

Мутагенез і антимутагенез — протилежно спрямовані процеси, що визначають рівень генетичної мінливості та стабільності

Л. Л. Лукаш

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
252143, Київ, вул. Академіка Саболютного, 150

Розглянуто такі питання: актуальність проблеми захисту генетичних структур людини від токсичних і мутагенних факторів довкілля, становлення мутаційної теорії та виокремлення проблеми антимутагенезу, реалізація впливу генетично активних факторів довкілля на різних рівнях організації біосистем, механізми адаптації організму до зміни зовнішніх умов і фармакологічний захист геному, коротка характеристика генетично активних біологічних факторів і особливості антимутагенів природного походження.

Вступ. Актуальність збереження генофонду природних популяцій визначається негативними наслідками глобального техногенного забруднення довкілля. Мутагенез є джерелом спадкової мінливості для еволюційного процесу, і відносно постійний (можливо оптимальний) темп спонтанного мутування еволюційно закріпився для кожного виду, в тому числі для *Homo sapiens*. Однак технократичний розвиток цивілізації призвів до появи в природі великої кількості чужорідних хімічних сполук (ксенобіотиків), багато з яких мають мутагенні властивості [1].

Індукований мутагенез являє собою реальну загрозу для життя і здоров'я людини, оскільки мутації, що виникають, мають негативний вплив на пристосованість популяції в цілому і на здоров'я кожного індивідуума окремо. Індуковані мутації можуть стати причиною різкого зростання частоти спадкових і деяких соматичних захворювань [2]. Особливе значення мають індуковані мутації в епіології злоякісних новоутворень [3]. Конструювання рекомбінантних геномів і організмів з використанням методів генної інженерії по-новому ставить питання про роль чужорідних макромолекул у спадковій мінливості [4].

Постійне нелімітоване накопичення мутацій

може призвести не тільки до значного підвищення частоти спадкових і соматичних захворювань, але й до передчасного старіння, зменшення тривалості життя та вірогідності залишення нащадків. Згідно з деякими прогнозами, неконтрольоване природним відбором накопичення мутацій в геномі людини внаслідок антропогенного забруднення довкілля створює загрозу існуванню людства як виду в недалекому майбутньому [5].

Існує також думка, що живий світ стоїть на порозі можливого генетичного вибуху через те, що намірили передумови незворотних мутаційних перетворень, які можуть кардинально змінити вигляд наступних поколінь, зменшити їхню пристосованість до оточуючого середовища [6].

Для України характерна загалом несприятлива екологічна ситуація, спричинена техногенним забрудненням різних об'єктів навколишнього середовища (повітря, води, ґрунту, а також продуктів харчування) у поєднанні з наслідками техногенної катастрофи на Чорнобильській АЕС і складною економічною ситуацією.

В Україні виробляється приблизно 5 % світового об'єму мінеральних ресурсів. Через величезні обсяги видобування та застарілі технології щорічна кількість забруднень, що припадає на 1 м² площі, в 6,5 рази вища, ніж у США, і в 3,2 рази, ніж у Європейському економічному союзі [7].

Екологічний хаос, що виник у країні, порушен-

ня технологічної дисципліни, зношення устаткування, становлення «дикого ринку», використання некондиційної сировини створюють умови для виникнення екологічно кризових ситуацій.

Шкідливі фактори довкілля поряд з негативними медико-біологічними та соціально-гігієнічними факторами призводять до зростання частоти патологій у населення. Статистика свідчить, що середня тривалість життя людей в нашій країні за останні 5 років зменшилася на 3 роки, а в цілому вона на 8—10 років менша, ніж у найбільш розвинених країнах. [8]. Водночас достовірно збільшилася кількість онкологічних, гематологічних захворювань, знизився загальний рівень імунного захисту у людей, які зазнавали і зазнають впливу радіаційних факторів [6].

Цитогенетичні дані вказують на те, що інтенсивність загального мутаційного навантаження позитивно корелює з екологічною ситуацією. Наприклад, у осіб, що піддавалися впливу малих доз іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, має місце достовірне (порівняно з контрольними і середньо-популяційними даними) зростання рівня хромосомних аномалій в соматичних клітинах з тенденцією до підвищення частоти маркерів, специфічних для дії радіації, залежно від часу перебування на забрудненій території.

Кардинальне вирішення питання з очищення та оздоровлення довкілля — тобто тотальна екологізація індустрії та агросфери, видалення генотоксичних речовин із оточуючого середовища — неможливе з економічних та соціальних причин. У зв'язку з цим особливого значення набуває профілактика мутагенних впливів оточуючого середовища на основі компенсаційного підходу, тобто за рахунок підвищення стійкості генетичного апарату до дії екстремальних факторів довкілля і стабілізації спонтанного мутаційного процесу [9]. Головними завданнями профілактики наслідків індукованого мутагенезу є пошук коректорів мутагенних ефектів ксенобіотиків і розробка засобів захисту генетичних структур людини від мутагенних дій [10].

Становлення мутаційної теорії та виокремлення проблеми антимутагенезу. Історія досліджень антимутагенезу відносно недовга. Явище пригнічення спонтанного та індукованого мутагенезу було відкрито Новіком і Сцилардом на початку 60-х років і отримало назву антимутагенезу [11]. Це відкриття було логічним продовженням розвитку досліджень спонтанного та індукованого мутагенезу в біосистемах. Антимутагенез — процес природний, мабуть, тому більшість виявлених антимутагенів являють собою природні сполуки. До них належать

і перші антимутагени: пуринові рибозиди. Багато антимутагенів було виділено з рослин, причому з покривних тканин, яким доводиться першими контактувати з мутагенами зовнішнього середовища.

У своїй книзі «Проблеми мутагенезу» Ауербах виділила п'ять етапів у розвитку мутаційної теорії [12]. Перший — пов'язаний з вивченням спонтанного мутагенезу, другий — з відкриттям можливості індукувати мутації за допомогою агентів різної природи, третій — з розробкою теорії мішені, четвертий — з встановленням молекулярних механізмів мутацій, п'ятий — з усвідомленням того факту, що кожний зовнішній вплив опосередковується біологічною системою. Тобто фізіологічний стан системи та її генотип мають вирішальне значення для прояву мутагенного ефекту. Це відкриває можливість впливати на природний і експериментально викликаний мутагенез як у бік підвищення, так і зниження на різних стадіях становлення мутацій за допомогою введення в біосистему відповідних речовин. Саме усвідомлення цього положення мало принципове значення для постановки проблеми антимутагенезу.

Аналіз літературних джерел на сучасному етапі розвитку генетичної науки дозволяє виділити три основних напрямки: перший з них — дослідження негативних впливів на людину зовнішніх фізичних і хімічних факторів, розробка тест-систем для виявлення їхньої мутагенної дії та оцінки мутаційного вантажу в популяціях людини [2—6, 13], другий напрямок присвячений вивченню генів-мутаторів і мобільних генетичних елементів та їхньої еволюційної ролі [14], третій напрямок пов'язаний з дослідженнями специфічності індукованого мутаційного процесу і його модифікації за допомогою чинників різної природи [9—12]. Проблема антимутагенезу бере свій початок саме з третього напрямку [9—11, 15, 16] і, на думку Гончарової, наприкінці 70-х років завершує перший етап становлення [17].

Більшість хімічних мутагенів є речовинами, чужорідними (ксенобіотиками) для організму людини. Мутаген зазнає в організмі ряд перетворень, які умовно можна розбити на декілька етапів чл. рівнів, на яких реалізується відповідь захисних механізмів клітин на проникнення ксенобіотика [9—11, 15—17]. Перш за все, це проникнення мутагена в організм через покривні тканини. Надходження мутагена в організм може бути більш чи менш ефективним в залежності від фізіологічного стану і особливостей покривних тканин. В організмі мутаген транспортується до клітин-мішеней, у яких він може викликати мутації [15, 16].

Проникнення до внутрішньоклітинного середо-

вища клітин-мішеней здійснюється через поверхневу мембрану. В цитоплазмі на мутаген діють ферментні системи, які можуть зруйнувати його молекули, внаслідок чого він втрачить мутагенні властивості. Але виникає і протилежна ситуація, коли метаболіти ксенобіотика стають мутагенно активнішими, ніж вихідний ксенобіотик (метаболічна активація) [9—11, 15—17]. В результаті взаємодії з хромосомами мутагена чи його активних метаболітів, що утворилися в організмі, виникають первинні пошкодження ДНК, які можуть бути відновлені системами генетичної стабільності або реалізовані в мутації [18].

Незалежно від особливостей пошкоджуючої дії ксенобіотика процес індукції мутацій складається з таких етапів, як надходження, розподіл, біоперетворення та виведення генетично активного агента або накопичення його в клітині, взаємодія з молекулами ДНК і вплив на системи реплікації, рекомбінації та репарації, виникнення первинних пошкоджень і наступна їхня репарація чи реалізація в мутації [9—12, 15—18]. Незважаючи на умовний характер, ця схема дозволяє проаналізувати долю мутагена в організмі.

В дійсності все проходить складніше і не завжди у наведеному порядку [16]. Вже на стадії проникнення мутагена в організм через покривні тканини виникає необхідність проходження його через клітинну мембрану. І процеси перетворення ксенобіотика розпочинаються в клітинах покривних тканин. Але найактивніше вони протікають у клітинах печінки, а потім по системі кровотоку транспортуються не вихідні речовини, а їхні генетично активні метаболіти. Метаболічна активація потрібна для прояву активності мутагенів непрямої дії, але існують також прямі мутагени [9—11, 15—17].

Уявлення про те, що мутагенез є процес, який складається з багатьох етапів і вплив на кожний з цих етапів може модифікувати дію мутагена, стало базовим принципом для пошуку антимутагенів [10]. Крім того, на основі цього принципу було розроблено декілька класифікацій антимутагенів. Перша класифікація була запропонована японським дослідником у роботах [19, 20]. Згідно з цією класифікацією, сполуки з антимутагенною активністю розподіляються на чотири групи: 1) десмутагени, що інактивують мутагенний агент; 2) інгібітори метаболічної активації непрямих мутагенів; 3) антимутагени, що зменшують чисельність помилок репарації і реплікації; 4) антимутагени з невідомим механізмом дії.

Пізніші класифікації відрізняються більшою деталізацією, але немає жодної, яка б вважалася

загальноприйнятою [9, 10, 15—17, 21, 22]. На наш погляд, класифікація Порошенко і Абілсва з розподілом антимутагенів на дві основні групи і чотири підгрупи є досить послідовною і ясною для розгляду основних етапів мутаційного процесу чи рівнів захисту біосистем, на яких здійснюють свій вплив ендогенні та екзогенні антимутагени [15, 16]:

- | | |
|----------------|---|
| 1. Десмутагени | 2. Біоантимутагени |
| | 2. 1. Мембранні |
| | 2. 2. Метаболічні |
| | 2. 3. Такі, що зв'язують активні радикали |
| | 2. 4. Репараційні |

Слід зазначити, що автори підкреслили умовність цієї класифікації [16].

Відносно термінології варто відмітити, що деякі дослідники відрізняють антимутагени від протекторів за властивістю знижувати не тільки спонтанний, але й індукований мутагенез в різних тест-системах [9]. Взагалі термін «антимутаген» є ширшим поняттям, ніж «протектор» і «десмутаген» [9, 10, 17]. Тому у більшості досліджень антимутагенами називають сполуки, що так чи інакше пригнічують мутаційний процес. Під терміном «модифікатор» чи «модулятор» розуміють чинник, здатний не тільки знижувати, але й підвищувати рівень індукованого мутагенезу [9, 10, 17], він впливає, головним чином, на метаболізм та транспорт мутагенів. Термін «десмутаген» має більш вузьке значення і вживається стосовно сполук, захисна дія яких зумовлена механічною адсорбцією чи хімічною взаємодією з мутагеном [17—19]. Слід відзначити також, що взагалі термінологія в галузі антимутагенезу ще не повністю сформувалася.

Розглянутий вище підхід до пошуку антимутагенів на перших порах виявився плідотворним. Було виявлено декілька десятків природних і синтезованих сполук з антимутагенними властивостями. Серед них вітаміни, амінокислоти, природні метаболіти організму і синтезовані сполуки: лікарські препарати, харчові добавки та інші речовини органічної і неорганічної природи [9—11, 15—23]. Наприклад, при перевірці 500 різних рослинних і тваринних екстрактів і хімічних сполук на трьох мікробних тест-системах було виявлено вісім активних антимутагенів [17].

По мірі розвитку досліджень ставало все очевиднішим, що всі запропоновані класифікації антимутагенів мають вельми умовний характер [17]. Було встановлено, що один і той же екзогенний чинник проявляє багато біологічних активностей і діє на різних рівнях організації біосистем. Як приклад можна навести один з найвивченіших

антимутагенів, ретиноїдну кислоту (вітамін А), що впливає на мутаційний процес практично на всіх його етапах [24]. Автори наводять наступні можливі механізми антимутагенної та антиканцерогенної дії вітаміну А: пригнічення метаболізму промутагенів через зниження активності мікосомних ферментів, антиоксидантна і антирадикальна дія, пригнічення ковалентного зв'язування активних метаболітів ксенобіотиків з ДНК та іншими клітинними структурами, підсилення процесу репарації ДНК, блокування онкогенезу на стадії промоції, модуляція експресії деяких клітинних онкогенів. Крім того, відомо, що ретиноїди діють на структуру мембран через синтез і глікозування білків клітинної поверхні. Завдяки здатності індукувати диференціювання трансформованих клітин ретиноїди вважаються перспективними протиопухлинними засобами [25].

Механізми дії антимутагенів. Очевидно, антимутагени діють на тих же метаболічних шляхах, що і справжні мутагени. Оскільки вивчення всіх аспектів впливу біологічно активних речовин на клітини сьогодні практично неможливе, в різних роботах досліджуються лише окремі стадії чи механізми мутаційного процесу.

Розглянемо більш детально основні етапи індукованого мутаційного процесу, на яких здійснюють свій вплив антимутагени в системах *in vitro* та *in vivo*. Як приклад десмутагена можна навести *пара*-амінобензойну кислоту (ПАБК), дію якої було показано в дослідженнях Рапопорта і співавт. [26]. Антимутагенна дія цього чинника в значній мірі визначається прямим зв'язуванням його з алкілюючим агентом MNNG.

На етапі проникнення через мембрану відсутність доступних рецепторів чи зміна інших властивостей мембран створюють бар'єр для мутагена. Серед мембранних мутагенів потрібно в першу чергу назвати стероїдні гормони. Так, у роботі [27] провели спеціальне дослідження природних і синтетичних гормонів. Було показано, що стероїдні гормони проявляли свій захисний ефект відносно прямих мутагенів (MNNG і аміноантрацену), які не потребують метаболічної активації. Ступінь вираженості антимутагенної дії залежав від структури гормонів і їхньої здатності змінювати проникність мембран для мутагенів. Холестерол, який є важливим компонентом мембрани у тварин, також виявив антимутагенні властивості по відношенню до гетероциклічних амінів [28]. Можливо, він також модулює дію мутагенів на етапі метаболічної активації.

До групи антимутагенних препаратів мембранного типу можна віднести препарат

фітогемаглютиніну (Phs), який є лектином рослинного походження [29]. Цей препарат значно знижував частоту хромосомних аномалій у сірійських хом'яків, індукованих циклофосфамідом. Автор дослідження вважає, що препарат діє, головним чином, через активацію імунної системи і індукцію інтерферону. Однак це не є протиріччям, бо стимуляція імунної системи і напрацювання інтерферону також здійснюються через активацію специфічних рецепторів на клітинній мембрані [10]. Нами одержано дані про антимутагенні властивості лектину, виділеного з екстракту лікарської рослини бузини чорної [30].

Показано, що в мембрані клітин, стійких до цитотоксичних препаратів, у великій кількості присутній білок Р-глікопротеїн [15]. Було також показано, що ген, який кодує Р-глікопротеїн, дуже близький до гена *mdr-1*. Вважається, що в процесі розвитку стійкості клітин до цитотоксичних препаратів спочатку підвищується експресія цього гена, а потім здійснюється його ампліфікація. Ампліфікований ген призводить до підвищення продукції Р-глікопротеїна, який зменшує проникність мембрани для мутагенних препаратів.

Описано ще один механізм, який впливає на проходження ксенобіотиків через мембрану клітин [31]. Було показано, що сіль $NiCl_2$, яка добре розчиняється у воді, індукувала значно менше хромосомних аберацій у клітинах китайського хом'ячка СНО, ніж NiS , що практично не розчинюється у воді. При введенні $NiCl_2$ в клітини у складі ліпосом мутагенний ефект значно підвищувався. Запропоновано таке пояснення цього ефекту. Іони Ni^{++} легко проходять усередину клітини, де зв'язуються з білками цитоплазми. А молекули NiS фагоцитуються клітинами, тобто обгортаються клітинною мембраною, яка захищає їх від дії ферментів цитоплазми і сприяє досягненню хромосомного апарату.

Наступний етап — це метаболічна активація промутагенів [9, 10, 15, 32]. Універсальні механізми детоксикації ксенобіотиків закріпились еволюційно для захисту клітин від дії чужорідних чинників оточуючого середовища. Існують системи ферментів, що спочатку окислюють чужорідну речовину, перетворюючи її у високоактивні сполуки, потім інактивують останні шляхом утворення комплексів. Серед ферментів, які здійснюють перший етап детоксикації, особлива роль належить монооксигеназам змішаних функцій. Якщо з деяких причин (велика кількість молекул ксенобіотиків, інгібування активності монооксигенази Р-450, пошкодження наступного етапу детоксикації) порушується нормальна робота системи детоксикації, то високо-

активні метаболіти (епоксиди, вільні радикали, хінони) не розпадаються, а взаємодіють з ДНК, утворюючи первинні пошкодження [9, 10, 15–18].

Інгібітори активності монооксигеназ проявляють антимутагенні властивості стосовно мутагенів, що потребують метаболічної активації, у той же час по відношенню до прямих мутагенів як антимутагени виступають індуктори цих ферментів. Серед інгібіторів активності монооксигенази Р-450 особливий інтерес представляють лікарські препарати з групи імідазолів і хинолінів [33], вітамін А (ретинол) і провітамін β -каротин. [34].

Можливо, антимутагенна дія вітаміну А проти цілого ряду мутагенів у клітинах ссавців базується на конкуренції з Р-450 за електрони [10, 15]. Захисний ефект гемоглобіну і міоглобіну, які мають гем у своєму складі, а також хлорофілу, що несе схожу простетичну групу, можливо, здійснюється за допомогою цього ж конкурентного механізму [35, 36].

Речовини, які зв'язують вільні радикали на наступному етапі перетворень ксенобіотика, проявляють антимутагенний ефект відносно прямих і непрямих мутагенів. Практично всі досліджені природні і синтетичні антиоксиданти є антимутагенами [10]. Важливе значення в стратегії захисту клітин від токсичної дії вільних радикалів кисню має модуляція синтезу і метаболізму глутатіону [37, 38]. Фонштейном з співавт. було показано, що введення в клітинну систему поновленого глутатіону призводило до зниження мутагенної активності цілого ряду протипухлинних препаратів, крім тиофосфаміду, мутагенний ефект якого підвищувався [37].

Вітаміни та їхні комплекси з білками крові проявляють як антиоксидантні, так і антимутагенні властивості [39]. Ступінь їхньої активності залежить від здатності проникати до клітин, існувати там протягом тривалого часу і зв'язувати вільні радикали. Виражену антимутагенну здатність, зумовлену антиоксидантною активністю, має вітамін Е [40, 41]. Показано, що попередня інкубація клітин СНО з вітаміном Е і потім з каталазою і супероксиддисмутазою повністю знімала мутагенний ефект кисневих радикалів [42].

Як прямі мутагени, так і активні метаболіти промутагенів, що досягають ядра і хромосомного апарату, викликають в генетичному матеріалі первинні пошкодження. Майбутня доля цих пошкоджень залежить від ефективності роботи систем репарації, які функціонують у кожній клітині. Процес реалізації первинних пошкоджень в мутації є ключовою подією мутаційного процесу [18]. У своєму огляді з проблем антимутагенезу Гончарова

одна з перших вказує на важливу роль ферментних систем, що здійснюють основні матричні процеси на клітинній ДНК, у феномені антимутагенезу [11]. У наступних роботах детальніше розглядаються механізми підвищення точності реплікації і репарації, через які здійснюють свій вплив на мутаційний процес антимутагени [17, 43].

Думка щодо важливої ролі репарації ДНК у підтриманні цілісності генетичних структур була висловлена Парібоком і потім підтверджена і розвинена в працях його учнів і послідовників [16, 44]. Жестянников у своїй книзі переконливо доводить, що основні матричні процеси (реплікація, репарація та рекомбінація) є системами генетичної стабільності, бо тільки злагоджена робота всіх відповідних ферментних систем забезпечує необхідну точність і ефективне виправлення первинних пошкоджень та підтримання мутагенезу на оптимальному рівні [18].

Добре відомо, що процес репарації пошкоджень знаходиться під генетичним контролем [18], про це особливо виразно свідчать дані про підвищену мутабільність при деяких спадкових захворюваннях людини [45]. Взагалі індивідуумам з різним генотипом в однакових умовах оточуючого середовища, насиченого мутагенами, притаманний різний рівень хромосомних і генних мутацій. Системи репарації пошкоджень функціонують не тільки в соматичних, а й у статевих клітинах. Ферменти репаративної системи яйцеклітини здатні поновлювати не лише пошкодження своєї ДНК, а й ДНК сперматозоїда після запліднення [46].

Сполуки, які активують системи репарації ДНК, називають репараційними антимутагенами чи репарагенами [9, 10]. Термін «репароген», введений при поясненні пригнічення нітрозопохідних сечовини ПАБК у 70-х роках [47], не знайшов міжнародного визнання, але він вдало поєднав різні сполуки, які активують репаративні системи. ПАБК має властивості не тільки репарагена, а й десмутагена, оскільки вступає у взаємодію з алкілюючим агентом MNNG і призводить до його розпаду [48]. Це ще один доказ того, що антимутагени впливають на різні механізми, важливі для прояву їхньої активності. Однак слід відзначити, що дані про антимутагенні властивості ПАБК доволі суперечливі.

На процеси репарації пошкоджень діють як екзогенні, так і ендогенні речовини. Вперше в роботі Засухіної було показано, що під впливом лейкоцитарного і рекомбінантного інтерферону зменшується кількість розривів ДНК, індукованих N-нітрохінолін-1-оксидом [49]. Ці дані було підтверджено при застосуванні інших фізичних і

хімічних мутагенів: показано здатність різних інтерферонів знижувати мутагенні ефекти використаних агентів за рахунок активації репаративних систем [45, 50, 51].

Слід було чекати наявності антимутагенних властивостей у препаратів, що є індукторами ендogenous інтерферону. Як відмічалось вище, на думку Лалчева, антимутагенна дія препарату фітогемаглютиніну зумовлена саме активацією ендogenous інтерферону [26]. У 1988 році з'явилися дані про те, що гормон тимусу тимотропін, який стимулює продукцію α - і β -інтерферонів, також знижує цитогенетичні ефекти фотрину та діоксидину в експериментальних тварин *in vivo* [52]. На цій же моделі було встановлено антимутагенні властивості ще декількох індукторів інтерферону: двоспиральної РНК *Saccharomyces cerevisiae*, двоспиральної РНК фага f2, полігуанілу і фармакологічного препарату аміксину [53].

Як мутаген у роботі [53] використовували супермутаген фотрин (рівень аберантних клітин 48—58 %). Однократно введення тваринам індукторів інтерферону за 6 і 24 год (пік інтерферонуутворення) до експозиції з фотрином призвело до 2—3-разового зниження частоти аномальних клітин. При введенні індуктора інтерферону протягом трьох днів мутагенний ефект фотрину знижувався більше ніж у 4 рази. У цьому ж дослідженні було виявлено антимутагенні властивості нових синтезованих інтерфероногенів [53].

Однією з важливих умов ефективної репарації ДНК є рекомбінація між інтактною і пошкодженою ланками ДНК. Тому можна було чекати прояву антимутагенних властивостей у сполук, які стимулюють процес рекомбінації. Існують експериментальні підтвердження цього положення. Так, показано, що хлорид кобальту, який стимулює рекомбінаційний шлях репарації, має антимутагенні властивості. При цьому підвищується точність синтезу ДНК за участю ДНК-полімерази III і знижується частота спонтанних мутацій [54, 55].

Слід відзначити, що в експериментах з антимутагенезу можливі різкі переходи від антимутагенного до комутагенного ефекту у невеликому діапазоні доз діючих агентів. Мабуть, з цим феноменом пов'язані протиріччя між даними щодо модулюючої дії кофеїну і продуктів (кава, чай), що мають його у своєму складі [56, 57]. Активация процесів рекомбінації — не єдиний механізм антимутагенної дії на рівні ДНК. Так, було показано, що елагова кислота, присутня у цілому ряді овочів, фізично захищає клітинну ДНК від пошкоджуючої дії алкілюючого агента N-метил-N-нітрозосечовини [58]. Встановлено, що елагова кислота зв'язується

з ДНК, але не інтеркалює їй, таким чином, перешкоджає метилюванню ДНК алкілюючим агентом.

В експериментах з вивчення модуляції мутагенних ефектів у різних тест-системах часто критичне значення мають концентрації діючих агентів. Описано досить багато прикладів, коли одна й та сама речовина у високих концентраціях є мутагеном, а у низьких концентраціях проявляє антимутагенну дію по відношенню до різних мутагенів [9—11]. Можливі і зворотні ситуації, коли сполуки мають при низьких концентраціях мутагенні властивості, а при підвищенні дози виявляють антимутагенну активність. Такий «парадоксальний» ефект було зареєстровано при вивченні генетичної активності тиолових сполук (ТС) цистеїну і цистеаміну та інших модифікаторів мутагенезу [32]. Він спостерігався при аналізі впливу ТС як на спонтанний, так і на індукований мутагенез.

Є декілька пояснень цього ефекту. По-перше, ТС генерують перекис водню, і при їхній високій концентрації H_2O_2 розпадається. По-друге, ТС утворюють декілька кон'югатів з одним і тим же ксенобіотиком і в залежності від умов може домінувати той чи інший. До цього можна додати зміну балансу вільних радикалів. По-третє, «парадоксальний» ефект може бути зумовлений феноменом максимуму або селективною токсичністю агента при певних концентраціях для пошкоджених чи мутантних клітин. Для ТС показано, що їхня токсичність збігається з проявом антимутагенної активності [59]. Спектр мутантів після комбінованої обробки більш різноманітний порівняно зі спектром спонтанних мутантів, тобто, хоча при дії ТС спостерігається ефект зниження рівня мутагенезу, індукція мутацій має місце і призводить до збагачення клітинної популяції мутантними формами [32].

Аналізуючи роботи з вивчення механізмів, на які впливають антимутагени різної природи, Кузир і Гончарова проводять узагальнення і виокремлюють: 1) механізми дії антимутагенів, що зменшують молекулярну дозу мутагена; 2) механізми дії антимутагенів на індукцію та становлення мутацій [43].

Фундаментальні розробки в галузі антимутагенезу, безумовно, мають значення для розробки мутаційної теорії [17, 18]. Очевидно, саме взаємодія двох протилежно спрямованих процесів мутагенезу і антимутагенезу визначає темп спонтанного мутування та рівень генетичної стабільності, що є адаптивною ознакою виду.

У процесі еволюції біосистем виробилися і закріпилися природні захисні механізми, які направлені проти токсичної і мутагенної дії ксено-

нобіотиків [16]. Феномен адаптації чи стійкості живих об'єктів до шкідливих факторів довкілля відомий уже давно. Алекперов розглядає в своїй книзі природні аутоантимутагенні механізми, що захищають організми від дії зовнішніх мутагенів [9].

З'ясувалося, що в експериментальних умовах теж можна виробити адаптацію до тих чи інших мутагенів. Ще в 1962 році Дубінін і Шербаков встановили, що низькі дози стрептоміцину проявляють антимутагенну, а великі — мутагенну дію в мікробній тест-системі [60].

Іншими авторами було показано, що хронічна дія на *Escherichia coli* низькими нетоксичними дозами алкілюючих агентів призводить до прояву стійкості до наступної обробки високими дозами [61]. Монтезано з співавт. показали, що попередня обробка клітин печінки гризунів алкілюючими речовинами підвищує стійкість до пошкоджуючої дії високими концентраціями [62]. Було висловлено думку, що можливим механізмом адаптації є індукція ферментів репарації — ДНК-метилтрансферази і глікозилази [63]. Ці ферменти присутні у лімфоцитах людини і їхня активність різко зростає при стимулюванні лімфоцитів ФГА [64]. Було проведено спеціальне дослідження і показано, що після стимуляції лімфоцитів крові людини ФГА і обробки їх алкілюючим агентом MNNG у малих дозах спостерігається адаптація клітинної популяції до високих доз мутагена [65]. В цих експериментах вивчалися СХО і було встановлено оптимальні дози MNNG для адаптації клітин до дії алкілюючого агента.

Однак при використанні рослинних об'єктів були отримані досить суперечливі дані. У деяких випадках попередня обробка давала захисний ефект, в інших — навпроти, спостерігався ефект сенсibiлізації до дії мутагена. Автори дійшли висновку, що кінцевий ефект залежить від особливостей процесів репарації, фази клітинного циклу, концентрації мутагена [66—68].

Антимутагенез як засіб профілактики генетичних пошкоджень. Підвищення стійкості живих систем до мутагенних факторів зовнішнього середовища за допомогою антимутагенів на даному етапі розвитку людства повинно займати одне з центральних місць. У першу чергу серед об'єктів практичного застосування антимутагенезу як засобу профілактики є групи людей, що в силу їхньої професійної діяльності доволі часто контактують з мутагенами на підприємстві. Екологічна криза, падіння життєвого рівня переважної більшості населення в Україні якось непомітно відсунули на другий план проблеми запобігання професійним

захворюванням, які раніше хвилювали не лише медиків, а й широкі кола громадськості. Тим часом, вони, незважаючи на різке зниження обсягів виробництва в усіх сферах економіки країни, загострюються з кожним роком.

Як зазначалося в доповіді Кундієва про стан і перспективи досліджень з проблем професійних захворювань [69], використання існуючих технологій зумовило зростання кількості та різноманітності чинників, що спричиняють їхнє виникнення. Погіршення екологічної ситуації і комбінований вплив різних чинників на організм людини призводять до того, що професійні захворювання розвиваються у коротші строки, а їхній перебіг стає більш тяжким. Зокрема, встановлено, що перше місце належить пиловим захворюванням легень, друге місце посідають захворювання опорно-рухового апарату та вібраційно-шумова патологія, зумовлені складними патогенетичними механізмами розвитку. А серед захворювань, що мають хімічну етіологію, найбільш поширені отруєння важкими металами. Доведено, що профзахворювання виникають і розвиваються не тільки в період виконання роботи у несприятливих умовах, але й через тривалий час потому. Це стосується, в першу чергу, хвороб, зумовлених змінами імунної системи з елементами аутоімунізації (пухлинний ріст, пневмоконіоз).

Вставлено також і демографічну небезпеку професійних захворювань, які переважно охоплюють населення найактивнішого репродуктивного віку, а в окремих випадках суттєво ушкоджуються генетичний апарат та репродуктивна функція. Зареєстровано підвищення рівня хромосомних аномалій у контингенту, що має справу зі шкідливими факторами виробництва [9]. Очевидно, що запобігання генетичних пошкоджень повинно стати одним з лікувально-оздоровчих засобів.

Розвиток профілактичного напрямку використання антимутагенів потребує розробки принципово нового класу медичних препаратів у фармакології [9, 10]. Очевидно, що антимутагени чи протектори мають все ширше застосовуватися при підготовці пацієнтів до прийому токсичних препаратів по життєвих показниках. Антимутагени так чи інакше діють на захисні механізми, які еволюційно закріпилися і характерні для всього виду. Так, Дурнев і Середенін показали, що практично всі вивчені ними антимутагени (фармакологічні препарати) впливають на системи детоксикації ксенобіотиків. Але вони вважають, що для кожного індивідуального препарату потрібно отримувати дані по фармакодинаміці і генетичній активності при використанні набору тест-систем [10]. Також необхідно брати до уваги індивідуальну чутливість

організму до препарату [9—11]. Тобто практичний напрямок в галузі антимутагенезу повинен набувати все більшого значення.

У теперішній час в профілактиці індукованого мутагенезу домінує скринінг и оцінка мутагенів, їхнє нормування або видалення з зовнішнього середовища. Антимутагенез як шлях профілактики практично не використовується. Хоча відомі спроби застосування антимутагенних засобів [69—71]. Основні зусилля дослідників в галузі антимутагенезу направлені на пошук нових антимутагенів і вивчення кількісних характеристик і механізмів їхньої дії [72]. Автори підкреслюють, що слід прискорити ці дослідження і надати їм практичний напрямок, тому що вже сьогодні для практично здорових людей, що професійно контактують з мутагенами чи проживають в зонах екологічної небезпеки, потрібні як природні речовини, так і фармпрепарати з антимутагенними властивостями.

У порівнянні з сотнями вивчених мутагенів лише декілька десятків антимутагенів виділено і охарактеризовано у дослідженнях різних авторів [9, 10, 17, 72]. В останні роки інтерес до проблем антимутагенезу значно виріс. Поряд з вивченням метаболічних шляхів і закономірностей дії сполук з антимутагенною активністю продовжується пошук нових біологічно активних речовин, що можуть забезпечити захист генетичних структур людини від екзогенних ксенобіотиків. Дослідження проводяться в Японії, США, Росії, Білорусі, Канаді, Україні, ФРН, Швеції та інших країнах.

Біологічні мутагени і антимутагени. Експериментальних робіт, присвячених вивченню мутагенної активності біологічних факторів, значно менше, ніж таких, де досліджуються фізичні і хімічні мутагени [4, 6, 9, 12]. Головним чином вивчалася мутагенна дія екзогенних вірусів, вірусних геномів і окремих генів [4, 73—75]. Показано, що мутації виникають як під дією продуктів експресії вірусних генів [76—79], так і при інтеграції екзогенних нуклеотидних послідовностей у геном клітини [14, 80, 81].

Показано мутагенну активність деяких рекомбінантних ДНК, що містили мутантні алелі клітинних генів, відповідальних за стимуляцію реплікації ДНК і поділ клітин [82—86]. Пошкодження реплікативного комплексу є, як відомо, одним з головних джерел спонтанного мутагенезу [11, 15, 17, 18]. У той же час попередня обробка клітин деякими мітогенами (лектинами) захищає їх від наступної мутагенної дії хімічних агентів [15, 29, 30]. Ефект модуляції мутагенезу в бік підвищення або зниження, очевидно, залежить від концентрації генодротектора, особливостей його взаємодії з му-

тагеном і клітинними метаболітами та інших факторів. Одним з пояснень того, як екзогенні макромолекули можуть впливати на мутаційний процес, є виконання ними ролі відволікаючого субстрату для репаративних ферментів та інших метаболітів [85]. Внаслідок цього вони змінюють мутагенний ефект ендогенних та екзогенних факторів.

З самого початку відкриття антимутагенів серед них домінують сполуки природного походження. Перші антимутагени — пуринові рибозиди і спермін — входять до складу всіх типів про- та еукаріотичних клітин [11]. Вже згадувалися вітаміни, які мають антимутагенну активність: ретиноїди, токоферол, ПАБК, аскорбінова кислота та інші [24, 39—42].

Досліджено цілий ряд екстрактів і окремих сполук, виділених з натуральних продуктів: овочів, фруктів, грибів, меду [87]. Накопичено доволі багато даних про антимутагенні властивості екстрактів лікарських і дикорослих рослин, водоростей [87, 88]. Проводиться ідентифікація компонентів та індивідуальних сполук, що відповідають за антимутагенну активність. Показано, що екстракти з тканин тваринного походження (наприклад, з плаценти чи амніону людини) також здатні знижувати частоту мутацій [19, 89].

Лікарські рослини з давніх-давен використовуються для лікування і профілактики практично всіх захворювань людини. У медицині відомо біля 300 таких рослин. Фітопрепарати мають ту суттєву перевагу, що при їхньому застосуванні до організму надходить цілий комплекс лікувальних сполук, які часто діють м'якше і ефективніше, ніж синтетичні аналоги [17, 87, 88]. Тому розробка антимутагенних препаратів на основі сполук природного походження, очевидно, є перспективним напрямком. Фітотерапія переживає друге народження завдяки виникненню і розвитку клітинної біології лікарських рослин, де Україна займає провідне місце [90]. Фітопрепарати все ширше використовуються як серцево-судинні, антистресові, протибактеріальні, протівірусні, гормональні засоби.

З'являється все більше відомостей про антимутагенні властивості білків з регуляторними функціями: природних і синтезованих стероїдних гормонів [10, 27, 28], гормонів тимусу (гімотропіну) [52], щитовидної залози (тироксину) [91—93], природних і рекомбінантних інтерферонів [49—51], мітогенів (вуглеводмісних протеїнів, лектинів) [29, 30], регуляторних пептидів [94].

Гормони посідають особливе місце в метаболізмі ссавців, оскільки вони і нейромедіатори здійснюють зв'язок між зовнішніми факторами і

генетичною системою [95]. Показано, що гормон щитовидної залози тироксин, який вводили у фізіологічній дозі після рентгенівського опромінення, коли спостерігався його дефіцит [96], зменшував кластогенний ефект радіації в 1,25—1,30 разу [91]. Такий же вплив гормону на клітини печінки експериментальних тварин спостерігався при фракціонованому опроміненні [92]. Тироксин зменшував частоту хромосомних аберацій, індукованих не тільки іонізуючою, а й неіонізуючою радіацією [97].

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що гормони щитовидної залози входять до складу регуляторних систем генетичного гомеостазу [91—93]. Висловлюється припущення, що ступінь відновлення ДНК під впливом тироксину залежить від насичення клітинних рецепторів молекулами цього білка і об'єму пошкоджень, які підлягають поновленню [92, 98]. В цілому репарація пошкоджень реалізується в межах можливостей захисних систем організму [92, 93].

Одержано попередні дані про наявність антимутагенних властивостей у інсуліну [99, 100], який відповідає за енергетичне забезпечення клітин і, можливо, водночас стимулює захисні системи клітин. Генопротекторну активність проявляють біологічно активні речовини, стимулятори синтезу ендогенних гормонів, наприклад, імунокоректор тимоген, що є синтетичним аналогом тималіну, виділеного з тимусу людини [85—95]. Антимутагенну дію мають природні і синтезовані інтерферони та їхні індуктори [10, 49—53]. Всі ці дані вказують на можливу регуляторну роль біологічних факторів у процесах мутагенезу і антимутагенезу, причому одним з можливих механізмів цього явища є вплив на метаболізм cAMP та cGMP [101, 102].

Відомо, що мутантні гени, які кодують ферменти систем реплікації, рекомбінації та репарації, можуть проявляти мутагенну і антимутагенну активність [12, 14, 18]. Саме ці генетичні системи зумовлюють рівень спонтанного мутагенезу, від їхньої активності залежить ефект індукції мутацій мутагенами. Це питання достатньо висвітлене в літературі. Потенційними мутаторами і антимутаторами можуть бути також гени, що кодують ферменти, які забезпечують процеси детоксикації [10]. Останнє десятиріччя називають «епоху вільнорадикального мутагенезу» [32]. Вільні радикали утворюються в ході нормального метаболізму — біля 1000 вільнорадикальних ударів на клітину за одну добу, їхня кількість збільшується під дією промоторів канцерогенезу, іонізуючої радіації, фотореактивації та інших факторів [32]. Тому все

більше уваги приділяється вивченню протекторної здатності природних і синтезованих антиоксидантів [10], які знижують генотоксичні ефекти ксенобіотиків. Показано, що антиоксидантна активність у багатьох випадках корелює з антимутагенною здатністю [72].

Закінчення. Сукупність всіх отриманих даних свідчить про те, що рівень генетичної стабільності або мінливості (мутабельності) біосистеми контролюється в першу чергу координованою роботою генів-мутаторів і антимутаторів, регуляторними генетичними елементами [14, 15, 17, 18]. І саме ця злагоджена координація експресії генів забезпечує оптимальний рівень генетичної мінливості (мутабельності) або стабільності, що є адаптивною ознакою, характерною для кожного виду. Клітини різних організмів містять ендогенні метаболіти, які є антагоністами як ендогенних, так і екзогенних мутагенів і здатні знижувати рівень спонтанних та індукованих мутацій. Більшість ендогенних антимутагенів кодується клітинними генами, деякі антимутагени надходять у клітини з оточуючого середовища. Саме співвідношення ендогенних мутагенів і антимутагенів у клітині має вирішальне значення для прояву спонтанного мутагенезу [9—11, 15—17].

З цих положень випливає висновок про існування антимутагенної системи протакариотичних організмів [9]. Ми не будемо детально розглядати це питання і торкнулися його лише для того, щоб підкреслити роль біологічних факторів у регуляції рівня генетичної мінливості та стабільності біосистем. А також підсилити думку про те, що модуляція індукованого мутаційного процесу за допомогою екзогенних біологічних факторів дійсно здається найприроднішою.

Таким чином, розвиток мутаційної теорії призвів дослідників до поставлення проблеми регуляції мінливості організмів за допомогою контролювання двох протилежно спрямованих процесів: мутагенезу і антимутагенезу. У зв'язку з розглянутими вище обставинами дослідження в галузі антимутагенезу є не тільки актуальним, але й невідкладним завданням генетики.

В останній час розширюється спектр антимутагенів, протекторів, придатних для створення фармакологічних препаратів. Але фундаментальних досліджень, присвячених проблемі антимутагенезу, недостатньо. Основна тенденція розвитку цих досліджень — накопичення фактів про антимутагенні властивості природних та синтетичних сполук. Відмітною рисою є феноменологічний характер більшості робіт, а також прагнення до виявлення загальних закономірностей протекторної дії різних

сполук і класифікації на цій основі відомих анти-мутагенів та механізмів, за допомогою яких вони впливають на клітини.

Автор щиро вдячний співробітникам відділу генетики людини ІМБІГ НАН України С. В. Подольській, В. Ю. Черненку і Л. Л. Мацевіч за допомогу в роботі з літературними джерелами.

Л. Л. Лукаш

Мутагенез и антимутагенез — противоположно направленные процессы, определяющие уровень генетической изменчивости и стабильности

Резюме

Рассмотрены следующие вопросы: актуальность проблемы защиты генетических структур человека от токсических и мутагенных факторов окружающей среды, становление мутационной теории и выделение проблемы антимутагенеза, реализация влияния генетически активных факторов среды на разных уровнях организации биосистем, механизмы адаптации организма к изменению внешних условий и фармакологическая защита генома, краткая характеристика генетически активных биологических факторов и особенности антимутагенов природного происхождения.

L. L. Lukash

Mutagenesis and antimutagenesis are contrary directed processes determining the level of genetic variability and stability

Summary

There are observed such questions: actuality of the problem of human genetic structures protection against toxic and mutagenic factors of the environment medium, the developing of the mutagenic theory and branching of the antimutagenesis problem, the realization of the influence of the genetic active environmental factors on the different levels of biosystem organization, the mechanisms of the adaptation of the organism to the changed outer conditions, short characteristic of genetic active factors and the peculiarities of the antimutagens of natural origin.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубинин Н. П. Новое в современной генетике.—М.: Наука, 1986.—206 с.
2. Бонков Н. П., Чеботарев А. И. Наследственность человека и мутагены внешней среды.—М.: Медицина, 1989.—270 с.
3. Шапиро Н. И. Генетические механизмы канцерогенеза // Вестн. АН СССР.—1981.—№ 12.—С. 69—75.
4. Айзензон М. Г., Александров Ю. Н., Бужиевская Т. И. и др. Мутагенное действие природных и синтетических полинуклеотидов.—Киев: Наук. думка, 1990.—128 с.
5. Кордюк В. А. И тогда я сел писать эту книгу (не совсем обычные представления о генетике человека).—Киев: Укр. од.-ние Всемир. лаб., 1993.—248 с.
6. Бариллак І. Р., Гаврилюк Ю. Й. Навколишнє середовище і генетика // Дозкілля та здоров'я.—1996.—№ 1.—С. 30—33.
7. Сердюк А. М. Екологічна безпека України // Там же.—С. 3—7.
8. Возіанов О. Ф. Актуальні проблеми розвитку медичної науки // Там же.—С. 19—21.

9. Алекперов У. К. Антимутагенез.—М.: Наука, 1984.—100 с.
10. Середенин С. Б., Дурнев А. Д. Фармакологическая защита генома.—М.: ВИНТИ, 1992.—160 с.
11. Гончарова Р. И. Антимутагенез.—Минск: Наука и техника, 1974.—142 с.
12. Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза.—М.: Мир, 1978.—464 с.
13. Абишев С. К., Порошенко Г. Г.—М.: ВИНТИ, 1986.—171 с. (Итоги науки и техники; Сер. Токсикология; Т. 14).
14. Хесин Р. Б. Непостоянство генома.—М.: Наука, 1984.—472 с.
15. Порошенко Г. Г., Абишев С. К. Антропогенные мутагены и природные антимутагены.—М.: ВИНТИ, 1988.—С. 5—206 (Итоги науки и техники; Сер. Общ. генетика; Т. 12).
16. Порошенко Г. Г. Антимутагены: подходы к классификации и перспектива поиска активных соединений // Вестн. РАМН.—1995.—№ 1.—С. 38—41.
17. Гончарова Р. И. Антимутагенез как генетический процесс // Там же.—1993.—№ 1.—С. 26—33.
18. Жестяников В. Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение.—Ленинград: Наука, 1979.—286 с.
19. Kada T. Mechanisms and genetic implications of environmental antimutagens // Environmental antimutagens and carcinogens / Eds Sigimura T., Kondo S., Takebe H.—Tokyo; New York, 1982.—P. 355—359.
20. Kada T. Desmutagens and bio-antimutagens — their modes of action // Bioassays.—1987.—7.—P. 113—116.
21. De Flora S., Ramel C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview // Mutat. Res.—1988.—202.—P. 285—306.
22. Засухина Г. Д., Синельщикова Т. А. Мутагенез, антимутагенез, репарация ДНК // Вестн. РАМН.—1993.—№ 1.—С. 9—15.
23. Ramel C., Alekperov U. K., Ames B. N. et al. Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis // Mutat. Res.—1986.—168.—P. 47—65.
24. Пентюк А. А., Дурнев А. Д., Матвилюк Н. В. и др. Витамин А и ферментные системы метаболической активации генотоксических соединений // Вестн. РАМН.—1995.—№ 1.—С. 3—9.
25. Бутенко З. А., Николаенко Н. Н. Ретиноиды как индукторы дифференцировки лейкозных клеток // Эксперим. онкология.—1991.—13, № 2.—С. 3—9.
26. Васильева С. В., Давиденко Л. С., Рапопорт И. А. Усиление парааминобензойной кислотой процессов репарации ДНК в *Escherichia coli* // Генетика.—1982.—18.—С. 381—391.
27. Wilpart M., Speder A., Ninane P. et al. Antimutagenic effects of natural and synthetic hormonal steroids // Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis.—1986.—6, N 4.—P. 265—273.
28. Alldrick A. J., Rowland I. R., Wise A. The hepatic conversion of some heterocyclic amines to bacterial mutagens is modified by dietary fat and cholesterol // Mutagenesis.—1987.—2, N 3.—P. 221—224.
29. Далець Ст. Цитогенетична оцінка антимутагенної активності препарату Phs *in vivo* // Сьарем. мед.—1987.—38, № 12.—С. 14—16.
30. Лукаш Л. Л., Карпова И. С., Мирошніченко О. С. и др. Влияние лектина соцветий *Sambucus nigro* на спонтанный и индуцированный алкилирующим агентом мутагенез в соматических клетках млекопитающих // Цитология и генетика.—1997.—31, № 5.—С. 52—60.
31. Sen P., Costa M. Pathway by nickel uptake influences its interaction with heterochromatic DNA // Toxicol. and Appl. Pharmacol.—1986.—84, N 2.—P. 278—295.

32. Ранчялис В. П., Бальчионене Л. С. «Парадоксальное» действие тиоловых соединений // Вестн. РАМН.—1995.— № 1.—С. 44—49.
33. Murray M. Mechanism of inhibition of cytochrome-P450-mediated drug oxidation by therapeutic agent // Drug Metab. Rev.—1987.—18, N 1.—P. 55—81.
34. Cassand P., Alzieu P., Perret et al. Modifying effect of vitamine A on benzo[a]pyrene mutagenicity induced by polychlorinated biphenyles // Mutat. Res.—1987.—181, N 2.—P. 328—329.
35. Ong T., Whong W. Z., Stewart J. et al. Chlorophyllin — a potent antimutagen against environmental and dietary complex mixtures // Ibid.—1986.—173, N 1.—P. 111—115.
36. Arimoto S., Ohera Y., Hiramoto K. et al. Inhibitory effect of myoglobin and hemoglobin on the direct-acting mutagenicity of protein pyrolysis heterocyclic amine derivatives // Ibid.—1987.—192, N 4.—P. 253—258.
37. Докшицкая И. Н., Ротенберг Ю. С., Фонштейн Л. М. Исследование процессов биотрансформации промутагенов с помощью теста Эймса // Генетика.—1986.—№ 9.—С. 2259—2264.
38. Weitberg A. B. The effect of L-2-oxothiazolidine on glutathion levels // Mutat. Res.—1987.—191, N 3—4.—P. 189—191.
39. Стенгуро И. М. Антиоксидантные свойства витаминов и их комплексов с белками крови // Вопр. мед. химии.—1992.—39, № 4.—С. 26—33.
40. Summerfield F. W., Tappel Al. L. Vitamine E protects against methyl ethyl ketone peroxyde-induced peroxydative damage to rat brain DNA // Mutat. Res.—1984.—126.—P. 113—120.
41. Fariss M. W. Oxygen toxicity: unique cytoprotective properties of vitamin E succinate in hepatocytes // Free Radical Biol. and Med.—1990.—9.—P. 333—343.
42. Weitberg A. B. Effect of combinations of antioxydant on oxygen radical induced sister-chromatide exchange // Clin. Genet.—1987.—32, N 2.—P. 114—117.
43. Кужир Т. И., Гончарова Р. И. Механизмы ингибирующего действия производных 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты при химическом мутагенезе // Вестн. РАМН.—1995.— № 1.—С. 20—29.
44. Томилин Н. В. Генетическая стабильность клетки.—Ленинград: Наука, 1983.—156 с.
45. Засухина Г. Д. Репаративные механизмы клеток и проблемы окружающей среды.—М.: Наука, 1979.—184 с.
46. Generoso W. M., Cain K. T., Krishma M. et al. Genetic lesions induced by chemicals in spermatozoa and spermatids of mice are repaired in the egg // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1979.—76, N 1.—P. 435—437.
47. Васильева С. В., Давыченко Л. С., Луцкова Е. В. и др. Репарационный эффект генетически активного природного соединения парааминобензойной кислоты в опыте с N-нитрозометилмочевинной // Докл. АН СССР.—1979.— № 1.—С. 226—230.
48. Gichner T., Veleminsky J., Rapoport I. A. et al. Antimutagenic effect of p-aminobenzoic acid on the mutagenicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in *Salmonella typhimurium* // Mutat. Res.—1987.—192.—P. 95—98.
49. Засухина Г. Д., Езркова Е. П., Швецова Т. П. и др. Эффект интерферона *in vitro* на формирование хромосомных aberrаций и митотическую активность диплоидных клеток человека при воздействии N-нитрохинолин-1-оксидом // Вопр. вирусологии.—1979.—№ 5.—С. 544—547.
50. Suzuki N., Suzuki H. Suppression of UV mutagenicity by human interferon // Mutat. Res.—1988.—202.—P. 179—183.
51. Чекова В. В., Засухина Г. Д. Стимуляция интерфероном репаративного синтеза ДНК в клетках человека с ингибированной системой репарации // Докл. АН СССР.—1989.—№ 5.—С. 1238—1240.
52. Золотарева Г. Н., Логина Н. С., Радченко Л. У. Влияние тимотропина, стимулирующего интерферонообразование, на процессы спонтанного и индуцированного мутирования в клетках млекопитающих // Тез. докл. секции генет. аспектов пробл. «Человек и биосфера».—Киев, 1988.—С. 53.
53. Золотарева Г. Н., Логина Н. С., Радченко Л. У. Коррекция мутагенных свойств лекарственных средств в эксперименте с помощью индукторов интерферона // Метод. и методол. вопр. генетики.—Томск, 1990.—С. 132—142.
54. Kiuchi H., Inoue T., Kada T. et al. Effect of an antimutagenic metal compound, cobaltous chloride, on *E. coli* RecA protein *in vivo* // Mutat. Res.—1984.—130.—P. 367—368.
55. Inoue T., Kada T. Bioantimutagenic effect of L-ethionine on the spontaneous mutagenesis in *Salmonella* and *Bacillus subtilis* // Annu. Repts Nat. Inst. Genet. Jap.—1987.—Mizima.—P. 67.
56. Журков В. С.—М.: ВИНТИ, 1975.—С. 116—161. (История науки и техн.; Сер. Генетика человека; Т. 2).
57. Obana H., Nakamura S., Tanaka R. Suppressive effect of food on the induced SOS-response // Mutat. Res.—1987.—182, N 6.—P. 372.
58. Dixit R., Gold B. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1985.—83, N 21.—P. 8039—8043.
59. Quintilliani M., Sapora O., Maggi A. // Int. J. Radiat. Biol.—1984.—46.—P. 649—654.
60. Дубинин Н. П., Щербаков В. К. // Докл. АН СССР.—1962.—145, № 2.—С. 427—429.
61. Samson L., Cairus J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli* // Nature.—1977.—267.—P. 281—283.
62. Montesano R., Brasil H., Planche-Martel G. et al. Effect of chronic treatment of rats by dimethylnitrosamine on the removal of O6-methylguanine from DNA // Cancer Res.—1980.—40, N 2.—P. 452—458.
63. Bridges B., Behman A. Inducible responses to DNA damage // Nature.—1982.—298.—P. 118—119.
64. Waldstein E. A., Cao E., Setlow R. B. Adaptive increase of O6-methylguanine-acceptor proteins in HeLa cells following N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine treatment // Nucl. Acids Res.—1982.—10.—P. 4595—4604.
65. Morimoto K., Soto-Mizuno M., Koizumi A. // Hum. Genet.—1986.—73, N 1.—P. 81—85.
66. Rieger R., Michaelis A., Takehisa S. «Clastogenic cross-adaptation» is dependent of the induction // Mutat. Res.—1985.—144, N 3.—P. 171—175.
67. Schubert I., Rieger R., Michaelis A. Effects of the «G repair» inhibitors on «clastogenic adaptation» in *Vicia faba* of chromatid aberrations in *V. faba* tip-root meristem // Mol. and Gen. Genet.—1986.—204, N 1.—P. 174—179.
68. Дубинина Л. Г., Курашова З. И., Сергеевская С. И. Влияние преобработки немутагенными дозами этиленмина на мутагенез в клетках *Crepis capillaris* // Генетика.—1986.—22, № 12.—С. 2805—2812.
69. Кундіса Ю. І. Професійні захворювання — загроза пацієнта // Світ, НАН України: останні новини.—1997.—№ 6.—С. 8.
70. Бобылева Л. А., Чапикашвили Л. В., Алексина Н. И., Засухина Г. Д. Модификация аскорбиновой кислотой спонтанного и индуцированного уровней ХА и СХО в лимфоцитах рабочих, контактирующих с солями молибдена // Генетика.—1993.—29, № 3.—С. 430—434.
71. Пересадин Н. А., Фролов В. М., Пинский Л. Л. Коррекция антиоксидантами цитогенетических нарушений при вирусном гепатите // Врачеб. дело.—1995.—№ 1—2.—С. 76—79.

72. Дурнев А. Д., Середешин С. Б. Фармакологические проблемы поиска и применения антимутагенов // Вестн. РАМН.—1993.—№ 1.—С. 19—25.
73. Гершензон С. М., Александров Ю. Н., Малюта С. С. Мутагенное действие ДНК и вирусов у дрозофилы.—Киев: Наук. думка, 1975.—160 с.
74. Ильинских Н. Н., Бочаров Е. Ф., Ильинских И. Н. Инфекционный мутагенез.—Новосибирск: Наука, 1984.—108 с.
75. Бужиевская Т. И., Лукаш Л. Л. Биологические мутагены окружающей среды // Генет. последствия загрязнения окружающей среды.—Киев: Наук. думка, 1989.—С. 121—143.
76. Shapiro N. I., Marshak M. I., Varshaver N. B. Mutagenic effects of DNA-containing oncogenic viruses and malignant transformation of mammalian cells // Cancer Genet. and Cytogenet.—1984.—13.—P. 167—179.
77. Lukash L. L., Varshaver N. B., Buzhievskaya T. I., Shapiro N. I. The oncogene of BAV-3 as mutagen // J. Cell Sci.—1985.—1.—P. 97—103.
78. Lukash L. L., Buzhievskaya T. I. Role of early viral genes in mutagenesis // Biotechnol. Curr. Progr.—Lancaster: Techn. Publ. Comp., 1991.—P. 119—131.
79. Schramayr S., Caporossi D., Mak I. et al. Chromosomal damage induced by human adenovirus type 12 requires expression of the E1B 55-kilodalton viral protein // J. Virol.—1990.—64, N 5.—P. 2090—2095.
80. Газарян К. Г. Микроинъекции генов в эмбрионы: интеграция в геном и генетические эффекты // Успехи соврем. генетики.—1985.—№ 13.—С. 75—88.
81. Gershenson S. M., Alexandrov Yu. N. Molecular mechanisms of mutagenicity of DNA and other natural and synthetic polynucleotides.—Kyiv: NAS of Ukraine, 1997.—264 p.
82. Бобрышева Н. В., Барон Е. М., Варшавер Н. Б. Роль активированного клеточного онкогена *c-Ha-ras-1*, в мутагенном эффекте плазмиды *pEJ6.6* // Генетика.—1992.—28, № 8.—С. 5—12.
83. Бобрышева Н. В., Барон Е. М., Варшавер Н. Б. Плазида *pSVc-myc-1* индуцирует генные мутации и хромосомные aberrации в культивируемых клетках китайского хомячка // Цитология и генетика.—1993.—27, № 4.—С. 51—56.
84. Бобрышева Н. В., Варшавер Н. Б. Характеристика мутантов, индуцированных онкогеном, и природа мутагенного действия онкогена // Генетика.—1995.—31, № 12.—С. 1598—1604.
85. Лукаш Л. Л., Подольская С. В., Сухорада Е. М. и др. Влияние алкилирующего агента МННГ на мутагенный эффект экзогенной рекомбинантной ДНК // Биополимеры и клетка.—1995.—11, № 1.—С. 87—91.
86. Rubashovsky E. V., Patskovsky Yu. V., Kirilenko S. D. et al. DNA recombinant molecules carrying different alleles of human preproinsulin gene as mutagens in Chinese hamster cells // Там же.—1996.—12, № 5.—С. 83—92.
87. Барилляк И. Р., Исаева А. В. Антимутагенные и генопротекторные свойства препаратов растительного происхождения // Цитология и генетика.—1994.—28, № 3.—С. 3—17.
88. Селихова Р. А., Порошенко Г. Г. Антимутагенные свойства дудника лекарственного // Вестн. РАМН.—1995.—№ 1.—С. 58—61.
89. Тимченко О. И., Борщевская М. И., Янчевская Н. В. Модифицирующее влияние комплекса физиологически активных веществ, выделенных из амниона человека, на повреждение хромосом // Цитология и генетика.—1995.—29, № 5.—С. 49—54.
90. Кунах В. А. Про фітотерапію, екологію та клітинну біотехнологію або друге народження лікарських рослин // Світ.—1997.—№ 5.—С. 8.
91. Тимченко О. И., Антипенко Е. Н. Об условиях применения тироксина как антимутагена после общего рентгеновского облучения // Радиобиология.—1981.—21, № 2.—С. 204—207.
92. Тимченко О. И. Выявление и оценка мутагенных эффектов низкоэнергетических физических факторов: роль нарушения гормонального гомеостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Киев, 1991.—42 с.
93. Ковешникова И. В., Антипенко Е. Н. К вопросу о роли тиреоидных гормонов в регуляции устойчивости хромосом к воздействию микроволн // Радиобиология.—1992.—32, № 4.—С. 512—515.
94. Рушковский С. Р., Чергинец С. Е., Безруков В. Ф., Храпунов С. Н. Влияние тимогена на уровень хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Цитология и генетика.—1996.—30, № 5.—С. 81—85.
95. Маркель А. Л., Бородин П. М. Стресс как фактор регуляции генетической изменчивости // Онтогенет. и генетико-эволюц. аспекты нейроэндокринной регуляции стресса.—Новосибирск: Наука, 1990.—С. 148—159.
96. Ткачев А. В. Аспекты радиационного поражения щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.—Л., 1970.—30 с.
97. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных.—М.: Высш. шк., 1988.—424 с.
98. Сергеев П. В., Шимановский Н. Я. Рецепторы.—М.: Медицина, 1987.—400 с.
99. Lukash L. L. Approach for detection of the substances with anticarcinogenic and antimutagenic action from natural extracts // Int. Symp. on the Cell. and Mol. Mechanisms of Carcinogenesis and Mutagenesis: Abstracts.—1997.—P. 42.
100. Лукаш Л. Л., Подольская С. В., Евсеенко А. А. и др. Рекомбинантная ДНК, содержащая экспрессирующий ген препроинсулина человека, не проявляет мутагенной активности // Биополимеры и клетка.—1999.—15, № 1.
101. Семенов В. В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки // Вестн. РАМН.—1995.—№ 1.—С. 41—44.
102. Minanches D., Doiron B., Chen R., Kahn A. Glucose-stimulated genes and prospects of gene therapy for type 1 diabetes // Endocrine Rev.—1997.—18, N 4.—P. 520—540.

Надійшла до редакції 12.02.98