(3):116–137. (In Russ.).
4. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Shreder O.V., Seredenina V.S. Geneticheskie porazhenia i bolezni [Genotoxic events and diseases]. *Molekulyarnaya medicina [Molecular medicine]* 2013; (3):3–19. (In Russ.).