

Р.А. Агабейли
Н.Р. Мамедова

ГЕНОТОКСИКАНТЫ
СРЕДЫ:
РИСК, ОЦЕНКА И УПРАВЛЕНИЕ

Р.А.Агабейли

Н.Р.Мамедова

ГЕНОТОКСИКАНТЫ СРЕДЫ: РИСК, ОЦЕНКА И УПРАВЛЕНИЕ

Баку – «Элм» – 2006

Печатается по постановлению Научно-издательского совета Национальной Академии Наук Азербайджана

Редактор: академик В.Д. Гаджиев

Агабейли Р.А. Мамедова Н.Р. Генотоксиканты среды: риск, оценка и управление. – Баку: «Элм», 2006. – 172 с.

ISBN 5-8066- 1359-3

В книге приводится обобщённый аналитический обзор результатов действия основных групп мутагенов и канцерогенов окружающей среды на различные биологические объекты, а также группы профессионального, экологического и возрастного риска. Дается теоретический и экспериментальный анализ работ, связанных с выявлением генотоксикантов среды, охраной окружающей среды, основных направлений практического использования генозащитных средств и современных достижений в этой области. Книга представляет интерес для биологов, преподавателей и студентов биологических факультетов и медицинских учебных заведений, специалистов в области генетики, цитологии, биохимии, медицинской токсикологии, охраны окружающей среды, диетологов, а также лиц ответственных за планирование и осуществление работ в области устойчивого развития, а также для широкого круга читателей.

А $\frac{1901000000}{655(07) - 2006}$

© Издательство «Элм», 2006.

*Printed by decision of the Scientific Publishing Council
of the National Academy of Sciences of Azerbaijan*

Editor: academician V.D. Hadjiev

R.A.Agabeyli, N.R.Mamedova

*Environmental Genotoxics:
Risks, Assessment and Management*

Baku – “Elm” – 2006

This book provides general analyses of the significance of environmental mutagens and carcinogens and their impact on biological objects and human health, including groups of high ecological, occupational and age risks. The information on identification of the environmental genotoxics, principal ways of practical utilization of the genoprotective compounds for risks management presented in the book. Complex theoretical and experimental connection between genes and chromosomes alteration and initiation and development of pathology under the influence of changing environment are addressed. This volume is of interest of specialist in the field of genetics, medicine, biology, biochemistry, cytology, nutrition, medical toxicology and sustainable environmental planning and of a wider audience of readers.

*Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası
Elm-Nəşriyyat Şurasının Qərarı ilə çap edilir*

Redaktor: akademik V.D.Hacıyev

R.A.Ağabəyli, N.R.Məmmədova

***Ətraf mühit genotoksikantları:
risk, qiymətləndirmə və idarəetmə***

Bakı – «Elm» – 2006

Kitabda ətraf mühit mutagen və kanserogenlərinin əsas qruplarının müxtəlif bioloji obyektlərə, eləcə də yüksək peşə, ekoloji və yaş risk qruplarına təsiri təhlil edilir. Ətraf mühit genotoksikantlarının aşkar edilməsinə, ətraf mühitin qorunmasına, genmühafizəçi vasitələrin istifadəsinin əsas istiqamətlərinə və bu sahələrdə əldə edilmiş nailiyyətlərin nəzəri və eksperimental təhlilinə aid məlumatlar dərc edilir. Kitab bioloqlar, bioloji fakültələr və tibb tədris müəssisələrin müəllim və tələbələri, tibbi toksikologiya, ətraf mühitin qorunması, diyetologiya sahəsində çalışanlar üçün, eyni zamanda davamlı inkişafın planlaşdırılması və həyata keçirilməsi ilə məşğul olanlar və geniş oxucu auditoriyası üçün nəzərdə tutulmuşdur.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших факторов эволюции организмов является естественный мутационный процесс, постоянно совершающийся независимо от воли человека. Наряду с громадным созидющим действием, естественный мутационный процесс может приводить и приводит к появлению различных аномалий и патологий, что усугубляется в условиях возрастающего мутационного давления, возникающего в процессе загрязнения окружающей среды различными факторами, связанными с деятельностью человека [Frank Lu, 1996, Weisburger, 2002]. Глобальное загрязнение биосферы может вызвать необратимые и опасные последствия, в том числе и такие, как нарушение биологического равновесия в экосистемах, частичное или полное нарушение биоценозов, приводящее к сокращению генетической информации и уменьшению биоразнообразия, к накоплению генетического груза в популяции человека [Colborn, Dumanoski, Petersen, 1996]. Выявление факторов, повышающих частоту мутаций у живых организмов, приобретает особое значение в процессе глобального мониторинга.

Накопленные в этой области данные, показали, что естественное мутирование обусловлено многими факторами и среди них особое значение имеют естественный фон радиации, химические продукты, поступающие в окружающую среду, старение организмов, связанное с этим нарушения метаболизма и др., [Дубинин, 1958; Bridgess, 1972; Clark, 1976]. Впервые действие различных факторов среды на генетические структуры было выявлено в 20-х годах XX-го столетия, когда мутагенное действие ионизирующего излучения было установлено Мюллером [Muller, 1928] на дрозофиле и Стадлером [Stadler, 1928] на кукурузе и одновременно выдвинуты гипотезы механизма возникновения мутаций хромосом: гипотеза «первичности контакта» Серебровского [Serebrovskiy, 1929] и «первичности разрыва» Стадлера [Stadler, 1932]. В 30-годах работами Штуббе [Stubbe, 1933], а затем Навашиным [Navahin, 1933] и Пето [Peto, 1933] было установлено, что в процессе старения повышается уровень мутирования как

морфологических мутаций у растений, так и хромосомных изменений. В 40-ых годах Ш. Ауэрбах были проведены фундаментальные исследования по изучению генетической активности химических соединений, в том числе алкилирующих соединений, изучены механизмы их мутагенного действия [Auerbach, 1946;1949; Ауэрбах, 1978].

В 60-ые годы XX-го столетия Н.М. Эмануэлем [Эмануэль, 1963] изучена и показана роль свободных радикалов в мутагенезе, канцерогенезе и старении. Работы в этом направлении продолжают и сегодня, так как наряду с развитием новых технологий, в результате негативных последствий научно-технического прогресса в среду обитания введено огромное количество ксенобиотиков, среди которых химические соединения составляли по имеющимся данным более 3-4 миллионов [Fishbein, 1979] и сегодня их количество существенно возросло. Многие из них обладают генотоксическими свойствами, проявляя мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие.

Научное обеспечение и практическая реализация задач в области охраны среды обитания являются важными не только для нынешнего, но и для будущих поколений, для которых оптимизация предохранительных мероприятий означает сохранение источников благосостояния и здоровья людей. Охрана среды обитания - комплексная проблема, имеющая самые различные аспекты. Один из них связан с охраной генофонда – проблемой, значение которой стало актуальной в связи с исчезновением видов природной флоры и фауны, стародавних сортов растений, пород животных, безвозвратной утерей их генофонда. Однако, охрана генофонда не ограничивается этой проблемой. Сейчас как отмечалось выше, стало ясно, что многие факторы, загрязняющие окружающую среду, обладают мутагенными, тератогенными, канцерогенными свойствами, способны вызывать различные по характеру и направлению нарушения в наследственных структурах. Индуцированные средовыми генотоксикантами нарушения генерационных и регуляционных функций генетического аппарата, являются одной из решающих причин возникновения целого ряда болезней и патологических состояний, таких как врождённые и наследственные пороки, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и нервные заболевания, преждевременное старение у людей, снижение продуктивности и воспроизводительной способности у сельскохозяйственных объектов и природных видов [Дубинин,

1966; Hoffman, 1981; Sorsa, Falck, Norppa et al., 1981; Smigematsu, Kato, 1984; Dempsey, Seshardi, Morley, 1985; Sofuni, Hayashi, Matsuo et al., 1987; Frank Lu, 1996]. Предотвращение их возникновения и стабилизация функционирования генетической системы является одним из актуальных аспектов охраны генофонда.

Для решения указанных проблем загрязнения окружающей среды несвойственными биосфере ксенобиотиками и путей предотвращения их негативных последствий в числе первых задач является оценка и управление экологическими рисками.

В тоже время, оценка и управление экологическими рисками, в том числе экогенетическими, являются одним из важнейших условий обеспечения устойчивого развития- направления, признанного в качестве одного из важнейших приоритетов 21-го века. ООН и (ЮНЕСКО) 1 марта 2005 года подписали документ, по которому следующее развитие 2005-2014-ый годы объявлены десятилетием образования в области устойчивого развития [UNIS/INF/63,28 February,2005]. Обеспечение этой задачи предусматривает необходимость оценки и управления генетическими рисками, как важнейшим элементом контроля устойчивого развития.

Управление генетическими рисками может осуществляться на основе комплексного подхода, предусматривающего контролирование процессов индуцированной средовыми факторами и социальными условиями наследственной изменчивости. Комплексный подход предусматривает с одной стороны уменьшение мутационного давления окружающей среды путём улучшения экологических условий, с другой- регуляцию устойчивости организмов за счёт стимулирования естественных восстановительных систем.

В настоящей работе обобщены имеющаяся научная информация и результаты собственных исследований авторов в области разработки научных основ и практических путей защиты генетических структур от воздействия различных генотоксикантов. Книга рассчитана на специалистов в области генетики, медицинской токсикологии, диетологов, а также лиц ответственных за планирование и осуществление работ в области устойчивого развития.

1. СРЕДОВЫЕ ГЕНОТОКСИКАНТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО И ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Нарушение среды обитания и загрязнение её факторами не свойственными биосфере в норме, приводит к негативным последствиям, проявляющимся на различных уровнях организации биологических систем. Многочисленные наблюдения и исследования показывают, что в зависимости от масштаба и глубины антропогенных деструктивных процессов, нарушения могут возникать на биогеоценотическом, биоценотическом, видовом, популяционном, организменном и молекулярно-клеточном уровнях. Несмотря на условность этой классификации и некоторую расплывчатость границ, очевидно, что на всех уровнях нарушений, от биогеоценотического до молекулярного, имеет место поражение генетической системы. Результатом этого поражения могут быть как полная утрата генофонда, так и нарушение генерационных и регуляционных функций генетического аппарата [Aleksperov, 1982].

С воздействием средовых факторов и нарушением генерационных и регуляционных функций генетического аппарата связаны не только 80% онкологических заболеваний, но также и существенный рост различной наследственной и врождённой патологии, обменных нарушений, сердечно-сосудистых и нервных болезней [Ramel, Aleksperov, Ames et al, 1986; Daugherty et al, 2002]. Загрязнение окружающей среды сказывается отрицательно на сохранении сортовых и породных качеств сельскохозяйственных объектов, влияет на процессы исчезновения природных видов. Однако, необходимо отметить также и то, что сегодня критерии состояния биоты в зонах техногенных катастроф успешно разрабатываются и охватывают самые различные характеристики состояния и динамики отдельных компонентов экосистем - видовое разнообразие, генетические нарушения, жизнестойкость, состояние численности, темпы размножения, демографию популяций и т.д. [Лукиянова и др. 1990; Воробейчик и др., 1994].

Экспериментальные доказательства негативных генетических последствий загрязнения окружающей среды содержатся в многочисленных публикациях. Одна группа подобных публикаций основывается на результатах генетического скрининга средовых факторов на экспериментальных моделях и последующей экстраполяции полученных данных на человека. Вторая группа публикаций имеет в своей основе анализ соответствующих показателей у населения и профессиональных категорий, относящихся к группам высокого профессионального и экологического риска, а также представителей флоры и фауны, обитающих в различных экологических условиях. Анализ многочисленных исследовательских работ показал определённую сопоставимость результатов экспериментального изучения и наблюдений, что позволяет рассматривать средовые генотоксиканты в качестве важнейших факторов риска для нынешнего и будущих поколений [Ames, 1983; Clayson, 2000].

Классификация генотоксикантов среды может быть разнообразной и основываться на различных характеристиках: степени токсичности, широте использования, области применения, природе (физические, химические, биологические) и т. д. Не ставя цели анализа информации о мутагенах и канцерогенах среды, вопросу, которому посвящено значительное число специальных работ [Нейман, 1972; 1975, Шабад, 1973; Дубинин, 1977; Ауэрбах, 1978; Бочков, Чеботарёв, 1989; Порошенко, Абилов, 1988; Auerbach, 1946; 1949; Ross, 1962; De Serres, 1976; Frank Lu, 1996; Daugherty et al, 2002; Maznyk, Vinnikov, 2004], в настоящей работе приводится ряд результатов действия основных групп мутагенов и канцерогенов среды на различные биологические системы, включая группы профессионального и экологического риска.

1.1. Физические факторы в мутационном процессе

Ионизирующие излучения являются важным индуктором мутаций, в том числе, такие как рентген – лучи, гамма – лучи, протоны, нейтроны [Muller, 1930; Stadler, 1932; Evans, 1967; Малиновский, Рашидов, Гродзинский, 1993] и другие. По имеющимся данным, роль фона радиации в естественном мутационном процессе незначительна [Эфраимсон, 1931]. В то же время, широкое использование ядерной энергии повышает риск ионизации в окружающей среде, в результате чего роль этого фактора в повышении частоты мутаций возрастает.

ет. В первую очередь это связано с естественным фоном радиации, облучения за счёт имевших место ядерных взрывов, аварий на атомных электростанциях, воздействия излучений за счёт технологически изменённого естественного фона. В связи с этим, одним из важнейших вопросов современной науки является оценка генетических последствий действия ионизирующих излучений на человека. Это в свою очередь, предопределяет необходимость оценки вклада различных источников ионизирующих облучений, как природных, так и техногенных.

Все живые организмы на Земле подвергаются облучению от естественных источников ионизирующих излучений, которые относят к двум различным типам. Это источники, находящиеся на Земле (в частности радиоактивные вещества в биосфере) и, источники находящиеся во внеземном пространстве (космическое излучение).

Важными источниками облучения населения являются технологически изменённые источники естественного ионизирующего излучения. В частности, это выбросы в атмосферу электростанциями, работающими на угле, использование угля в жилых домах для отопления, применение фосфорных удобрений, и т.д. Оценка мутагенного потенциала различных форм производства энергии обсуждается в обзоре посвящённом сравнению различных типов электростанций с точки зрения опасности возникновения рака у обслуживающего персонала и населения, проживающего вблизи электростанций - ГРЭС, работающих на каменном угле, нефти, природном газе, АЭС, а также, работающих на солнечной энергии, геотермальной, ветровой, и ГЭС [Leonard, Leonard, 1983]. Из всех типов электростанций ГРЭС, работающие на каменном угле, представляют наиболее серьёзную опасность для здоровья человека, так как выделяют в окружающую среду радиоактивные изотопы вместе с частицами копоти при сжигании угля.

Кроме вышеуказанных, имеются ещё два источника облучения населения – профессиональное облучение и медицинское облучение [Horwat, Bauman, Racic, 1980; Markovic, Panov, Jeremic, 1984].

Следует отметить, что хотя диагностическое облучение в большинстве случаев базируется на использовании невысоких доз, тем не менее, воздействуя на популяции человека, а также многочисленные

объекты сельскохозяйственных и природных биоценозов, индуцирует с определённой вероятностью различные генетические эффекты. Подтверждением этому являются широко известные данные о мутационном действии малых доз радиации, [Дубинин, Арсеньева, Керкис, 1962; Шевченко, Померанцева, 1985; Эйбус, 2003; Селиванова, Замулаева, Смирнова и др., 2003] и др.

Низкоэнергетические физические факторы (шум различной частоты, неионизирующая радиация высокочастотного и ультравысокочастотного диапазона) влияют на целостность хромосом и могут представлять генетическую опасность. Установлены пределы цитогенетического действия этих факторов [Тимченко, Антипенко, 1989; Тимченко, Антипенко, Олешкевич и др., 1990] и показано участие основного гормона щитовидной железы тироксина в развитии цитогенетических эффектов шума и неионизирующей радиации.

Физическим фактором естественного мутационного процесса является, также, температура. В первых работах по изучению роли температуры в естественном мутационном процессе были высказаны предположения, что чем выше температура, тем чаще должны происходить мутации [Дубинин, 1966]. Однако, в других исследованиях было установлено [Керкис, 1939; Liu, Matsuura, 1967 и др.], что низкие температуры способны вызывать структурные геномные мутации, а также различные аномалии митоза. Факторами естественного мутационного процесса являются, также, магнитные и электростатические поля, радиоволновые излучения и др. [Алекперов, 1979].

Важным источником облучения является производство ядерной энергии. Ядерный топливный цикл включает много стадий от добычи и переработки урановой руды до удаления радиоактивных отходов. На каждой из стадий ядерного топливного цикла могут наблюдаться выбросы радиоактивных веществ в окружающую среду, которые имеют в основном региональное значение. Однако, некоторые радионуклиды, которые обладают длительным периодом полураспада или характеризуются быстрым распространением в окружающей среде, распределяются глобально и в глобальном масштабе вносят вклад в облучение человека и других живых организмов.

Важнейшим дополнительным источником облучения являются воздействия ядерных взрывов. Возникающие в результате ядерных

взрывов радиоактивные продукты проникают в тропосферную и стратосферную зоны и их распределение зависит от места проведения взрывов, от мощности зарядов.

Высокий удельный вклад в облучение населения от естественных источников вносится за счёт вдыхания короткоживущих продуктов распада радона-222 и радона-220, возникающих в результате распада соответственно урана-238 и тория-232. Эти нуклиды служат источниками альфа-частиц, которые имеют коэффициент качества излучения порядка 20, что и обуславливает их высокий вклад в поглощённую дозу [Шевченко, Померанцева, 1985]. Согласно указанного источника, наиболее важным путём облучения является перроральное поступление, в которое определённый вклад вносят углерод-14, цезий-137 и стронций-90, затем следует внешнее облучение, обусловленное цезием-137 и рядом короткоживущих радионуклидов, вклад которого в три раза меньше, чем от ингаляционного поступления. Это следует не только из результатов экспериментов. Эти данные подтверждают и эпидемиологические исследования.

В частности, увеличение уровня генетических нарушений и связанных с этим патологий сегодня регистрируется среди населения ряда областей Украины и Беларуси как следствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. По материалам публикаций в последнее десятилетие в ряде областей Украины регистрируется рост заболеваемости раком щитовидной железы у населения, главным образом у детей и подростков [Бойко, 2003]. Значения избыточного относительного радиационного риска злокачественных новообразований, рака желудка, рака молочной железы, рака щитовидной железы у населения Беларуси на порядок выше, чем у жителей Хиросимы и Нагасаки перенесших атомное нападение [Малько, 2003 а,б,в,г].

Исследование врождённых пороков развития у детей Брянской области, подвергшихся пренатальному облучению ^{137}Cs и другими радионуклидами аварийных выбросов ЧАЭС, выявило роль радиационного фактора в их формировании, в том числе таких как пороки костной, сердечно-сосудистой систем, лицевого черепа, центральной нервной системы, множественные пороки развития, синдром Дауна, желудочно-кишечного тракта [Яковлева, Балаева, Николаева, 2003]. Результаты исследования генетических механизмов предрасположенности к бластоогенному действию низких доз хрониче-

ского ионизирующего излучения среди населения, проживающего на радиационно-загрязнённой территории вследствие Чернобыльской катастрофы, выявило повышенный уровень хромосомных мутаций, свидетельствующий о дестабилизации генома, а также рост уровня онкологической заболеваемости [Порубова, 2003].

Ультрафиолетовое излучение также, является индуктором развития рака, механизм развития которого связывается с образованием пиримидиновых димеров.

Ионизирующее излучение вызывает рак, механизм возникновения которого связан с наличием свободных радикалов, повреждающих ДНК. Наиболее распространёнными формами рака являются острая и хроническая лейкемия, далее следует карцинома щитовидной железы, рак молочной железы, ангиосаркома печени, саркома кости. Согласно статистике в США повышается уровень заболеваемости раком лёгкого среди женщин [Daugherty et al., 2002], с 5,1 на 100 000 в 1965 году, до более чем 30 на 100 000 в 2000 году. Отмечается рост заболеваемости раком кожи, регистрируется меланома (42 000 случаев в год), которая по частоте заболеваемости остаётся на первом месте.

Ниже представлены статистические данные по заболеваемости раком в США [цит по Daugherty, 2002].

Таблица 1

Заболеваемость раком в США (Daugherty, 2002)

Тип рака (у мужчин)	Частота заболеваемости	Частота смертности
Рак простаты	1	2
Рак лёгких	2	1
Колоноректальный рак	3	3
Тип рака (у женщины)	Частота заболеваемости	Частота смертности
рак молочной железы	1	2
рак лёгких	2	1
колоноректальный рак	3	3

Выдвинуто предположение о способности ионизирующего облучения выступать в роли самостоятельного фактора активации вирусной инфекции [Чумак, Абраменко, Бойченко и др., 2003]. Проведение ретроспективного анализа данных клинко-иммунологического обследования 118 реконвалесцентов острой лучевой болезнью параллельно с группой здоровых 118 мужчин выявило, что для реконвалесцентов острой лучевой болезнью характерна высокая частота персистенции цитомегаловируса и её ассоциации с определёнными видами соматической патологии.

Радияция различных типов имеет значительную роль в факторе тератогенеза, при этом данный фактор, рассматривается как безусловно комплексный фактор. Среди внешних физических факторов, вызывающих нарушение эмбриогенеза, первое место отводят ионизирующим излучениям от внешних или инкорпорированных источников. Имеются многочисленные данные о нарушении развития нервной системы (слепота, косоглазие, глухота, микроцефалия, анэнцефалия), облысение, кожные язвы, задержка внутриутробного развития, нарушение психического развития при действии на плод рентген лучей, гамма-излучений, нейтронов на разных сроках беременности. Применяемые при рентгенодиагностике дозы оказались тератогенными. Выявлено [Tampalini, 1972], что у детей матери которых облучались во время беременности, наблюдались лейкопения и злокачественные опухоли.

В то же время многочисленные данные показали, что неблагоприятное воздействие на развитие плода способны оказать ещё более низкие дозы. Существует значительное количество экспериментальных работ в этой области. Так, показан тератогенный эффект гамма-облучения [Гагатулина, 1975]. Активное тератогенное воздействие оказывает и ультрафиолетовое излучение, причём тератогенез, вызываемый им, характеризуется пороками развития как органов и тканей, так и нарушениями органеллогенеза [Огоева, 1974] у растений. Результаты исследований на *Euglena gracilis* [Michaels, Gibor, 1973] показали, что под влиянием ультрафиолетового излучения происходит уменьшение числа тилакоидов и размеров пластид, а также наблюдается дистопия пластид и митохондрий – их взаимное пространственное смещение, а также смещение по отношению к ядру по сравнению с нормальным.

Эмбриотропным эффектом обладают, также, неионизирующие электромагнитные излучения диапазонов радиочастот (сверхчастотный нагрев в промышленности, радиолокационные станции, телевизионные центры).

Среди физических факторов среды немалую роль в проявлении тератогенного эффекта отводят шумовому воздействию. Так, в число факторов имеющих значение в неблагоприятном развитии плода входит шумовой фактор. Проведение статистического анализа 2699 историй родов в 1969-1970гг в четырёх небольших городах, расположенных вокруг крупного аэропорта в Осака, обнаружило увеличение частоты недоношенных и с задержкой физического и умственного развития детей в этих городах по сравнению с другими районами Японии. Считают, что сильный шум представляет реальную опасность для будущих поколений [Ando, Hattori, 1972].

Учитывая риск воздействия шума, этот фактор является элементом, обязательно учитываемым при подготовке ОВОС (Оценка Воздействия на Окружающую Среду). При этом важное значение придаётся как оценке этого риска, так и его предотвращению [Goldfarb, 2000; Alakbarov et al., 2005].

В числе важных факторов тератогенеза - температурные флуктуации, (в особенности резкая перемена температуры в разное время суток и на протяжении вегетации). Причиной температурных флуктуаций, приводящих к тератогенному действию являются метеорологические и радиогенные изменения. Изменение температур может оказывать воздействие путём модификации температурозависимых метаболических реакций.

В таблице 2 приводятся данные по действию токсикантов среды, характеризующихся проявлением тератогенного действия для человека.

Таблица 2

Известные тератогены для человека (Frank Lu, 1996)

Ионизирующая радиация

Терапевтические
Радиойодины
Атомное оружие

Инфекции

Рубелла
Цитомегаловирусная инфекция
Герпес симплекс
Сифилис
Токсоплазмоз

Метаболические нарушения

Кретинизм
Диабет
Фенилкетонурия
Опухоли вирилизма
Гипертермия

Лекарства и химикаты

Талидомид
Абамектин
Алкоголь
Аминоптерин
Андрогенные гормоны
Анестетики
Анти tiroидные лекарства
Бисульфан
Кофеин
Хлордифенил
Кумарин антикоагулянт
Циклофосфамид
Диетилсильбестрол
Диокап
Галотан
Изотретиноин
Литий
Метимазол
Органические соединения ртути
Органические растворители
Фенитоин
Процимедон
Тетрациклины
Триметадон
Вальпроиновая кислота

1.2. Промышленные генотоксиканты

Повышение уровня генотоксических нарушений и связанных с этим патологий показано для лиц, занятых добычей и переработкой каменного угля и получением каменноугольной смолы [Heussner, Ward, Legator, 1985 а,б], рабочих нефтеперерабатывающих заводов [Sauraska, Zielinski, Skalska-Hilgier, et al 1989]. Увеличенными более чем в 2-3 раза оказались уровни аберраций хромосом и сестринских хроматидных обменов у рабочих коксовых печей и доменных цехов

[Bender, Leonard, Whit et al., 1988; Rudek, 1988]. Данная закономерность характерна также для контингента, занятого на других операциях в металлургии, таких как, выплавка стали, прокат металла [Седова, 1989]. Высокий генетический риск и для сварщиков нержавеющей стали [Kimiko, Takashi, 1984; Knudsen, Jensen, 1988]. В целом, контакт с частицами окиси железа и минеральными маслами является причиной генотоксичности операций, проводимых в судостроении [Rueff, Laires, Gomes et al., 1983]. У рабочих, активно занятых в никелеочистительном производстве, значительно увеличен уровень аббераций хромосом, тогда как показатели сестринских хроматидных обменов не претерпевали статистически значимых изменений [Waksvik, Boysen, Hogetveit, 1984]. Генотоксический эффект некоторых металлов связан с повышением их содержания в крови в результате продолжительного профессионального контакта [Frank Lu, 1996]. Уже в ранних исследованиях это было выявлено у рабочих, постоянно контактирующих со свинцом, медью [Янков, Вчлкова, Радева и др. 1979; Barreto, Guillermo, Jose, 1981], кадмием [Riordan, Hughes, Evans, 1978; Fleig, Rieth, Stocker, et al., 1983]. У людей работающих с мышьяком, на медных, свинцовых и цинковых плавильных заводах без достаточной техники безопасности, наблюдается особенно высокий процент рака лёгких. Ранее, было высказано предположение, что 10% всех смертей от рака среди американских мужчин имеет профессиональную основу [Epstein Samuel, 1976]. Также, чаще обычного болеют раком лёгких жители близлежащих мест, это объясняется тем, что они вдыхают рассеянный в воздухе мышьяк, содержащийся в выбросах этих заводов. По заключению Национального онкологического Института США «канцерогенное воздействие мышьяка связано с его выходом за пределы заводов и распространением в окружающей местности» [Blot, Fraumeni, 1976].

Следует отметить, что не всегда наблюдается сопоставимость результатов по экспериментальному изучению генотоксического эффекта промышленных продуктов на модельных объектах и исследованию уровня аббераций хромосом в клетках крови лиц, подвергающихся профессиональному контакту с теми же продуктами. Так, при цитогенетическом действии стирола, использующегося в производстве полиэфирных пластмасс и стиролоксида, на культуры клеток человека мутагенная активность была обнаружена лишь для очень высоких концентраций стирола [Pohlova, Rossner, Sram, 1985]. На этой основе, а также на основе анализа уровня аббераций хромосом в

клетках крови рабочих, контактирующих со стиролом, было сделано заключение, что концентрация меньше 100 мг в одном кубическом метре воздушной среды не представляет генетической опасности. Однако, по другим данным контакт со стиролом, не зависимо от возраста и стажа работы, увеличивает уровень аберраций хромосом в клетках периферической крови рабочих более чем в 2 раза [Camirri, Codeluppi, Pedroni et al., 1983]. Аналогичные результаты были получены у рабочих, контактирующих со стиролом, фенолом и формальдегидом [Mierauskiene, Lekevicius, 1985], толуолом [Schmid, Bauchinger, 1985]; бензолом [Picciano, 1979], винилхлоридом [Фоменко, Заева и др., 1979; Uzych, 1988], стиреном [Doimierski, Szezepanik, et al., 1983], бензидином [Mirkova, Laichev, 1989], этиленоксидом [Sarto, Cominato, et al., 1984; Clare, Dean, Jong et al., 1985], этиленом [Laurent, Frederic, Marechal, 1983], бензолом [Sasiadek, 1984], тринитротолуолом [Ahlbord, Einisto, 1988], эпоксидными смолами [Сусков, Сазонова, 1983; 1988], а также хлорпреном, применяемым в производстве полихлорпреновых эластомеров. Ряд из этих соединений используются в резинотехническом производстве. Очевидно, с действием этих, а также, других химических веществ, связано увеличение генетической патологии у контингента, занятого в этой отрасли промышленности [Benigni, Calcagnile, Giuliani et al., 1984; Crebelli, Paoletti, Falcone et al., 1984; Golovachev, Slozina, Borovitskaya, 1985; Stanyon, Privitera, Chiarelli, 1988]. Мутагенное действие показано для виниловых мономеров [Poncelet, de Meester, Duverger-van Bogaert et al., 1989]. В указанной работе подчёркивается опасность для человека акрилонитрила в газообразном состоянии.

По имеющимся данным [Нейман, 1979] обнаружение в каменноугольной смоле, пеке, парафине, продуктах перегонки нефти и сланцев канцерогенных углеводородов выявило причины развития многих видов профессионального рака. Результаты исследований показали, что при воздействии высокой температуры порядка 700° и даже ниже из соответствующего сырья происходит синтез полициклических ароматических углеводородов, обладающих канцерогенной активностью и попадающих в организм человека при профессиональном контакте с соответствующими материалами. Синтез полициклических ароматических углеводородов происходит не только при перегонке угля, нефти и сланцев, но также, и при их сгорании в отопительных системах промышленного и бытового назначения, в результате чего канцерогенные углеводороды, синтезировавшиеся при

температуре сгорания топлива, выносятся с дымом, загрязняя атмосферу рядом полициклических ароматических углеводородов, среди которых наибольшей канцерогенной активностью обладает бенз(а)пирен. Установлена высокая частота рака лёгких у мужчин, живущих в районах сосредоточения предприятий бумажной, химической, нефтяной промышленности и транспорта [Blot, Fraumeni, 1976].

Рабочие, технологи, занятые на перерабатывающих заводах, часто подвергаются опасности вредных испарений и взвешенных частиц. Большому риску подвергаются шахтёры при вдыхании минеральной пыли. Мутагенность и потенциальную опасность канцерогенности представляет весьма обширная группа промышленных минеральных пылей. Особое место среди них занимают асбесты, пыли асбестовых пород, асбестсодержащие композиционные смеси, физико-химические модификации асбеста и его возможные заменители, являющиеся не только производственными пылевыми факторами, но и как источник загрязнения окружающей среды, связанный с бурным развитием соответствующих отраслей промышленности. Согласно многочисленным литературным источникам, канцерогенное действие асбеста связывается по меньшей мере тремя факторами: геометрией волокон, их химическим составом и загрязнением примесями металлов и полициклических ароматических углеводородов, в частности бензпиреном [Ильинских, Новинский, Ванчугова, 1992].

Сотни тысяч людей контактируют с промышленными минеральными пылями в процессе производства, в том числе являясь загрязнителями окружающей среды, промышленные минеральные пыли обнаруживаются в воздухе, почве, водоёмах, пространственно удалённых от мест расположения соответствующих предприятий. Основные разновидности асбеста – хризотил, крокидолит, амозит и антофиллит – вызывают различные негативные эффекты среди которых особое место занимают мутагенное и канцерогенное действия.

Исследование генотоксичности асбеста в лимфоцитах периферической крови человека незащищённого от хризотила выявило у асбеста, его генотоксичность, способность индуцировать сестринские хроматидные обмены. В указанной работе выявлен риск развития рака лёгких у незащищённых популяций подвергнутых действию асбеста [Qamar Rahman and Nahid Fatima, 1995], что также было под-

тверждено в серии многочисленных исследовательских работ [Chung, Jin Kim and Hyun-Joo Kim, 1995; Aust and Fang, 1995; Patrone, Stewart and Ferriola, 1995]. В настоящее время производство и использование асбеста запрещено, а работа в условиях воздействия промышленных минеральных пылей допускается только при использовании общих и индивидуальных средств защиты.

На генотоксичность влияет и периодичность воздействия. Показано, что в конце рабочей недели, по данным анализов, уровень мутагенов и канцерогенов у контингента значительно выше чем после отпуска [Sorsa, Falck, Norppa et al., 1981]. Повышенная частота мутабельности хромосом характерна и для работников некоторых отраслей энергетической промышленности [Горизонтова, Соколов, 1977; Tawn, Janet, 1982 Nordenson, Nansson, Ostman et al., 1988], работников типографий [Crebelli, Falcone, Aguiliana et al., 1983; Crebelli, Aguiliana, Falcone, et al., 1985; Pelcova, Rossner, Pickova et al., 1988].

1.3. Бытовые генотоксиканты

Компоненты табачного дыма. Как показали результаты эпидемиологических исследований, в этиологии рака лёгкого наибольшее значение имеет курение. В связи с необходимостью реальной оценки генетической опасности табачного дыма на протяжении многих лет проводятся исследования по выявлению мутагенной активности табачного дыма, выявлению мутагенных фракций конденсатов дыма и идентификации присутствующих в них мутагенных веществ, с которыми связано канцерогенное действие курения. В числе многих, также, работа, в которой была установлена мутагенная активность всех видов конденсатов сигаретного дыма [Salomaa, Sorsa Leppänen, 1984], полученных из 5 сортов китайских сигарет с высоким содержанием смол, а также из 2 типов сигарет американского типа с малым содержанием смол в конденсате, их способность индуцировать дозозависимое увеличение частоты сестринских хроматидных обменов в культуре клеток китайского хомячка.

В результате исследований генетической активности табачного дыма были получены многочисленные данные о том, что табачный дым содержит генотоксические соединения, способные индуцировать мутации в соматических клетках, что может привести к развитию опухолей, в том числе и в половых клетках и быть причиной наследуе-

мых дефектов [Obe, Heller, Vogt, 1984]. Исследования экстрактов аэрозолей табачного дыма и мочи курящих показали, что они проявляют мутагенность на штаммах *S.typhimurium* в тесте Эймса, вызывают мутации типа сдвига считывания и нуждаются в метаболической активации S-9 фракцией печени лабораторных животных или человека. Как показали аналитические исследования, высокая мутагенность экстрактов аэрозолей табачного дыма связана с содержанием в них высокомутагенных продуктов пиролиза белков и аминокислот, а также нитрированных ароматических углеводов, а не с бенз[а]пиреном. В табачном дыме, также, обнаружены специфичные нитрозоамины, представляющие собой нитрозированные производные алкалоидов табака – нитрозированные производные никотина – 4 (метилнитроамино)- 1- (3-пиридил)-1-бутанон (NNK) и N'- нитрозонорникотин (NNN), в том числе, в небольшом количестве 4-(метилнитрозоамино) –1- бутанон (NNA). Этот (NNA) нитрозоамин образуется также из норникотина [Порошенко, Абилев, 1988].

Борьба с курением в ряде стран, в том числе США, привела к значительному сокращению числа курящих и уровню потребления табака на одного человека. Введение ограничений на курение в рабочих помещениях, общественных местах, информировании населения о вреде и возможных последствий табакокурения способствовали этому. Вместе с тем, согласно опубликованной статистике 25% населения США курят, в том числе значительно число курящих подростков. Результаты проведенных исследований показали, что табачный дым содержит 4000 компонентов, 40 из которых известные канцерогены, в их числе: формальдегид, мышьяк, СО, цианид водорода и другие [Daugherty, 2002]. По данным приведенного источника, курение вызывает: рак лёгких (первопричина смертности от онкологических заболеваний в США, см. Таблицу 1), злокачественные новообразования ротовой полости, глотки, трахеи, рак пищевода и желудка, шейки матки, поджелудочной железы и др.; в том числе развитие сердечно-сосудистых заболеваний и среди них высокий риск развития атеросклероза, болезни коронарных сосудов, инфаркта миокарда, периферического васкулита, аневризмы аорты и инсульта, что может быть также следствием регуляторных функций генетического аппарата.

Влияние курения на женский организм приводит к развитию ранней менопаузы, постменопаузного остеопороза. Влияние курения на ор-

ганизм беременных женщин приводит к повышению риска спонтанных аборт и мёртворождений, задержке внутриутробного развития. Влияние курения на детей приводит к проявлению синдрома внезапной смерти новорожденного, повышению числа случаев развития отитов среднего уха и острых инфекций респираторных путей [Daugherty, 2002].

Аэрозоли воздуха. В число генотоксикантов среды входят загрязнители воздуха, содержание которых в городском воздухе по имеющимся данным превышает их содержание в воздухе сельской местности. Уже в ранних исследованиях по выявлению и классификации мутагенной активности загрязнителей воздуха, проведённых в 70-х годах XX-го столетия в городах Японии, на штаммах *S. taphimurium* TA 1535 и TA 98 была выявлена мутагенная активность загрязнителей воздуха на штаммах TA 98. Фракционирование и идентификация с помощью хроматографии и масс-спектрометрии показали, что главными компонентами загрязнителей воздуха являются полициклические ароматические углеводороды [Tokiwa, Takeyoshi, Morita et al, 1976]. Также, в аэрозолях воздуха обнаружены соединения мутагенная активность которых зависит от метаболической активации веществ содержащихся в задымленном городском воздухе. Так, была показана мутагенность аэрозолей, образующихся при окислительном термическом разложении полиуретановой пены [Litting, Falck, Skytta, 1980]. В указанной работе различные фракции паров полиуретановой пены исследовали на мутагенность в бактериальном флукутационном тесте, используя в качестве тестерных штаммов *S. taphimurium* TA 98 и *E. coli* CM 891. Результаты этого исследования показали, что все фракции аэрозоли, возникающие при тепловой обработке (700°C) ригидной полиуретановой пены, индуцировали мутации в тестерных бактериальных штаммах после метаболической активации.

Экстракты загрязнителей воздуха вызывают хромосомные aberrации в культурах клеток человека и млекопитающего. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют том, что аэрозоли воздуха, особенно в задымленных районах, являются источниками мутагенов, которые поступают в организм человека через органы дыхания.

Алкоголь. Согласно имеющимся в литературе данным, алкоголь и алкоголизм – наиболее дорогая проблема в США, которая обходится здравоохранению приблизительно 100 миллиардов долларов в год. Алкоголь наиболее злоупотребляемый наркотик среди всех возрастных групп и 10% взрослого населения имеют проблемы, связанные со злоупотреблением алкоголя. Алкогольный синдром новорожденных является причиной умственной отсталости у детей. В семьях, где хотя бы один из родителей употребляет алкоголь, повышено число случаев депрессий у детей. Доказано, что отсутствие фермента тирозинкиназы (генетического маркера алкоголизма) отмечается у личностей подверженных заболеванию алкоголизмом. Хроническое употребление алкоголя приводит к развитию алкогольного гепатита, жировому перерождению печени, циррозу, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острого и хронического панкреатита, мегалобластической анемии, дефицита витаминов (Wernicke-Korsakoff syndrome); гипертонии, кардиомиопатии, диабета; вызывает алтерацию генов, связанных с миелином во фронтальных отделах коры головного мозга [цит. по Daugherty, 2002]. Многие из этих патологий могут быть следствием нарушения регуляторных функций генетического аппарата

Алкоголь приводит к проявлению мутагенного эффекта. Хромосомные aberrации были обнаружены в лимфоцитах периферической крови алкоголиков [Obe, Gobel Engeln et al., 1980]. Наряду с показанной общей токсичностью, при которой наблюдаются также и прямые генетические эффекты, воздействие алкоголя может иметь генотоксические эффекты даже в тех дозах которые не демонстрируют общетоксическое действие алкоголь содержащих напитков.

1.4. Генотоксиканты агропромышленного комплекса

Одной из важнейших групп генотоксикантов среды являются генотоксиканты агропромышленного комплекса. Интенсивная химизация сельского хозяйства приводит к накоплению и циркуляции в биосфере ксенобиотиков. Многие пестициды (особенно стойкие и кумулирующие) встречаются повсеместно в различных объектах внешней среды, в том числе и пищевых продуктах, тканях и органах растений, животных и растений [Мельников и др., 1977]. Происходит медленное, но неуклонное изменение экологической среды обитания и как результат – постоянства химического состава среды, одного из наи-

более важных для жизни факторов [Куринный, Пилинская, 1976]. Многочисленные данные экспериментальных исследований общей токсичности, мутагенности, тератогенности и канцерогенности пестицидов свидетельствуют об их потенциальной генетической опасности. В частности, в результате антропогенных воздействий происходит нарушение воспроизводительной способности у рыб. Примером этих воздействий являются водоёмы охладители энергетических объектов [Лапина, 1988, Лукшене, 1983], водоёмы, тяжело токсичированные пестицидами, гербицидами, тяжёлыми металлами, нефтепродуктами, фенолами, альдегидами и другими токсикантами [Статова, 1971; Рубан, Акимова, 1991; Сальникова, Павловская, 1987], озёра, водохранилища, низовья рек, подвергнутые изменениям гидрологического и гидрохимического режима, в том числе находящиеся под прессом постоянно растущих химических загрязнений [Кизина, 1989; Кошелев, 1984]. Рост врождённых аномалий у человека также связывают с широким распространением в среде обитания пестицидов, тот же фактор влияет на сохранение биоразнообразия. Принимая во внимание то, что в настоящее время накоплена обширная информация о реальности этой опасности при накоплении пестицидов в почве, воде и атмосферном воздухе, а также звеньях трофических цепей, ниже приводится краткая информация о пестицидах и их генотоксичности.

1.4.1. Инсектициды

В эту категорию входит большая группа химических веществ, среди которых преобладают ксенобиотики.

Фосфорорганические инсектициды. К представителям этой категории относят паратион, дихлофос, а также в эту группу пестицидов входят паратион-метил, азинофос-метил, хлорфенвинпос диазинон, диметоат, дисульфотон (Did Syston), малатион, левинпос, трихлорфон (Dipterex) и другие [Wills, 1972]. Фосфорорганические (ФОС) пестициды и карбаматы обладают токсикологическими свойствами, проявляют канцерогенность [International Agency for Research on Cancer, 1983]. Показаны мутагенные эффекты фосфорорганических пестицидов - антио, карбофоса, метафоса, хлорофоса, и их производственных комбинаций с активацией ферментными системами ячменя и установлено модифицирующее влияние преинкубации и фенобарбитала на мутагенные эффекты фосфорорганических препаратов в

тесте *Salmonella*/гомогенат проростков [Камешева, 1989]. Мутагенные эффекты показаны в клетках периферической крови больных с острым отравлением фосфорорганическими соединениями [Алекперов R., 1994; Alekperov R. et al., 1992]. Механизм действия фосфорорганических пестицидов, их активация и детоксикация изучены в клетках печени человека [Mutch, Peter, and Williams, 1998].

Карбаматы. К ним относят: N-метилкарбоматовые кислоты. В этот класс инсектицидов входят карборил (Sevin), альдикарб (Temik), карбофуран, метомил и пропоксир (Baugon) и многие другие. В зависимости от дозы этих веществ может проявляться эффект малой слабой токсичности и летальный эффект при воздействии высоких доз. Большую опасность представляют экотоксиканты среды, обладающие стерилизующим и длительным остаточным действием, разрушающим нормальный процесс репродукции на самых различных стадиях. Известно, что наиболее длительное и необратимое снижение численности видов-вредителей можно получить только путём разрушения их генеративных функций [Maarsh, 1988]. На протяжении многих лет для уничтожения вредных насекомых и клещей и уничтожения блох - переносчиков возбудителя чумы в США, Европе и СССР использовался хемостимулянт инсектицид карборил (севин). Эффект воздействия карборила на популяции оказался необратимым и проявился в отдалённые сроки (Крылова, 1975; Щипанов, 2001). В настоящее время применение карборила в природе запрещено в связи с необратимым разрушением естественных экосистем [Щипанов, 2001].

Хлорорганические инсектициды. В эту группу входят производные хлорэтанов, циклодиены, гексахлороциклогексаны. Наиболее известным представителем является DDT, внедрённый в 1940 г и исключённый в виду токсичности и кумулятивности из сельскохозяйственного производства в 1967 году. Для DDT, в многочисленных исследованиях на различных тест-системах, показана мутагенная и канцерогенная активность. К экстремально токсичным циклодиеновым инсектицидам относятся эндрин, альдрин и дильдрин, также хлордан и др. Линдан изомер гексахлорциклогексана, обладает высокой токсичностью и кумулятивностью [Frank Lu, 1996]. Хлорорганические инсектициды подобные DDT, хлордекону, мирексу обладают гепатотоксичностью, индуцируют развитие в печени центрального некроза. Фосфорорганические, карбаматы, хлорорганические

ские инсектициды, также фунгициды дитиокарбаматы и гербициды приводят к нарушению нормального функционирования иммунной системы. В их числе малатион, метилпаратион, карборил, ДДТ, паракваты и дикваты приводят к прямому подавлению и ослаблению фагоцитоза, формированию зародышевых центров в селезёнке, вилочковой железе и лимфоузлов [Koller, 1979].

Растительные и другие инсектициды. К этой группе относятся инсектициды, полученные из растений – никотин, выделенный из табака, чрезвычайно токсичен и имеет острое влияние на нервную систему; пиретрум, полученный из цветков *Chrysanthemum cinerariaefolium*, который мало токсичен для млекопитающих, но является аллергеном для чувствительных к нему людей. Контакт с этим препаратом вызывает дерматиты, также пиретрум является нейротоксином. Пиперинол бутоксид как фермент ингибитор часто используют в комбинации с инсектицидами как синергист с пиретрумом. Цитотоксические свойства экстрактов из некоторых растений [Komatsu Navata, Kimino, 1975] обусловлены присутствием в них известного растительного инсектицида ротенона. Ротенон, который экстрагируют из корней растения *Derris elliptica*, мало токсичен для млекопитающих, но более токсичен для насекомых и рыб [Frank Lu, 1996]. Цитотоксическое действие ротенона объясняется повреждением клеточных энергетических процессов [Стеллекция, Сирота, Панченко и др., 1973; Ягужинский, Колесова, 1975]. Патогенность инсектицидов полученных из растений показана на многих микроорганизмах [Frank Lu, 1996].

1.4.2. Гербициды

В группу дикарбоксимидов входят диметилтиокарбаматы (фербам, тирам, и цирам) и этиленебис дитиокарбаматы (манеб, набам и цинеб), которые демонстрировали относительно низкую острую общую токсичность и потенциал для широкого и использования в сельском хозяйстве. Однако, уже в ранних исследованиях этой группы гербицидов была высказана обеспокоенность по поводу их потенциальной канцерогенности [Чепинога, 1970; Чернов, Хиценко, 1969]. В тоже время цирам, цинеб и тетраметилтиурамдисульфид достоверно повышали частоту клеток с абберациями хромосом рабочих, занятых производством или их применением [Пилинская, 1974; 1982]. При обнаружении мутагенной активности пропилен-бис-дитиокарбамата

басфунгина была указана необходимость проведения профилактических мер при контакте с дитиокарбамитными пестицидами в связи с потенциалом для проявления относительно отдалённых эффектов, в частности – генетического риска [Вачкова-Петрова, 1978]. Согласно имеющимся данным ряд хлорпроизводных феноксикислот оказывают отдалённое негативное влияние на организм человека, проявляя канцерогенное, тератогенное, мутагенное действие, в связи с чем они были отнесены к потенциально опасным в генетическом отношении. В том числе и гербицид 2,4,-Д [International Agency for Research on Cancer, 1976; 1977, 1980]. К другим гербицидам относятся динитро-о-крезол (DNOC) амитрол, пропам карбамат и хлоропропам и многие другие химикаты.

1.4.3. Фунгициды

В эту группу входят препараты используемые против грибковых болезней растений. Фунгицидные свойства обнаружены у ряда дитиокарбаматов, из них ТМТД (тетраметилтиурамдисульфид), цирам, цинеб, манеб относят к потенциальным канцерогенам [Чепинога, 1970; Чернов, Хиценко, 1969; Frank Lu, 1996].

Известно, что некоторые фунгициды оказываются мутагенами [Bridgess, 1975; Агабейли, 1989]. В 70-ые годы XX-го столетия был опубликован обзор о мутагенной активности каптана и сходных фунгицидов [Bridgess, 1975], в котором дана оценка возможности мутагенной и тератогенной опасности этих веществ для человека. Изучение мутагенных эффектов фунгицидов является чрезвычайно важным не только в связи с их опасностью для человека, так как в окружающую среду они поступают в больших количествах, но и сохранения всего генетического разнообразия. Чрезвычайно важным является то, что для предотвращения увеличения частоты мутаций у вредных грибов используются фунгициды, что в свою очередь является основным источником появления новых агрессивных рас, в связи с появлением новых мутаций у фитопатогенных грибов, которые вызывают поражения у прежде устойчивых сортов культурных растений [Захаров, 1975] .

Показана тератогенность и репродуктивный эффекты карбарила на репродуктивную функцию [Weil et al., 1972]. Тератогенные эффекты установлены для целого ряда фунгицидов – абамектина, динокарба, глифозита, процимидона [Lu, 1995].

1.4.4. Родентициды

Это химические средства борьбы с грызунами. Примером родентицида является также растительный продукт алкалоид стрихнин, потенциальный стимулятор центральной нервной системы, гликозид сцилларен-А и -В и многие другие, проявляющие генотоксичность [Frank Lu, 1996].

1.4.5. Фумиганты

К этой группе относятся средства для окуливания, ядохимикаты, применяемые в паро- или газообразном состоянии для уничтожения вредителей и возбудителей болезней растений. В газообразном состоянии они предохраняют складские помещения и почву, контролируют численность насекомых, грызунов и почвенных нематод. Многие фумиганты, такие как акрилонитрил, хлоротекрин и этилендибромид являются реактивными веществами и широко применяются также в химической промышленности. Эти средства проявляют высокую токсичность, мутагенный, тератогенный и канцерогенные эффекты [Frank Lu, 1996]. Как отмечалось выше, мутагенное действие и опасность акрилонитрила в газообразном состоянии для человека была показана ранее [Poncelet, de Meester, Duverger- van Bogaert et al., 1989].

1.4.6. Эпидемиологические наблюдения

Наряду с экспериментальными данными, имеется значительное число наблюдений, показывающих реальность генотоксического действия пестицидов. Это характерно как для людей проживающих в районах с различным уровнем использования пестицидов [Пилинская, Журков, 1977] и рабочих, производящих пестициды [Pilinskaya, 1982], так и занятых их использованием [Пилинская, 1985; Kiraly, 1980; Rupa, Reddi, Reddi, 1989]. При этом, применение пестицидов в условиях закрытого грунта являются фактором, значительно влияющим на проявление генотоксичности пестицидов [Пилинская, 1985].

Таким образом, экспериментальные исследования и наблюдения продемонстрировали генотоксический потенциал химических веществ, применяемых в агропромышленном комплексе. Однако, мутагенные и канцерогенные свойства пестицидов проявляются не

только в условиях их регулярного применения. В частности, после катастрофы на химическом предприятии в Севезо (Италия) было проведено цитогенетическое исследование прерванной беременности у женщин, подвергнувшихся воздействию диоксина. Результаты исследования показали высоко значимое увеличение частоты аберрантных клеток [Tenchini, Crimaudo, Pacchetti et al., 1983]. Известно, также, что в военных целях использовался пестицид, содержащий феноксигербицид и диоксин. Было установлено увеличение числа аббераций хромосом у мужчин, поражённых пестицидом за 10-16 лет до обследования. Анализ их потомства, также, показал наличие врождённых пороков развития, не известных ранее [Kaye, Rao, Simpson et al., 1985]. В том числе было установлено, что 2,3,7,8 – тетра-хлордибензо – р - диоксин индуцирует канцерогенез у человека и потенциальный канцерогенез у крыс [Zack and Suskind, 1980; World Healt Organization, 1989]. Курение, а также другие воздействия могут синергировать с действием пестицидов. Так, частота хромосомных аббераций в лимфоцитах курящих, подвергавшихся длительному воздействию пестицидов на плантации хлопка была в 2-3 раза выше, чем у контрольных лиц [Rupa, Reddi, Reddi, 1989], отмечают, что ФОС более токсичны для лимфоцитов человека, чем другие пестициды [Rupa, Reddi, Reddi, 1989].

Исследование мутагенности фосфорорганических инсектицидов в крови людей, перенесших острую интоксикацию (малатион, метилпаратион, трихлорфон и др.), через несколько дней, 1 и 6 месяцев после лечения, выявило достоверное повышение частоты хромосомных аббераций [Wild, 1976]. Изучение уровня хромосомной нестабильности в лимфоцитах периферической крови больных трёх групп на 1-ый и 6-ой день их нахождения в стационаре выявило, что на фоне нормализации в результате лечения клинических проявлений острого отравления фосфорорганическими веществами, уровень повреждений генетического аппарата у этих больных не соответствует норме и превышает контрольный уровень (молодые, некурящие 10 человек) в 2,5-3,5 раза. Степень повреждения генетического аппарата в незначительной степени зависит от тяжести отравления (лёгкое и тяжёлые формы отравления), число клеток с повреждениями хромосом даже в случаях лёгких отравлений статистически не отличается от результатов в случае с больными с тяжёлыми формами отравления [Алекперов Р., 1994].

В целом следует отметить, что химизация сельского хозяйства является одним из факторов, увеличивающих уровень аберраций хромосом у новорождённых. Об этом свидетельствует тот факт, что этот показатель существенно выше в сельско - хозяйственных районах, чем в городских районах, свободных от промышленных объектов и не загруженных автомобильным транспортом [Kucerova, Policova, Gregor, 1985].

Объёмы и масштабы применения химических средств защиты растений (пестицидов) от вредителей, болезней и сорняков, а также применения пестицидов в животноводстве и других хозяйствах возрастают с каждым годом. Согласно общим оценкам используемые в 80-ые годы пестициды составляли менее 3% от числа химических веществ, используемых человечеством в промышленности, сельском хозяйстве, в быту, а также и других областях. Однако по своему влиянию на природную среду - животных, птиц, гидробионтов и человека их можно поставить на одно из первых мест по загрязнению окружающей среды из-за высокой токсичности, кумулятивности и непосредственного (преднамеренного) внесения в среду обитания человека [Гидрометеорология, 1989; Frank Lu, 1996].

1.5. Медицинские процедуры и лекарственные препараты

В числе средовых мутагенов, вызывающих генетическую патологию у человека, значительное место занимают некоторые лекарственные средства, диагностические и терапевтические процедуры. Среди большого количества публикаций в этой области есть много работ, демонстрирующих мутагенность лекарств и процедур не только на основе теоретической экстраполяции на человека данных, полученных в экспериментальных условиях, но и непосредственного наблюдения за лицами, производящими и манипулирующими с лекарствами, а также пациентами. Следует отметить, что оценка генетического риска является обязательным условием при прогнозе возможных последствий применения нового препарата и и допуска его к практическому использованию. Однако, эта практика введена относительно недавно и ряд препаратов введённых в практику ранее, демонстрируют, в некоторых условиях их применения, генотоксичность.

1.5.1. Диагностические и терапевтические процедуры

Как отмечалось выше, ионизирующие излучения были одними из первых выявленных мутагенов. Это предопределило проведение значительного количества исследований, направленных на оценку генетического риска для медперсонала и пациентов диагностического и терапевтического применения рентген и гамма-лучей. Результаты исследований показали, что хотя незначительный генетический риск рентгенодиагностических обследований может иметь место для всех пациентов, тем не менее этот риск может быть более значительным для лиц пожилого возраста [Кузнецов, Кудрицкий, 1988]. При этом риск воздействия ионизирующих излучений может быть вызван введением рентгеноконтрастных веществ [Kubelka, Horvat, Novakovic et al., 1984] и лечением радиоиммуноглобулинами [Xiao, Jakobson, Piantadosi et al., 1989].

Ионизирующие излучения являются более значительным фактором генетического риска для лиц, подвергающихся профессиональному облучению при проведении рентгенодиагностических исследований. Число аберраций хромосом у ряда рентгенологов, имеющих значительный стаж работы, в 3,5 раза превышает фоновые значения [Цонева, Иванов, Георгиева и др., 1989]. Продолжительность воздействия и накопленная доза являются значительным фактором риска и при стаже работы от 45 до 30 лет, в 3-5 раз возрастает не только уровень аберраций хромосом, но и анеуплоидия [Блох, 1989]. Анализ технического персонала радиологического отделения показал значительное превышение частоты разрывов хромосом в опытной группе по отношению к контролю [Alicata, Biondi, Cantarella et al., 1981]. Необходимо отметить, что указанные закономерности характерны, также, для персонала занятого промышленной радиационной диагностикой [Horvat, Bauman, Rasic, 1980] и лиц случайно облучённых из переносного источника радиографии [Markovic, Panov, Jeremic, 1984]. Терапевтическое применение ионизирующей радиации вызывает более значительные и долгосрочные генетические нарушения. По имеющимся данным сразу после лучевой терапии 20% клеток имеют аберрации хромосом. Хотя в последующем происходит значительная элиминация, тем не менее, даже через 9 лет после терапии уровень мутаций превышает контрольный фон в 5-6 раз [Рябуха, Кривошеева, 1983]. Генотоксичность радиотерапии отмечена не только в онкологии [Leonard, Decat, Leonard et al., 1987], но и при

лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний костей, суставов и мягких тканей [Kirsch, Keinert, Schuman, 1983]. При этом чувствительность различных хромосом не одинакова [Barrios, Miro, Caballin et al., 1989].

Цитогенетическое обследование пациентов подвергнутых хроническому облучению двуокисью тория (рентгеноконтрастного препарата), показало, что этот фактор индуцирует хромосомные aberrации у индивидов при внутриартериальном и местном применении [Teixeira- Pinto, Azevedo, Silva, 1979].

Гипербарическая оксигенация, используемая для лечения целого ряда патологий, увеличивает уровень aberrаций хромосом у пациентов более чем в 5-10 раз [Гуськов, Шкурат, 1985а,б]. Особо отмечается, что чувствительность генетического аппарата к медицинским генотоксикантам может зависеть от физиологического состояния организма и уязвимость его повышается в период беременности [Huong, Szentesi, Czeizel, 1988].

В обзоре, посвящённом радиоактивному загрязнению и связанной с ним патологии человека, рассмотрены последствия, обусловленные воздействием антропогенных источников облучения в Италии: медицинское, профессиональное и общее облучение [Martinenghi, 1981]. Согласно представленным в обзоре данным, суммарная доза за счёт антропогенных источников составляет 50-60 мбэр/год, естественный фон – 120 мбэр/год. Рассматриваются индуцированные радиацией эффекты, которые могут быть двух видов – градуированные (нестохастические), тяжесть которых пропорциональна дозе, и неградуированные (стохастические), связанные с воздействием радиацией «да-нет». Первая группа эффектов, например нарушение кровотворной функции костного мозга, стерилизация, помутнение хрусталика глаза и др., обладает пороговыми дозами, различными для разных эффектов, - от нескольких бэр до сотен бэр. Особо отмечается опасность облучения беременных женщин, в результате которого могут произойти как гибель эмбриона, так и различные аномалии и нарушения в развитии плода, часто не совместимые с жизнью. Ко второй группе эффектов (стохастической) относят: генетические нарушения, злокачественные новообразования. В Италии, в те годы 50 и 43 мбэр/год обуславливало ежегодно 150 случаев смерти от рака и 50 случаев врождённых уродств.

Исследования механизма действия широко используемого в диагностических и терапевтических целях ультразвука на организм при анализе перекисного окисления липидов в условиях его однократного и длительного применения, выявили возможность потенциального риска при использовании увеличения режима применения терапевтического и диагностического ультразвука с 0,2 Вт/см² и 0,3 Вт/см² до 0,5 Вт/см² [Нурищенко и др., 2003].

1.5.2. Риск, связанный с производством и манипуляциями с лекарственными препаратами

Токсическому действию лекарственных препаратов - цитостатиков подвергаются не только пациенты, но и лица, занятые производством препаратов и манипулирующих с ними в клинических условиях. Установлено, что определённый риск имеется, но он в большей степени связан с недостаточным соблюдением мер предосторожности, как это было установлено для фасовщиков при производстве препаратов [Hedman, Hartvig, Sorsa et al., 1983]. В процессах производства цитостатиков несоблюдение правил герметизации и процедур безопасности может приводить к накоплению мутагенов в организме [Nguen, Theiss, Matney, 1982]. Значительное увеличение генотоксичности может быть результатом аварий, как это было выявлено при обследовании сотрудников, оказавшихся в аварийной зоне [Zapata, Zapata, Gonsales, 1982]. Что касается медицинского персонала, манипулирующего с цитостатиками в клинических условиях, то в этом случае количество абсорбированных препаратов чрезвычайно мало, что отражает относительно невысокий риск для здоровья медсестёр, занятых в приготовлении лекарств [Chrysostomou, Morley, Seshadri, 1984; Lovejoy, Powers, Flessel et al., 1985]. Это касается и паталогоанатомов контактирующих с формальдегидом [Ward, Hokanson, Smith et al., 1984].

Одним из повреждающих факторов и источником побочных эффектов для медперсонала в хирургической практике является проведение анестезии операционных больных. Показано, что у них чаще возникают заболевания печени, почек и непроизвольные аборт. Кроме того, у них чаще рождаются дети с теми или иными пороками развития. При исследовании влияния ингаляционных анестетиков - фторотана, метоксифлурана на персонал операционных было выявлено, что одним из повреждающих факторов хронического воздейст-

вия последних является цитогенетический эффект [Karellova et al., 1992; Трекова, 1986], при этом частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови анестезиологов в 1,7 раза выше уровня спонтанных мутаций и в 2,6 раза превышает частоту хромосомных aberrаций у терапевтов не контактирующих с анестетиками.

1.5.3. Лекарственные препараты

Исследования по оценке генетической активности широко применяемых в практике лекарственных препаратов были начаты Ш. Ауэрбах [Auerbach, 1946; 1949; Ауэрбах, 1978] и И.А. Рапопортом [Рапопорт, 1947; Рапопорт, Филиппова, 1978; Рапопорт и др., 1989]. Из химических препаратов, применяемых в медицине, мутагенный эффект выявлен для цитостатиков и антиметаболитов, используемых для лечения онкологических заболеваний и как иммунодепрессанты, в том числе препаратов акилирующего типа действия - тиофосфамид, циклофосфан, тренимон, милерон, сарколизин, дипин и многие другие. Эти препараты индуцируют мутации в различных тест-системах, в том числе в клетках человека *in vitro* и *in vivo*. Винкристин, 5-фторурацил после первого курса увеличивают уровень aberrаций хромосом в 10 раз, а после пятого курса - до 30 раз [Gebhart, Losing, Mueller et al., 1983].

Определённый риск имеется и для потомства от лиц прошедших курс химиотерапии [Senturia, Peckman, Peckman, 1985]. Мутагенный эффект выявлен для ряда противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и блеомицинов - дауномицина, адриамицина и менагарола [Umezawa, Haresaky, Muromatsu et al, 1987; Bhuyan, Zimmer, Mazurek et al., 1983; Ejchart, 2000] и других. У онкологических больных, леченных цитостатиками, обнаружена повышенная частота сестринских хроматидных обменов (СХО) в лимфоцитах [Sorsa, Falk, Norppa et al, 1981]. При проведении сравнительной оценки генотоксичности двух противоопухолевых препаратов адриамицина и менагарола, которые прочно связываются с ДНК, а также в больших дозах (токсических и летальных) ингибируют синтез ДНК и РНК, была установлена способность обоих препаратов индуцировать мутагенность в бактериальной тест-системе, сестринские хроматидные обмены, хромосомные повреждения на культуре клеток млекопитающих (китайских хомячков, V79), повышая мутации от 3 до 6 раз, микроядра в полихроматоцитах крыс, вызывая 10-15 кратное повы-

шение уровня микроядер в нетоксичных дозах [Bhuyan, Zimmer Mazurek et al., 1983].

Исследование механизма противоопухолевого действия адриамицина в клетках человека и животных показало, что адриамицин индуцирует повреждения и репарацию в клетках ДНК человека и животных. При этом, эффективность и безопасность терапии зависит не только от биологической активности лекарства, но и от чувствительности клеток к его действию [Chlopkiiewicz, 2000]. Одно из основных свойств клеток, которое влияет на эффективность терапии, это способность восстановления повреждений ДНК индуцированных лекарством. В указанной работе исследовали различия в повреждениях ДНК, индуцированных адриамицином и их восстановление. Эксперименты на 4-х человеческих пробах (CRL 2088, ME18, Lu106, WISH) и 5-ти линиях животных клеток выявили концентрационно-зависимое повреждение ДНК адриамицином в клеточных линиях. Одновременно, наблюдалось значительное различие в чувствительности клеток к повреждающему действию адриамицина. Наиболее чувствительными оказались две линии клеток человека, полученные из эпителиальных тканей - Lu106 и WISH, в которых разрывы индуцированные адриамицином не восстанавливались в течении 6-ти постинкубационных часов. Среди линий животных клеток только L929 была чувствительна к действию адриамицина, но большинство повреждений восстанавливались в течении 6-ти часов после инкубации. Остальные линии животных и человеческих клеток менее чувствительны к адриамицину и все за исключением линии 3T3 мышинных клеток, полностью восстанавливают разрывы в течении 6-ти часов после инкубации.

Особое значение для токсического действия цитостатиков имеет исследование механизмов повреждающего действия этих препаратов на генетические структуры гемопоэтических клеток нормального (не поражённого опухолью) костного мозга. Известно, что большинство используемых в клинике цитостатических лекарств обладают выраженным цитогенетическим эффектом, который во многом и определяет токсическое действие этих препаратов на нормальные органы и ткани организма [Vig, 1970; Huang et al., 1983].

Накоплена значительная информация о генетическом эффекте антибиотиков [Зацепилова, Пашин, 1980; Золотарева, 1983; Barthelmes,

1980; Grobe et al., 1972; Журков, 1975; Frank Lu, 1996]. В частности, мутагенная активность в экспериментальных исследованиях была выявлена для ряда препаратов, относящихся к этой группе – пенициллина, стрептомицина, тетрациклина, гентамицина, фосфономицина, нистатина, микогептина, амфотерицина В и его новых производных, леворина и ряда других [Srivastava, Sarma, 1980; Mitchel, Dixon, et al., 1980; Семёнов, 1979; Агабейли и др., 1984; Агабейли, 1989; 2002]. Известно, также, противоопухолевое действие полиеновых макроциклических антибиотиков, представителем которых является амфотерицин В. По имеющимся данным, амфотерицин В и его метиловый эфир проявляют *in vitro* и *in vivo* селективную токсичность к неопластическим клеткам [Fisher, Goldstein, Bonner, et al., 1975]. Амфотерицин В повреждает клеточные мембраны, в том числе ядерную [Асиновская, Оксман и др., 1976], вызывая деградацию мембранных протеинов. Кроме того, под действием антибиотика в клетках ингибируется биосинтез белка и РНК при неизменном уровне репликации [Paermentier, Bassleer, Lepoint et al., 1975]. Однако, эти эффекты одинаковы как для злокачественных так и для нормальных клеток [Семёнов, 1979].

Из обширной информации о генотоксичности лекарственных препаратов из различных групп особый интерес, в связи их широким применением, представляют лекарства, действующие на центральную нервную систему – гипотензивные и антибактериальные препараты. Среди препаратов действующих на центральную нервную систему, мутагенное действие обнаружено у пациентов находящихся на длительном лечении аминазином [Jenkins, 1970]. Мутагенное действие было выявлено, также, для тиопроперазина, мажептила [Журков, 1971; Cohen et al., 1972] и др.

Также обнаружено, что основные гормоны щитовидной и половой желёз – тироксин и тестостерон – обладают цитогенетическим действием при их применении достаточно длительное время в повышенных дозах, близких к физиологическим. Применение эстрадиола в аналогичных условиях эксперимента не влияло на целостность хромосом. Установлены пределы модификации целостности хромосом под влиянием тироксина и тестостерона. Имеются данные о повышенном количестве лимфоцитов с абберациями хромосом у людей с дисфункцией щитовидной железы [Тимченко, 1990].

Информация об особенностях изменений в генетических структурах возникающих в результате проведения анестезии ограничена. Вместе с тем, о вероятности подобных изменений свидетельствуют экспериментальные данные демонстрирующие генотоксичность отдельных препаратов [Мамедова, 2001; Mamedova, 1998], равно, как и факт взаимосвязи процесса перекисного окисления липидов на мембранах клеток, с поддержанием структурно-функциональной целостности её генетического аппарата [Авдей и др., 1975; Дурнев, 1991; Евтюхин и др., 1981; Трекова, 1986; Мамедова, 2001; Tsuda, 1981; Akasaka et al., 1994; Mamedova, 1998]. При этом необходимо учитывать, что в клинической практике данные препараты применяются в комбинациях и являясь химическими веществами, способны взаимодействовать и вызывать эффекты, в том числе генотоксические, за счёт вероятности прямого воздействия, синергизма и метаболической активации. Подобные эффекты могут быть обнаружены методами анализа хромосомных перестроек в клетках крови больных или костного мозга лабораторных животных [Тарасов, 1994]. В то же время, чрезвычайно важным является то, что данные изменения уже повсеместно признаны факторами высокого риска в развитии онкологических, наследственных, иммунных и обменных заболеваний [Ramel et al., 1986; Bronder et al, 1999; Alekperov, 2002; Weisburger, 2002].

Комбинация препаратов, входящих в стандартную программу тотальной внутривенной анестезии – атропин, димедрол, диазепам, кетамин, фентанил, а также комбинация этих же препаратов с сомбревином, обладают способностью существенно повреждать целостность генетических структур. Это выражается в многократном повышении числа aberrаций хромосом (в среднем в 2 - 4,5 раза). Механизм реализации генотоксических эффектов данной комбинации препаратов определяется их способностью индуцировать свободно-радикальные процессы [Мамедова, 2001; Мамедова, Костюченко, 2001]. Одновременно было выявлено, что тотальная внутривенная анестезия, применяемая при операции кесарево сечение, характеризуется значительной активацией процессов перекисного окисления липидов и истощением содержания эндогенного α -токоферола, как основного компонента антиоксидантной защиты.

Генотоксические эффекты характерны и для неингаляционных анальгетиков, при проведении общей комбинированной анестезии –

гексенала, тиопентала, оксибурата натрия, седуксена, фентанила на лейкоцитах периферической крови человека *in vivo* [Климова и др., 1982].

Исследование генетической активности в клетках млекопитающих лекарственных средств из таких фармакологических групп, как гипотензивные, противосудорожные и антибактериальные выявило их мутагенную активность. Это характерно для резерпина, рауседила, раунатина, карбамазепина, диоксидина [Золотарёва, Лаврецкая, Облапенко, и др., 1976]. Показана мутагенная активность антиаллергических средств - фенобарбитала [Филлипова, Рапоппорт и др., 1975], психотропных препаратов [Matsuyama, Gazvik, 1975], анальгетиков - фенацетина, феназепама и кофеина [Stenchever, Frank Luel, 1969; Gran Berg – Ohman, Johansson, Hjerpe, 1980; Bronder, Klimpel, Helmert et al., 1999]. Мутагенность и кластогенность характерна для тенипозиды [De Marini, Brock, Doer et al., 1987], транквилизаторов - дифенизида, эунатина и радедорма, антидепрессантов – сафразина и саратена; наркотических анальгетиков - морфина, сульфата морфина, кодеина, героина, этилморфина гидрохлорида, трамадола холинolitика - скополамина, [Wu-Nan Wu et al., 1997]. Эти же свойства показаны для снотворных тетраидина (нолудар) и доридила (ноксирон) на культуре лимфоцитов периферической крови человека, фенобарбитала в экспериментах *in vivo* на лейкоцитах крови человека и в клетках костного мозга мышей [Филиппова и др., 1975; Faerst, 1972]. При исследовании мутагенной активности анальгетика фенацетина и трёх его метаболитов - N-гидроксифенацетина, N-ацетилбензохинонилина и N-ацетоксифенацетина в тесте Эймса сальмонелла/микросомы (индикаторные штаммы TA98 и TA100+S-9Mix) было установлено, что фенацетин проявлял мутагенную активность только при метаболической активации. В связи с этим, было высказано предположение, что обнаруженный рядом исследователей канцерогенный эффект фенацетина на экспериментальных животных возникает за счёт его активных метаболитов [Shido Koichi, Ohta Toshiharu, OriharaYutaka et al., 1978].

Многие токсические химические вещества и химические канцерогены при окислении метаболизируют до реактивных продуктов и проксимальных канцерогенов. Окислительный метаболизм ксенобиотиков в первую очередь связан с системой цитохрома P450. Цитохром C 450 является важнейшим ферментом для окислительного метаболиз-

ма лекарств и других ксенобиотиков. Среди 345-ти форм, пять форм – CYP1A2; CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP3A4 – наиболее ответственные за метаболизм лекарств. Определённые лекарственные препараты ингибируют определённые формы CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4 гуанидин, сульфафеназол, фурафиллин и кетоконазол [Crespi, Miller and Penman, 1997]. Показано ингибирование CYP2C9 отдельными лекарственными препаратами, в том числе противогрибковыми лекарственными препаратами в печени человека – имидазолами (бифиназол, клотримазол, эконазол, миконазол), трициклическим аминокислотным ингибитором, фенотиазаном и двух бензодиазопинов (флуразепама и медазепама), диклофенаком и флуфенаминовой кислоты [Wongwiwat Tassaneeyakil, Birkett and Miners, 1998].

Показана токсичность трициклических антидепрессантов – имипрамина, хломипрамина и киталограма в лимфоцитах периферической крови человека, индуцирующих апоптоз [Журков, 1971; Раппопорт, 1978; Cohen et al., 1967; Xia et al., 1997]. Трициклические антидепрессанты (ТКА) – имипрамин, хломипрамин и киталограм индуцируют апоптоз в лимфоцитах периферической крови человека [Xia et al., 1996; Xia et al., 1996]. Авторы вышеуказанной работы установили, что в регуляции апоптоза участвуют индуцированные трициклическими антидепрессантами Fas антиген, bcl-2, с-мус белки. Среди популяций изученных лимфоцитов – в CD⁸⁺ лимфоцитах (цитотоксические лимфоциты, отвечающие за клеточный иммунитет), Fas антиген выражен в большей степени, с-мус протеин также выражен в 2,7 раза выше, чем в популяции CD⁴⁺ лимфоцитах (T helper CD⁴⁺ лимфоциты), что и объясняет, почему CD⁸⁺ лимфоциты подвержены гибели в большей степени, чем другие популяции лимфоцитов при воздействии трициклических антидепрессантов [Xia, De Pierre, Nassberger, 1997].

По имеющимся данным [Toshiro Yamaguchi et al., 2000], министерство здравоохранения Японии запретило совместное использование лекарственных препаратов – таких карбопенемов как панипенем, меропенем, в том числе и с вальпроиновой кислотой, так как клинические исследования показали, что совместное введение этих препаратов приводит к припадкам у пациентов с эпилепсией по причине пониженного содержания в плазме уровня вальпроиновой кислоты. Исследование механизма лекарственного взаимодействия между кар-

бапенемами и вальпроиновой кислотой выявило механизм лекарственного взаимодействия с использованием панипенемом и меропенемом и недавно синтезированного S-4661. Эксперименты *in vitro* с использованием печени обезьян позволили предположить, что уровень синтетического глюкоронида вальпроиновой кислоты повышается в присутствии карбопенемов, однако подобное увеличение не было отмечено в экспериментах с использованием микросом в печени обезьяны. Несмотря на то, что не было отмечено повышение UDPGA в срезах печени обезьяны в присутствии карбопенемов, потенциальная ингибиторная активность карбопенемов в гидролизе глюкоронида вальпроиновой кислоты отмечена в гомогенатах печени обезьян и крыс. Совместное применение глюкоронида вальпроиновой кислоты и карбопенемов *in vivo* у крыс вызывало снижение уровня вальпроиновой кислоты в плазме. Эти данные показывают, что в результате лекарственного взаимодействия карбопенемы могли ингибировать гидролитический фермент, участвующий в гидролизе глюкоронида вальпроиновой кислоты в вальпроиновую кислоту, что приводит к уменьшению в плазме концентрации вальпроиновой кислоты.

Мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами обладают и многие антишистомальные препараты, в том числе - гикантон, пиридазол, метранидазол, 4-изотиоциано - 4'-нитродифениламин и др., [Report of the Subcommittee on Chemotherapy of Human Schistosomiasis, 1975; Bueding, Batzinger, ChaYoung-Nam et al., 1978].

Исследования лекарственно-индуцированного апоптоза и его клинического значения, показали [Munir, 2003], что возникновение апоптоза, или его недостаточность, может быть как физиологическим, так и патологическим процессом. Многие процессы приводят к апоптозу в клетках человека, обычно без проявления очевидного клинического значения. Однако, теперь очевидно, что, лекарственно-индуцированный апоптоз может быть важен в патогенезе некоторых неблагоприятных реакций лекарств. Апоптоз может являться следствием воздействия известных фармакологических препаратов и вести к снижению дозовой зависимости (тип А) неблагоприятных реакций лекарств. Это касается и химиотерапевтических агентов, которые не только повышают апоптоз опухолевых клеток, но также и снижают пролиферацию нормальных клеток в фолликулах волос, эпителии кишечника и костном мозге, и, соответственно, могут привести к об-

лысению, воспалению слизистой оболочки и гемотоксичности. Некоторые химиотерапевтические агенты, такие как доксорубин, могут привести к апоптозу сердечного миоцита, и как следствие, к кардиомиопатии. Например, некоторые клетки костного мозга и нейтрофилы могут подвергнуться апоптозу, индуцированному лекарствами типа фелбамат, ремаксиприд и клозапин, которые, как известно, приводят к особо токсичному изменению объема гемотоксичности. Адипоциты, подвергнутые апоптозу у ВИЧ-пациентов, подвергнутых антиретровирусной терапии, вовлечены в патогенез ВИЧ-связанной липодистрофии. Индивидуальная восприимчивость к неблагоприятным реакциям лекарств, приводящая к лекарственно-индуцированному апоптозу, может быть заложена в генах, контролирующих пути апоптоза. Изучение этих путей может играть важную роль как в предотвращении, так и предупреждении этих неблагоприятных реакций лекарств.

В числе лекарственных препаратов, способных проявлять токсическое действие, широко используемый в медицинской практике нестероидный противовоспалительный препарат - диклофенак, применяемый для лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего остеоартрита и острой мышечной боли, в редких случаях вызывает острое повреждение печени. Хотя механизм такого действия недостаточно ясен, тем не менее считают, что ковалентно модифицированные белки оказывают или прямое токсическое или опосредованное действие, вследствие активации иммунного ответа. Исследования, проведенные на крысах и микросомах печени человека показали, что в биоактивации диклофенака *in vivo* значительна роль P450 3A4 фракции и снижение активности P450 2C9 фракции [Shen, Marchic, Davis et al., 1997]. Диклофенак проявляет гепатотоксичность, а также приводит к проявлению гемолитической анемии, агранулоцитозу и анафилаксии [Ware and Pohl, 1996], может вызвать редкое, но серьезное гепатотоксическое и холестатическое повреждение печени.

Имеются экспериментальные данные по генотоксичности медикаментов, используемых для лечения диабета [Kulkarni, Abhan, Brandarkar, 1985; Warnock, Hannon-Fletcher, Gillespie et al., 1998], эпилепсии [Schauman, Jonson, Wang et al., 1985], туберкулёза [Roman, Vainer, Socasan et al., 1983], цирроза [Everson, Flack, Stadler, 1983], проведения общей многокомпонентной анестезии [Мамедова, 2002].

Малярия остаётся одной из наиболее распространённых инфекций тропических и субтропических зон мира. Около 200 миллионов человек ежегодно заболевают этим недугом, из которых около 2 миллионов, как минимум, умирают. Примахин (8-аминохинолин) играет уникальную роль в лечении этого заболевания, однако достаточно часто приводит к проявлению побочных эффектов, связанных с окислительной активностью метаболитов примахина. Исследование влияния примахина на CYP1A1, фермент, играющий важную роль в активации ксенобиотиков до генотоксических соединений, и оценка взаимодействия между CYP1A1, генотоксичностью и окислительным стрессом показало, что сильное повреждение ДНК в гепатоцитах крыс и лимфоцитах человека связано с усилением окислительного стресса, образованием свободных радикалов и активацией CYP1A1, ответственного за генотоксичность примахина [Fontaine, Delescluse, Li, 1997]. Роль этих факторов в мутационном процессе общеизвестна.

Многочисленные исследования посвящены изучению токсичности широко используемых слабительных средств, к которым относятся растительные экстракты сенны, алоэ, крушины, и производные дифенилметана. Первые доказательства потенциально опасных эффектов стимулирующих слабительных препаратов появились в конце 60-х, начале 70-х годов прошлого столетия [Smith, 1968; Smith, 1972]. Исследования, проведенные в последнее время, продемонстрировали более сложную картину. Изучение очищенных и неочищенных препаратов сенны показало, что очищенные препараты практически безвредны, тогда как типичные неочищенные формы содержат более токсичные (в 3-5 раз) добавки, но обладают меньшим слабительным эффектом [Hietala, Marvola, Parvianen et al., 1987]. Мутагенность неочищенной сенны и её гликозидов исследовалась с использованием различных штаммов *Salmonella typhimurium* [Sanders, Johansen, Teien et al., 1992]. Мутагенность была показана для эмодаина - антрахинона из различных экстрактов, использующихся как слабительные средства [Bosch, Friederich, Lutz et al., 1987]. Позже была выявлена генотоксичность экстрактов коры крушины, каскары [Helmholz, Ruge, Piasecki et al., 1993]. Ретроспективный анализ 3049 пациентов и проспективное исследование 1095 пациентов, прошедших диагностическую колоноскопию, показал повышенный риск развития колоректальной карциномы у больных, использовав-

ших антрахиноновые слабительные длительное время [Sieges, Von Hertzberg-Lottin et al., 1993].

Эпидемиологические исследования обнаружили повышенный риск развития карциномы, особенно мочевого тракта у лиц, применявших антрагликозиды и производные дифенилметана [Koch, Kraus, 1991]. Производные дифенилметана фенолфталеин, бисакодил и пикосульфат натрия обладают канцерогенными и токсическими свойствами [Dunnick, Hauey, 1996; Bishop, Aidoo, Domon et al., 1998; Bronder, Klimpel, Helmert et al., 1999]. Фенолфталеин был снят с производства в США, Канаде и Италии, а в некоторых странах производители уничтожили запасы этого препарата [Anonymous, 1997; Anonymous, 1998]. В 1999 г FDA (Food and Drug Administration) официально запретило фенолфталеин в США [Anonymous, 1999].

Одним из малоизученных и важных аспектов в лекарственном мутагенезе является роль вспомогательных веществ, вводимых в лекарственную форму, к которым относятся различные растворители, наполнители, стабилизаторы, пролонгаторы, поверхностно-активные вещества и др. Обладая определёнными физико-химическими свойствами, вспомогательные вещества могут действовать на систему лекарственное вещество - микроорганизм. Также, активная субстанция при определённом композиционном составе лекарств может использоваться как вспомогательное вещество: токоферол, маннит, раствор фенола, раствор поливинилпирролидона. Считают, что конечным результатом взаимодействия в системе лекарственная субстанция – лекарственное вещество являются реакции комплексообразования и адсорбции. Результаты биофармацевтических исследований свидетельствуют, что действие лекарственных веществ может усиливаться, снижаться или даже изменять характер своего действия под влиянием вспомогательных веществ вводимых в медикамент. Результаты экспериментальных исследований по сравнительной оценке мутагенной активности противоопухолевых препаратов (фотрина, фопурина, тиофосамида и их лекарственных форм на поливинилпирролидоне) на дрожжах, млекопитающих и клетках человека с помощью различных методов показали, что как терапевтическая эффективность лекарств зависит от вида лекарственной формы, так и мутагенная активность может изменяться при введении в лекарственную форму генетически неактивного компонента [Ревазова, Брацлавский, 1993]. Указывается, что грамотно выбранное вспо-

могательное вещество может снижать нежелательную мутагенную активность фармакологически активной субстанции. Исследования показали мутагенную активность противотуберкулёзного препарата изониазида и его модифицированной лекарственной формы [Брацлавский и др., 1986].

Изониазид и метронидазол, проявляют высокую генотоксичность в бактериальной тест-системе (тест Эймса). С целью выявления механизма их действия было проведено изучение взаимодействия лекарственных препаратов, которое проводилось на мышах в следующих комбинациях: изониазид вместе с рифампицином или этанолом, и метронидазол с этанолом. Рифампицин и этанол потенциальные индукторы микросомальных ферментов печени, которые метаболизируют лекарственные препараты. Результаты исследования показали, что предварительное использование на мышях рифампицина или этанола повышало окислительный метаболизм изониазида, но не повышало генотоксический эффект изониазида. В тесте с этанолом и метронидазолом было выявлено, что предварительное применение этанола не повышало известный уровень генотоксичности метронидазола [Sterk, Rozental, 1995].

Значительна роль лекарств принятых во время беременности. В частности, по имеющимся данным, в 1962-1970 гг., в Польше среди 10263 детей, родившихся в Грубешове, аномалии развития были выявлены в 135 случаях [Slupszinski, Slupszinska, 1972]. Выявлена зависимость между приёмом лекарств во время беременности (в частности, убитой поливакцины) и уродствами новорожденных [Slone et al., 1973]. Особенно опасно применение лекарств в первом триместре беременности. Так, в 1965-1970 гг. было обнаружено, что противосудорожные, успокаивающие, антигистаминные препараты явились причиной рождения 47 детей с аномалиями развития [Mc Queen, 1972].

Представленные данные убедительно свидетельствуют о способности ряда лекарственных препаратов проявлять генотоксические свойства. Способность химических соединений повреждать процессы развития плода была известна давно (алкоголь, свинец, ртуть и многие другие соединения), однако внимание к этой проблеме усилилось, после обнаружения внедрённого в практику лекарственного препарата талидомида, вызвавшего эпидемию врождённых недораз-

витий конечностей и других патологий. С тех пор способность вызывать внутриутробную смертность или тератогенез была установлена для сотен соединений, информация о которых представлена в многочисленных обзорах литературы [Mc Queen, 1972; Динерман, 1975] и мн. др. Ниже приводятся данные о тератогенных (таблица 3) и канцерогенных (таблица 4) свойствах некоторых лекарственных препаратов.

Таблица 3

**Лекарственные препараты проявляющие
тератогенные свойства [Вагон, 2002]**

Тератогены	
Алкоголь	Умственная отсталость
Кокаин	Микроцефалия, врождённые пороки сердца
Диэтилсилбестрол	Рак шейки матки и влагалища
Фенитоин	Гиперплазия фалангов дефекты нёба и губ
Ретиноиновая кислота	Дефекты нервной и сердечно-сосудистой и системы
Талидомид	Дефекты конечностей и отсутствие конечностей
Табак	Задержка внутриутробного развития
Вальпораты	Дефект закладки нервной трубки
Варфарин	Носовая гипоплазия и агнезия мазолистого тела

С нейротоксинами окружающей среды [Kegel, Brunner et al., 1995] связывают также раннее, в 40-летнем возрасте, наступление болезни Паркинсона.

Генотоксичности лекарственных препаратов посвящён обзор [Snyder et al., 2001], в котором представлена информация на 1999 год, основанная на референсе врачей, а также научных публикациях для оценки генотоксичности используемых в маркетинге лекарственных препаратов. Проанализировано 467 препаратов с исключением противораковых и нуклеозидов, генотоксичность которых доказана (и ожидается, что препараты этого ряда должны быть генотоксичными независимо от того это стероиды, биологические препараты или препараты белкового происхождения). Из 467 препаратов, 115 не имели никаких публикаций о генотоксичности - это наиболее используемые антибиотики, антигрибковые, антигистаминные, противозачаточные и анестетики. Оставшиеся 352 препарата имели хотя

бы одно сообщение о генотоксичности. Из них: 101 препарат -28,7% имеет хотя бы одну положительную оценку на 4-х ступенчатом стандартном тесте (эта оценка на бактериальную мутагенность, *in vitro* цитогенетичность, оценка на лимфоме мышей (MLA), *in vitro* цитогенетичность). По результатам оценки, процент позитивных препаратов составил: бактериальный мутагенный тест 8,3%, *in vitro*, цитогенетический эффект 24,8%; MLA (лимфома мышей) -25%. По тесту на сестринский хроматидный обмен наивысший процент - 43,5%. На млекопитающих тест на мутагенность MLA наименьший процент 2,2%. Авторы отмечают, что результаты оценки за двух годичный период трудно оценить так как канцерогенность может происходить через не генотоксические механизмы. Тем не менее, результаты показали: 201 лекарственный препарат имеет оба свойства - генотоксичность и канцерогенные свойства на грызунах. Среди 124 не канцерогенов 100 не имеют генотоксических свойств. Следующий из обзора вывод статистического анализа показал, что генотоксичность не является обязательным предвестником канцерогенности на крысах, а бактериальный тест на мутагенность соотносится с канцерогенностью.

С абберациями хромосом и изменениями в молекуле ДНК связаны некоторые спонтанные аборты, преждевременные роды и врождённые заболевания. Существует примерно тысяча мутаций доминантных генов ответственных за различные заболевания, включая наследственные неоплазии, в числе которых такие как билатеральная ретинобластома и примерно такое же количество нарушений обусловленных рецессивными генами, вызывающими такие заболевания, как серповидноклеточная анемия, цистофиброз, заболевания Tay-Sachs, Дауна, Клайнфельтера и Эдварда.

У многих мутагенов выявлены канцерогенные свойства, в том числе в опухолевых клетках выявлены различные хромосомные аномалии. Дифференциальное окрашивание метафазных хромосом с высоким разрешением позволило выявить для многих опухолей человека характерные для данного вида опухоли хромосомные абберации [The chromosomal basis of human neoplasia, 1983]. Эти абберации включают транслокации, делеции, моносомии и трисомии по отдельным хромосомам и в одном случае инверсию. Характерные абберации при данном определённом диагнозе присутствуют в 10-100% случаев. Большинство аббераций присутствуют не в одном, а в нескольких

видах опухолей. Выделяют первые абберрации, характерные для опухоли с момента её возникновения, и вторые – закономерно появляющиеся по мере прогрессии опухоли данного вида. Вторично появляющиеся абберрации связывают, также, с действием физических и химических мутагенов. Характерные для некоторых опухолей делеции (рак Вилмса, ретинобластома) могут возникать не только в соматических клетках, но и в клетках зародышевого пути. В последнем случае наблюдается наследственная предрасположенность к данной опухоли, выражающаяся в заболевании примерно в 40% случаев. В ряде случаев абберрации происходят в тех же хромосомах, в которых локализованы человеческие онкогены, а иногда удаётся показать, что эти абберрации непосредственно затрагивают онкогены. Так, при транслокациях, характерных для лимфомы Беркита и ряда других В-лимфом, онкоген *tuc* переносится к локусу тяжёлых цепей IgG. Транслокация, характерная для хронического миелоидного лейкоза ABL-BCR(*u*) и некоторых острых нелимфоцитарных и лимфоцитарных лейкозов, переносит ген *abl* на 22 хромосому. Предполагаются и другие случаи возможностей связи абберраций с активацией онкогенов.

Ниже приводятся некоторые примеры неоплазий обусловленных изменениями в хромосомах.

Таблица 4

**Неоплазии обусловленные изменениями
в хромосомах (Frank Lu, 1996)**

Неоплазии	Аномалии хромосом
Хроническая миелоидная лейкоemia	транслокации хромосом 9 и 22
Острая моноцитическая лейкоemia	утеря длинного плеча хромосомы 11
Мелкоклеточный рак лёгких	потеря малого плеча хромосомы 6
Острая лимфобластическая лейкоemia	лишняя хромосома 6
Ретинобластома	делеция хромосомы 13

С воздействием цитостатиков и соответствующих мутагенных нагрузок связывается образование вторичных неоплазм [Dempsey, Seshadri, Morley, 1985].

1.5.4. Косметические средства

В начале 70-х годов XX-го столетия появились работы, свидетельствующие о мутагенном и канцерогенном действии некоторых косметических средств [Ames et al., 1975; Burnett et al., 1979], которые в дальнейшем были подтверждены в многочисленных исследованиях. Эти данные демонстрируют наличие риска связанное с этим воздействием на здоровье человека. В частности, в одной из работ последних лет с использованием полуколичественной методики Эймса с метаболической активацией постмитохондриальной фракцией гомогената печени крыс, было изучено потенциальное мутагенное действие 17 оттеночных бальзамов, которые используются в качестве косметических средств для придания волосам соответствующих оттенков. Результаты этого исследования выявили потенциальную мутагенную активность почти у всех исследованных окрашивающих средств. Наиболее активными индукторами генных мутаций оказались три композиции- красное дерево, каштановый и чёрный [Яловенко и др., 2005].

1.6. Биологические факторы

Наряду с ксенобиотиками, генотоксичностью обладают и природные компоненты. В число мутагенов среды входят вирусы. Систематическое изучение мутагенного действия вирусов относится к началу 50-годов прошлого столетия, когда было выявлено, что большинство патогенных для клеток вирусов повреждают хромосомный аппарат. Этот вопрос возник в проблеме мутагенов среды, связанный с влиянием вирусов на гены и хромосомы при заражении ими клеток. Однако, генетический аппарат клетки изменяется не только под воздействием патогенных вирусов, но также и апатогенных вирусов, просто вирусных нуклеиновых кислот и любых экзогенных нуклеиновых кислот. Уже ранние работы выявили, что ряд вирусов, проникая в клетки человека, вызывают в них структурные мутации хромосом [Hampar, Ellison, 1961; Nichols, 1966]. При исследовании влияния миксовирусов на хромосомы и митотическую активность клеток культуры ткани эмбрионов человека, В.В. Вашковой [Вашкова, 1966] было установлено мутагенное действие и антимитотическая активность вируса истинной чумы птиц, индуцирующего перестройки хромосом в клетках первичной культуры ткани эмбрионов человека. Автором установлено мутагенное действие и антимитотическая

активность вируса болезни Ньюкасла, индуцирующего перестройки хромосом в клетках первично-трипсинизированной культуры ткани эмбрионов человека. Мутагенная роль вирусов, а в ряде случаев их канцерогенная роль, обоснованы в ряде работ [Дубинин, 1977; Ильинских и др., 1992; Hirvonen, Kaajalainen Ollikainen et al 1998]. Вирусы могут изменять темп мутаций у хозяина за счёт поражения систем темновой репарации. В случае пандемий мутагенез, индуцированный вирусами, может приобрести распространённый характер. При различных инфекционных и инвазионных заболеваниях, сопровождающихся увеличением количества клеток с цитогенетическими нарушениями, наблюдается угнетение Т-системы иммунитета, выражающееся в уменьшении числа и функциональной активности Т-лимфоцитов. Обратно пропорциональная корреляция между числом клеток с цитогенетическими нарушениями и функциональной активностью Т - лимфоцитов были отмечены при гриппе, кори [Pyinskikh, Pyinskikh, 1983], хроническом токсоплазмозе [Ильинских, 1982 б; 1982 е; 1987 в] и описторхозе [Ильинских, 1988].

Мутагенные свойства проявляют и живые вакцины [Дубинин, 1977; Ильинских и др., 1992]. В ряде случаев живые вакцины с подавленной вирулентностью способны индуцировать мутации. Имеется большая группа непатогенных вирусов способных вызывать мутации. Указывается, что почти все клетки характеризуются присутствием тех или других вирусов. Отмечается также, что чужеродная ДНК обладает мутагенными свойствами. Вирусы создают постоянный поток чужеродной ДНК в клетке, в итоге возникают новые расы вирусов, мутагенность которых также может меняться. Различные токсикологические поражения биологической природы также могут обладать мутагенными свойствами. В частности, различные паразитарные организмы (простейшие, черви и т. д.) могут вводить токсические продукты в человека, существенно изменяя этим его метаболизм, индуцировать мутагенез [Дубинин, 1977]. Мутагенная активность выявлена у токсина гемолитического стрептококка - стрептолизина-0 [Ильинских, 1976]. Оценка повышенного риска бесплодия человека после действия средовых токсинов показала, что ряд средовых токсинов понижает количество спермиев у подвергнутых их действию мужчин [Meistrich, Brown, 1983]. Вирус лихорадки Западного Нила и вирус полимиелита индуцирует мутагенез в культивируемых клетках амниона и почки человека [Алиев, Шехтман и др., 1998].

Имеются данные о мутагенном действии вируса гриппа. Мутагенная и стимулирующая трансформацию активность вируса гриппа (10 ЭМД/50) показана на мышах [Фролов, Щербинская, Антоненко, 1987]. Результаты исследования мутагенного потенциала вируса гриппа, с использованием сравнительного анализа индуцируемых им генетических эффектов на *Drosophila melanogaster* и человека, а также культуры их клеток показали, что по частоте индуцируемых в этих системах мутаций вирус гриппа может быть отнесён к мутагенам средней активности и должен рассматриваться не только как возбудитель инфекционного заболевания, но и как один из наиболее распространённых биогенных генотоксикантов [Чередниченко, Ахматуллина, 1996; Бияшева, Чередниченко, 1998]. Таким образом, биологические факторы в комплексе неблагоприятных внешних воздействий занимают значительное место. Известны случаи проявления врождённых аномалий после краснухи [Greeg, 1941], гриппа, гепатита у беременных [Ficillo, Sever, 1973].

Именно вирусные тератогены (эпидемия краснухи) [Greeg, 1941] явились одним из отправных пунктов тератологии. Позже была показана роль вирусов в этиологии врождённых аномалий [Fucillo, Sever, 1973]. Как считают авторы, по крайней мере 10% всех аномалий развития в США вызваны инфекционными заболеваниями.

В число генотоксикантов среды входят следующие онкогенные вирусы и бактерии [Daugherty, 2002]:

Онкогенные вирусы:

РНК вирусы

1. HTLV-1 – вирус, вызывающий лейкемию Т-клеток;
2. Вирус гепатита С – гепатоцеллюлярная карцинома;

ДНК вирусы

1. Вирус гепатита В – гепатоцеллюлярная карцинома;
2. Эпштейн–Барр – лимфома Беркита, лимфома В-клеток у иммунокомпроментированных пациентов, назофаренгиальная карцинома.
3. Вирус папилломы человека, тип 16 и 18 – рак шейки матки, влагалища.
4. Вирус саркомы Капоши – ассоциирован с вирусом герпеса тип 8.

Онкогенные бактерии:

1. *Helikobacter pylori* - рак желудка и лимфома слизистой оболочки.
2. *Schistosoma hematobium* (паразиты) – карцинома мочевого пузыря.
3. *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* – холангиокаркома желчного протока.

1.7. Пищевые факторы. Мутагенность пищи

С ростом населения мира за счёт увеличения численности и роста продолжительности жизни растёт и потребление пищи. Увеличение производства продуктов питания и постоянное расширение ассортимента определяет необходимость интенсификации агросферы, которое достигается в настоящее время с помощью использования различных химических веществ, большей частью ксенобиотиков, которые обеспечивают рост урожайности у сельскохозяйственных растений и продуктивности у животных и птиц. С другой стороны сохранение урожайности и продуктивности, защита от вредителей и болезней также предполагает использование различных средств защиты, остаточные количества которых накапливаются в продуктах питания. Следует также отметить, то, что индустриализация и урбанизация привели к тому, что большая часть населения живёт вдали от сельской местности. Эти социальные изменения способствовали постоянно увеличивающейся потребности и, соответственно, обработке пищи, которая должна транспортироваться из ферм в город и которая должна сохранять свою питательную ценность и органолептические свойства (цвет, запах, вкус).

Последние требования были в значительной степени удовлетворены с помощью химических средств, известных как пищевые добавки – целый ряд химических веществ, которые добавляются в пищевые продукты для сохранения их питательной ценности и которые выполняют различные технологические функции. Для некоторых пищевых добавок была выявлена способность проявлять генотоксичность. В том числе эти свойства были выявлены для: 1. **консервантов** - (бензойная, пропионовая, сорбитовая кислоты и их соли, нитраты и нитриты, а также диоксид серы, его производные и связанные с ним компоненты), проявляют токсичность, мутагенность, канцерогенность в различных тест-системах [WHO, 1989; Olsen et al., 1983]; 2. **искусственных подсластителей** – (используются в основном диабетиками) – цикламаты, сахарин и аспартам, для сахарина и цик-

ломатов имеются данные о их способности индуцировать опухоль мочевого пузыря у крыс [Arnold, Moodie, Stovric et al., 1977; Price, Biava, Oser et al., 1970].

В 70-е годы XX-го столетия в Японии, среди ряда широко распространённых пищевых консервантов против роста бактерий - в соевом молоке и в рыбных сосисках, использовалось вещество AF-2 (транс-2/фурил/-3-5-нитро-2-фурил/акриламид), для которого в 1973 году была выявлена мутагенная активность, способность индуцировать мутации в различных тест-системах, в том числе и в клетках культуры ткани человека. Также была установлена канцерогенность AF-2. Обнаружение мутагенной активности консерванта AF-2 явилось первым тревожным сигналом о возможной мутагенности многих среди многочисленных лекарств, консервантов, пищевых добавок, которые широко использовались в пищевой и медицинской промышленности США. По этому поводу Федеральный Комитет США по контролю пищи и лекарств высказал большую озабоченность [De Serres, 1974]. Позже мутагенность, канцерогенность, тератогенность была выявлена для ряда пищевых добавок.

Пищевые продукты загрязняются канцерогенными веществами не только при внесении в них опасных в генетическом и онкологическом отношении добавок, но и при некоторых способах приготовления пищи, в том числе, таких как длительное и повторное нагревание пищевых жиров, копчение продуктов, в результате которого образуются канцерогенные полициклические углеводороды. В продуктах питания (в барбекю из кур) обнаружено наличие в различных концентрациях 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо [4,5-в] пиридина [PhIP], канцерогенных гетероциклических аминов [James, Felton, Knize, et al., 1998]. Наличие гетероциклических аминов в пище, в высоких концентрациях (1×10^{-4} - 1×10^{-7}) рассматривается как риск в индукции рака толстой кишки, простаты и груди. Указывается, что основными способами выявления риска для организмов, животных и человека являются данные по метаболизму связывания ДНК, фармакокинетике и эпидемиологии этих соединений.

В число генотоксикантов среды, входят некоторые природные соединения, обнаруженные в продуктах питания. Пища человека содержит большое количество природных мутагенов и канцерогенов, а также природных антимутагенов и антиканцерогенов [Ames, 1983]. Многие из этих мутагенов и канцерогенов действуют через генера-

цию кислородных радикалов. Кислородные радикалы могут также играть важную роль как эндогенные инициаторы дегенеративных процессов, в частности, таких как повреждение ДНК и мутация (и промоция), которые могут быть причинами раковых, сердечных и возрастных болезней [Коэн, 1988].

1.7.1. Природные генотоксиканты растительных пищевых продуктов

В природе растения в огромном количестве синтезируют токсические химические соединения, выполняющие функцию первичной защиты от множества вредителей – бактериальных, грибковых, животных и насекомых [Frank Lu, 1996]. Растения, потребляемые в пище человека, не являются исключением. Ряд растений, относящихся к грибам, которые паразитируют на злаках, выделяют токсины, обладающие высокой токсичностью и способностью индуцировать злокачественные опухоли (в основном печени). К ним в первую очередь относится афлотоксин, выделяемый грибом *Aspergillus flavus* [Gqaleni, Smith, Lacey, 1996], паразитирующий на многих съедобных растениях и в том числе арахисе и *Aspergillus parasiticus speare*, также охратоксин А, выделяемый грибом *Aspergillus alutaceus*, обнаруженный в некоторых образцах столового вина и виноградного сока, присутствие которого представляет риск для здоровья человека [Zimmerli, Dick, 1996]. Гидроокислирование афлотоксинов в ряде случаев происходит, также, в организме (под влиянием его собственных микросомальных оксидаз) с увеличением их токсичности и канцерогенности. Афлотоксины отличаются от других микотоксинов своими более выраженными токсическими свойствами и широким распространением. По химической структуре это фурукумарины. Кроме 4-х основных афлотоксинов В₁, В₂, G₁ и G₂ известны более 10 соединений. Афлотоксины и наиболее сильно действующий из них В₁, непосредственно связываются с ДНК, тормозят РНК-полимеразную активность, ингибируют митохондриальное дыхание, вызывают разрушение аппарата синтеза белков – рибосом – и угнетают синтез белка. Накапливаясь в печени, афлотоксины вызывают серьёзные изменения в ней. В частности, по имеющимся данным достаточно 1,5 мг афлотоксина, чтобы вызвать у крыс рак печени. Аналогичный эффект наблюдается при подкожном введении афлотоксина, вызывающее образование опухоли в месте его введения. Открытие высокой гепатоканцерогенной активности афлотоксинов активизи-

ровало внимание учёных к плесеням и к загрязнению пищевых продуктов их метаболитами. В результате было обнаружено, что канцерогенной активностью обладают и другие фенольные микотоксины и в их числе лютеоскирин. Одновременно была обнаружена связь между употреблением в пищу загрязнённого афлатоксинами арахиса и заболеваемостью первичным раком печени. Известен, также, наиболее опасный в онкологическом отношении микотоксин стеригматостин, выделенный из наиболее широко распространённых трёх штаммов *Aspergillus nidulans* и штамма *Bipolaris*. Опасны паразитирующие на растениях грибы: в том числе на рисе гриб *Penicillium islandicum* Sopp и многие другие. Канцерогенные вещества вырабатывают и некоторые папоротники, ряд сорных трав. Микотоксины отличаются высокой устойчивостью во внешней среде. Вместе с отходами пищевых предприятий, бытовыми отбросами они могут попадать в организм свиней, домашней птицы, а с их мясом - в организм человека [Барабой, 1976].

При помощи краткосрочных методов токсикологических исследований идентифицированы многие природные мутагены, тератогены и канцерогены, подробная информация о них изложена в специальных источниках [Grigg, 1978; Stich and San, 1981; Ames, 1983; Frank Lu, 1996]. Сведения о некоторых из них приводятся [Ames, 1983] ниже:

1. **Сафрол, эстрагол, метилэвгенол и некоторые из их метаболитов** (мутагенный и канцерогенный эффекты).
2. **Гидразины** (мутагенный и канцерогенный эффекты), большое количество гидразинов содержится в съедобных грибах. Часто используемый в пищу гриб- сморчок (*Gyromida esculenta*) содержит 11 видов гидразидов, три из которых известны как канцерогены.
3. **Фурукумарины**, в том числе производные псоралена являются светоактивными канцерогенами и мутагенами, широко распространёнными в растениях это (пастернак, масло бергамота, цитрусовое масло). Псоралены, активированные солнечным светом, повреждают ДНК и индуцируют загар быстрее, чем ультрафиолетовые лучи солнечного света, которые также являются канцерогенами.
4. **Гликоалкалоиды картофеля** - соланин и хаконин являются сильными тератогенами для животных, человека и содержатся в миллиграмных количествах в картофеле. Один из видов культивированного картофеля, в связи с его селекцией на устойчивость, с повышенной сопротивляемостью насекомым, был изъят из использования в виду токсичности для человека (>40мг гликоалкалоидов в 200г кар-

тофеля – уровень токсичности).

5. Квертецин и некоторые другие флавоноиды в некоторых системах краткосрочных тестов проявляют мутагенный эффект.

6. Хиноны и их фенольные предшественники широко используются в пище человека, являются высокотоксичными соединениями.

1.7.2. Факторы, обуславливающие мутагенность и канцерогенность пищи

Ряд веществ, содержащихся в пище, обладает мутагенной активностью. В числе мутагенных веществ в пищевых продуктах могут быть также средовые загрязнители - тяжёлые металлы, пестициды, которые попадают в продукты по сложным пищевым цепям. К этой группе относятся микотоксины образующиеся в процессе хранения, полициклические ароматические углеводороды, гетероциклические амины и аминокимидазарены, нитрозамины и многие другие, образующиеся при переработке пищевого сырья, природные компоненты исходного сырья-гидрохиноны, пирролизидиновые алкалоиды и другие [Frank Lu, 1996]. Гетероциклические амины и аминокимидазарены образуются в процессе кулинарной обработки мясных продуктов. В группу аминокимидазаренов входят так называемые пиролизатные мутагены, впервые выделенные из жаренных, богатых белками продуктов. Сравнительное исследование мутагенности пиролизатов 25 аминокислот и 5 производных индола в тесте Эймса выявило, что пиролизаты большинства аминокислот индуцировали мутации у штамма TA 98, при этом наибольшую мутагенность проявил пиролизат 1-триптофана.

Загрязнение окружающей среды генотоксикантами, в том числе пищевыми токсикантами, увеличивает их опасность для человека в связи с попаданием в его организм различных нитрозосоединений, содержащихся в большом количестве в продуктах питания, напитках, косметических средствах, табаке, лекарствах и др. Применение азотосодержащих удобрений, особенности технологии приготовления пищи и использование нитритов в качестве консервантов, обуславливает содержание нитрозосоединений в продуктах питания. Впервые нитрозируемые соединения в пище были обнаружены в 80-е годы прошлого столетия при исследовании мутагенной активности соевого соуса и пасты из соевых бобов, обработанных нитритом натрия. Впоследствии наличие нитрозируемых предшественников бы-

ло выявлено в ряде свежих и маринованных овощей. Скрининг пищевых продуктов на мутагенность продолжался, в том числе - мутагенность и канцерогенность 7 основных фракций гетероциклических аминов выделенных из жаренных на жаровнях или на открытых углях рыбных и мясных блюд китайской кухни была выявлена в тесте Эймса на *S.typhymurium* TA 98 с микросомальной фракцией S-9 [Zang, Wakabayashi, Liu et al., 1988], была показана мутагенность 16 типов коммерческих сыров из 45 изученных на штаммах *S.typhymurium* TA 104; TA 102 и TA 97 [Yamaguchi Tsutomu, 1989]. Исследование в тесте Эймса с преинкубацией на *S.typhymurium* TA 100 вклада одного из компонентов цельного кофе - метилглиоксаля в мутагенность кофе выявило его мутагенность [Fujita, Wakabayashi, Nagao et al., 1985].

Многочисленными исследованиями было установлено, что в организм человека постоянно вместе с пищей попадают как нитрозируемые, так и нитрозирующие предшественники мутагенных и канцерогенных нитрозосоединений. Нитрозирующие вещества- нитриты и нитраты имеют антропогенное происхождение, нитрозируемые соединения являются природными, при взаимодействии этих двух веществ в желудке человека могут образоваться мутагенные N -нитрозосоединения.

1.7.3. Генотоксичность пищи и риск злокачественных новообразований

Современный человек переживает в некотором смысле период биологической трансформации, так как его физиология каменного века приходит в конфликт с чуждым ей питанием двадцатого и двадцать первого века. Изменение питания и малоподвижный образ жизни, полагают являются причиной не только крупных габаритов современных людей, но также широко распространенной тучности, раннего созревания и таких хронических заболеваний, как сердечно-сосудистые нарушения и рак [Коэн, 1988]. В частности, высокожирная пища играет критическую роль в биологии и прогрессировании рака простаты [Reyes, Iatropoulos, Mittelman, 2002], рака груди и толстой кишки [Weisburger, 2002]. Инициация генотоксикантами процесса канцерогенеза включает кратковременное необратимое взаимодействие между канцерогеном и генетическим материалом соответствующей ткани-мишени [Коэн, 1988]. В результате этого

взаимодействия происходит изменение на молекулярном уровне (мутация), которое может привести к трансформации некоторых клеток, т.е. к их переходу в аномальное потенциально злокачественное состояние. В то же время клинически диагностируемая опухоль развивается только в том случае, если эти клетки подвергаются действию агентов другого класса, которые называют промоторами и которые сами по себе не являются ни мутагеном, ни канцерогеном. Под влиянием промотора трансформированные клетки могут начать пролиферировать и привести к образованию опухоли. Образование опухоли происходит в том случае, если промотор действует непрерывно, в течении определённого времени. Если промотор исчезает до начала образования опухоли, наблюдается обратимый процесс. Однако, это не относится к канцерогенам и это различие является важным для профилактики рака. Время между инициацией канцерогенеза и появлением диагностируемой опухоли называют латентным периодом, который у человека колеблется и может составить 10-20 лет [цит. по Коэн, 1988].

Ниже представлена схема влияния пищевых факторов на инициацию и промоцию канцерогенеза. Данная схема позволяет оценить этапы, на которых с помощью ингибиторов наследственной изменчивости, антимуагенов и антиканцерогенов может быть достигнут профилактический эффект.

Схема влияния пищевых факторов на инициацию и промоцию канцерогенеза [Коэн, 1988].

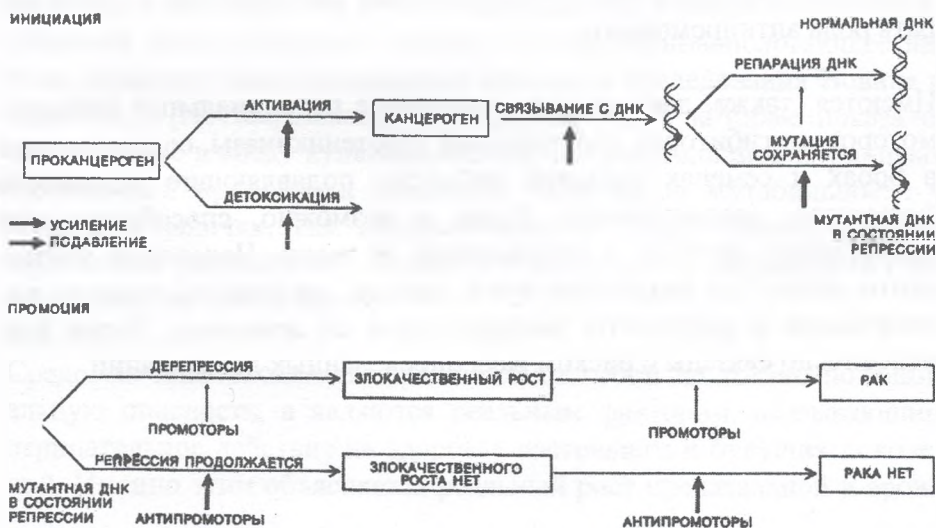


Схема влияния пищевых факторов на инициацию и промоцию канцерогенеза составлена на основании имеющегося фактического материала. Инициация рака возможна в том случае, когда попавший в организм проканцероген (например, содержащийся в пище) активируется и связывается с ДНК, вызывая в последней мутацию (вероятно, в онкогене, т.е. в гене, потенциально ответственным за злокачественные изменения в клетке). Эта мутация может быть ликвидирована (например, в результате репарации ДНК), а может остаться. Процессы активации проканцерогена, его связывания с ДНК и восстановления структуры ДНК могут усиливаться (тонкая стрелка) или подавляться (жирная стрелка) такими компонентами пищи, как витамины А, С и Е, индолы из растений семейства крестоцветных и селен. Оставшаяся мутация может вызывать переход клетки в некое промежуточное аномальное состояние, в котором она может пребывать неопределённое время. Для окончательной злокачественной трансформации клетки и образования раковой опухоли нужны промоторы, например, пища с высоким содержанием жиров. Антипромоторы, например витамин, удерживают частично трансформированную клетку в латентном состоянии и таким образом тормозят развитие рака. В число пищевых факторов, которые относят к промоторам или антипромоторам рака, к промоторам относят промоторные свойства жиров; к антипромоторам пищевые волокна, витамины А, С, Е и микроэлемент селен и другие химические соединения, содержащиеся в овощах, фруктах, и отдельных органах рыб, млекопитающих и человека могут оказывать действие сразу на несколько звеньев канцерогенеза: изменение активности ферментов, способных обезвреживать иницирующие канцерогены, а также играть роль антипромоторов.

Имеются, также, данные о другом классе потенциальных антипромоторов-ингибиторах протеинкиназ. Протеинкиназы, содержащиеся в бобах и семенах растений вещества, подавляющие активность ферментов, расщепляющих белки и возможно, способствующих прорастанию опухоли в окружающие её ткани. Некоторые компоненты пищи, как свидетельствуют, данные эпидемиологических исследований и результаты экспериментов на животных, более или менее тесно связаны с риском рака определённых локализаций.

2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИМУТАГЕНОВ И АНТИКАНЦЕРОГЕНОВ

2.1. Генозащитные вещества и пути профилактики текущих и отдалённых генетических последствий

Происходящие и фиксируемые в настоящее время изменения биосферы происходят в короткие промежутки времени по сравнению с темпами и пролонгированностью эволюционного процесса. Это означает, что в отлаженном тысячелетиями механизме естественного отбора, непосредственно связанного с характером и уровнем мутабельности организмов, может возникнуть дисбаланс и причиной этого может явиться наличие в окружающей среде большого количества новых факторов, несвойственных биосфере (ксенобиотиков) и обладающих мутагенными и канцерогенными свойствами.

Как видно из представленного в предыдущих разделах анализа, в результате накопленных данных о негативном влиянии генотоксикантов среды на биологические организмы всё более актуальным становится необходимость проведения исследований в области поиска путей предотвращения текущих и отдалённых последствий их действия. Одни из возможных путей решения этой проблемы нашли своё развитие в качестве нового направления в управлении наследственной изменчивостью – антимутагенезе. Основопологающее начало развитию этого направления положили исследования Новика и Сцилларда [Novick, Szilard, 1952; Novik, 1957], которые показали, что введение в среду культивирования микроорганизмов пуриновых нуклеозидов приводит к снижению спонтанной мутабельности у кишечной палочки. Так, впервые была выявлена возможность искусственно регулировать мутационный процесс в направлении снижения темпов мутирования.

Средовые генотоксиканты представляют собой не только потенциальную опасность, а являются реальным фактором, оказывающим отрицательное действие на здоровье настоящего и будущих поколений. Именно этим объясняется реальный рост пренатальной и врож-

дённой патологии, обменных нарушений и злокачественных новообразований [Алтухов, 1981; Дубинин, Алтухов, Сусков и др. 1978; Hoffmann, 1981; Czeizel, Pazsy, Pusztai, 1983; Ramel, Alekperov, Ames et al., 1986; Williams et al., 2002]. Полное предотвращение всех этих процессов возможно лишь при переходе на новый уровень развития цивилизации, имеющей в своей основе экологизацию потребностей, образа жизни и хозяйственной деятельности человека [Алекперов, 1989; Alekperov, 2002].

Для предотвращения генетических последствий загрязнения окружающей среды как возможные были предложены три взаимодополняющих подхода: технологический, компонентный и компенсационный [Алекперов, 1979; 1984; Alekperov, 2002; 2003]. Технологический подход предусматривает использование в промышленных и агропромышленных циклах экологически чистого сырья и замкнутых производственных процессов, исключающих загрязнение окружающей среды генотоксикантами. Однако, необходимо признать, что экономические и инженерные проблемы для повсеместного решения этой проблемы весьма серьёзны. Кроме этого, на замкнутых экологизированных промышленных объектах возникают аварии с выходом генотоксикантов в окружающую среду с соответствующими последствиями, как это показано для Чернобыля [Антонов, 1988; Померанцева, Шевченко, Рамаия и др. 1990], Севезо [Tenchini, Crimauto, Rascheetti et al., 1983], Мехико-сити [Zapata, Zapata, Gonzalez, 1982] и др.

Второй, компонентный подход имеет в своей основе экспериментальную оценку всех факторов, имеющих в окружающей среде, с последующей экстраполяцией полученных данных на человека и изъятием выявленных генотоксикантов. Однако, при всей актуальности этой проблемы и необходимости реализации подобного подхода, полного эффекта пока достичь не удаётся из-за отсутствия на данном этапе аналогов для замены всех используемых в промышленности, сельском хозяйстве и быту генотоксикантов. Кроме того, ограничены принципиальные возможности этого метода, так как этот принцип базируется на оценке генетического эффекта какого-либо вещества или фактора, тогда как в реальных условиях одновременно действуют множество факторов с кумуляцией, синергизмом и антагонизмом их эффектов [Алекперов, 1989]. В связи с этим, наиболее реальным является компенсационный подход, основанный на

повышении устойчивости генетического аппарата и предусматривающий использование для этих целей антимутагенов и антиканцерогенов. Реальность этого подхода и отсутствие альтернативы подтверждена также и в ряде работ позже [Агабейли, 1989; Дурнев, 1991; Середенин, Дурнев, 1992; Дурнев, Середенин, 1998].

2.2. Проблемы терминологии и сравнительной оценки антимутагенов и антиканцерогенов

Экспериментальные исследования показали наличие широкого круга химических веществ, содержащихся в пище, медикаментах, косметических средствах, а также продуктах, используемых в промышленности, сельском хозяйстве, быту, которые обладая генотоксическими свойствами, проявляют мутагенные, канцерогенные и тератогенные свойства. Приведенные в настоящей работе данные, убедительно свидетельствуют о том, что эти генотоксиканты уже сейчас самым отрицательным образом влияют на здоровье современных и будущих поколений людей и на сохранение биоразнообразия. Накопленные экспериментальные данные способствовали переоценке значения антимутагенеза, ранее рассматриваемого чисто с феноменологической точки зрения [Алекперов, 1976; 1984]. С этим же была связана организация при Международной Комиссии по Защите Окружающей Среды от Мутагенов и Канцерогенов группы экспертов по антимутагенезу и антиканцерогенезу и подготовки ими специального доклада на эту тему [Ramel, Alekperov, Ames et al, 1986]. Исследования показали, что антимутагенные свойства характерны для целого ряда синтетических и природных соединений [Алекперов, 1979, 1984, 2000, 2003; Гончарова, 1974; 1978; 1993; Моссе, 1974; Засухина, 1979, 1993; Агабейли, 1989; Алиев, 1989; Kada, 1981; Ramel, Alekperov, Ames et al, 1986; Shankel, 1986; Kuroda, 1990; Alekperov, 2002].

Первоначально работы в этом направлении проводились преимущественно в США, Швеции и Японии [Novick, Szillard, 1951; 1952; Novick, 1957; Gebhart, 1974; Clarce, Shankel, 1975; Kada, Morita, Inoue, 1978; Kada, 1983]. Необходимо отметить, что большой вклад в развитие этого направления внесли работы учёных стран бывшего Советского Союза [Дубинин, Щербаков, 1962; Щербаков, 1969; Гончарова, 1974; Моссе, 1974; Алекперов, 1979; 1984; 1989]. Интерес к проблеме антимутагенеза стремительно возрастал и способствовал

интенсивному проведению исследований в этой области. Прежде всего это было связано с разработкой подходов к защите клеток и организмов от мутагенов окружающей среды и общностью механизмов мутагенеза и канцерогенеза, чем и объясняется эффективность многих антимутагенов как против индуцированного мутагенеза, так и канцерогенеза. Кроме этого, при помощи ингибиторов мутагенеза стало возможным исследование и выявление механизмов мутагенеза при его модификации, то есть усиления или ингибирования.

Антимутагенез превратился в актуальное научное направление по изучению механизмов регуляции процесса наследственной изменчивости и управлению процессами мутагенеза, канцерогенеза и старения. Являясь одним из ведущих направлений экологической генетики и предотвращения генетических последствий загрязнения окружающей среды в результате проведения теоретических и практических работ, в этом направлении были достигнуты значительные успехи. Были получены в результате экспериментального изучения данные о наличии природных соединений, снижающих уровень мутаций, образование злокачественных опухолей. Одновременно установлено, что некоторые природные соединения, обладающие антимутагенной активностью, предотвращают процессы генетических нарушений, возникающих в результате старения. Также была выявлена роль антимутагенов в снижении экологического, профессионального и возрастного риска [Агабейли, 1989; 2002].

Исследования, направленные на изучение действия антимутагенов на различных объектах и при индукции генетических повреждений мутагенами с различными типами действия, позволили выявить механизм и пути действия антимутагенов, что в свою очередь оказало влияние на классификацию этих модификаторов и эволюцию терминологии, используемой для характеристики ингибиторов мутагенеза. Так, Т. Када [Kada, 1982] предложил первоначально разделить ингибиторы мутагенеза на следующие группы: 1) антимутагены, как факторы уменьшающие ошибки репликации и репарации ДНК *in vitro*; 2) десмутагены-вещества, предотвращающие повреждения ДНК от экзогенных мутагенов путём их прямой инактивации; 3) ингибиторы метаболической активации косвенных мутагенов; 4) агенты, уменьшающие спонтанную и индуцированную мутабельность с помощью неизвестного механизма. Данная классификация по мнению У. Алекперова (1984) являлась не чем иным, как группированием антимутагенов по способу их действия. В этой работе приведена более

обоснованная классификация антимутагенов, которая включает группу факторов, снижающих спонтанную и индуцированную мутабельность, с последующей дифференциацией их на отдельные подгруппы, такие как дисмутагены, репарогены, модуляторы и др. Последние два термина были введены в качестве характеристики веществ, инактивирующих генотоксиканты, содержащиеся в этих же продуктах [Stich, Wu Powrie, 1982] и антимутагенов, влияющих на процессы репарации ДНК [Васильева, Давниченко, Луцкова и др., 1979]. Впоследствии классификация антимутагенов, предложенная У.К. Алекперовым (1984) была признана обоснованной, и в последующих работах Т. Када и школы японских исследователей термин антимутаген стал использоваться для характеристики всех без исключения факторов, снижающих мутабельность с последующим разделением их на дисмутагены и биоантимутагены [Kada, Inoue, Ohta et al., 1986].

В 1986 году был опубликован первый отчёт группы Экспертов по антимутагенезу и антиканцерогенезу Международной Комиссии по защите Окружающей Среды от Мутагенов и Канцерогенов [Ramel, Alekperov, Ames et.al., 1986]. В отчёте был дан анализ проблемы, в том числе научные и практические рекомендации в области изучения и использования генозащитных средств для предотвращения негативных последствий загрязнения среды обитания и снижения возрастного генетического риска. В этой же работе была дана классификация антимутагенов. Согласно этой классификации антимутагены были разделены по способу воздействия на мутагенез на 6 групп, в том числе: 1) ингибиторы формирования мутагенов, 2) инактиваторы промутагенов и мутагенов, 3) блокирующие агенты, 4) акцепторы свободных радикалов, 5) подавляющие агенты, 6) вещества влияющие на репарацию ДНК.

Одновременно была опубликована классификация ингибиторов мутагенеза и канцерогенеза [De Flora, Ramel, 1986], согласно которой они были разделены на группы: ингибиторы мутагенеза действующие внеклеточно, и ингибиторы мутагенеза действующие внутриклеточно. В связи со способностью многих антимутагенов проявлять генозащитное действие на различных этапах возникновения и формирования мутаций, каждая из этих групп, соответственно, в зависимости от природы и механизма взаимодействия мутагена с ДНК, была разделена на соответствующие подгруппы в связи со способно-

стью многих антимутагенов проявлять генозащитное действие на различных этапах возникновения и формирования мутаций.

Проведенные исследования позволили выявить ряд свойств антимутагенов, которые легли в основу системы критериев для сравнительной оценки антимутагенов. Необходимость разработки подобной системы была продиктована тем, что при изучении действия отдельных антимутагенов использовались различные объекты, индукторы и мутационные тесты, затрудняющие сравнение ингибиторов мутагенеза. Наиболее полной системой для сравнения эффекта антимутагенов и сегодня является сопоставление их универсальности, эффективности и физиологичности [Aleksperov, 1982; 2002; Ramel, Aleksperov, Ames et.al, 1986;]. Позже, в связи с перспективой широкого производства и применения антимутагенов, система сравнительной оценки антимутагенов была дополнена таким показателем как экономичность [Aleksperov, 1989]. В связи с этим, была проведена серия исследовательских работ по выделению и исследованию антимутагенов, получаемых из отходов переработки продуктов растениеводства [Agabeyli, Tagizade, 1994; Agabeili, 1998].

Под универсальностью антимутагенов понимают способность одного и того же модификатора снижать мутабельность на разных объектах, по разным мутационным тестам и по отношению к генетическим повреждениям, вызываемым факторами различной физико-химической природы. Количественным показателем универсальности является индекс, за каждую единицу которого предлагается принимать антимутагенный эффект препарата по одному из мутационных тестов (генные мутации, абберрации хромосом), на одном из типов объектов (микроорганизмы, растения, млекопитающие и культура клеток человека), по отношению к одному классу индукторов мутабельности (спонтанный, физический, химический). Из известных на сегодняшний день антимутагенов наиболее высокие индексы универсальности характерны для природных антиоксидантов (Агабейли, 1989; 2002).

При оценке практической перспективы использования антимутагенов были высказаны опасения, что ингибиторы мутагенеза могут полностью подавить естественный мутационный процесс и, тем самым, оказать отрицательное влияние на процессы эволюции [Бочков, 1981]. Однако, в литературе не описан ни один антимутаген, полно-

стью подавляющий естественный мутационный процесс [см. Гончарова, 1974; Алекперов, 1984; Shankel, 1986; Kuroda, 1990; Weisburger, 2002]. Принимая во внимание то, что разные антимутагены характеризуются не одинаковой степенью влияния на мутационный процесс, был введён показатель эффективности антимутагенов, количественно характеризующийся таким показателем, как Фактор Эффективности Антимутагенов (ФЕА). Величина ФЕА определяется отношением разницы между частотами спонтанных (или индуцированных) и модифицированных мутаций к первоначальному уровню мутирования. Согласно этому критерию из известных групп антимутагенов наибольшая эффективность характерна для некоторых природных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов [Агабейли, 1989; 2002; Агабейли, Касимова, Алекперов, 2004; Агабейли, Касимова, 2005].

Одновременно было предложено учитывать при сравнительной оценке такой показатель, как физиологичность антимутагена. Необходимость учёта такого показателя, была предопределена тем, что уже первые исследования по изучению эффектов антимутагенов на эукариотах показали, что ряд ингибиторов мутагенеза проявляют эти свойства, как правило, в низких концентрациях, а в высоких дозах мутагенные и цитотоксические свойства. Такая смена эффектов описана для ряда антимутагенов фенольной природы, неорганических соединений селена [Алекперов, 1984; Гончарова, 1974; Агабейли, 1989]. Предложенная система сравнительной оценки антимутагенов по показателям их универсальности, эффективности, физиологичности и экономичности была включена в доклад группы экспертов по антимутагенезу и антиканцерогенезу Международной комиссии по защите окружающей среды от мутагенов и канцерогенов [Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986] и является пока единственной, что позволяет осуществлять сравнительную оценку антимутагенов и выявление наиболее перспективных среди них.

Позже, были определены новые направления в проблеме антимутагенеза, в том числе-создание композиционных мутагенов [Alekperov, 1994], антимутагенная регуляция модификационной изменчивости (Alekperov, 1982). В частности, было показано, что мутагены среды приводят к росту частоты различных типов модификационных изменений и связанных с ними нарушений регуляторных функций генетического аппарата, являются причиной многих патологий, прояв-

ляющихся в онтогенезе. Исходя из этого, стало очевидно, что роль модификационной изменчивости в биомониторинге среды также важна, так как позволяет оценить состояние природных популяций, конкретных групп населения на основании стабильности индивидуального развития организмов. В частности актуальным явился вопрос, поставленный о применении показателя флюктуирующей асимметрии наряду с экологическими и генетическими подходами для биомониторинга в соответствии с задачами Международной программы ЮНЕСКО “Человек и биосфера” и проекта №14 этой программы “Изучение загрязнения окружающей среды и его влияния на биосферу [Захаров, 1987]. Использование методов флюктуирующей асимметрии как показателя модификационной изменчивости показало возможность одновременной антимуtagenной модификации модификационной и мутационной изменчивости [Алекперов, Гашимова, Мирза-заде и др., 1992]. В результате впервые проведенных комплексных исследований было установлено, что растительные антимутагены модифицируют индуцированную химическими мутагенами, промышленными загрязнителями мутагенную и модификационную изменчивость у различных видов растений.

2.3. Пути и механизмы действия антимутагенов и антиканцерогенов

При рассмотрении терминологических проблем антимутагенеза указывалось, что объединение ингибиторов мутагенеза в различные группы осуществлено на основе механизма их действия. Эффект антимутагенов может быть связан с любым этапом возникновения предмутационных состояний и их реализации в мутации [Clarc, Shancel, 1975; Алекперов, 1979; Тарасов, 1982]. В настоящее время выполнено значительное количество исследований и составлены обзоры, освещающие современные представления о механизме ингибирования мутагенеза и канцерогенеза антимутагенами [Порошенко, Абилов, 1988; Clarc, Shankel, 1975; Ramel, Alekperov, Ames et.al., 1986; De Flora, Ames, 1988; De Flora, Izzotti, Bennicelli, 1993; Kuroda, 1990; 1998; Drake, 1996; Weisburger, 1997; Wattenberg, 1999; Conney et al., 1999; Sugimura, 2000], в этих работах указываются следующие механизмы действия антимутагенов: 1) химическая инактивация мутагенов, 2) энзиматическая инактивация антимутагенов, 3) ингибирование метаболической инактивации промутагенов, 4) инактивация активированных мутагенов, включая их эвакуацию, 5) ингибиро-

ние индукции ошибочной репарации, 6) нормализация процесса считывания в репарации, 7) ускорение рекомбинации при SOS-репарации.

Таким образом, механизм действия антимутагенов осуществляется: 1) прямым химическим или ферментативным взаимодействием антимутагена и генотоксического агента; 2) непрямым, опосредованным механизмом, общий принцип которого состоит в том, что антимутагены могут влиять на различные системы клетки и организма (системы биотрансформации, репликации, репарации, рекомбинации) регулируя их функционирование на уровне экспрессии генов. В качестве примера можно привести регуляцию глутатионпероксидазой гена экспрессии при оксидативном стрессе [Nguen, Favreau, and Picket, 1996] и др. Учитывая накопленную информацию о механизмах действия антимутагенов и антиканцерогенов В.В. Худолеем (1993) предложена комбинированная классификация ингибиторов мутагенеза и канцерогенеза (Таблица 5), основанная как на понимании

Таблица 5

**Классификация ингибиторов мутагенеза и канцерогенеза
(Худолей, 1993)**

Вид воздействия	Пути влияния (механизмы)	Влияние на события, ведущие к возникновению и манифестации злокачественных опухолей
На внеклеточном уровне	Ингибирующие эндогенное образование мутагенов/ канцерогенов Препятствующие достижению клетками-мишеней или способствующие выведению из организма	Влияющие на прединициационные события
На внутриклеточном уровне	Модулирующие метаболические процессы Блокирующие реактивные соединения Влияющие на репарацию и репликацию ДНК, генную репрессию	Влияющие на инициацию канцерогенеза
На инициированные или опухолевые клетки	Ингибирующие опухолевую промоцию Тормозящие опухолевую прогрессию и предупреждающие инвазию и метастазирование злокачественных клеток	Влияющие на промоцию канцерогенеза Влияющие на прогрессию канцерогенеза

механизмов, вовлечённых в многостадийные процессы, ведущих к раку, так и на фенологических подходах. Автор обосновывает представленную классификацию также с точки зрения удобства для практического применения ингибиторов мутагенеза /канцерогенеза, изучения особенностей их действия и возможного целенаправленного отбора антиканцерогенов.

Следует отметить, что с одной стороны указанные пути не охватывают все известные направления действия антимуагенов. С другой - многие антимуагены имеют множество путей действия и оказывают ингибирующий мутагенез эффект путём воздействия на различные этапы возникновения мутаций. В качестве примера можно привести альфа-токоферол, который одновременно выступает как ингибитор свободно-радикальных процессов, подавляет процесс образования мутаций в вилках репликации ДНК и одновременно влияет на репарационные процессы [Алекперов, 1984; Агабейли, 1989; Алиев, 1989].

Как отмечалось, химическая инактивация мутагенов является первым этапом в мутационном процессе, на котором может проявляться эффект антимуагенов. Одними из первых в этом направлении были выполнены исследования на модели пестицидов [Moriya, Kato, Shirasu, 1978]. В частности, было показано, что цистеин, гомогенаты печени или кровь ингибируют число ревертантов у кишечной палочки и сальмонеллы, возникающих под действием таких пестицидов, как каптан, каптафол, фолпет. Свойствами инактивировать действие химических мутагенов, таких как митомицин, каптан, обладают витамин С, глутатион, галловая кислота и др. [Onitsuka, Chanh, Murakawa, et al, 1978]. Инактивируются эффекты не только синтетических химических веществ, но и природных соединений с мутагенными свойствами. Это показано для продуктов пиролиза аминокислот, генотоксический эффект которых ингибировался экстрактами ряда овощей и фруктов, хлорофиллином, каротиноидами, некоторыми витаминами, фенолами, полифенолами [Kada, Morita, Inoue, 1978; Ames, 1986; Kuroda, 1990; Rosin, 1990; Bartsch, Pignatelli, Calmers et al., 1993].

Следует отметить, что одни и те же соединения могут осуществлять одновременно как химическую, так и энзиматическую инактивацию мутагенов. Так, впервые была показана зависимость эффективности

действия антимутагенов от температуры на эукариотах в условиях инкубации при 5⁰С и 25⁰С семян растительных объектов в растворах ионола, альфа-токоферола [Абуталыбов, Алекперов, Багирова, 1976] и филлохинона [Агабейли, 1980]. В других исследованиях было показано, что соки некоторых овощей могут снижать уровень мутабельности, индуцированной продуктами пиролиза триптофана и при этом было установлено, что антимутагены, содержащиеся в этих соках, являются температуро-зависимыми, что указывало на энзиматическую природу ингибирования процесса мутагенеза [Kada, Morita, Inoue, 1978]. Выделенный и очищенный из сока капусты антимутагенный фактор имел молекулярный вес 43000, содержал 54,2 мкг сахара на один миллиграмм белка и характеризовался НАДФ-Н- оксидазной и пероксидазной активностью [Kuroda, 1990]. Аналогичную антимутагенность в отношении продуктов пиролиза триптофана проявляла миелопероксидаза, выделенная из промиелотических клеток человека [Jamado, Tsuda, Nagao et al., 1979].

Многие генотоксиканты, обладающие канцерогенными свойствами, образуются из промутагенов и проканцерогенов в процессе метаболической активации в клетке. Ряд антимутагенов проявляет защитное действие путём подавления этого процесса. В число антимутагенов, характеризующихся указанными свойствами, входят соки некоторых овощей, включая фракции, обладающие НАДФ-Н-оксидазной активностью [Kuroda, 1990]. Соки некоторых овощей, а также сами овощи оказывают эффективное антимутагенное действие и тогда, когда в результате метаболической активации промутагены уже превращены в организме в высокотоксичные мутагены, что обусловлено связыванием и эвакуацией генотоксикантов с помощью определённых целлюлоз, а также наличием в составе антимутагенов сильных анионных полиэлектролитов [Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986; Wattenberg, 1986]. Наибольшими абсорбирующими генотоксиканты свойствами обладали антимутагены, содержащиеся в редисе, моркови, зелёном перце и др., [Kuroda, 1990].

В то же время, сложность и многоэтапность процессов возникновения мутаций предполагала множественность возможных механизмов ингибирования этого процесса. Они не ограничиваются описанными выше процессами блокирования образования мутагенов или предотвращением их воздействия на ДНК. Была получена значительная информация об ингибировании свободнорадикальных процессов в

клетках как одном из путей действия антимуагенов. Первые исследования в этой области проведены на примере изучения действия на спонтанный мутационный процесс галловой кислоты, флороглюцина, оксихинона, кумарина и резорцина [Riley, Hoff, 1960]. Из их числа наибольшая антимуагенная активность было установлена для галловой кислоты, что в последствии было подтверждено в экспериментах с натриевой солью этой кислоты - натрийгаллатом [Барабой, 1976], ряда синтетических и природных соединений, в том числе инола, бета-каротина, паракватов [Алекперов, 1969]. Вместе с тем, корреляции между величиной антиокислительной активности и антимуагенной эффективностью, изученной на модели оксипиридинов, не было выявлено [Алекперов, 1984].

Общим свойством групп антимуагенов, описанных выше, является то, что эффект их осуществляется до процесса фиксации нарушения ДНК. Таким же образом, по мнению авторов, действует ряд аминокислот, так как при влиянии их не изменяется спектр структурных мутаций хромосом [Дубинин, Щербаков, 1962].

Однако, эффекты антимуагенов не ограничиваются их влиянием на процессы предотвращения образования мутаций. Было установлено, что ряд антимуагенов ингибирует спонтанный и индуцированный мутационный процесс путём влияния на процессы репликации и репарации ДНК. Косвенно это следовало из результатов экспериментов, в которых была показана температурозависимость эффекта некоторых антимуагенов, что указывало на ферментативную природу процессов восстановления. Поскольку, при этом одновременно регистрировалось увеличение дополнительного синтеза ДНК в G_1 -фазе митотического цикла было сделано заключение, что эффект некоторых антимуагенов осуществляется путём влияния на процессы репарации ДНК [Абуталыбов, Алекперов, Аскеров, 1976]. Возможность снижения индуцированной мутабельности за счёт влияния на репарацию ДНК была показана и в опытах, в которых исследовался антимуагенный эффект пара - аминокислоты [Васильева, Давниченко, Луцкова и др., 1979]. Было установлено, что парааминокислота снижает у кишечной палочки уровень индуцированных нитрозометилмочевинной мутаций более, чем в 25, индуцированных УФ-облучением – более, чем в 75-200 раз. При этом антимуагенная эффективность была зависима от мутантности объекта по ферментам репарации. На основании этих исследований был

введён термин “репароген”, как обозначение группы антимутагенов, осуществляющих свой действие путём влияния на репарацию ДНК.

Т. Када и др. [Kada, Inoue, Ohta et al., 1986] использовали этот термин как «биоантимутаген» для характеристики антимутагенов, ингибирующих мутабельность путём влияния на процессы репарации ДНК. Одной из групп подобных ингибиторов являются вещества, которые усиливают правильность репликации ДНК. Эксперименты, проведенные на штаммах кишечной палочки, дефектных по полимеразным ферментам, показали, что подобный механизм действия характерен для такого антимутагена, как хлорид кобальта. Аналогичен механизм действия антимутагена, полученного из зелёного чая и действующим началом которого является эпигаллокатехин. Показана возможность интенсификации репаративного синтеза ДНК в лимфоцитах человека никотинамидом [Berger, Sikorski, 1980], способность антиоксидантов (глутапирона и феноксана) модулировать репарацию ДНК при химическом мутагенезе и кластогенезе в половых клетках дрозофилы [Даливеля, 2002]. При этом антимутагенное действие проявлялось как по отношению к разрывам хромосом, так и точечным мутациям.

Для хлорида кобальта был выявлен и другой механизм действия, основанный на активации репарации повреждений ДНК [Kada, Inoue, Ohta et al., 1986]. Аналогичный результат был получен и в экспериментах, проведенных на кишечной палочке с использованием в качестве антимутагена продукта, полученного из корицы (цинамальдегид). Этот антимутаген был высоко эффективен по отношению к мутациям, индуцированным УФ-облучением или химическим мутагеном УФ-типа (4-НХО) и не снижал мутации, индуцированные гамма-лучами и алкилирующими соединениями [Ohta, Watanabe, Moriya et al., 1988]. Такая специфичность, выражающаяся в ингибировании мутаций, вызываемая только УФ-облучением или мутагенами УФ-типа, была установлена для танниновой кислоты, изучение которой проводилось при анализе генетического действия около 150 видов лекарственных растений [Shimoi, Nakamura, Tomita et al., 1985]. Аналогичным механизмом действия обладают сходные с циннамальдегидом по химической структуре кумарин, умбеллиферон и ванилин [Kuroda, 1990]. В ряде случаев, для индуцированного антимутагеном ингибирования мутагенеза бывает необходимым не активация, а подавление репарации. Это касается ингибирования склонной к ошибкам репарации ДНК. Подобный тип действия показан для 5-

фторурацила, 5- флуродоксиуридина. Подтверждающие эти данные были получены в экспериментах, в которых исследовался эффект кордицелина на клетках культуры китайского хомячка [Kada, Inoue, Ohta et al., 1986]. С ингибированием склонной к ошибкам репарации связан антимуtagenный эффект экстрактов, полученных из плаценты различных видов млекопитающих [Kada, 1981].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что для исследования механизма действия антимутагенов использовали различные подходы. Наиболее распространёнными из них являлись исследования особенностей модифицируемости мутаций, вызываемых прямыми и косвенными мутагенами, в том числе индукторами химической и физической природы, вызывающими различные типы повреждений ДНК. Значительные успехи были достигнуты в изучении механизма действия с помощью использования штаммов и линий, дефектных по различным ферментам репарации и репликации ДНК. Проводились исследования с целью выявления связи между структурой, физико-химическими свойствами антимутагенов и их эффективностью при ингибировании мутаций, возникающих под действием мутагенов, различающихся характером вызываемых генетических нарушений. Использование этих подходов позволило заключить, что антимутагенная модификация осуществляется на всех этапах возникновения мутаций от инактивации мутагена до его взаимодействия с генетическим субстратом до активации процесса восстановления структурно-функциональной целостности ДНК путём коррекции процессов репарации. Вторым важным заключением являлось то, что один и тот же антимутаген может проявлять свой эффект путём подавления различных процессов, ведущих к возникновению мутаций, что является чрезвычайно важным для решения прикладных проблем антимутагенеза [Агабейли, 1989].

Существуют также клеточные и организменные системы, способствующие устранению генетически повреждённых клеток. Иммунная система способствует не только защите организма от инфекции, но и призвана контролировать его генетический гомеостаз [Бернет, 1971]. Связь между генетической нестабильностью и изменениями в иммунной системе была продемонстрирована в многочисленных исследованиях некоторые из которых обсуждались ранее и отчётливо прослеживается при иммунодепрессиях, при различных нарушениях иммунореактивности организма. Имеются данные о нестабильности

генома при атаксии-телеангиэктазии, пигментной ксеродерме, синдроме Блума, анемии Фанкони, синдроме Дауна.

Антимутагены могут оказывать действие на иммунную систему организма. Установлено, что синтетические антиоксиданты могут стимулировать и ингибировать иммунную систему, являются её модуляторами [Садовникова, 1986]. Было высказано предположение, что, эндогенные антимутагены также обладают этой способностью. Так, аденозин, внутриклеточный антимутаген, рассматривается как естественный и ключевой регулятор иммунной системы для всех клеток [Дмитриенко, 1984].

Обнаружены новые механизмы поддержания оптимального структурно-функционального состояния генетического аппарата половых и соматических клеток у эукариот, формулируемые как генетический гомеостаз. Предполагают, что частным случаем генетического гомеостаза является антимутагенез [см. Акифьев, Худолий, 1993]. В указанной работе, в числе примеров проявления генетического гомеостаза- антимутагенеза отмечаются следующие:

1. *Хромосомная ДНК эукариот насыщена самыми различными потенциально мобильными элементами, однако в норме в клетке оперируют малоизученные процессы, которые резко ограничивают возможность перемещения мобильно генетических элементов и таким образом, общий темп мутационного процесса.*
2. *Существует специфический контроль над скоростью перемещения членов отдельных семейств мобильно генетических элементов, что существенно уменьшает роль возможных общих факторов дестабилизации генома.*
3. *Изохорная организация генома, молекулярно экологические ниши диктуют определённые условия мутагенезу, в конечном счёте не такому уж и стохастическому процессу, поскольку структура «населения» экологических домов сохраняется.*
4. *Наиболее существенным фактором эволюционных преобразований генома эукариот был биологический мутагенез, связанный с протеканием геномных реорганизаций. Однако, наиболее опасные в отношении тропности к генетическому материалу факторы внешней среды – ионизирующие излучения и алкилирующие вещества – по отношению к биологическому мутагенезу выступают как антимутагены, изменяя структуру потенциально мобильных уча-*

стков генома и понижая таким образом их способность к перемещениям.

5. *Возможность возникновения структурных мутаций хромосом ограничена минорной фракцией генома: в других его участках разрывы и обмены хромосом при биологически значимых дозах мутагенов, т.е. таких, которые не подавляют необратимо пролиферацию клеток, не образуются.*

Выдвинута концепция антимутагенеза как нормального генетического процесса, функцией которого является обеспечение стабильности наследственных структур [Гончарова, 1993]. Согласно этой концепции, феномен антимутагенеза, который выражается в снижении частоты генетических повреждений, осуществляется многокомпонентной антимутагенной системой, составными элементами которой являются эндогенные антимутагены, действующие на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. Таким образом, к числу известных генетических процессов (репликации и др.) добавляется антимутагенез как отдельный и самостоятельный генетический процесс. Как отмечает автор, в этом заключается принципиальная сущность выдвинутой концепции, поскольку обычно процесс антимутагенеза рассматривается как некая разновидность мутационного процесса.

Анализ представленных выше экспериментальных работ показал, что антимутагенная система организма представляет собой многоуровневую систему [Гончарова, 1993], наиважнейшим компонентом которой является репаративная система, главная функция которой заключается в устранении возникших повреждений генетического аппарата. Функционирование и значение репарационных систем в сохранении целостности генетических структур детально освещено в литературе и в том числе [Ауэрбах, 1978; Тарасов, 1982; Sankar, 1999]. Процесс репарации повреждений находится под генетическим контролем [Жестянников, 1979; Kondo, 1998], о чём также свидетельствуют данные по предотвращению мутабельности у ряда подверженных различным заболеваниям людей [Засухина, 1993].

Нарушение работы репаративных систем является одним из факторов не только мутагенеза, но и канцерогенеза [Ланцов, 1998], о чём также свидетельствуют результаты анализа вышеприведенных источников.

Приведенные выше данные о действии антимутагенов на иммунную систему организма показывают, что эта система, также, является частью антимутагенного аппарата организма и она не только устраняет мутантные клетки но и выступает активатором процессов репарации [Засухина, Синельщикова, 1993].

При обсуждении компонентов антимутагенного аппарата организма необходимо также отметить особую роль ферментных систем, участвующих в метаболической активации многих ксенобиотиков. Функционирование этих ферментных систем вносит неоднозначный вклад в работу антимутагенного аппарата, так как конечным результатом ферментативного превращения каждого конкретного мутагена может быть как его нейтрализация, так и появление новых более генотоксических форм [Худолей, Майорова, 1988].

Таким образом, анализ механизма действия антимутагенов и антиканцерогенов представленный в настоящем разделе показывает, что с общебиологических позиций антимутагенез, основанный на естественных регуляторных системах, по-видимому является компонентом более сложной иерархической организации - неспецифической защитной системы. В частности, В.В. Семёнов и др. [Семёнов, Каримова и др 1993; Семёнов, 1995] при обсуждении механизма антимутагенеза ключевое значение придают регуляторной системе клетки, отводя основную роль циклазному механизму антимутагенеза, что выражается в увеличении количества эндогенного цАМФ до 20% [Семёнов, 1995]. Также, при исследовании уровня эндогенного цАМФ и интенсивности репарации и мутагенеза в пресинтетическом периоде клеточного цикла было выдвинуто предположение, что антимутагенез представляет сопряжённость регуляторного, мутационного, репарационного процессов, поскольку на первом этапе клеточного цикла они наблюдали максимальный уровень эндогенного цАМФ, сохранения уровня резистентности клеток к действию мутагенов и усиления репаративного синтеза ДНК [Семёнов, Каримова и др., 1993]. Показано, что адаптивная система в культивированных клетках человека может реализоваться на уровне ДНК через стабилизацию её структуры и стимулирования репарационных процессов, что было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях с чесночным экстрактом [Васильева, Засухина, 2002; Львова, Засухина, 2002], экстрактом из зелёного чая [Гусейнов, Агабейли, Алекперов, 2005]. Также, одним из механизмов антимутагенеза и проявле-

ния антимутагенной активности считают усиление апоптоза, за счёт элиминации сильно повреждённых клеток, как это было показано для четырёх синтетических веществ в исследованиях на культуре лимфоцитов человека [Gasiorowski, Brokos et al, 2001]. Выдвинуто предположение, что главным специфическим механизмом антимутагенеза является - апоптозная репарация/делеция генетических повреждений половых клеток [Kondo, 1998].

Ряд известных на сегодня антимутагенов предотвращают мутагенез и канцерогенез путём индукции или стимуляции эндогенных комплексов, ответственных за антиоксидантную защиту, а также детоксикации электрофильных молекул [Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986; Гончарова, Даливеля и др., 2002], их влияния на репарацию ДНК [Даливеля, Савина и др., 2005]. Также, в формировании антимутагенеза на внуклеточном уровне существенна роль и значение регуляторных систем клетки, которые контролируют такие генетические процессы, как репликация, транскрипция, трансляция и репарация. Участие этих систем объясняет наличие у антимутагенов дозозависимой генетической инверсии генетического действия, различие в эффективности действия разных биологических объектов, формирования высокой антимутагенной активности для очень низких концентраций антимутагена [Агабейли, 1989]. Это связано с антимутагенезом на межклеточном (популяционном) уровне и проявляется не как обновление функции клеток, а как очищение организма от повреждённых клеток в процессе репопуляции или апоптоза.

Таким образом, антимутагенная система организма является системой охватывающей практически все ферментные и метаболические системы организма на всех его уровнях. Каждая из этих систем вносит свой вклад в защиту генома. Знание всех компонентов системы антимутагенеза и механизма их действия позволяет вести целенаправленную защиту организма через эти пути, включаясь непосредственно или опосредованно в работу этих систем.

3. АНТИОКСИДАНТЫ, АНТИОКСИДАНТНЫЕ ФЕРМЕНТЫ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

Сохранение биоразнообразия предопределяет необходимость осуществления исследований и практических мер не только по охране среды обитания и мобилизации видов растений и животных для их сохранения в искусственных условиях. Наряду с этими мерами, оценка степени уязвимости видов и роль в этом их природной устойчивости имеет важное значение. Устойчивость природных популяций предопределена рядом факторов, среди которых немаловажное значение имеет содержание или активность тех или иных метаболитов. Многочисленными исследованиями установлено, что генетическая резистентность видов может быть связана с такими метаболитами, которые содержат сульфгидрильные группы, а также некоторые другие метаболиты. Существует ряд экспериментальных данных, характеризующих значение некоторых из них в устойчивости генетической системы к действию факторов различной природы. Такие компоненты растений, как хлорофилл [Lai Chin-Nan, Butler, Mathey, 1980], каротин и некоторые другие являются факторами, обеспечивающими защиту от генотоксических продуктов, имеющихся в самих растениях (некоторые фенолы) и поступающих из окружающей среды [Stich, Rosin, Powrie, 1981]. Указанная закономерность является универсальной и характерна, также, для метаболитов, содержащихся в клетках животных. Хлорид кобальта, являющийся нормальным метаболитом плаценты млекопитающих, обладает выраженным генозащитным действием и, можно полагать, входит в качестве элемента в эволюционно сложившуюся систему защиты эмбриона от генотоксических агентов [Komura, Minakata, Nakanishi et al., 1981].

Многообразие естественных систем защиты и восстановления предполагает наличие большого числа метаболитов количество и активность которых могут быть значительными в детерминации генетической устойчивости. Антиоксиданты и антиоксидантные ферменты являются факторами, предопределяющими резистентность генетического аппарата. Косвенно это следует из результатов исследований, показавших, что экзогенное введение антиокислительных ферментов приводит к снижению спонтанной и индуцированной мутабельности.

Общеизвестно, что происходящий в организме непрерывный обмен веществ состоит из огромного числа различных элементарных химических реакций, которые осуществляются в организме с высокой скоростью. Это объясняется наличием в организме катализаторов белковой природы, в десятки, сотни раз ускоряющие течение отдельных химических реакций, а следовательно и всего обмена веществ в целом. Ферментные системы, участвующие в окислительно-восстановительных процессах тканей, представляют исключительный интерес для исследования, так как реакции, которые ими регулируются, являются наиболее важными источниками энергии в организме. Среди различных классов ферментов оксидоредуктазы, включающие дегидрогеназы, оксидазы, пероксидазы, гидроксидазы, оксигеназы занимают особое место. Указанные группы ферментов имеют важное значение и обеспечивают нормальный ход окислительных процессов и, в том числе, при различного рода неблагоприятных воздействиях. Липидная пероксидация и образование свободных радикалов являются естественными процессами, при экстремальных условиях детоксируются естественной ферментативной системой, включающей глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, каталазу, пероксидазу [Абрамова, Оксенгендлер, 1985].

Значение свободных радикалов как факторов, вызывающих различные повреждения в нормальном протекании физиологических процессов, и возможность их стабилизации ингибиторами свободнорадикальных процессов было впервые сформулировано Н.М. Эмануэлем [Эмануэль, 1963]. Была показана также значимость свободнорадикальных состояний в мутагенезе, канцерогенезе и старении [Harman, 1957;1962;1968]. При этом оказалось, что различные патологические процессы характеризуются не только нарушением свободнорадикальных состояний в целом, но и изменением уровня и активности антиоксидантных ферментов. В частности, было установлено [Hockwin, Ohrloff, 1980; Gershon, Glass, Lavie, et al., 1982; Birecka, Chaskes Goldstein, 1979; Abe Nobuyuki, Katsukura et al., 1989], что при старении в клетках происходит снижение активности ферментов, в том числе антиоксидантных, накопление их неактивных форм, частично или полностью утративших свои функциональные качества. Изучение локализации оксидазных ферментов в растительных и животных клетках выявило наличие их в клеточных стенках, в митохондриях, в микросомальной фракции, в хлоропластах, пероксисомах, цитоплазме, хромосомах и др. органах и тканях.

В том числе была выявлена принадлежность локуса глутатионпероксидазы человека к хромосоме 3 [Donald, Wang, Hamerton, 1979]; способность пероксидазы связываться с хромосомами [Vigue, 1979]; локализация пероксидазы в эозинофилах [Wever, Hamers, Weening et al., 1980] и хромосомах 1 и 5 ячменя [Бияшев, Нецветаев, Созинов, 1986]; пероксидазных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах человека [Rotilio, Pigo, Bracci et al., 1977; Ogata, Mizugaki, Ueda et al., 1977] и др.

Активация антиокислительных ферментов является характерной реакцией, имеющей своё проявление на различных объектах и при различных типах патологических процессов [Hirschelmann, Bekemeier, 1979; Fahimi, Kino, Hicks et al., 1979; Агабейли, 1989; 2002]. В их числе также работа, в которой была обнаружена активность пероксидазы [Doyle, Marth, 1979] в мицелии *Aspergillus parasiticus*, разрушающей афлотоксин. Была выявлена тесная положительная корреляция между активностью пероксидазы и скоростью разрушения афлотоксинов B1 и G1. Выдвинуто предположение, что пероксидаза принимает участие в разрушении афлотоксинов грибов. Установлена также и прямая экспериментальная характеристика корреляционных отношений между уровнем мутабельности и ферментативной активностью [Agabeyli, Melikova, 1982]. Таким образом, имеющиеся многочисленные данные характеризуют факт изменения активности антиоксидантных ферментов при действии экстремальных факторов, что может рассматриваться в качестве элемента биоиндикации степени экстремальности среды.

3.1. Влияние экстремальных факторов на активацию пероксидазных ферментов

Функциональная значимость антиоксидантов и антиоксидантных ферментов как природных элементов, корректирующих мутационный процесс и обеспечивающих сохранение генофонда, подтверждается не только результатами экспериментов по антимутагенному действию их при экзогенном введении [Агабейли, 1980; Agabeyli, Melikova, 1982]. Об этом свидетельствуют, также, результаты экспериментов в которых анализировались корреляционные взаимоотношения между количественным содержанием ферментов и их активностью. Результаты исследований, проведённых на разных объектах - *Triticum aestivum*, *Aegilops trinucialis*, *Allium fistulosum* L. с различ-

ными мутагенами и антимутагенами впервые выявили существование положительной корреляционной взаимосвязи между соотношением количественных показателей аберраций хромосом и степенью пострadiационного активирования пероксидазы [Agabeyli, Melikova, 1982; Агабейли, Меликова, Мурадова, 1983]. Эти данные свидетельствовали об определённой функциональной значимости в мутационном процессе фермента пероксидазы и возможности использования этого подхода для определения устойчивости по генетическим показателям форм в процессе селекции или при проведении других прикладных работ [Агабейли, 2000]. Являясь одним из главных ферментов, присутствующем как в растительном, так и животном организме, классическая пероксидаза ЕС 1.11.1.7. обладает широким спектром биологической активности, что обуславливает её применение в практической медицине и исследованиях [Карташова, Руденская, Юрина, 2000].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об огромном значении оксидазных ферментов, в том числе пероксидазы, обеспечивающих нормальный ход окислительных процессов при различного рода неблагоприятных воздействиях. В тоже время многочисленные работы показывают, что состояние антиоксидантной недостаточности (так называемая свободнорадикальная патология или синдром пероксидации), как неспецифическая реакция, способствует развитию различных заболеваний (лучевая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма и др.). Получено много экспериментальных и клинических данных, позволяющих считать, что патобиохимические и патоморфологические изменения, наблюдаемые при синдроме пероксидации в артериях и во внутренних органах, во многом сходны с проявлениями атеросклероза и старения, являясь следствием недостаточности физиологической антиоксидантной системы [Spooner, Percy, Rumley, 1979; Ohrloff, Hockwin, 1980; Лакин, Котелевцева, Познахирев, 1981; Абрамова, Оксенгендлер, 1985].

Установлено увеличение активности пероксидазы в органах и тканях растений, животных и человека при различных патологиях, в том числе отмечено повышение активности пероксидазы при синдроме Пендера, сочетающимся с гипотиреозом у человека [Yamamoto, Saito, Sakurada, 1976] в щитовидной железе крыс при прогрессировании йодной недостаточности [Fragu, Natal, 1976]. Это под-

тверждают также данные, полученные на людях. Пероксидаза инактивирует выделенные из соевых бобов изофлавоны - генистеин и дайдзеин, индуцирующие тироидный эффект и подавляющие активность лакто и-тироидопероксидаз в клетках животных и человека *in vivo* [Hebron, Chang, Chuchwellet al., 1999]. Известно, что наличие в организме [Роговин и др., 1977] двух типов мощных антимикробных систем-миелопероксидазной и лактопероксидазной, направлено против микробов и их токсинов, грибков, вирусов и микоплазм, и что пероксидазосомы выполняют защитную, антимикробную, метаболическую и пищеварительную функции. В результате исследований, проведенных в области изучения окислительно-восстановительных процессов клеток, как системы защиты от микроорганизмов, осуществляющих своё воздействие через реакционноспособные метаболиты кислорода [Панченко, Герасимов, 1981], было предложено особо выделить окислительный способ деградации чужеродного материала в термин окислительный фагоцитоз. Предложенная гипотеза, основывалась на способности клетки использовать для защиты от микроорганизмов не только свой лизосомный аппарат, но и окислительные системы.

Существуют болезни, патогенез которых возникает из нарушения того или иного компонента пероксидазной системы или пероксидазосомы в целом. Недостаточность некоторых окислительно-восстановительных ферментов связана с различными заболеваниями, в том числе гемолитическими, генетическими и онкологическими. Считают [Bannister, 1984], что в появлении заболеваний, связанных с супероксидацией, патогенетическим фактором подобных болезней является повышенная или пониженная активность супероксиддисмутазы. Высказывается предположение, что супероксиддисмутаза поддерживает баланс между утилизацией и элиминацией перекисей в организме. Также отмечается связь между уровнем супероксиддисмутазы и возникновением трисомии по хромосоме 21, гемолитической анемии и малигнизации. В частности, недостаточность глутатионпероксидазы приводит к гемолитической анемии, также защищает клетки от перекиси, как при акаталаземии, так и в норме [Ogata, Mizugaki, Ueda et al., 1977]. Недостаточность супероксиддисмутазы, каталазы и, как предполагают, других антиоксидантных ферментов, может имитировать чувствительную к митомицину С форму анемии Фанкони [Sudharson, Hedle, 1980]. Отмечено снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы при опухолевом росте [Peskin, Koen, Zbarsky et al., 1977]. Дефицит глутатионпероксида-

зы выявлен при множественном склерозе [Shukla, Jensen, Clansen, 1977]. Недостаток этого фермента приводит к детскому хроническому грануломатозу; дефицит глюкозо-6-фосфат- и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, НАДФ-Н₂-оксидазы - к острой лимфоцитозной лейкемии. Наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может быть решающим фактором в бесплодии, внутриутробной и постнатальной смерти и тератогенеза [Christopher, Nikol et al, 1998], в указанной работе выявлена эмбриопротекторная роль глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в развитии оксидативного стресса и химического канцерогенеза. Дефицит миелопероксидазы связан с миелобластозно-промиелоцитозным типом острой миелоидной лейкемии. Пероксидазы репродуктивного тракта как эндопродукты, отражающие экспрессию эстроген-специфических генов [Anderson, Burnett, 1979], являются хорошим маркёром рака лёгкого и эстроген чувствительность даёт возможность определить активность холофермента в рецептор-позитивных опухолях, в отличии от рецептор негативных. Другая функция антиоксидантных ферментов - модуляторная (способность изменять активность других ферментов). Так, многие ферменты проявляют каталитическую активность только в присутствии кофакторов-никотинамидадениндинуклеотид, никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавиновые нуклеотиды, металлопорфирины и др. Сегодня пероксидаза применяется в медицине для диагностики острых, хронических бактериальных и вирусных (в том числе СПИД), инфекционных, аллергических, аутоиммунных, эндокринологических заболеваний и злокачественных новообразований методом иммунологического анализа [Ронин, Старобинец, 1989].

Исключительно важное значение антиоксидантных ферментов, в том числе-супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, пероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, цитохрома С в общем метаболизме растительных и животных тканей, разнообразии реакций катализируемых ими, важности физиологических процессов, в которых они принимают участие, предопределило необходимость дальнейшего изучения как общебиологической роли оксидазных ферментов, так и отдельных аспектов их действия, в том числе влияющих на формирование устойчивости генетических систем.

Генетические исследования показали участие оксидазных ферментов в регуляции мутационного процесса при старении и его индукции генотоксикантами среды [Агабейли, 1989; Agabeyli, Melikova, 1982;

Калинина, Агабейли и др, 1985; Agabeyli, 1997; Nordenson, 1978; Andrae, Greim, 1980; Nagao, Wakabayashi, Suva et al, 1985]. Сегодня ферменты с антиоксидантной активностью, устраняющие токсическое действие метаболитов кислорода и свободно-радикального окисления липидов, входят в комплекс антимуtagenных ферментов клетки [Гончарова, 1993].

3.2. Биоантиоксиданты в регуляции генотоксичности

Значительную группу природных и синтетических препаратов, обладающих способностью модифицировать генетическую патологию, представляют препараты - биоантиоксиданты, принимающие участие в регуляции окислительно-восстановительных процессах клетки, биологическая функция которых проявляется в стабилизации процессов перекисного окисления липидов и проницаемости мембран. Как показали многочисленные исследования в области регуляции генетической нестабильности синтетическими ингибиторами свободнорадикальных процессов, многие препараты из этой группы обладают неспецифическими защитными свойствами, однако они не всегда могут найти практическое применение, в связи с чем наибольший интерес представляет анализ источников по генозащитной активности природных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами эффективность которых была подтверждена в экспериментальных исследованиях по предотвращению возникновения и прогрессирования опухолей индуцированных воздействием факторов различной физико-химической природы [Ames, 1983], а также ингибирующих действие различных токсикантов, в том числе и лекарственных препаратов [Дурнев, Серединин, 1990; Kuroda, 1990; Bienvenu et al, 1990].

Особый интерес представляет анализ источников по генозащитной активности природных соединений, метаболитов, являющихся компонентами ферментативной и неферментативной защитной системы клеток, и в частности, те противокислительные вещества, которые присутствуют в живом организме, так как именно они играют главную роль в защите многих биологических структур от свободнорадикального окисления. Основными компонентами биоантиоксидантной системы, защищающей биологические структуры от свободнорадикального окисления, являются жирорастворимые - витамины Е, А, К а также стерины, убихиноны, фосфолипиды и водораствори-

мые биоантиоксиданты-серусодержащие соединения -витамины С, В₆, РР, биологические амины (серотонин и др.). Соединения группы витамина А (ретил-витамин А₁, ретиналь-А₁-альдегид, ретиновая кислота-витамин А₂), также его предшественники каротиноиды - β-каротин и витамины Е, С являются важными элементами антиоксидательной системы организма [Абрамова, Оксенгендлер, 1985; Абрамченко, 2001]. Обладая антиоксидательной активностью, они инактивируют свободные радикалы кислорода и органических молекул [Kuroda, 1989; Howard, Hodis, Wendy et al, 2001]. Большое внимание исследователей привлекают генозащитные и антиоксидантные свойства этих препаратов, которые были подтверждены в экспериментальных исследованиях по предотвращению возникновения и прогрессирования опухолей, индуцированных воздействием факторов различной физико-химической природы [Ames, 1983], а также ингибирующих генотоксическое действие различных токсикантов, в том числе и лекарственных препаратов [Дурнев, Середенин, 1990; Kuroda, 1989; 1990]. Предполагают, что радиосенсибилизирующие свойства витамина К [Deeley, 1962], очевидно, опираются на частичную стабилизацию клеточных и митохондриальных мембран, снижение количества свободных радикалов, а также гидроперекисей и перекиси водорода [Кожокару, Заславский, Акоев и др., 1980]. Витамин С играет важную роль в биотрансформации (особенно в микросомальном окислении) ряда эндогенных и несвойственных организму человека веществ, что связано с функционированием цикла цитохрома Р-450. Витамин С стимулирует активность цитохромного цикла и процессы гидроксирования. Аскорбиновая кислота ингибирует гепатоксическое действие системы ксантиноксидаза-гипоксантин, генерирующей свободные радикалы кислорода [Weltberg, Weitzman, 1984], химических соединений непрямого действия диметилбенз (а) антрацена [Shamberger, Baughmant, et al., 1973], квейретина [Neale, Solt, 1981] и др.

Об антиканцерогенных свойствах аскорбиновой кислоты известно достаточно много. Этот препарат способен ингибировать канцерогенез, вызванный в экспериментальных условиях различными агентами и в разных органах [Slaga, Digivoni, 1984; Wattenberg, 1985; Bartsch, Oshima, Pignatelli, 1988]. К группе протекторов, действующих по тому же механизму защитного экранирования, относят, также, глутатион, тиоловые эфиры, тиосульфаты, дисульфиды. Согласно имеющимся данным, наиболее общим свойством химически

разнообразной и многочисленной группы антиоксидантов, обладающих широким спектром действия и влияющих практически на все этапы канцерогенеза, является их радикофильность, способность перехватывать и стабилизировать свободные радикалы. Накоплена обширная литература и по антиканцерогенным эффектам перехватчиков свободных радикалов. Предотвращение канцерогенеза посредством хемопротекторов подробно освещено в обзоре Л. Ваттенберга [Wattenberg, 1997].

Витамин А, являясь компонентом неферментативных окислителей проявляет, наряду с другими механизмами регуляции мутагенеза, генозащитное действие путём участия в свободнорадикальных процессах, торможении микросомального окисления липидов, а также в результате торможения биотрансформации промутагенов. Каротины, в том числе β - каротин и некоторые ретиноиды, проявляют генозащитный эффект в условиях воздействия ионизирующих излучений [Miller, Geard et al., 1980], а также стимулированных фагоцитов человека в условиях воздействия свободных радикалов на генетические структуры [Weltberg, Weitzman et al., 1985]. В основе генозащитного действия природных форм витамина А, в условиях воздействия химических соединений непрямого действия, лежит способность ретинола и каротиноидов поглощать активные формы кислорода, индуцируемые промутагенами.

Генозащитные свойства токоферола изучены наиболее полно. Впервые способность токоферола ингибировать мутабельность была установлена в независимых экспериментах, проведенных на растительных объектах [Ахундова, Алекперов, 1973] и культуре клеток человека [Shamberger, Vaughmant, Kalchert et al., 1973]. Токоферолы являются активными антиоксидантами и фактором стабилизирующим мембраны [Makoto, Katsuhiko, Sigita, 1977], что может лежать в основе их защитных свойств при воздействии на организм повреждающих факторов самой различной природы. Не случайно токоферолы рассматриваются как пищевые факторы способные нейтрализовать мутагенные эффекты средовых токсикантов [Алекперов, 1979; 1984; Ames, 1983].

Витамин Е уменьшает токсичность противоопухолевого действия препарата адриамицина, обусловленную перекислением липидов тромбоцитов в сердце человека [Stuarth, de Alarson, Barvinchak,

1978]. Известна роль витамина Е, как перехватчика свободных радикалов и тушителя синглетного кислорода в биологических системах, которые инициируют реакции, опосредованные радикалами [Mc Cay, Fong, Laj et al., 1978]. Исследование влияния введения внутрь витамина Е в дозе 900 ед., бета-каротина в дозе 40 мг и плацебо на реакцию хемилюминесценции и частоту сестринских хроматидных обменов (СХО) в циркулирующих лейкоцитах курильщиков в течении 6 –ти недель не выявило изменения числа лейкоцитов и частоты СХО у исследуемых групп во все сроки эксперимента. Установлено увеличение содержания витамина Е и бета-каротина в плазме крови. Сделано заключение, что витамин Е подавляет H_2O_2 -генерацию, активированную фагоцитами. Бета-каротин, доминантно являющийся внеклеточной «ловушкой» уничтожает оксиданты генерированные системой миело-пероксидаза (H_2O_2) галоид. Существующие гипотезы о механизме биохимического действия токоферолов сводятся к их антиоксидантным свойствам, влиянием на биосинтез ферментов класса оксидоредуктаз, влиянием на синтез геминных ферментов [Guy, Theron, Van Rensburg et al., 1990].

Целый ряд исследований посвящён изучению эффектов витаминов и их комплексов, растительных экстрактов на процессы нормализации антиоксидантной системы; тератогенеза, процессов старения и устойчивости организмов. Выполнены работы в области выявления механизмов их защитного действия при воздействии генотоксикантов среды, в том числе лекарственных препаратов, обладающих мутагенным, канцерогенным и тератогенным свойствами.

Имеются данные о способности витамина Е снижать нарушения эмбриогенеза, вызванные использованием противосудорожным препаратом вальпроиновой кислотой. Использование вальпроиновой кислоты во время беременности повышает риск развития дефекта нервной трубки у людей (см. Раздел 1) и экспериментальных животных. При исследовании влияния витамина Е на тератогенное действие вальпроиновой кислоты было установлено, что витамин Е снижает уровень развития внутриутробных дефектов развития плода на мышцах [Saleh Al Deeb, Kha Al Moutaery, Mohammed Arshaduddin et al., 1999].

Известны, также, генозащитные свойства аминотиолов, в том числе и глутатиона. Эффекты, проявляемые радикал-образующими веще-

ствами – гидроксиламином, гидразином и изониазидом ингибируются действием цистеина и глутатиона [Speit, Wich et al, 1980]. Генозащитные свойства глутатиона были подтверждены в дальнейшем многими исследованиями [Agabeili, 1985; 1997; Raj, Katz, Morris, 1985; Resio, Hsie, 1985].

Приведенные данные показывают, что антимуtagenная регуляция биологической системы определяется комплексом факторов, определяющим защитные функции на разных уровнях и различными путями. Особое значение среди них имеют ферментные системы, принимающие участие в детоксикации генотоксических продуктов и устранении повреждений, возникших в ДНК. В этих процессах важная роль принадлежит антиоксидантным ферментам и факторам на них влияющих.

Антиоксидантные ферменты могут выступать в качестве элемента неспецифической системы, которая играет стабилизирующую роль при различных патологических процессах, в том числе связанных с поражением генетического аппарата и утратой генофонда. Результаты исследования кислородзависимых процессов в клетке показали, что антиоксидантные ферменты, выполняя каталитические функции при реализации противоокислительных свойств тех или иных защитных веществ, одновременно обеспечивают прямое обезвреживание интермедиаторов кислорода и озона, приводя к минимуму концентрацию супероксидного радикала, перекиси водорода и синглетного кислорода в клетке и резко уменьшают образование наиболее токсического гидроксильного радикала OH^\bullet , тормозя реакцию Габера-Вейса. К этим ферментам относятся: супероксиддисмутаза, каталазы и пероксидазы. Супероксиддисмутаза играет ключевую роль в создании противоокислительной защиты клетки. Биохимические механизмы поддержания нормального уровня обмена перекиси водорода, которая из-за своей токсичности не должна накапливаться в клетках, имеет жизненно важное значение и в этих процессах главную и первоочередную роль играют каталазы и пероксидазы. Важным антиоксидантным ферментом является церулоплазмин-медьсодержащий белок α -глобулиновой фракции сыворотки крови, окисляющей различные субстраты, в том числе полифенолы, полиамины, биогенные амины (медиаторы нервной системы серотонин и катехоламины). Являясь компонентом биологической антиоксидантной защитной системы, церулоплазмин выполняет роль универ-

сального внеклеточного «чистильщика» свободных радикалов, способен восстанавливать супероксидные радикалы до кислорода и воды. В тоже время обнаружение у этого фермента супероксиддисмутазной активности позволило выдвинуть предположение о возможности наличия у него генозащитных свойств [Пинчук, Бердинских, Волощенко, 1985]. К антиоксидантам относят также находящийся в плазме и межклеточном пространстве [Абрамова, Оксенгендлер, 1985] альбуминсвязанный билирубин, обладающий способностью перехватывать пероксильные радикалы, а также сывороточный альбумин человека и его комплекс с пиридоксаль-5-фосфатом [Соколовская, Степура, 2002]. Исследование механизма влияния природного антиоксиданта билирубина на апоптоз, индуцированный сфингином и УФ-облучением показало, что экзогенный билирубин эффективно защищает липиды клеточных мембран от ПОЛ и клетки тимуса от индуцированного сфингином и УФ-облучением апоптоза [Дудник, Цюпко, Бальдассини и др. 2002]. Мочевая кислота обезвреживает токсическое действие радикалов кислорода [Ames, 1983]. Представленные данные показывают, что антимутагены не являющиеся обязательными компонентами всех типов клеток, а находящиеся в крови и других жидкостях тела относятся к компонентам защитной системы, функционирующей на уровне организма.

Активные формы кислорода способны индуцировать различные мутации различных категорий у эукариотов [Emerit, Keck, Levy et al., 1982; Sofuni, Ishidate, 1984]. Результаты многочисленных исследований показали, что имеются мутагены, повреждающее действие которых связано с нарушением клеточного гомеостаза и, прежде всего, с процессами образования свободных радикалов кислорода и перекисного окисления липидов [Дурнев, Середенин, 1986;1990]. Являясь важными источниками энергии в организме, оксидазные ферменты представляли большой интерес для исследования их участия в процессах регуляции генетического аппарата. Предположение, что органические пероксидазы в организме могут выполнять ту же функцию, что и каталаза и действовать как антимутагены было высказано в 1957 году [Westergaard, 1957], однако экспериментальное подтверждение эта гипотеза получила лишь 20 лет спустя.

Известно что клетки содержат такое количество каталазы, которой вполне достаточно, чтобы обезопасить её от метаболической и индуцированной облучением перекиси, и столько супероксиддисмутазы,

сколько необходимо для нейтрализации метаболического и индуцированного радиацией супероксидного радикала. Следует подчеркнуть, что радикалы и перекиси – это нормальные продукты обмена веществ и поэтому их стационарная концентрация невелика [Козлов, 1973]. Однако, при различных воздействиях процент потребления кислорода в процессе образования перекисей увеличивается, под влиянием молекулярного кислорода или других агентов образуются свободнорадикальные центры, инициирующие перекисное окисление [Владимиров, Арчаков, 1972]. Гидроперекиси, в свою очередь, могут распадаться на свободные радикалы и деиницировать цепь перекисного окисления. Имеющиеся в организме системы детоксикации позволяют ему существовать в среде насыщенной токсикантами, обладающими способностью проявлять мутагенный, тератогенный и канцерогенный эффекты. В связи с нестабильностью этих систем и их подверженности влиянию мутагенных факторов окружающей среды были проведены многочисленные исследования, направленные на выявление роли эндогенных метаболитов клетки в регуляции и стабилизации генетических процессов.

Появились работы, связанные с изучением влияния антиоксидантов и антиоксидантных ферментов на генетический аппарат. Так, оказалось, что действие каталазы и супероксиддисмутазы на радиационно индуцированные хромосомные aberrации лимфоцитов человека оказывает защитный эффект [Nordenson, 1978], который основывается на их способности обезвреживать первичные и вторичные радиационные радикалы. Aberrации хромосом и сестринские хроматидные обмены ингибируются при добавлении в среду культуры клеток лимфоцитов периферической крови супероксиддисмутазой [Emerit, Kesk, Levy et al., 1982]. Супероксиддисмутаза подавляет индуцированные дофамином разрывы нитей в ДНК фибробластов человека [Moldeus, Nordenkjold, Bolesfoldi et al., 1983]. Супероксиддисмутаза, каталаза и L-цистеин снижают уровень спонтанных и индуцированных митомицином C aberrаций хромосом в клетках 4-х линий фибробластов - нормальной и от больных анемией Фанкони [Sudharsan, Heddle, 1980]. Каталаза, пероксидаза и альфа-токоферол снижают уровень спонтанной мутабельности в клетках растений [Agabeyli, Maksudova, 1999], модифицируют индуцированную нитрозогуанидином частоту хлорофильных мутаций *Arabidopsis thaliana* [Agabeyli, Mirzazadeh, Melikova, 1998]. Экзогенные глутатион и пероксидаза подавляют мутагенный эффект антибактериального препарата

диоксидина в клетках костного мозга мышей [Agabeyli, 1997]. Пероксидаза ингибирует мутагенный и цитотоксический эффект полиеновых антибиотиков в различных тест-системах [Агабейли, 1989; Agabeyli, Iskenderova, 2001, Агабейли, 2004]. Глутатион-S-трансфераза предотвращает токсичность метилбромида и окиси этилена в эритроцитах человека [Hallier, Schroder, Muller et al., 1992]. Показана, также, протекторная роль глутатион-трансфераз в ингибировании липидной пероксидации у рыб, подвергнутых комбинированному воздействию гербицида 2,4-Д, азинфосметил и фосфорорганического инсектицида [Elif Ozcan Oruc, Nevin Uner, 2002].

Многочисленные исследования подтверждали участие глутатион-S-трансфераз, глутатионпероксидаз и других антиоксидантных ферментов в детоксикации мутагенного и канцерогенного действия генотоксикантов среды. Глутатионтрансферазы являются селеннезависимыми глутатионпероксидазами и представляют собой семейство ферментов, защищающих ткани от повреждений, индуцированных электрофильными метаболитами эндогенных и экзогенных соединений, катализируя реакции между глутатионом и электрофильными группами различных мутагенов [Ketterer, 1988]. При обсуждении защитной роли этих ферментов при мутагенезе и канцерогенезе, в работе особое внимание уделяется образованию гидроперекисей, катализируемых глутатионтрансферазами и использованию генной экспрессии глутатионтрансфераз в качестве маркёра опухоли при гепатоканцерогенезе. На основании полученных данных, было выдвинуто предположение, что уровни глутатиона и глутатионтрансфераз могут быть использованы для оценки злокачественной потенции клеток, а в основе многих антитоксических и антиканцерогенных реакций лежит участие глутатиона и глутатионтрансфераз.

Глутатион содержится в пище и является одним из главных антиоксидантов и антимутагенов растворимой фракции клеток [Ames, 1983], а также эффективным антиканцерогеном против афлотоксина [Novi, 1981]. Отмечается, что высокое содержание глутатиона в пище является фактором антириска в отношении канцерогенеза [Wattenberg, 1983], перспективность этого препарата предопределена также и тем, что являясь компонентом натуральных пищевых продуктов глутатион или содержащие его продукты могут быть использованы в качестве элемента лечебно-профилактического питания, для лиц высокого профессионального риска.

Одним из важных компонентов антиоксидантной системы является селен. Селен входит в активный центр фермента глутатионпероксидазы, который предупреждает переокисление липидов и уменьшает накопление в клетках продуктов переокисления, способствуя целостности клеточных и субклеточных мембран. Антиоксидантная активность селена, также, связывается с его присутствием в глутатионпероксидазе [Vernie, 1984]. Известны генозащитные свойства селена [Shamberger, Baughmant, et al., 1973; Мехтиев, Агабейли, Меликова, 1980; Агабейли, 1989].

Глутатион-трансферазы (некоторые из них) действуют как пероксидазы и выполняют важные функции против оксидативных и алкилирующих канцерогенов [Warholm, Guttentberg, Mannervick et al., 1981]. В дальнейшем генозащитное действие этих антиоксидантов и антиоксидантных ферментов было подтверждено многочисленными исследованиями [Kuroda, 1990; Wall, Wani, Hages, 1990; Agabeyli, 1993; Karekar, Joshi, Shinde, 1998; Ejchart, 2000], в том числе и при модификации мутагенного действия лекарственных препаратов. Экзогенная каталаза модифицирует генотоксичность блеомицина [Kuroda, 1990], глутатион и пероксидаза снижают до 50% индуцированный диоксидом мутационный процесс на самцах мышей – гибридов I поколения CBA x C57B/6 [Агабейли, 1989; Agabeyli, 1993], альфа-токоферол, глутатион, и кофеиновая кислота подавляют мутационный процесс, индуцированный афлотоксином B1 [Ejchart, 2000].

Генетические эффекты некоторых антиокислительных ферментов были изучены как в отдельности, так и в составе натуральных экстрактов. Подтверждением существования естественной генозащитной системы явилось выявление антимутагенных свойств у суммы экстрактивных веществ, полученных из природных источников растительного и животного происхождения. Первые работы в этой области выполнены Т. Када, который, исследовав действие 59 видов овощей и фруктов, показал, что многие экстракты ингибировали индуцированную мутабельность [Inoue, Shimoï, Kada, 1981]. Ряд органических соединений растительного происхождения, характеризующихся НАДФ (Н)-оксидазной активностью, обладают дисмутатизирующими свойствами, способностью инактивировать действие средовых мутагенов, таких как продукты пиролиза триптофана, которые теряют свою генотоксичность в процессе окисления пероксидазы. При этом защитное действие фермента осуществляется пря-

мым путём. Эта закономерность в дальнейшем нашла своё подтверждение в цикле работ [Kuroda, 1990; Wall, Wani, Huges, 1999; Guseynova, Alekperov, Zeynalova, 1994; Ejchart, 2000; Karekar, Joshi, Shinde, 1998; Agabeyli, 1993]. Результаты дальнейших исследований выявили антимутагенную активность экзогенных НАД и НАДФ (Н), в том числе и рибофлавина их способность снижать уровень спонтанной и индуцированной гамма-лучами мутабельности хромосом растительных клеток [Агабейли, 1986; 1989]. Исследования растительных экстрактов, полученных из соплодий и листьев инжира [Alekperov, Zeynalova, Gulieva et al., 1994], а также однолетних побегов инжира [Агабейли, Касимова, 2004; 2005] показали наличие высокой антимутагенной активности и универсальности генозащитных свойств этих экстрактов при индукции радиацией и химическими мутагенами мутаций в клетках растений и млекопитающих.

Анализ результатов собственных экспериментальных [Агабейли, 1986; 1989; 2004; 2005] и литературных данных, показал, что окислительно-восстановительная система клетки, выполняя важнейшие энергетические функции, в тоже время способствует регуляции генетических процессов.

Одним из механизмов генозащитного действия оксидазных ферментов может являться стабилизация мембран, метаболическая активация оксидазных систем, восстановление окислительно-восстановительных процессов с последующей активацией репарационных систем [Агабейли, 1989]. В сфере практических аспектов полученные данные свидетельствовали о выявлении новой группы антимутагенов - оксидазных ферментов и их кофакторов, существенно модифицирующих генотоксические эффекты пестицидов, лекарственных препаратов, промышленных химических продуктов, факторов космического полёта [Агабейли, 1989; Agabeyli, 1993], а также темпов спонтанного мутирования, обусловленного старением, что вносит существенный вклад в профилактику наследственных и раковых заболеваний. С другой стороны, индикация и управление естественными процессами, обеспечивающими поддержание целостности генома, являются чрезвычайно важными для охраны генофонда природных видов, сортов и пород народной селекции.

4. РАСТИТЕЛЬНЫЕ БИОКОМПЛЕКСЫ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ МУТАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОРГАНИЗМОВ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТОВ СРЕДЫ

Интенсивное изучение растительных биоконплексов в качестве перспективных средств в нейтрализации последствий воздействия мутагенных факторов окружающей среды, связанных с деятельностью человека, приобрело особую актуальность также и в связи с их высокой эффективностью, универсальностью, физиологичностью и отсутствием побочных эффектов. Результаты этих исследований выявили для целого ряда экстрактов, полученных из различных природных источников, антимуагенную и антиканцерогенную активность [Wattenberg, 1999; Lindsay, 1999; Yang, Landau, 2000]. Одновременно исследовались способы их применения для профилактики мутагенеза, канцерогенеза и раннего старения и сегодня накоплена обширная информация о способности индивидуальных соединений и суммы экстрактивных веществ, полученных из растений, снижать частоту мутаций, индуцированных действием отдельных генотоксикантов или их комплексов. Опубликованы обзоры [Howard, Hodis, Wendy, 2001; Weisburger, 2002; Alekperov, 2002; Агабейли, 2003], посвящённые этому вопросу. Многочисленные эндогенные метаболиты, содержащиеся в тканях и клетках различных видов растений, способны снижать уровень спонтанных и индуцированных мутаций, являясь антагонистами как экзогенных, так и эндогенных мутагенов, этот факт, свидетельствует о наличии многообразия эндогенных антимуагенов [Гончарова, 1993].

Перспективность использования биоконплексов из растительных источников является важным также с точки зрения экономичности, возможности широкого внедрения в практику. Полученные многочисленные данные об антимуагенных и антиканцерогенных свойствах целого ряда экстрактов из различных растений, в том числе из их плодов, корней, листьев [Morita, Hara, Kada, 1978; Wall, Wani, Huges, et al., 1990], сегодня используются для исследования спосо-

бов их практического применения, профилактики мутагенеза и канцерогенеза. Исследование генозащитных свойств растений, относящихся к 41-семейству [Wall, Wani, Huges, et al., 1990], показали, что у индуцированных у сальмонеллы 2-аминоантраценом мутаций, наиболее эффективными по отношению к остальным изученным мутагенам оказались хлорофильные экстракты.

Проведенный скрининг в тесте Эймса, клетках костного мозга мышей и микроядрах на мутагенность водных экстрактов 102 видов сырья, используемого в китайской медицине выявил позитивный результат в тесте Эймса у экстрактов из *Astragalus membranaceus*, *Sophora japonica* и *Eucomnia ulmoides*. В 8 цитогенетических тестах позитивные результаты дали 13 экстрактов: *A. membranaceus*, *S. japonica*, *S. flavescens*, *E. ulmoides*, *Datura metal*, *Artemisia capillaries*, *Rehmannia glutinosa*, *Carthamus tinctorius*, *Forsythia suspense*, *Paeonia subfruticosa*, *Platycodon grandiflorum*, *Cinnamomum cassia* и *Notopterygium incisum* [Dexiang Iiu, Xuejun Yin.,1989].

Растительные экстракты и природные антиоксиданты проявляют модификационные и генозащитные свойства, снижая мутагенность и кластогенность металлов. Проведение сравнительной оценки эффективности аскорбиновой кислоты и экстракта из плодов *Phyllanthus emblica* (широко используемых в лекарственных средствах Айюрведы и Унани) при модификации кластогенности металлов: ртути, кадмия, олова, кобальта, никеля, алюминия, бария, цезия у мышей путём предварительного скармливания этих экстрактов в течении 7 дней выявило снижение частоты индуцированных aberrаций хромосом с эффективностью превышающей эффективность аскорбиновой кислоты используемой в концентрации равной её содержанию в этих экстрактах [Dhir, Ghosh, Ghosh Sharmila et al.,1989]. Аскорбиновая кислота снижает выраженный мутагенный эффект производных кобальта [Чопикашвили, Росина, 1989]; селенит натрия в концентрации 0,14мг/кг существенно снижает мутагенную активность кадмия [Mukherjee, Sharma, Talukder, 1988].

В качестве перспективных антимуагенов указываются волокна растений, которые способствуют адсорбции и эвакуации генотоксикантов из организма [Wall, Wani, 1990]. Компонентами изученных волокон являются некоторые флавоноиды (дайдзеин, апигенин, биочанин А, необавайзофлавои, бавагин, галангин, куацетин, раинатин, ноби-

летин и др.), фенольные соединения (4,6-дигидроксиксантон, 1,5-дигидрокси 8-метоксиксантон, фреконтин, фрамонтон), кумарины (императорин, умбеллиферон, 8-метоксипсорален и др.). Результаты исследований показали, что эффективность каждого из этих компонентов сильно различается и в целом уступает эффективности целого экстракта. Пищевые волокна из рафинированных кукурузных, рисовых и пшеничных отрубей предотвращают генотоксичность динитропирена на *S.tuphimurium* His⁺ - реверсии, аберрации хромосом и связывание с ДНК на крысах [Takeuchi, Hara, Inoue et al, 1988]. Также, они проявляют антимуtagenную и антиканцерогенную активность [Weisburger, 2002] против рака прямой кишки, снижают частоту рака молочной железы у животных и людей путём включения эндокринных механизмов [Hayatsu, Arimoto, Negishi, 1988; Ferguson, Harris, 1994; Gentle, Ferguson, 1998]. Скармливание лабораторным животным пшеничных отрубей ингибирует индуцированный нитрозометилмочевинной рак груди у животных на 50% [Cohen, 1998].

Потребление злаковых отрубей, особенно с большим содержанием Са, устраняет факторы, вызывающие рак толстой кишки и груди. В частности, результаты клинического испытания возможности предотвращения химиопротекторами раннего развития рака выявило роль пищевого кальция в рационе питания больных раком толстой кишки и показало его полезность как ингибитора доброкачественной и последующей злокачественной колонии неоплазм [Lipkin et al., 1999].

Выявлены противоопухолевые соединения из водяного кресса *Rorripa aquaticum officianale* [Rose, Williamson et al., 1998]. Антимуtagenное действие показано для целого ряда экстрактов, в том числе полученных из проростков пшеницы [Рустамова, 1984] в отношении спонтанного и индуцированного фтористым натрием мутагена. Антимуtagenное действие экстрактов из корней хрена, ветвей инжира и проростков кукурузы на спонтанный и индуцированный гамма - облучением [Agabeyli, Gasimova, 2002; Агабейли, Касимова, Алекперов, 2003] мутационный процесс показано в различных тест-системах. Установлена способность предотвращать мутагенный эффект пестицидов в тесте Эймса у ТА 98 трёх различных фракций полученных из листы кукурузы, [Riera, Ysern, Barbe et al., 1990]. Выявлена антимуtagenная активность экстракта из лимонной травы (*Cymbopogon citrates*) [Vinitketkumnun, Suaeyun et al., 1996], в част-

ности показано его влияние на цитохром Р-450 и ферментную фазу II в печени крыс линии Вистар, подвергнутых *per os* алкогольному воздействию. Экстракт из лимонной травы индуцирует активность микросомальных ферментов в печени крыс - цитохрома Р-450 и НАД(Ф)Н, в меньшей степени активность хинонредуктазы, значительно увеличивает активность глутатионтрансферазы, что может иметь важное значение для метаболизма токсичных компонентов. Имеются данные о кластогенной и антикластогенной активности Тайских лекарственных растений – *Cymbopogon citrates*, *Hibiscus sabdariffa* и *Murdania loriformis*. Показана их способность предотвращать индуцированные хромосомные повреждения, регистрируемые при помощи микроядерного теста в печени крыс [Puatanachokchai, Noguchin et al., 1996]. Антикластогенный эффект пчелиных продуктов (спиртовой раствор прополиса из Уругвая и Бразилии, великолепного желе из Китая и водорастворимого прополиса из Дании, белков пчелиной пыльцы) установлен на мышцах, подвергнутых воздействию митомицином С [Kito, Mishima, Nagase et al., 1996]. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее высокой противоопухолевой активностью отличаются экстракты прополиса из Уругвая и Бразилии, эффект которых авторы связывают с ингибированием 8-гидроксигуанина в ДНК при обработке мышей метилметансульфонатом. Эффективность противоопухолевого действия пчелиных продуктов зависела от ареала распространения пчёл. Пчелиные продукты издавна используются в народной медицине и в качестве пищевых добавок, о чём свидетельствуют также источники восточной средневековой медицины [Алекперов Ф., 1999; Alakbarov F, 2001a].

Антиканцерогенный эффект показан для экстрактов из индийских специй [Sur, Gomes, Sahu et al., 1996]. Способность различных каротиноидов (α -каротина, лютеина, фукоксантина, астаксантина, ликопеина, и фитоиона), β -каротина проявлять противоопухолевую активность установлена на различных карциногенных моделях [Noyoku Nishino, 1996]. В указанной работе подтверждается противоопухолевая активность фитоиона. Авторами установлено, что устойчивость против преобразования трансфекцией активных онкогенов, продуцирующих фитоин в фибробластах NI H3T3, осуществляется введением гена, синтезирующего фитоин. Предложенный тип нового экспериментального метода может быть полезным для оценки биологической активности естественных каротиноидов в на-

туральных продуктах, которые трудно получить и очистить в стабильной форме.

Исследованы возможности предупреждения или торможения канцерогенеза протоков поджелудочной железы α -каротином, β -каротином, каротинами из плодов пальмы и полифенолами зелёного чая на прогрессирование стадий канцерогенеза поджелудочной железы на моделях с быстрым продуцированием аденокарциномы у золотистых сирийских хомячков [Majima, Tsutsumi, Tsujiuchi et al., 1996]. Полученные результаты позволили предположить, что β -каротин, каротины из плодов пальмы, а также полифенолы зелёного чая могут играть значительную роль в предотвращении развития рака поджелудочной железы.

Овощи и фрукты, а также соевые продукты богаты антиоксидантами, способствующими снижению риска заболевания и его предотвращению от действия реактивных видов кислорода в организме, являются также прекрасными источниками витаминов. Антимутагенная активность показана, также, для соков отдельных овощей, фруктов, растительных экстрактов [Ebata, Kawai, Furukawa, 1993; La Vecchia, 1998; Furukawa, 1994; Agabeyli, Zeinalova, 1999].

Имеются данные о антимутагенной активности растительных масел: физалисового [Ахундова, Агамамедова, 1981], кукурузного и подсолнечного [Raj, Kats, 1984] облепихового [Кулиева, Исмаилов, 1988], рисового [Rukmini and Kalpagam, Polasa, 1985], букового [Agabeyli, 1996; Агабейли, Микаилова, Нейманзаде, 2002], оливкового [Visioli, Gally, 2000; Новости медицины (а), 2001], масла из зародышей пшеницы [Паранич, Паранич, 1999]. Регулярное использование в пищу оливкового масла в два раза снижает риск заболевания раком толстой кишки. Генозащитным эффектом обладают оливковое масло с пониженным содержанием жиров, также и жиры рыб [Weisburger, Reder, Rose et al., 1993; Weisburger, 2002]. Антимутагенное действие рыбьего жира выявлено при индукции митомицином С и этилметансульфонатом аббераций хромосом в клетках китайского хомячка V79 [Kuroda, Shima, Kaji, 1998].

Для практического применения в качестве пищевых добавок интерес представляют результаты экспериментов по изучению генетического действия масла, полученного из орешков бука восточного (*Fagus*

orientalis Lipsky). Антимутагенные, антиоксидантные и радиопротекторные свойства этого масла изучены и установлены в различных тест-системах. Выявлены способы предотвращения повреждающего действия высоких доз ионизирующего облучения путем введения в рацион питания лабораторных животных букового масла [Агабейли, Микаилова, Нейманзаде, 2002]. Изучены закономерности накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового диальдегида и гидроперекисей липидов в тканях различных органов крыс при действии ионизирующего облучения - гамма-лучей в сублетальной дозе и способы их нейтрализации буковым маслом. Исследованы антимутагенные и антиканцерогенные эффекты лекарственных растительных препаратов, полученных из корней *Ceratostigma plumbaginoides*, *Plumbago rosea* в том числе - плюмбагина и юглона. Препарат плюмбагин известен не только как перспективный консервант пищевых продуктов, но и как перспективный фитотерапевтический препарат с антиоксидантными и антимикробными свойствами. Антимутагенные и антиканцерогенные эффекты показаны для плюмбагина – растительного препарата полученного из корней *Ceratostigma plumbaginoides* и юглона во многих работах, в том числе: при подавлении мутагенного эффекта 4-нитрофенилен-диамина, фенил гидразина и азида натрия в тесте Эймса на *Salmonella taphimurium* [Durga, Sridhar, Polasa, 1992], клетках *Vicia faba*, при модификации частоты спонтанной и индуцированной нитрозогуанидином мутабельности хромосом [Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zadeh, 2002], клеточном цикле карциномы Ерлиха у мышей *in vivo* [Devi, Rao, Solomon, 1998], антиканцерогенная активность нафтохинона, плюмбагина и юглона, как перспективных хемопротекторов для новообразований кишечника человека [Sugie, Okamoto, Rahman et al., 1998], печени крыс [Parimala, Sachdanandam, 1993].

Природные растительные антиоксиданты, в том числе овощи и фрукты, аскорбиновая кислота и хлорофильный фруктовый экстракт рассматриваются как потенциальные протекторные средства от воздействия различных мутагенов [Devi, Rudhrama, et.al, 2003a]. Показаны протекторные свойства аскорбиновой кислоты и экстракта из *Phyllanthus Emblica* против индуцированной циклофосфамидом цитотоксичности в клетках лимфоцитов человека *in vitro* [Devi, Rudhrama, 2003b; Rao, Rudhrama et al, 2003]. Установлена антимутагенная и антиканцерогенная активность производного хлорофилла

хлорофиллина как хемопротекторного агента в различных тест-системах [Surh, Park and Miller, 1995].

Антимутагенная активность выявлена у соков и экстрактов лекарственных и пищевых растений из флоры Филиппин [Lim Sylianco, Shier, 1985]. В том числе показаны эффекты куркуминов – трех желтых пигментов из экстракта *Curcuma longa*, как ингибиторов нитрозирования *in vitro* [Nagabhusan, Nair et al., 1988], имбиря [Nakamura, Yamamoto, 1992], ряда пренилированных флавоноидов и пренилированного фенолового терпена бакухиола [Wall, Monroye, Wani et al., 1988]. Показаны также эффекты продуктов, полученных из семян *Psoralea corylifolia* (*Leguminosae*), ингибирующих мутагенную активность 2-амино-антрацена (2-AA) на штамме *S. typhimorium* TA 98. Защитные эффекты показаны для соков ряда овощей, фруктов и многих других растительных экстрактов [Morita, Hara, Kada, 1978; Abraham et al., 1986; Grover, Bala, 1992; Bakalinsky, Nadathur, Gould, 1994; Furukawa, 1994; Yoshikawa, Skai, Terashita, 1998; Agabeyli, Zeinalova, 1999; Alekperov, 2002; Weisburger, 2002].

Таким образом, приведенные данные о роли ингибиторов мутагенеза в антиканцерогенезе свидетельствуют о перспективах практического применения многих модификаторов мутагенеза, имеющих природное происхождение и действующих с помощью множественных и разных не исключających друг друга механизмов, включая воздействие как на внеклеточном, так и на внутриклеточном уровне.

Результаты исследований показали, что смеси антимутагенов проявляют более высокую эффективность действия, чем его отдельные компоненты [Alekperov et al., 1993; Alekperov, 1994; Mitscher, Telikepalli, Mc.Ghee, 1996]. Антимутагенная активность отдельных изолированных и идентифицированных веществ из *Glyzzyrriza glabra*, полученных из фруктов *Diospyrus Lotos*, *Cudonia oblonga* и корня *Glyzzyrriza glabra*, плодов *Morus alba*, корки плодов *Punicum granatum* способствует уменьшению уровня аберраций хромосом индуцированных генотоксикантами, однако с меньшей эффективностью чем их композиции [Alekperov, 1994; 1999; Agabeyli, Zeinalova, 1995; Alekperov, Mirza-zadeh et al. 2002; Agabeyli, Shihiyev et al. 2002; Зейналова, 1997; Агабейли, Касимова, 2005].

Смеси, составляющими компонентами которых явились буковое масло и плюмбагин препарат из (*Ceratostigma plumbaginoides*), оливковое масло и плюмбагин, розовое масло и плюмбагин проявляют антимутагенную активность, снижая частоту абераций хромосом, генных мутаций и модификационную изменчивость в клетках растений [Aleksperov, Mirza-zade, Agabeyli et al, 2002; Agabeyli, Shihiyev et al., 2002]. Композиция экстрактов из корней *Armoracia rusticana*, проростков *Zea mays* и однолетних побегов *Ficus carica* проявила высокоэффективную антимутагенную активность при исследовании в различных тест-системах и индукции мутаций мутагенами различной физико-химической природы и старения [Агабейли, Касимова, 2004].

Целый ряд экспериментальных исследований посвящён антимутагенным и антиканцерогенным свойствам зелёного чая [Ioannides, Bu-Abbas et al., 1994; Fuyiki, Suganuma, Okabe, et al., 1996]. В том числе, β -каротин, сумма каротинов из плодов пальмы и полифенолы зелёного чая ингибируют индуцированный N-нитрозобис (2-оксипропил) амином карциногенез поджелудочной железы у золотистых сирийских хомячков [Miyajima, Tsutsumi et al, 1996]. Выявлена, также, антимутагенная и антиканцерогенная активность экстракта зелёного чая (водного), механизмы которых изучены в печени крыс [Majima, Kuroda, 1996]. Сравнительная оценка антимутагенной и антиканцерогенной активности экстрактов и полифенолов зелёного и чёрного чая выявила у них практически одинаковый защитный эффект. Эти эффекты, исследователи связывают с тем, что чайный лист содержит сильные антиоксидантные полифенолы, такие как эпигаллокатехин галлат и фермент полифенолоксидазу.

Для отдельных метаболитов фенольной или полифенольной природы изучены механизмы их генозащитного действия, результаты которых предполагают, что в основе функционирования этих механизмов лежат адсорбция или инактивация мутагенов прямого и косвенного типа действия [Nagabhushan, 1988; 1989], подавление процессов метаболической активации промутагенов [Osawa, Kumon et al, 1991], направленная регуляция активности ферментов пострепликативной [Sasaki, Imanishi et al., 1987] и эксцизионной [Imanishi, Sasaki et al., 1991] репарации.

Действие зелёного чая ингибирует рак и подавляет рост опухолевых клеток в различных органах человека. В связи с полученными данными зелёный чай активно используется в профилактических целях в Японии [Fujiki, Suganuma, Okabe et al., 1996]. Показана, также, антимутагенная активность водного экстракта из зелёного чая (*Camellia sinensis*) в культуре клеток китайского хомячка [Miyajima, Kuroda, 1996], антигенотоксичность и предотвращение соматических мутаций в системе *Drosophila melanogaster*, антимутагенная и антиканцерогенная активность (водного) экстракта зелёного чая, механизмы которых были изучены в печени крыс [Fujie, Fujikawa, 1996]; предотвращение карциногенеза полифенолами чая [Chung, Prabhu, Landau, 2001]. Исследование влияния экстрактов зеленого и черного чая на мутагенность МННГ в клетках *E. coli* WP2 выявило способность отдельных компонентов из листьев зеленого чая – катехинов и низкомолекулярной фракции таннинов и аскорбиновой кислоты из экстракта черного чая снижать мутагенность МННГ. Указывается, что в основе механизма генозащитного действия отдельных метаболитов и ферментов чая лежат механические поглощающие свойства к которым относят катехины, таннины.

Смеси компонентов зелёного чая проявляют антимутагенную и антиоксидантную активность [Pilai, Menon et al, 1998]. Исследование концентрации галловой кислоты в плазме и моче человека после потребления чёрного чая показало, что галловая кислота в свободной, также не в свободной форме достигает максимума через 1,5 часа. Результаты данного исследования показали, что экстрагированная из настоя горячего чая галловая кислота сильный антиоксидант и обладает противоаллергическим, противовоспалительным, антимутагенным и антиканцерогенным действием [Borsch, Netzel, Shahrzad et al., 1998].

Наряду с проявлением антимутагенных и противоопухолевых свойств, экстракты чая снижают риск заболевания сердца, так как антиоксиданты в чае понижают формирование оксидазных метаболитов ДНК реактивными видами кислорода, ингибируют канцерогенез, понижают клеточную дупликацию и рост неопластических клеток, повышая апоптоз [Weisburger, 2002; Conney, Yao-Ping Lu, You-Rong Lou et al, 2002].

Результаты исследования по изучению антимутагенной активности экстрактов чая (*Camellia sinensis*) с различных стадий его технологической обработки [Гусейнов и др., 2005] на культуре клеток лимфоцитов периферической крови человека выявили антимутагенную активность экстрактов из образцов чая, со всех стадий технологической обработки при модификации мутационного процесса, индуцированного ионизирующим облучением, нитрозогуанидином и бензпиреном. Эффективность антимутагенного действия экстрактов при модификации индуцированной мутабельности факторами различной физико-химической природы последовательно снижалась по мере углубления процесса технологической переработки. Сравнительная оценка их антимутагенной эффективности показала высокую антимутагенную активность экстракта из зелёных листьев чая.

Интерпретация доступных в настоящее время данных предполагает, что чай и полифенолы чая могут действовать посредством нескольких механизмов [Yang, Wang, 1993; Yang, 1999; Mukhtar, Ahmad, 1999]. Авторы предполагают, что антиканцерогенные действия полифенолов чая могут быть связаны с их антиокислительными свойствами, однако какие определённые механизмы вовлечены в этот процесс, остаётся пока не ясным.

Целый ряд публикаций посвящён антимутагенной активности экстрактов из травяных чаёв [Nakamura, Yoshihisa, Shigenori, et al., 1998]. В том числе антимутагенная активность экстракта из листьев *Eucanopia ulmoides* чая Tochu - популярного в Японии напитка, была выявлена при индукции мутабельности ММС и под воздействием сигаретного дыма в различных тест-системах и человеке [Sasaki, Chiba, Hara et al, 1998].

Антимутагенной активностью обладает экстракт из семян облепихи. Проведение генетического мониторинга среди населения Семипалатинского полигона обнаружило, что уровень генетических повреждений меньше в тех местах, где вид облепихи *Hippophae rhamnoides* доступен для питания. В дальнейших исследованиях был установлен антимутагенный эффект спиртового раствора облепихи в Т-лимфоцитах человека [Iyin, Iyinskikh et al., 1994]. Выявлены также антиоксидантные и цитопротекторные свойства экстракта из семян облепихи. Изучение механизма антиоксидантного и цитопротекторного действия экстракта из семян облепихи при индукции язвы же-

лудка введением 60% этанола в слизистую оболочку желудка крыс показало, что экстракт из *Hipporphae rhamnoides* создаёт барьер для слизистой оболочки желудка и проявляет цитопротекторный и заживляющий язву эффект [Jingmei Song, Min Zhu and Kenneth, 1998].

Антимутагенными свойствами обладают не только биологически активные препараты из растительных источников. Многообразие естественных систем защиты и восстановления предполагает наличие значительного числа метаболитов, количество и активность которых могут быть значительными в детерминации генетической устойчивости [Kuroda, 1996]. К ним относятся некоторые компоненты полученные из органов млекопитающих - гемин и гемпротеин, которые проявляют антимутагенную активность, подавляя метаболическую активность и ускоряя деградацию мутагенов. Приведенные источники свидетельствуют, что в создании антимутагенных и антиканцерогенных препаратов для их практического применения приоритетным направлением является комбинирование нескольких, в основном природных антимутагенов и антиканцерогенов с различными или множественными механизмами действия. Из средневековых источников в области фармации известно, что учёные и медики тех времён наиболее эффективными считали многокомпонентные лекарственные средства [цит. по Алекперов Ф., 1990; Alakbarov, F., 2001b], что сегодня находит подтверждение и широкое применение в современной фармакопее.

5. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ АНТИМУТАГЕНЕЗА

5.1. Основные направления практического использования антимутагенов

В зависимости от конкретных задач, направления практического использования антимутагенов могут быть различными и охватывают широкий спектр возможностей их применения. Выделяют следующие области практического применения антимутагенеза [цит. по Алекперову, 2001]: *индустрия производства и применения специальных пищевых продуктов и пищевых добавок, в том числе для лечебно-профилактического питания; фармакология; сельскохозяйственное производство, в том числе селекционный процесс; охрана редких и исчезающих видов и природных популяций.*

Как видно, объектами практического применения антимутагенеза является широкий спектр представителей органического мира, в том числе человека, природные виды, сельскохозяйственные растения и животных. Однако, основным и важнейшим объектом исследования для практического приложения антимутагенеза является человек. Это связано с наличием в среде обитания генотоксикантов, представляющих опасность для всей популяции и прежде всего для групп высокого профессионального, экологического и возрастного риска.

Результаты многочисленных исследований в ведущих научных центрах показали, что наиболее приемлемой формой применения антимутагенов в этих случаях является использование продуктов питания, обладающих антимутагенными свойствами.

К числу сформулированных требований к антимутагенам перспективным для использования в профилактическом питании [Алекперов, 1979; 2002; Alekperov, 2002] относят:

- высокая эффективность и универсальность антимутагенного эффекта при действии различных генотоксикантов и их комбинаций;

- физиологичность антимутагенов, создающая условия для длительного применения без риска кумуляции и возникновения побочных эффектов;
- возможность введения антимутагенов в рационы питания в качестве натуральных пищевых продуктов и добавок к ним, для исключения необходимости социально-психологической адаптации к постоянному приёму антимутагенов в виде лекарственных препаратов;
- наличие недорогих источников антимутагенов, доступных в различных экономико-географических зонах.

Ниже рассматриваются различные антимутагены, характеризующиеся указанными свойствами.

Высокая эффективность и универсальность антимутагенного эффекта при действии различных генотоксикантов и их комбинаций. Проведенный анализ основных направлений прикладного антимутагенеза показал значительную перспективу использования ингибиторов мутагенеза для решения задач профилактики текущих и отдалённых генетических последствий загрязнения окружающей среды. Создание композиционных антимутагенов и применение ингибиторов мутагенеза для коррекции регуляторных нарушений генетического аппарата было связано с выявлением возможности повышения эффективности их генозащитного действия [Aleperov, 1994]. Работы по повышению эффективности действия антимутагенов связаны также и с применением ингибиторов мутагенеза для коррекции регуляторных нарушений генетического аппарата, имеющих достаточно широкое распространение. Так, в одной из работ последних лет показано, что в процессе радиационного мутагенеза у радиоаккумулирующих растений (люпина, рапса, клевера, топинамбура, подсолнуха и др.) наблюдается существенное проявление ассиметрии на морфологическом уровне [Швец, 2002].

За единицу универсальности предложено принимать антимутагенный эффект препарата по одному из мутационных тестов (генные мутации, абберрации хромосом), на одном из типов объектов (микроорганизмы, растения, млекопитающие, и культура клеток человека) по отношению к одному классу индукторов мутабельности (спон-

танный, физический, химический). Из известных на сегодняшний день антимутогенов наиболее высокие индексы универсальности характерны для природных антиоксидантов (Агабейли, 1989; 2002).

Физиологичность антимутогенов, создающая условия для длительного применения без риска кумуляции и возникновения побочных эффектов. Учёт такого показателя как физиологичность антимутогенов очень важен при характеристике и общей оценке генозащитных препаратов. Учитываемым показателем физиологичности может служить не только феноменология мутагенности и цитотоксичности высоких концентраций антимутогенов, но и разница в концентрациях, обеспечивающих переход эффекта от антимутогенного к генотоксическому. Чем ближе границы концентраций, определяющих смену эффекта, тем в меньшей степени физиологичен данный антимутоген. Известно, что повышение концентрации экстрактов лекарственных растений – элеутерококка, женьшеня, панаксоидина А до определённого порогового уровня приводит к смене антимутогенного эффекта на мутагенный [Роничевская, 1978]. Такая смена эффектов в дальнейшем была подтверждена для ряда синтетических и природных веществ во многих исследовательских работах, в том числе и для лекарственных препаратов. Считается, что чем ближе границы концентраций веществ, определяющих переход антимутогенного эффекта в мутагенный тем менее физиологичен препарат [Алекперов, 1984]. Результаты многочисленных работ по исследованию генозащитных свойств природных соединений, экстрактов и их композиций выявили присущую им более высокую физиологичность в проявлении их антимутогенных и антиканцерогенных свойств нежели синтетические соединения [Sram, Dobias, Pastorkova, 1983; Weisburger, Jones, 1990; Surh, Park and Miller, 1995; Weisburger, 2002; Агабейли, Касимова, 2005; Гусейнов, Агабейли, Алекперов, 2005].

Возможность введения антимутогенов в рационы питания в качестве натуральных пищевых продуктов и добавок к ним, для исключения необходимости социально-психологической адаптации к постоянному приёму антимутогенов в виде лекарственных препаратов. Уже ранние работы в области антимутогенеза показали, что способностью ингибировать спонтанную и индуцированную мутабельность обладает целый ряд природных соединений, в том числе аминокислоты и витамины, входящие в состав пищевых продуктов. К настоящему времени накоплена значительная инфор-

мация об антимуtagenном действии витаминов, полученная в экспериментах с использованием различных объектов, индукторов мутаций и мутационных тестов [Ахундова, 1974; Алекперов, 1976, 1979, 1984; Shamberger et al, 1973; Агабейли, 1980, 1983; Агабейли, Алекперов, 1978; Алиев, 1989; Alekperov, 1982; Ames, 1986; Kuroda, 1999; Мамедова, 2002; Weisburger, 2002].

Витамины, являлись первыми антимутагенами, которые были предложены для включения в рационы лечебно-профилактического питания лиц высокого профессионального риска [Алекперов, 1976; Алекперов, Алиев и др., 1977; Алекперов, Алиев, Шехтман, 1990]. Основанием для этого явились специальные исследования, проведенные на лабораторных животных. В этих экспериментах были смоделированы условия загрязнения, характерные для некоторых предприятий нефтеперерабатывающей, химической промышленности и цветной металлургии, где воздушный бассейн загрязнён соединениями хлора, фтора, и йода. Действие указанных промышленных генотоксикантов на лабораторных животных увеличивало частоту aberrаций хромосом в клетках костного мозга животных в 3-5 раз. Введение комплекса витаминов С, А и Е снижало уровень aberrаций хромосом практически до контрольного уровня. Аналогичная эффективность достигалась при действии этого комплекса витаминов на уровень aberrаций хромосом, индуцированных рентгеновским облучением [Алекперов, 1979]. Результаты, полученные в модельных экспериментах на лабораторных животных, были подтверждены при введении витаминов в рационы лечебно-профилактического питания рабочих и служащих. Так, ежедневное включение в рационы питания рабочих некоторых предприятий добывающей и перерабатывающей отраслей аскорбиновой кислоты в количестве 0,5 г в течение 5-ти дней в неделю обеспечивает более чем 2-х кратное снижение мутабельности, вызванной профессиональным контактом с генотоксикантами, образующимися в процессе выработки каменноугольной смолы [Sram, Dobias, Pastorkova et al., 1983]. Профилактический эффект аскорбиновой кислоты не ограничивался снижением уровня aberrаций хромосом, так как нормализовались и другие физиолого-медицинские показатели, снижалась общая заболеваемость, улучшались показатели иммунной системы [Dobias, Janca, Lohmon et al., 1984]. В эпидемиологических обследованиях рабочих, получивших в качестве антимутагена аскорбиновую кислоту, анализ генетических показателей проводился путём учёта частоты aberrа-

ций хромосом в клетках крови рабочих. При аналогичных наблюдениях за эффективностью антимуtagenного действия альфа-токоферола учитывались, как уровень aberrаций хромосом, так и частота сестринских хроматидных обменов у женщин - рабочих текстильного комбината, занятых на процессах окраски тканей и у мужчин - рабочих шинного завода, выполняющих операции по вулканизации резины. Аскорбиновая кислота в концентрации $10^{-5}M$ снижает уровень aberrаций хромосом в культуре лимфоцитов крови человека индуцированных хризотил-асбестом ($0,05\text{мг/мл}$) хромосомных aberrаций ($6,0 \pm 1,7\%$) до уровня контроля ($1,3 \pm 0,6\%$) [Дурнев, Даугель-Дауге, Коркина и др., 1989].

Необходимо отметить, что характер питания, предусматривающий подавление действия токсических для генетического аппарата факторов, являлся актуальным не только для групп высокого профессионального риска, но и для всей популяции в целом. Данные полученные Японским Национальным Институтом Рака при обследовании 122 тысяч японцев в возрасте старше 40 лет, показали, что в группах, ежедневно потребляющих овощи, значительно ниже вероятность заболевания и смерти от рака. Был сделан вывод, что в основе снижения риска возникновения этих заболеваний лежит наличие в овощах антимутагенов - каротина, аскорбиновой кислоты и др. Одновременно исследования проводимые в этой области в различных странах показали, что эта закономерность характерна не только для японской популяции. Эпидемиологические наблюдения за частотой возникновения раковых и других возрастных болезней у представителей различных рас, являющихся вегетарианцами или потребляющих большое количество овощей показало, что указанные заболевания у них возникают значительно реже и в более позднем возрасте [цит. по Алекперов, 1989, стр.37].

Ежедневное введение в рационы лечебно-профилактического питания альфа-токоферола в количестве 10 мг в день снижает уровень aberrаций хромосом более чем в 2 раза, уровень сестринских хроматидных обменов - почти в 2 раза. Важной особенностью данного исследования является то, что защитный эффект сохраняется в течение двух месяцев после прекращения приёма этого антимутагена [Алиев, 1989]. Пищевые альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, смесь уваренного сока винограда и экстракт из корня солодки нейтрализуют генетические повреждения, индуцированные острым отравлением

фосфорорганическими веществами [Aleksperov, Gorin, 1993]. Пищевой витамин Е предотвращает индуцированный амидавроном фиброз лёгких, проявляя протекторный и антиоксидантный, антифибротический эффект в долях лёгкого [Jeffrey, Gard, Randall et al, 1998] золотых сирийских хомячков. Пищевые флавоноиды из фруктов и овощей кверцетин и флавоны предотвращают рак в гепатоме клеток человека линии (Hep G2) и крыс гепатомы линии (H4 IIE) [Eskouhie Tchapanian et al., 2002; Vibeke, Nielsen et al., 2002].

Одним из самых популярных и широко используемых напитков является чай. Чай извлечённый из листьев *Camellia sinensis* рассматривают как лекарство и оздоровительный напиток. Предполагают, как отмечалось выше, что полезные эффекты его связаны с наличием в нём полифенольных комплексов. Чай один из немногих известных протекторов, проявляющих защитные эффекты в различных стадиях канцерогенеза. Исследования показали, что элементы чая могут остановить этот процесс, модулируя пути трансдукции сигнала, ведущие к предотвращению быстрого роста и преобразования клетки, повышения апоптоза [Chung S.Yang et al., 2001]. В раскрытие механизма и возможной роли чая в предотвращении рака сегодня достигнут большой прогресс и учёные используя различные модели и линии животных приходят к пониманию, что из всех возможных агентов предотвращающих рак, чай используемый людьми может быть одним из эффективных [Chung S.Yang et al., 2001].

Имеются многочисленные данные об антиканцерогенном действии отдельных компонентов сои. В соевых бобах идентифицировано содержание нескольких потенциальных антиканцерогенов, ингибиторов протеаз – ингибиторы Бауман-Бирк (Bowman-Birk) и Кунитц (Kunitz). К ним относятся - фитиновая кислота, сапонины и изофлавоны. Несмотря на то, что каждый из этих компонентов демонстрирует антиканцерогенность *in vitro*, изофлавоны обычно рассматриваются как самые важные антиканцерогенные составляющие сои. Изофлавоны являются группой природных гетероциклических фенолов, в основном, из соевых бобов и кормовых растений. Генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоны) и дайдзеин (4',7-тригидроксиизофлавоны) основные изофлавоны из соевых бобов. Установлено, что увеличение потребления сои коррелирует со снижением риска гормонозависимых форм рака, однако не определены конкретные составляющие соевых продуктов и которые из них ответственны за этот

позитивный эффект. Изофлавоны ответственны за снижение частоты этой формы рака [Fournier, Erdman, Ir., Gordon. 2001]. Практическое применение соевого белка приводит к торможению развития опухоли [Thiagarajan, Bennik, Bourquin et al., 1999]. Соевые продукты свободные от холестерина с низким содержанием жира в тоже время обеспечивают полный профиль полезных жирных кислот. Сегодня уже созданы клеточные линии сои с высоким содержанием изофлавона, как отмечалось, важного антиканцерогенного составляющего сои [Federici, Ermanno, Touche et al., 2003]. Изобретение касается культур клеток сои и клеточных линий сои, продуцирующих высокие объёмы изофлавонов, а также процесса приготовления и выделения изофлавоновых компонентов с высоким выходом изофлавонов. Этот подход является также важным с точки зрения поиска и нахождения экономически обоснованных источников потенциальных пищевых антимуутагенов и антиканцерогенов.

К числу пищевых факторов, прошедших испытание как потенциальные хемопротекторы, отнесены: изотретионин при раке головы и шеи; витамин А при раке лёгких; ретинил пальмитат при раке гортани; витамины А, В₆, С, Е и цинк при раке мочевого пузыря; β-каротин, витамин Е, Se при раке желудка; протеолитические ферменты при множественной миеломе; фолиевая кислота и витамины А, С, Д, Е при колоректальном раке; фолиевая кислота при бронхимальной метаплазии, шейном и затылочном раке [цит по Fournier, Erdman, Ir., Gordon. 2001].

Антимуутагенез пищевых продуктов актуален не только для групп профессионального и экологического риска, но также и для всей популяции в целом, так как известно, что 80% онкологических заболеваний являются следствием воздействия на организм генотоксикантов окружающей среды [Ramel, Alekperov, Ames et al, 1986; Daugherty et al, 2002]. Предотвращение этого процесса, а также других форм патологии, связанных с действием мутагенов, тератогенов может осуществляться путём увеличения в рационах питания как доли общих традиционных продуктов питания, характеризующихся антимуутагенными свойствами, так и созданием новых продуктов, при которых в них целевым назначением увеличиваются антимуутагенные компоненты и возрастают антимуутагенные свойства.

Наличие недорогих источников антимуутагенов, доступных в различных экономико-географических зонах. Результаты изучения действия на индуцированную мутабельность экстрактов 68 видов растений, относящихся к 39 семействам, представляющих флору различных стран, в том числе Китая, Индии, Турции, Танзании, Эквадора, Перу, Коста-Рики, Таиланда, Австралии и др. показало наличие значительного числа сырьевых источников, содержащих антимуутагенные вещества [Wall, Wani, Huges et al., 1990]. При этом наибольшей эффективностью обладали представители семейств *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Murtaceae*, *Papaveraceae*, *Rutaceae* и др. Анализ показал, что вклад в антимуутагенность экстрактов, полученных из представителей указанных семейств, вносят, известные и описанные в предыдущих разделах антимуутагены. По данным цитируемой работы наибольший эффект ингибирования мутабельности имеет место при действии таких флавоноидов, как необавайзофлавоны и ороксиллин А.

Пищевые флавоноиды, полученные из фруктов и овощей, такие как кверцетин и флавоны ассоциируются с предотвращением рака. Кверцетин содержится во многих фруктах, чае, красных сортах вин и папоротнике *Ptiritidium aquillum*. В связи с указанным, большое внимание уделяется изучению генотоксичности кверцетина с помощью различных тест-систем. При исследовании механизма противоопухолевого действия пищевых флавоноидов в клетках человека и крыс было выявлено, что одним из молекулярных механизмов предотвращения канцерогенеза является предотвращение активирования β -нафтофлавоном ароматических гидрокарбоновых рецепторов (AhR) и субквентного CYP1A в гепатоме клеток человека линии (HepG2) и гепатоме клеток крыс линии (H4IIE). Клетки этих линий характеризуются способностью β -нафтофлавона активизировать CYP1A. Пик активации в клетках HepG2 с 10 μ M и 1 μ M в клетках H4IIE при инкубации клеток от 50 до 5 μ M в β -нафтофлавоне и соответственно различных концентраций флавоноидов, с последующим в течении 48 часов промыванием клеток и экспонированием их в субстрате CYP1A, 3-циано-7 этоксикумарина. Результаты данного исследования показали, что флавоны и кверцетин противодействуют индукции β -нафтофлавоном CYP1A [Eskouhie Tchapanian and Heather K. Webb., 2002].

Одной из областей практического использования явления антимутагенеза, является коррекция кулинарной обработки, когда осуществляется блокировка образования генотоксикантов или инактивация уже образовавшихся в пище мутагенов и канцерогенов, путём введения в продукт соответствующего модификатора. Данное направление продемонстрировано на примере копчёной, солёной и маринованной рыбы - способов кулинарной обработки, играющей определённую роль в эпидемиологии рака желудка. Химическая природа генотоксичности продуктов, приготовленных этими способами, до конца не ясна, но предполагается, что это связано с диазофенолами, образование которых может быть блокировано введением аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола [Weisburger, Jones, 1990]. Одновременно выявлено, что такие способы кулинарной обработки мяса и рыбы, как жарение и копчение приводит к образованию генотоксичных гетероциклических аминов. Эти процессы также могут быть блокированы с использованием антимутагенов.

В серии работ японских учёных установлено, что антимутагенное действие в отношении гетероциклических аминов, образующихся в процессе обжаривания мяса и рыбы присуще также рафинированным кукурузным отрубям [Kada, Inoue, Hara et al., 1987]. Достаточно активно связывают мутагены и пшеничные отруби [Nachiya, Ouan et al., 1989], а также полученные из рисовых отрубей волокна [Wall, Wani et al., 1990]

Экспериментально установлено, что добавление в мясо или в рыбу до жарения 10% соевого белка приводит к предотвращению образования гетероциклических аминов. С большой эффективностью эта же цель достигается при кулинарной обработке триптофана и пролина [Sugimura, 1990, Weisburger, Jones, 1990]. В цитируемых работах, наряду с копчением, рассмотрены возможности модификации таких способов приготовления пищи, вызывающих образование генотоксикантов, как маринование, соление, добавление и образование нитратов, нитритов, гетероциклических аминов. Нейтрализация генотоксического эффекта их осуществляется путём добавления в пищу овощей, фруктов, аскорбиновой кислоты, альфа-токоферола, соевого белка, антиоксидантов, триптофана, пролина и др.

К числу антимутагенов, блокирующих образование в процессе кулинарной обработки генотоксических компонентов продуктов питания

относят, также, изотиоцилаты, найденные в некоторых овощах из семейства крестоцветных, монотерпены, выделенные из масел семян цитрусовых, некоторые органические соединения, полученные из представителей семейства луковых [Weisburger, 1990;2002]. В целом следует отметить, что в связи с возросшим пониманием значения антимутагенеза для нейтрализации отрицательных генетических последствий загрязнения среды обитания, появились патенты на ряд новых продуктов питания с антимутагенными свойствами [Иосихиде, Цутому, Норико и др., 1983; 1984; Алекперов, Алиев, Гусейнов и др., 1999; Орещенко, 2002] и многие другие.

Как видно из приведенных данных области практического применения и объекты практического приложения антимутагенов многочисленны и разнообразны. В настоящее время [цит. по Алекперов, 2002] выделяют следующие направления практического использования достижений в области антимутагенеза и антиканцерогенеза:

1. Производство продуктов питания с антимутагенными и антиканцерогенными свойствами для общего потребления, групп высокого профессионального, экологического и возрастного рисков.
2. Создание фармакологических препаратов нового поколения, обладающих антимутагенными и антиканцерогенными свойствами.
3. Создание новых сортов растений и других генотипов устойчивых к болезням и вредителям и сбалансированных по содержанию эндогенных генотоксикантов и генопротекторов.

5.2. Производство продуктов питания с антимутагенными и антиканцерогенными свойствами

Эта группа продуктов питания и пищевых добавок с генозащитными свойствами предназначена для общего потребления, групп высокого профессионального, экологического и возрастного рисков.

Многочисленные данные, полученные в модельных экспериментах, а также результаты, основанные на эпидемиологических оценках, подтверждают эффективность этого принципа [Alekperov, 2002]. В

этом направлении проведено значительное количество исследований, в том числе по изучению эффектов традиционных и новых напитков [Орещенко, 2002; Wall, Wani, Huges et al., 1990; Lindsay, 1999; Yang, Landau, 2000; Weisburger, 2001; 2002].

Выявлена возможность снижения генетических последствий длительного облучения экспериментальных животных в зоне отчуждения Чернобыльской Атомной Электростанции с помощью препарата Фламикар (полиэкстракт плодов рябины обыкновенной) [Савцова и др., 2002]. Показана перспективность использования указанного препарата в качестве средства снижения негативного влияния на организм длительного комбинированного облучения.

Имеются практические разработки по созданию и выпуску продуктов питания с антимуtagenными свойствами [Орещенко, 2000; Решетников и др., 2005]. Эти работы проводились с целью обеспечения безопасности для здоровья человека и применения в рецептурах безалкогольных напитков подсластителей – аспартама, ацесульфамы, сукларозы, цикламата [Дурнев, Орещенко и др., 1995; Durnev, Orschenko et al., 1995]; красителей – тартразин, индиго-кармин, сансет жёлтый, кахениловый красный, азорубин и патентованный голубой, сахарин. Экспериментальные исследования проводились в клетках костного мозга мышей линии C57BL/6 [Дурнев, Орещенко и др., 1995; Орещенко, Кулакова, Берестень, 1995], результаты которых выявили генетическую безопасность указанных добавок, а для аспартама была выявлена антимуtagenная активность [Кулакова, Белоголовская и др., 1999]. Антимуtagenная и антиканцерогенная активность показана, также, для смеси широко используемого в рецептурах безалкогольных напитков подсластителя аспартама и красителя на основе бета - каротина [Дурнев, Тюрина, Гусева, и др., 1997]. На основе этих исследований разработана схема испытания пищевых добавок, позволяющая оценивать их мутагенные, комутагенные и антимуtagenные свойства и создавать на их основе антимуtagenные продукты и напитки [Орещенко, Дурнев, 1999]. Полученные результаты позволили научно обосновать и разработать технологию безалкогольных напитков, обладающих антимуtagenными свойствами и разработать безалкогольный напиток «Защита-2», обладающий антимуtagenными свойствами, в составе которого содержатся витамины – С, В-1, В-6, В-12, РР, Е, фолиевая кислота, биотин, пантотеновая кислота и пантотенат Са, провитамин А, бета-апо-8¹–каротеналь,

а также 24% соковой части апельсина, лимона, банана [Орещенко, 2000].

Результаты исследований и эпидемиологических наблюдений в области практических разработок по применению антимутагенов свидетельствуют о снижении уровня ряда заболеваний, в том числе, связанных с повреждением генетических структур и смертности от онкологических заболеваний [цит. по Alekperov, 2002; Weisburger, 2002; Lipkin, 2002]. Об этом свидетельствуют, также, работы в области антимуtagenеза по применению практических разработок в пищевой [Primary and Secondary Preventive Nutrition, 2001; Орещенко, 2002] и фармакологической промышленности, геронтологии и профилактической медицине [Lipkin, 2002]. Аналогичные результаты получены для терапии осложнений, связанных с производственной и бытовой интоксикацией [Alekperov R., 2002]. Следует отметить, что возросшее в настоящее время производство и потребление пищевых добавок, витаминов, микроэлементов, с известными для них генозащитными свойствами, является одной из причин увеличения средней продолжительности жизни.

К числу продуктов питания, обладающих антимутагенными свойствами некоторые исследователи относят такие напитки как пиво, японское сакэ, красное и белые вина, для которых показано ингибирование мутагенеза в тестах Эймса [Arimoto et al., 1998]. По данным специалистов Средиземноморского института вина, продовольствия и диетического питания [Новости медицины, 2001a] некоторые из этих продуктов являются хорошей профилактикой онкологических заболеваний, и в том числе, тормозят развитие раковых клеток, в связи с высоким содержанием в них полифенолов. В течении ряда лет, в Японии выпускаются обогащённые полифенолами зубная паста и некоторые кондитерские изделия.

Введение в рацион питания лиц кальция, витамина Д ингибирует доброкачественную, а затем и последующую злокачественную колонию неоплазий, ингибирует развитие колоний опухолей индуцируемых определёнными мутациями и пищевыми факторами [Lipkin, Newmark, Kelloff et al., 1991; Lipkin, Reddi, Newmark, Lamprecht, 1999; Lipkin, 2002].

В обзоре Д. Вейсбюргера, [Weisburger, 2002] посвящённом здоровому образу жизни и предупреждению болезни, их основных механизмах приводятся данные по исследованию географической патологии и о причинных факторах их возникновения. В работе даны рекомендации, направленные на профилактику и предотвращение различных патологий, связанных с действием генотоксикантов на организмы. Согласно приведенным в указанной работе данным, одним из факторов и причиной повышенного риска возникновения болезни венечного тромбоза сердца, особенно у курильщиков является регулярное потребление пищи обогащённой насыщенными жирами, такими как мясо и в основном молочные продукты. Также, одной из причин возникновения рака (рака груди, постменопаузой), толстого кишечника, простаты, поджелудочной железы, яичника и эндометриума, является потребление смешанных жиров и сверхпитательной пищи. Растительные масла (оливковое) с пониженным содержанием жиров снижают случаи венечного тромбоза сердца и неопластической болезни, особенно в Средиземноморском регионе, где такие масла обычно чаще используются.

Исследование антиоксидантных свойств экстракта из зелёной ливы и семян амаранта багряного [Шубин, Крылов, 2002], отличающегося высоким содержанием каротиноидов, витамина Е и витамина С, обладающих антимуtagenными свойствами, выявило их абсолютную нетоксичность, способность осуществлять дезактивацию свободных радикалов. В связи с этим, этот экстракт рассматривается с точки зрения перспективности использования в качестве добавок к продуктам массового питания с профилактической целью.

5.3. Создание фармакологических препаратов нового поколения, обладающих антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами

Многие проблемы применения антимутагенов в практике могут быть решены путём создания генетически безопасных лекарственных комбинаций на основе потенциально мутагенных субстанций. Предполагают, что создание генетически безопасных лекарственных форм и комбинирование различных фармакологических средств может быть альтернативой запрещению некоторых ценных лекарств, обладающих побочным генотоксическим действием.

Имеются данные, показавшие что лекарственная форма фурадонина в отличие от нативного препарата не обладает мутагенными свойствами из-за протекторного эффекта глицирама, являющегося его компонентом. Применение антирадикального препарата рутина, как основного средства при анемии Фанкони, приводит к снижению аномально высокого уровня спонтанного мутирования у пациентов [Дурнев, Середенин, 1993]. Применение витаминов Е и С, а также смеси уваренного сока винограда и корня солодки обеспечивает снижение генотоксических повреждений в крови пациентов при острых отравлениях фосфорорганическими веществами (ФОС) [Алекперов Р. 1991; 1994].

В настоящее время выявлен целый ряд препаратов, в основном природных, обладающих потенциалом генозащитных лекарственных средств. Исследования показали, что использование их совместно с другими медицинскими препаратами, обладающими генотоксичностью, но применяемые по жизненным показаниям, полностью или с высокой эффективностью снижают побочные генотоксические эффекты [Alekperov, Guliyeva, Alekperov, 1999].

Фактором, ограничивающим практическую перспективу синтетических лекарственных препаратов, является их недостаточная физиологичность. Для исследованных сульфаниламидов она выражалась в том, что высокие концентрации их проявляли генотоксические свойства. Можно было полагать, что перспектива этого очень важного направления в антимутагенезе заключается в поиске препаратов, ингибирующих мутагенез и канцерогенез, среди природных источников. Информация в этой области в последние годы значительно расширилась, и в настоящее время природные соединения представляют собой одну из наиболее исследуемых групп антимутагенов [Weisburger, 2002; Alekperov, 2002; Агабейли, Касимова, Алекперов 2004; Дворник, Перерва, Кунах, 2004; Агабейли, Касимова, 2005].

В числе природных соединений которые снижали частоту гамма-индуцированных аберраций хромосом антимутагенное действие было установлено, для рутина, квертецина и препарата М-9-87, [Бабаев, Зоз, Русина и др., 1990; Бабаев, 1998]. Установлено, что некоторые образцы мумиё и женьшень подавляют индуцированную мутабельность клеток культуры лимфоцитов человека, китайского хомячка [Умнова, Мичурина, Порошенко, 1989]. В обобщённом виде

наиболее полные сведения об антимутагенности активности лекарственных растений, в том числе используемых в восточной медицине, содержатся в материалах Международных конференций по механизмам антимутагенеза и антиканцерогенеза [Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms, New York, Plenum Press, 1986; 1990; 1991; 1993; 1999].

Одним из основных направлений практического использования антимутагенеза и антиканцерогенеза явилось выявление источников получения фармакологических препаратов с генозащитными свойствами. Источники получения пищевых и лекарственных антимутагенов могут быть одни и те же, так как многие антимутагены обладают универсальными свойствами, которые могут проявляться в защите генетического аппарата как от средовых генотоксических продуктов общего назначения, так и медицинских препаратов и процедур. Поэтому естественно, что в качестве антимутагенных препаратов, модифицирующих генетический эффект медицинских процедур, были испытаны вещества, проявившие свои защитные свойства в других экспериментальных условиях. В частности, было установлено, что такая медицинская процедура, как гипербарическая оксигенация в эксперименте и в клинике приводит к увеличению уровня аберраций хромосом в клетках периферической крови человека более чем в 8-10 раз. В том случае, когда эта процедура осуществляется на фоне введения альфа-токоферола, уровень аберраций хромосом у пациентов снижается до их уровня в контроле [Гуськов и др. 1985 а; Гуськов и др. 1985 б; Гудков, 1990].

Антиоксиданты являются одним из интенсивно исследуемых объектов лекарственного антимутагенеза. Это касается модификации альфа-токоферолом, аскорбиновой кислотой, ретинолом, каталазой, пероксидазой, глутатионпероксидазой, глутатионтрансферазами, супероксиддисмутазой и др. мутагенеза, индуцированного ионизирующими излучениями, лекарственными препаратами [Kuroda, 1990; Bienvenu, Herodin, Fatime et al., 1990; Мамедова, 2002; Agabeyli, Melikova, 1981; Agabeyli, 1985; 2001; 2002; 2003; Агабейли, 1989; 2004]. Исследуя роль эндогенных антиоксидантов и возможность регуляции их количества для коррекции устойчивости к действию экстремальных факторов, обладающих генотоксическими свойствами, было установлено, что защита липопротеидов, играющих важную роль в этом процессе, зависит от содержания и активности ряда веществ.

В частности, было выявлено, что важнейшая роль в их защите принадлежит аскорбату, хотя одновременно исследовалась роль в перекисном окислении липидов альфа - токоферола, уратов, билирубина [Frei, Stocker, England et al, 1990]. Было показано, что медикаментозная регуляция содержания аскорбатов, а также альфа-токоферола, является также, одним из реальных путей использования антимутагенов для предотвращения нарушений, вызванных старением. Экспериментальное подтверждение этому было получено также в экспериментах на модели разновозрастных крыс, содержащихся на диетах с различным содержанием альфа-токоферола [Packer, Lanvik, 1990].

Одной из форм лекарственного антимутагенеза явилось использование одновременно двух лекарственных препаратов, один из которых обладает генозащитными свойствами с одинаковыми терапевтическими свойствами. Такой подход позволяет, при сохранении лечебного эффекта, компенсировать побочные генотоксические свойства одного препарата антимутагенными свойствами другого. В ранних исследованиях совместного применения двух препаратов было впервые выявлено, что мутагенный эффект бензонала и карбамазепина купируется антимутагенным действием гексамидина. Одновременно гексамидин ингибировал мутагенез, вызванный антибактериальным средством - диоксидином [Золотарёва, Акаева, 1978].

Применение комбинации витаминов-антиоксидантов А, Е, С как при профилактическом (до введения анестетиков), так и postanестетическом введении, нейтрализует генотоксические эффекты, индуцированные препаратами, используемыми для тотальной внутривенной анестезии при операции кесарево сечение [Мамедова, 2001].

Практическое применение аскорбиновой кислоты, α -токоферола, ретинола, поливитаминных комплексов приводит к снижению уровня мутирования лимфоцитов у работников контактирующих с угольной пылью, каменноугольными смолами, асбестом, стиреном, формальдегидом, фенолом, солями молибдена, кобальтом, кадмием, [Алекперов, Алиев, Шехтман, 1990; Дурнев, 2001; Mierauskienė, Lekevič, 1992] свинцом [Vaglenov, Carbonell, Marcos, 1998], никелем [Перминова, Синельщикова, Алёхина и др., 2001] и др.

Фармакологическое применение нашли такие антимутагены, как: бемитил при предотвращении побочных эффектов антибактериаль-

ного препарата диоксидина; природный лейкоцитарный интерферон – при лечении пигментной ксеродермы; рутин – лечении анемии Фанкони; ксимедон (иммуномодулятор) - при лечении больных диабетом [Дурнев, 2002]; α -токоферол при лечении отравлений фосфорорганическими соединениями [Алекперов, 1995].

Созданы препараты «Биоглобин» с антимутагенным действием и выявленной в клинических исследованиях полифункциональной фармакологической активностью [Козин, Шитов и др., 2002], а также лекарственный препарат «Растошип» (порошок, таблетки) из плодов расторопши пятнистой и плодов шиповника, обладающий общеукрепляющим, гепатопротекторным и антиоксидантными свойствами [Сохина, Первушкин и др., 2002].

Существует мнение, что для практического применения антиоксидантов в онкологической практике, серьёзным препятствием является характерная для многих из них инверсия эффекта с протекторного на генотоксический или опухолепромоцирующий [Худолей, 1993]. В связи с этим, предполагается, что профилактика канцерогенеза или его ингибирование реальны лишь на начальных этапах этого процесса. Возможность ингибирования начальных этапов канцерогенеза обусловлена также влиянием на системы репарации, обеспечивающие жизнеспособность клетки и устойчивость её структур к повреждающим факторам. Уникальность репарогенов в том, что они способны препятствовать реализации первичных повреждений ДНК в мутации, что делает возможным их использование в качестве средств коррекции мутагенных эффектов непосредственно после мутагенного воздействия. Как отмечалось выше, к репарогенам относят пара-аминобензойную кислоту [Васильева, 1980; Рапопорт, 1989], интерфероны, хлорид кобальта [Засухина, 1959; 1982]. Исследование механизма нарушений репарации ДНК в клетках человека выявило способность интерферона стимулировать репаративный синтез ДНК в клетках больных пигментной ксеродермой [Синельщикова, Чекова, Засухина, 1989]. Исследование эффективности защитного действия рекомбинантных интерферонов от мутагенной нагрузки выявило защитные свойства рекомбинантного α -интерферона только при умеренных нагрузках, что по мнению авторов отражает способность α -интерферона влиять на некоторые индуцибельные процессы репарации в лимфоцитах человека [Лазутка и др., 1988]. Значительный антимутагенный эффект на рабочих, занятых в нефтехимической

промышленности, проявил и гамма-интерферон, который уменьшал количество геномных мутаций, возникающих как профессиональная патология [Лалчев, Цонева, 1988]. Антимутагенный эффект проявил гормон вилочковой железы – тимотропин, который модифицировал эффект различных по химической структуре препаратов мутагенов. Снижение тимотропином уровня мутагенного эффекта, оказывающего стимулирующее влияние на продукцию α , β , γ - интерферонов, связывается с образованием интерферона, обладающего антимутагенной активностью [Золотарёва, Логинова, 1988]. Выявлена также антимутагенная, противовирусная, антипролиферативная, противоопухолевая и антикластогенная активность интерферона [Швецова, 1983; Лазутка и др., 1988; Fleischmann et al., 1984].

В числе белковых веществ, способных ингибировать рост опухолей, необходимо отметить о антинеопластических свойствах интерферона. Этим термином обозначают гетерогенную группу белков, вырабатываемых клетками в ответ на вирусную инфекцию, и участвующую в противовирусной защите организма. Вопросы связанные с их структурой, свойствами и механизмом антивирусного действия, подробно освещены в многочисленных работах экспериментального и обзорного характера. Предполагают, что система интерферона принимает участие в нормальной реакции клеток на злокачественную трансформацию и, возможно, в связи с этим экзогенный интерферон может оказывать влияние на течение опухолевого процесса. Терапевтическое и профилактическое действие интерферона можно наблюдать только при длительном его применении. При этом спектр опухолей, рост которых замедляется, необычайно широк. К числу чувствительных принадлежат многие виды неоплазм: спонтанных, перевиваемых, индуцированных вирусами, химическими канцерогенами и физическими факторами. С точки зрения практической терапии привлекательны его нетоксичность, отсутствие толерантности и иммунологических реакций со стороны организма [Gresser, 1974]. Однако, в ранних работах по имеющимся данным не было общепризнанного мнения о механизме онколитического и профилактического действия интерферона. Как отмечалось, этот белок образуется клетками в ответ на вирусную инфекцию и служит средством защиты от неё. Опухолеродные вирусы также подвержены действию интерферона. При этом он ингибирует как размножение онкогенных вирусов, так и процессы вирусной трансформации клеток [Krim, 1975; Gresser, 1972; Rodgers et al., 1972]. По имеющимся данным,

противовирусное действие не может служить решающим фактором онколитической активности. С одной стороны показано, что интерферон оказывает прямой цитотоксический эффект на опухолевые и быстро пролиферирующие клетки, который может быть связан с модификацией клеточной поверхности, происходящей при контакте с белком [Krim, 1975]. Кроме прямого цитотоксического эффекта, взаимодействие с поверхностью может усиливать иммуногенность опухолевых клеток. С другой стороны, интерферон увеличивает активность сенсibilизированных лимфоцитов и несенсibilизированных макрофагов, а также повышает уровень комплемента в сыворотке крови [Krim, 1975; Gresser, 1972; Rodgers et al., 1972]. Это иммунопотенцирующее действие связывают с повышением уровня ц-АМФ в иммунокомпетентных клетках. Предполагается, что препараты интерферона содержат фактор, стимулирующий аденилциклазу [Brown, Lichtenstein, Parker, 1974].

В связи с изложенным было выдвинуто предположение, что антинеопластическое действие интерферона, вероятно, составлено из трёх факторов: противовирусной активности, прямого цитотоксического действия на малигнизированные клетки и стимуляции иммунных реакций организма опухоленосителя [Семёнов, 1979] и в том числе эффектов гормонального типа [Fleischmann et al., 1984]. Высказано предположение, что при действии на организм влияние интерферона будет складываться из множества эффектов и различные воздействия интерферона могут обладать синергидным эффектом. Также возможен перенос эффекта, вызванного интерфероном, с клетками-мишенями на соседние клетки, что осложняет понимание механизма действия интерферона.

Восстановление ДНК осуществляется при помощи нескольких механизмов в связи с этим предполагают что, приоритетным направлением в создании антиканцерогенных препаратов для их практического применения является комбинирование нескольких, в основном природных, антиканцерогенов с различными или множественными механизмами действия. В том числе комбинированное применение противоопухолевых препаратов с антимутагенами, аскорбиновой кислотой, катехинами и хлорофиллом [Gentle, Ferguson, 1998].

Витаминный препарат Веторан (комплекс витаминов А, Е, С), также, Моревит (лиофилизированный экстракт белково-углеводного кон-

центрата из мидий) нормализуют параметры антиоксидантной системы [Овсянникова, Алёхина и др. 1999], липидный гидролизат «Миги-К» снижает уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах и повышает устойчивость организма [Гончаренко, Деев и др., 1999].

Таким образом, результаты исследований показали, что витамины в фармакологической практике необходимо рассматривать как два взаимодополняющих подхода для защиты генома человека от мутагенного воздействия [Алекперов, 1984; Алекперов и др., 1990; Дурнев, Середенин, 1998], причём они будут проявлять защитное действие наикратчайшим путём на фоне оптимального витаминного обеспечения, что обусловит максимальную стойкость человека от лекарственных воздействий [Мамедова, 2001]. Также, было высказано мнение, что фармакологическая защита является прямым путём сохранения стабильности генома и иммунной достаточности как две функционально связанные системы, способствующие устойчивости организма от экзогенных мутагенных факторов [Черепнёв и др., 2000].

5.4. Создание сортов растений и других генотипов, обладающих устойчивостью к болезням и вредителям и являющихся промышленными источниками получения генозащитных средств

Эта проблема связана со стратегией уменьшения химического давления на окружающую среду путём создания устойчивых к болезням и вредителям генотипов с повышенным уровнем «эндогенных пестицидов» [Алекперов, 2002]. Принимая во внимание то, что многие из этих метаболитов являются природными генотоксикантами [Ramel et al, 1986], для решения проблемы было предложено одновременно вести селекцию на повышение содержания в них аутоантимутагенов.

В решении этой проблемы большое значение сыграли многочисленные исследования по установлению антимутагенных и антиканцерогенных природных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, а также других метаболитов и существование внутриклеточных систем детоксикации. С другой стороны, создание новых генотипов, интенсивно продуцирующих антимутагены и антиканцерогены необходимы для обеспечения их производства в промышленных объёмах.

Следует отметить, что указанное направление прикладного антиму-тагенеза является новым и практически мало разработанным. В качестве предпосылок к разработке этого направления могут быть использованы результаты исследований, в которых продемонстрированы генозащитные функции определённых метаболитов, их роль в устойчивости различных видов природной флоры и фауны, а также видов и сортов сельскохозяйственных растений. В частности, данные по антимутагенности различных природных соединений, корреляция их эндогенного содержания и активности с устойчивостью к воздействию экстремальных факторов среды, показали, что подобные свойства характерны для значительного числа природных соединений, включая вещества ферментной природы и антиоксиданты [Алекперов, 1984; Агабейли, 1989; Ilyinskikh, Zheleva, Ilyinskikh, 1985; Agabeyli, 1990]. Очевидно, что селекция на увеличение содержания и активности этих метаболитов является важным направлением в создании экономически доступной сырьевой базы для производства в промышленном объёме продуктов питания и фармакологических средств с антимутагенными свойствами.

Разнообразие потенциальных источников, представленных в природной и культивируемой флоре районов, характеризующихся различными почвенно -климатическими условиями, свидетельствуют о перспективности создания широкой и разнообразной базы для получения антимутагенов и антиканцерогенов.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные в области использования генозащитных средств в качестве потенциальных инструментов управления рисками в условиях сохраняющегося загрязнения окружающей среды и воздействий различных факторов, способных нарушать целостность сохранения и реализации генетической информации демонстрируют значительный прогресс в этой области. Очевидно, что расширение исследований в этой области, равно как и использование полученных результатов, изложенных в настоящей книге, являются важными для охраны здоровья и долголетия людей, сохранения генетического разнообразия флоры и фауны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противooksидительные вещества. // Л. : Наука, 1985, с. 1- 230.
2. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. //Санкт –Петербург:ДЕАН, 2001. с. 1-400.
3. Абуталыбов А.Д., Алекперов У.К., Багирова А.Д. Изучение механизма действия антимутагенов. Сообщение 1. // Генетика, XII №7, 1976, с.41-46.
4. Абуталыбов А.Д., Алекперов У.К., Аскеров И.Т. Сравнительное исследование полиплоидизирующего действия колхицина и ионола.// Цитология 1973, 15, №3, с.341-343.
5. Авдей Л.В., Кукушкин И.М., Кукушкина Л.М. // Тез. Докл. АН БССР Минск. – 1975. 19.- с.132-136.
6. Агабейли Р.А. Антимутагенное действие витамина К на *Crepis capillaris* (L) Wallr и *Allium fistulosum* L. // Цитология и генетика, 14, № 4, 1980, с. 19-23.
7. Агабейли Р.А. Вещество для снятия мутабельного эффекта. // Авторское свидетельство, СССР, № 1177962 Т, 1984.
8. Агабейли Р.А. Антимутагенная активность оксидазных ферментов. // Генетика, 1986, 22, №5, с. 809-814.
9. Агабейли Р.А. Антиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции мутационного процесса. // Баку, “Элм”, 1989, с. 1-111.
10. Агабейли Р.А. Оксидазные ферменты и устойчивость. // Biodiversity Protection Proceedins of the Azerbaijan National MAB Committee, vol.1. UNESCO MAB, Baku. 2002, p.10-29.
11. Агабейли Р.А. Растительные биоконплексы в предотвращении мутационной изменчивости организмов в процессе старения и воздействия генотоксикантов среды. //Biodiversity Protection Proceedins of the Azerbaijan National MAB Committee, vol. 2., UNESCO MAB, Baku. 2003, p. 56-71.
12. Агабейли Р.А. Меликова Н.К. Мурадова У.Ш. Цитогенетические эффекты фермента пероксидазы. //Цитология и генетика. Киев. 1983. №3, с.36-40.
13. Агабейли Р.А., Меликова Н.К. Влияние гамма-лучей и гранозана на пролиферативную активность растительных клеток и её модификация пероксидазой. //Цитология. Ленинград. 1984. XXVI, №5, с.560-565.
14. Агабейли Р.А., Меликова, Н.К., Искендерова И.М., Мурадова У.Ш. Мутагенный эффект полиеновых антибиотиков в растительных клетках. // «Генетика», 1984, 20, №12, с. 1992-1997.
15. Агабейли Р.А., Алекперов У.К. Изучение цитогенетической активности филохинона. // XIV Межд. Генет. конгр., М.: Наука, 2, 1978, с. 200.

16. Агабейли Р.А., Микаилова У.Т., Нейманзаде Н. Антимутагенные, антиоксидантные и радиопротекторные свойства букового масла (*Fagus Orientalis Lipsky*) на млекопитающих, подвергнутых действию ионизирующего облучения. // "Биоантиоксидант". Москва, 2002, с.13-15.
17. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Мирза-заде Г.Г. Влияние нитрозогуанидина на частоту хлорофильных мутаций *A.thaliana* и их модификация пероксидазой. // "Биоантиоксидант", 1989, М., "Черноголовка", с.12-13.
18. Агабейли Р.А., Шихиев А. Ш. Цитологические и цитогенетические эффекты нового антиоксидантного композиционного препарата (КП). // "Биоантиоксидант", Москва, 2002, с.12-13.
19. Агабейли Р.А., Фархадова М.Т. Динамика развития генетических повреждений, индуцированных ионизирующим облучением и их модификация экстрактом из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). // Мат. Конф. ИГиС « Проблемы защиты генома» вып.1, Баку 2002, с. 17-21.
20. Agabayli R.A., Qasimova T.E. Genmudafiyaedici xassalara malik olan kompozision preparat. // Patent I 2004 0207 25.06.2003.
21. Агабейли Р.А., Касимова Т.Э., Алекперов У.К. Антимутагенная активность растительных экстрактов из корня хрена, проростков кукурузы, ветвей инжира и пероксидазы в клетках эукариот. //«Цитология и генетика» Киев, 2004, №2, 38, с. 40-45;
22. Агабейли Р.А., Касимова Т.Э. Антимутагенная активность растительных экстрактов из *Armoracia rusticana*, *Zea mays*, *Ficus carica* и их смеси. // «Цитология и генетика» Киев, 2005. 39. №3, с. 75-79.
23. Акифьев А.П., Худолий Г.А. Мутагенез и генетический гомеостаз. //Вестник РАМН, Москва, Медицина, 1993, №1, с.3-9.
24. Алекперов Р.У. Диагностика и лечение генотоксических осложнений острых отравлений фосфорорганическими веществами. //Автореф. канд. мед. наук, Баку-1994, с. 1-29.
25. Алекперов Р.У. Антимутагенная защита генетического аппарата человека в условиях острой интоксикации. // «Вестник РАМН » . – 1995. - №1-3. –С. 49-51.
26. Алекперов Р.У., Горин Э.Э. Диагностика генотоксических эффектов острых отравлений. // Матер.б съезда генет.и селекц. Азерб., Баку, 1994, с. 33-39.
27. Алекперов Ф.У. Охрана здоровья в средневековом (X-XVIII вв.) Азербайджане. - 1999. Изд-во "Иршад", с. 1-87.
28. Алекперов У.К. Модификация антимутагенной активности альфа-токоферола введением в различные периоды g_1 . //Цитология и генетика, 10, №1, 1976, с. 40-42.
29. Алекперов У.К. Антимутагены и проблема защиты генетического аппарата. Баку: Элм, 1979, с. 1-114.

30. Алекперов У.К. Особенности действия антимутагенов и перспективы их практического применения. // В кн.: Успехи современной генетики, М.: Наука, 8, 1979, с. 169-181.
31. Алекперов У.К. Антимутагены и охрана генофонда. //Природа, 1982, 12, с. 24-28.
32. Алекперов У.К. Антимутагенез. Теоретические и практические аспекты. // М.: Наука, 1984, с. 1-100.
33. Алекперов У.К. Вопросы охраны генофонда в решении некоторых экологических и экономических проблем в Азербайджанской ССР. //Обзорная информация. Серия «Межотраслевая»/АзНИИНТИ-Баку-1989, 1-39.
34. Алекперов У.К.- Антимутагенез: 50 лет исследований. // Мат. респ. конф. Ин-та генетики и селекции «Проблемы защиты генома» вып.1, Баку 2002, с.3-9.
35. Алекперов У.К., Алиев А.А., Шехтман А.Б. Коррекция мутагенеза у лиц, контактирующих с производственными вредностями. //Эколого-генетический мониторинг состояния окруж. среды: Тез. д. всес. совещ. Караганда, 1990, с. 8.
36. Алекперов У.К., Алекперов И.И., Алиев А.А. Елисуйская Р.В., Замчалов А.И. Разработка способа практического применения антимутагенов для уменьшения мутационного давления при воздействии химических веществ. //В сб. научных трудов «Вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в отдельных отраслях промышленности Азербайджана». Сумгаит-1977, с. 122-127.
37. Алекперов У.К., Гашимова У.Ф., Мирза-заде Г.Г. Мамедова А.О. Антимутагенная модификация aberrаций хромосом и флюктуирующей ассиметрии. //ДАН России, 1992, 385, №3, с. 602-605.
38. Алекперов У.К. Алиев А.А. Гусейнов Я.Г. Рустамова, А.М. Мовсумзаде А.А. Хлебо-булочные продукты с антимутагенной добавкой. //Госкомитет по Науке и Технике Азерб. Респ. **ПАТЕНТ И 990152 22.10.99.**
39. Алиев А.А. Антимутагенное действие альфа-токоферола и возможность его практического использования. //Дисс. докт. биол. наук. ЛГУ, 1989, с. 1-450.
40. Алиев А.А., Шехтман А.Б., Асадова А.И. Алекперов У.К. Нейтрализация биоантиоксидантом вирусиндуцированного мутагенеза в культивируемых клетках человека. //Генетика, 1988, XXIV, №4, с. 655-662.
41. Алтухов Ю. П. Генетический мониторинг популяций в связи с состоянием окружающей среды. // В кн.: Генетика и благосостояние человечества. М. Наука, 1981, с. 205-220.
42. Антонов В.П. Уроки Чернобыля: радиация, жизнь, здоровье. // О-во «Знание», Киев, 1989, с. 1-111.

43. Асиновская Н.К. Оксман А.Я., Кравченко Л.С. Терешин И.М. О действии полиеновых антибиотиков на мембраны изолированных ядер почек собак. // «Биохимия», 1976, 41, с. 2183-2190.
44. Ахундова Д.Д., Агамамедова С.Ш. Анализ цитогенетического действия физалисового масла. //4-ый съезд генет. и селекц. Азербайджана. Изд. "Элм". Баку, 1981, с.87.
45. Ахундова Д.Д., Алекперов У.К. Противолучевая активность альфатокоферола. //Известия АН Аз. ССР, сер. биол. наук, № 2, 1973, с. 3-6.
46. Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза. //Изд. «Мир» Москва 1978. с. 1-463.
47. Бабаев А.Ш., Зоз Н.Н., Русина И.Ф. и др. Антимутагенное действие некоторых природных препаратов. // "Цитология и генетика" 1990, 24, №24, с.1-31.
48. Бабаев М.Ш. Защитный эффект антиоксидантов при спонтанном и радиационно-индуцированном мутагенезе. Баку, Элм, 1998, с.1-290.
49. Барабой И.Ф. Биологическое действие растительных фенольных соединений. // «Наукова думка» Киев, 1976, с. 1-160.
50. Бернет Ф. Клеточная иммунология. //М.: Мир, 1971, с. 1-542.
51. Бойко З.Н. Программно-компьютерная реализация моделей оценки индивидуальных доз облучения щитовидной железы детей и подростков в результате Чернобыльской аварии. //3 съезд по радиационным исследованиям (радиобиология и радиозэкология), Киев, 2003, с.361.
52. Бочков Н.П. Генетический мониторинг популяций человека в связи с загрязнением среды. //«Цитология и генетика» -1977. 11, №3, с. 195-206.
53. Бочков Н.П., А.Н. Чеботарёв. Наследственность и мутагены внешней среды. //М. «Медицина», 1989, с.1- 270.
54. Бияшева З.Г., Чередниченко О.Г. Цитогенетические эффекты вируса гриппа. // Вестник Каз.ГУ. Серия биол. 1998. №4, с.131-134.
55. Блох О.В. Цитогенетические эффекты профессионального облучения медицинских рентгенологов. //Тез. докл. 3, Пущино, 1989, с. 572-574.
56. Брацлавский Б.А., Белькинд А.М., Ревазова Ю.А. и др. Мутагенность изониазида и пути её устранения. //Тез. докл. секц. генет. асп. пробл. «Человек и биосфера» Ордженикидзе, 1986. с.27.
57. Васильева С.В., Давниченко Л.С., Луцкова Е.В. и др. Репарационный эффект генетически активного природного соединения парааминобензойной кислоты в опыте с нитрозозтилмочевинной. // Докл. АН СССР, 1979, 247, № 1, с. 226-230.
58. Васильева И.М., Засухина Г.Д., Сравнение протекторного действия чесночного экстракта и защиты клеток при адаптивном ответе. // Генетика. 2002, 38, №3, с. 422-425.
59. Вачкова-Петрова Р. Исследование мутагенной активности басфун-

- гина при комбинированном действии с цистеином. // Химия и здравоохранение, 1978, 21, № 4, с. 345-348.
60. Вашкова В.В. Влияние миксовирусов на хромосомы и митотическую активность клеток культуры ткани эмбрионов человека. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва-1966, с.1-24.
61. Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. // М. Наука, 1972, с. 1-252.
62. Воробейчик Е.Л., Садыков О.Ф., Фарафонов М.Г. Экологическое нормирование техногенных загрязнений наземных экосистем. // Екатеринбург: УИФ "Наука", 1994, с.1-280.
63. Гагатулина Г.Г. Действие гамма-лучей на рост и развитие белого люпина. // Докл. Москв. С.-х. акад. им. К.А. Тимирязева. 1975, 208, с. 53-58.
64. Гидрометеорология, 1989 –Серия 87. Мониторинг состояния окружающей среды. Обзорная информация. // Основные токсичные метаболиты пестицидов применяемых в народном хозяйстве. Выпуск 2, Обнинск, 1989, с. 1-51.
65. Гончарова Р.И. Антимутагенез. // Минск, 1974, с. 1-144.
66. Гончарова Р.И. Некоторые теоретические аспекты антимутагенеза. // В кн.: Критерии необходимых и достаточных тест-систем для идентификации потенциальных мутагенных и канцерогенных факторов в окружающей среде. М. : 1978, с.34.
67. Гончарова Р.И. Антимутагенез как генетический процесс. //Вестник РАМН 1993. №1, с. 26-33.
68. Гончарова Р.И., Даливеля О.В., Кужир Т.Д., Дубурс Г.Я., Улдрикс Я.Р. Кластогенность этилметансульфоната и диметилтерефтолата в микроядерном тесте и пути её модификации. // Цитология и генетика. 2002, 36, №1. с. 14-25.
69. Гончаренко Е.Г., Деев Л.И., Кудряшов Ю. Б., Пархоменко И.М., Новикова М.В., и др. Применение адаптогена МИГИ-К для реабилитации ликвидаторов Чернобыля. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, 39, №2/3, с.304-309.
70. Горизонтова М.Н., Соколова В.В. Частота хромосомных aberrаций при хроническом облучении малыми дозами у работников ускорителей. //Мед. радиология, 1977, 22, №12, с.45-48.
71. Гусейнов М.Б., Агабейли Р.А., Алекперов У.К. Модификация мутационного процесса в культуре лимфоцитов человека с помощью экстрактов чая. // «Цитология и генетика» ISSN 0564-3783 Киев, 2005. 39. №2, с. 55-58.
72. Гусейнова С.С. Генетические эффекты биологически активных веществ из *Cornus Mas* и *Prunus Divaricata*. // Автореф. к. б. н. Баку. 1994. с.1-21.
73. Гуськов Е. П., Шкурят Т.П. Цитогенетические последствия гипербарической оксигенации в ряду клеточных циклов лимфоцитов пе-

- риферической крови человека. // Генетика, 21, № 8, 1985, с. 1361-1367.
74. Гуськов Е.П., Шкурят Т.П., Камынина М.В. Цитогенетические последствия фракционированного и пролонгированного воздействия гипербарической оксигенации. // Генетика, 21, № 10, 1985, с. 1693-1699.
75. Даливеля О.В., Савина Н.В., Кужир Т.Д., Гончарова Р.И. Модуляция процессов репарации ДНК на примере действия производных 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты. // Цитология и генетика. 2005. 39, №5, с. 62-72.
76. Дашдамирова И.И. Особенности механизма антимутагенного действия экстракта из плодов ZIZYPUS MILL и создание на его основе высоко эффективного композиционного генозащитного средства. //Автор. дисс. к.б.н. Баку-2000, с. 1-28.
77. Дворник А.С., Перерва Т.П., Кунах В.А. Антимутагенез як система захисту організму від ушкоджуючих факторів ендогенного та екзогенного походження. // ISSN 0 5464-3783. Цитология и генетика. 2004, №5, 38 с. 62-71.
78. Динерман А.А. Источники поступления в окружающую среду некоторых распространённых загрязнителей и отдалённые последствия их биологического действия. //В кн.: Отдалённые последствия биологического действия некоторых химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М., ВНИИМИ, 1975, с. 43-94.
79. Дмитриенко Н.П. // «Успехи совр. биол.» 1984, 97, №1, с. 20-35.
80. Дубинин Н.П. Изв. АН СССР, сер. биол., 1957, 6.
81. Дубинин Н.П. Эволюция популяций и радиация. // М. «Атомиздат», 1966, с. 1-743.
82. Дубинин Н.П. Мутагены среды и наследственность человека. // В кн.: Генетические последствия загрязнения окружающей среды. «Наука». М. 1977. с. 3-20.
83. Дубинин Н.П., Алтухов Ю.П., Сусков Н.И.и др. Экспериментальное обоснование принципов мониторинга генных мутаций у человека. //Докл. АН СССР 1978, 248, №5, с. 1313-1316.
84. Дубинин Н.П., Арсеньева М.А., Керкис Ю.Я. Генетические последствия влияния малых доз радиации на человека. //В кн.: Радиационная генетика. М.: Изд. АН СССР, 1962.
85. Дубинин Н.П., Черезанова Л.В. Антимутагенез и мутагенный эффект стрептомицина. // Докл. АН СССР, т. 140, № 3, 1961, с.703-704.
86. Дубинин Н.П., Щербаков В.К. Контролирование естественного мутационного процесса с помощью цистеамина и стрептомицина. //Доклады АН СССР, 145, № 2, 1962, с. 427-429.
87. Дудник Л.Б., Цюпко А.Н., Бальдассини М., Алексеенко А.В. Механизм влияния природного антиоксиданта билирубина на апоптоз, индуцированный сфингуозином и УФ-облучением. // IY Межд.

- Конф.»Биоантиоксидант», Москва, 2002, с. 174-175.
88. Дурнев А.Д. Антимутагены - новый класс фармакологических средств. //Автор. дисс. д.б. н. Москва, 1991, с.1-44.
 89. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека. // Вестн. РАМН. 2001, №10, с.52-55.
 90. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Середенин С.Б. О роли свободных радикалов в механизмах мутагенного и антимутагенного действия лекарственных средств. //Тез. д. секц. ген. асп. пробл.«Человек и биосфера», Ордженикидзе, 1986, с. 49.
 91. Дурнев А.Д., Даугель-Дауге Н.О., Коркина Л.Г., Середенин С.Б. Модификация мутагенного эффекта хризотил-асбеста аскорбиновой кислотой. // Объём и методы генотокс. оценки и побочн. эффектов биол. актив. веществ. Всес. Симп., Ленинград, 1989, тез. докл. Л.,1989, с.36.
 92. Дурнев А.Д., Орещенко А.В., Кулакова А.В., Берестень Н.Ф. Исследование кластогенной активности пищевых сахарозаменителей. //«Вопросы медицинской химии» 1995, №4, с. 31-33.
 93. Дурнев А.Д., Орещенко А.В., Кулакова А.В. Берестень Н.Ф. Исследование цитогенетической активности пищевых красителей. //«Вопросы медицинской химии» 1995, №5, с. 55-53.
 94. Дурнев А.Д., Тюрина Н.В., Гусева А.В., Орещенко А.В., Середенин С.Б. Антикластогенная активность апо-каротиналя *in vivo*. // «Экспериментальная клин. Фармакология». 1997, №7, с. 36-39.
 95. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). // М.: Медицина, 1998, с. 1-328.
 96. Дурнев А.Д. Середенин С.Б. Антиоксиданты как средства защиты генетического аппарата. // Хим.-фарм. журн. 1990, №2, с. 92-100.
 97. Дурнев А.Д. Середенин С.Б. Фармакологические проблемы поиска и применения антимутагенов. //Вестник РАМН. М. Медицина №1, 1993, с. 19-26.
 98. Евтюхин А.И., Бланк М.А., Фрид И.А. Цитогенетические показатели при некоторых видах наркоза. //Тез. 2-го Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. Красноярск, 1981, с. 39-40.
 99. Жестянный В.Д. Репарация ДНК и её биологическое значение. //Л.: Наука, 1979, с. 1-296.
 100. Журков В.С. Исследование мутагенной активности широко распространённых лекарственных препаратов. //Автореф. дисс. канд.мед. наук. М., 1971, с. 1-20.
 101. Журков В.С. Исследование мутагенной активности лекарственных препаратов и пищевых добавок в культуре лимфоцитов человека. //Генетика, 1975, 11, № 4, с.146-149.
 102. Засухина Г.Д. Репаративные механизмы клеток и проблемы окружающей среды. //М.: Наука, 1979, с. 1-184.
 103. Засухина Г.Д., Синельщикова Т.А. Мутагенез, антимутагенез, репа-

- рация ДНК. // Вестник РАМН. 1993, №1, с. 9-14.
104. Захаров И.А. Изучение генетических последствий загрязнения окружающей среды. //Генетические последствия загрязнения окружающей среды проблемы «Человек и биосфера»,Москва, 1975, с. 22-25.
105. Захаров В.М. Асимметрия у животных. // М., Наука, 1987, с. 5-212.
106. Зацепилова Т.А., Пашин Ю.В. Мутагенный потенциал лекарственных средств. // Успехи современной генетики, М., № 9, 1980, с. 163-170.
107. Зейналова Ф.Р. Исследование генетических эффектов новых композиционных антимутагенов. // Автореф. к. б. н. Баку, 1997, с. 1-130.
108. Золотарева Г.Н. Теоретические и методические аспекты цитогенетического действия лекарственных препаратов на млекопитающих в условиях нормального и патологического состояния организма. //Автореф. дисс. д.б. н., Минск, 1983, с.1-35.
109. Золотарёва Г.Н. Лекарственный антимутагенез. // Человек и лекарство: Тез. 1-го нац. Конгресса. Москва, 1992, с. 1-250.
110. Золотарёва, Г.Н., Акаева Э.А. Лекарственный антимутагенез (обзор). // Хим. фарм. журнал, 1981, 15, №12, с. 9-14.
111. Золотарёва Г.Н., Лаврецкая Э.Ф., Облапенко Р.Г. и др. О мутагенной активности психотропных и противосудорожных препаратов. Обзор. // «Цитология и генетика» 1976. 10, №4, с. 367-376.
112. Золотарёва Г.Н., Логинова Л.У. Влияние тимотропина, стимулирующего интерферонообразование, на процессы спонтанного и индуцированного мутирования в клетках млекопитающих. // Тез.докл.секции генетич. аспектов пробл. «Человек и Биосфера» .- Киев, 1988, с.53.
113. Ильинских Н.Н. Цитогенетические исследования лимфоцитов человека при кори и гриппе. // Вопросы вирусологии. 1982 е, № 1, с. 209-214.
114. Ильинских Н.Н. Влияние невирусных паразитарных агентов на цитогенетический аппарат человека и животных. //«Генетика» 1982 б. 18, №5, с. 693-701.
115. Ильинских Н.Н. Сезонные цитогенетические и иммунологические изменения при токсоплазмозе, //«Современные проблемы паразитологии» Л., 1987 в, с. 91-92.
116. Ильинских Н.Н. К вопросу о связи между ДНК-репаративными и иммунологическими механизмами, осуществляющими поддержание генетического гомеостаза организма. //Иммунологическая недостаточность, клинические и лабораторные методы выявления, иммунокоррекция. Томск, 1988. с.18.
117. Ильинских Н.Н, Новинский В.В., Ванчугова Н.Н, Ильинских И.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. //Изд-во Томского Университета. Томск-1992. 1-167 С.

118. Ильинских Н.Н. Влияние инфекционных факторов на цитогенетические структуры человека и животных. // Цитология. 1976, 18, №6, с. 731-738.
119. Иосихиде К., Цутому К., Норико К. Антимутагенные средства. // Заявка 60-16933. Япония. Заявл. 08.07.83, №58-124244. Оpubл. 28.01.85.МКН. А61К35178.
120. Иосихиде К., Цутому К., Норико К. и др. //Коктейли, содержащие антимутагенные средства. // Заявка 59-204125 Япония. N58-78563, 1984г. МКИ А 61 к 36/78.А 23 Г 3/00.
121. Калинина Л.М., Агабейли Р.А., Свистунова Г.Л., Искендерова И.М. Сравнительная оценка антимутагенного действия альфатокоферола и глутатиона восстановленного. // Известия АН Аз. ССР, № 1, 1985, с. 79-81.
122. Камешева Г.Н. Мутагенность фосфорорганических пестицидов в тесте на индикаторных микроорганизмах с метаболической активацией. // Вестник АН Каз. ССР. 1989. с.79-82.
123. Карташова Е.Р., Руденская Г.Н., Юрина Е.В. Полифункциональность растительных пероксидаз и их практическое использование. // С.-х. биол. сер. биол. раст. 2000, №5, с. 63-70.
124. Керкис Ю.Я. Влияние температуры ниже 0° на мутационный процесс и некоторые соображения о причинах спонтанного мутационного процесса. //Докл. АН СССР, 1934, 24, 4.
125. Кизина Л.П. О резорбции икры у некоторых видов рыб дельты Волги. // Гидробиологические исследования в заповедниках СССР. М., 1989, с. 86-87.
126. Климова Е.М., Паскевич И.Ф., Коваленко Л.Б. Оценка цитогенетического действия некоторых анестезирующих веществ. //Тез.докл. IV съезда ВОГИС. Кишинёв: Штиинца, 1982. 4, с. 55.
127. Козн Л.А. Питание и рак. // Ж. В мире науки. М. 1988, №1, с. 6-13.
128. Козин Ю.И., Шитов Г.Г., Россихин В.В., Бухмин А.В. Биоглобин – отечественный бионормализатор из человеческой плаценты: технические и медицинские аспекты. //Новые технологии получения и применения биол. активных веществ. Тез.докл.межд.научн.-практ. конф. (Алушта) Симферопль. 2002, с. 78.
129. Козлов Ю.П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах. // М., Издательство МГУ. 1973, с.1-174.
130. Кошелев Б.В. Экология размножения рыб.//М.: Наука, 1984, с. 1-307.
131. Крылова Т.В. Популяционные изменения у некоторых мелких млекопитающих как следствие применения в природе гонадотропного пестицида. // Дисс. канд. биол.наук. М.: МГУ, 1975, с. 1-140.
132. Кулакова А.В., Белоголовская Е.Г., Орещенко А.В., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Антимутагенная активность аспартама. // «Экспериментальная клиническая фармакология». 1999, 62, №4, с. 48-50.

133. Кулиева Р.А., Исмаилов А. С. Сравнительное изучение продолжительности жизни и плодовитости у дрозофил под влиянием облепихового масла, НДМА и ДНОК. //В сб. Генетико-физиологические исслед. действия физич. и химич. факторов на организм. Баку. 1988, с. 10-19.
134. Куринный А.И., Пилинская М.А. Исследование пестицидов как мутагенов внешней среды. //Изд. «Наукова думка» Киев, 1976, с.1-113.
135. Кузнецов А.И., Кудрицкий Ю.К. Цитогенетическая реактивность пациентов пожилого возраста на лучевые воздействия при рентгенологических исследованиях. //Тез. докл. секц. генет. аспектов пробл. «Человек и биосфера», Киев, 1988, с. 63.
136. Ланкин В.З., Котелевцева Н.В., Познахирев П.Р. Антиоксиданты и антиоксидантные ферменты в патогенезе атеросклероза. // В кн.: Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии. М.: Наука, 1981, с. 258.
137. Лалчев С., Цонева М. Влияние гамма-интерферона на хромосомные aberrации и митотическую активность лимфоцитов у работников нефтехимической промышленности. // Ж.«Генетика и селекция» 21, №6, 1988, с. 517-521.
138. Лазутка Ю., Ярмалайте С., Лякявичус Р. Зависимость эффективности защитного действия рекомбинантных интерферонов от мутагенной нагрузки. // Тез. докл. генет. аспектов пробл. «Человек и биосфера». – Киев, 1988, с. 68.
139. Ланцов В.А. Репарация ДНК и канцерогенез: универсальные механизмы репарации у про- и эукариот и последствия их повреждения у человека. // Молекулярная биология. 1998. 32, №5, с. 757-772.
140. Лапина Н.Н. Биология размножения уклеи Копорской губы Финского залива. // Биол.науки. 1988, №5, с. 47-51.
141. Лукшене Д.К. Особенности воспроизводства рыб в водохранилище-охладителе Литовской ГРЭС. //Авт. дисс. канд.биол. н.. М. : ИЭМЭЖ, 1983, с. 1- 23.
142. Лукьянова Л.Е. Пястолова О.А., Лукьянов О.А., Мишкевич Н.В. Изучение популяции мелких млекопитающих в условиях техногенного воздействия. // Экология. 1999, №2, с. 53-61.
143. Львова Г.Н., Засухина Г.Д. Модификация репаративного синтеза ДНК при адаптивном ответе воздействия антимуtagена - чесночного экстракта в фибробластах человека, обработанных мутагенами. //Генетика. 2002, 38, №3, с.306-309.
144. Малиновский Ю.Ю., Рашидов Н.М., Гродзинский Д.М. Долгоживущие повреждения ДНК клеток меристемы гороха после облучения семян. // Матер. радиобиологического съезда, Киев, 1993, II, с. 636-637.
145. Малько М.В.,(а). Оценка риска радиационных злокачественных новообразований у населения Беларуси. //3 съезд по радиационным

- исследованиям (радиобиология и радиэкология), Киев, 2003, с.407.
146. Малько М.В.,(б). Оценка риска радиационных раков желудка у населения Беларуси. //3 съезд по радиац. исслед. (радиобиология и радиэкология), Киев, 2003, с. 408.
147. Малько М.В.(в). Оценка риска радиационных раков лёгких у населения Беларуси. //3 съезд по радиац. исслед.(радиобиология и радиэкология), Киев, 2003, с.409.
148. Малько М.В., (г). Оценка риска радиационных раков молочной железы у населения Беларуси. //3 съезд по радиац. исслед. (радиобиология и радиэкология), Киев, 2003, с.410.
149. Мамедова Н.Р. Профилактика генотоксических осложнений, индуцированных препаратами, применяющимися для общей комбинированной анестезии. // Матер. Конфер. «Биоантиоксидант» Москва 1998, с. 269-270.
150. Мамедова Н.Р., Костюченко А.Л. Генотоксические осложнения тотальной внутривенной анестезии при кесаревом сечении. //I съезд межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов северо-запада. Тез. докл. Санкт-Петербург. 2001, с. 51-52.
151. Мамедова Н.Р. Профилактика генотоксических эффектов тотальной внутривенной анестезии при операции кесарево сечение. //Автореф. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2001, с. 1-25.
152. Мельников Н.Н., Волков А.И., Короткова О.А. Пестициды и окружающая среда. // М.: Химия, 1977, с. 1-240.
153. Мехтиев Н.Х., Агабейли Р.А., Меликова Н.К. Влияние селенита натрия на индуцированные этиленимином и γ -лучами мутации хромосом. //Генетика, 1980, XVI, №12, с. 2226-2228.
154. Мехтиев Н.Х., Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Мурадова У.Ш. Вещество для снятия мутабельного эффекта. //Авторск. Свид., СССР, №1081831 Т, 1981.
155. Моссе И.Б. Проблема химической защиты в радиационной генетике. // Минск «Наука и техника», 1974, с. 1-152.
156. Навашин М.С. Шкварников И.К. Об ускорении мутационного процесса в покоящихся семенах под влиянием повышенной температуры. //Природа, №10, с.50-54.
157. Новости медицины. (а). Пейте чай и будьте здоровы. //АН Азерб. Ин-т обществ.-полит. исследований и информ.(по матер. ИТАР-ТАСС). Баку, 2001, с. 5-6.
158. Новости медицины. (б). В вине не только истина, но и лекарства, считают французские специалисты. //АН Азерб. Ин-т обществ.-полит. исслед. и информации (по матер. ИТАР-ТАСС). Баку, 2001, с. 6-7.
159. Новости медицины. (в). Регулярное использование в пищу оливко-

- го масла в два раза снижает риск заболевания толстой кишки. // АН Азерб. Ин-т обществ-полит. исслед. и информации (по матер. ИТАР-ТАСС). Баку, 2001, с. 46.
160. Нейман И.М. Канцерогены и пищевые продукты. //М.: Медицина 1972, с.1-152.
161. Нейман И.М. Химический канцерогенез. Механизмы развития предраковых состояний и рака. // В кн.: Итоги науки и техники. Онкология, 8 М.: ВИНТИ, 1975, с.73-149.
162. Нейман И.М. Канцерогенные факторы во внешней среде. // МАБ «Человек и биосфера» «Экологическое прогнозирование» Изд. «Наука» Москва. 1979, с. 146-166.
163. Нурищенко Н.Е., Мирошниченко Н.С., Андрейченко С.В. Особенности перекисного окисления липидов в условиях однократного и продолжительного применения ультразвука. //III съезд по радиац. исследованиям (радиобиология и радиозкология) Киев, 2003, с. 58.
164. Овсянникова Л.М., Алёхина С.М., Дробинская О.В., Квита Г.И. Эффективность антиоксидантных препаратов, используемых для коррекции нарушений окислительного гомеостаза у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. //Радиационная биология. Радиозкология. 1999. 39, №2/3, с. 318-321.
165. Огоева К. Действие света и его УФ части на анатомические особенности листьев ячменя в условиях высокогорного Памира. //Тез. докл. VI Всес. совещ. по вопр. изуч. и освоения флоры и растительности высокогорий. Ставрополь, 1974, с. 59-60.
166. Орещенко А.В. Научное обоснование и разработка технологии безалкогольных напитков, обладающих антимуtagenными свойствами. - //Автореф. докт. дисс. Москва, 2000, с. 1-62.
167. Орещенко А.В., Дурнев А.Д. Пищевая комбинаторика – теория разработки новых видов безалкогольных напитков. //«Пищевая промышленность», 1999 №2, с.15-17.
168. Орещенко А.Б., Берестень Н.Ф., Кулакова А.Д., Дурнев А.Д. Исследование мутагенной активности пищевых красителей. //«Пищевая промышленность», 1995. №7, с. 8-9.
169. Панченко Л.Ф., Герасимов А. М. Антоненков В.Д. Роль периксисом в патологии клетки. // М.: Медицина, 1981, 1-207 С.
170. Паранич И.А., Паранич А.В. Свободно-радикальное повреждение тканей крыс при сублетальном облучении и профилактика его маслом зародышей пшеницы. // ж. Цитология. 1999, 41, №9. с. 803.
171. Пилинская М.А. Результаты цитогенетического обследования, профессионально контактирующих с фунгицидом цинебом. //Генетика, 1974, 10, №5.
172. Пилинская М.А. Частота аберраций хромосом у работников теплиц и чувствительность их лимфоцитов in vitro к цитогенетическому действию димати́фа. // Цитология и генетика, 19, № 2, 1985, с. 124-

- 128.
173. Пилинская М.А. Оценка мутагенности метаболитов пестицидов и ее роль в генетико-гигиенических исследованиях. //Тез. докл. V съезда Всес. общ. генет. и селекц., Общая и молек. генет., М., 1987, I, с. 212-213.
174. Пилинская М.А., Журков В.С. Частота aberrаций хромосом у людей, проживающих в районах с различным расходом пестицидов. // Генетика, 13, № 1, 1977, с. 158-161.
175. Пинчук В.Г., Бердинских Н.К., Волощенко Ю.К. Экспериментальное обоснование применения в клинике ферментного препарата крови церулоплазмينا. //Вестник АМН СССР, 1985, №1, с. 3-10.
176. Перминова И.Н., Синельщикова Т.А., Алёхина Н.И., Перминова Е.В., Засухина Г.Д. Индивидуальная чувствительность к генотоксическому эффекту никеля и антимутагенной активности аскорбиновой кислоты. // Бюлл. exper. биологии и медицины. 2001, 131, №4, с. 367-370.
177. Померанцева М.Д., Шевченко В.А., Рамайя Л.К., Тестов Б.В. Генетические повреждения у домовых мышей, обитающих в условиях повышенного фона радиации. // Генетика, 26, № 3, 1990, с. 466-473.
178. Порошенко Г.Г., Абилов С.К. Антропогенные мутагены и природные антимутагены. // Итоги науки и техники. Сер. общ. генет./ВИНИТИ, 1988, 12, с. 1-206.
179. Порубова Г.М. Генетические механизмы предрасположенности к бластомогенному действию низких доз хронического ионизирующего излучения. // 3 съезд по радиац. исслед. (радиобиология и радиозэкология), Киев, 2003, с.110.
180. Рапопорт И.А. Наследственные изменения происходящие под влиянием диэтилата сульфата и диметилсульфата. //Докл. ВАСХ-НИЛ. 1947, 12, вып.10, с. 12-15.
181. Рапопорт И.А., Ефремова И.И., Филиппова Л.М. - Оценка генетической активности ряда лекарственных препаратов. //Химический мутагенез и гибридизация. М.: Наука, 1978, с. 182-187.
182. Рапопорт И.А. Действие ПАБК в связи с генетической структурой. // Хим. мутагены и парааминобензойная кислота в повыш. урожайности с.-х. раст. М., 1989, 3, 37.
183. Ревазова Ю.А., Брацлавский Б.А. Изучение фармакокинетической модификации мутагенеза. //Вестник РАМН, «Наука» 1993, с. 14-19.
184. Решетников В.Н., Паромчик И.Л., Сергеенко Н.В., Шутова А.Г., Войцеховская Е.А. Биологически активные вещества пряно-ароматических растений. // Матер. IV Межд. Научн. Конф. «Регуляция роста, развития, и продуктивности растений» Минск, 2005, с. 199.
185. Роговин В.В., Пирузян Л.Ф., Муравьев Р.А. Пероксидазосомы. // М: Наука, 1977, с. 1-207.

186. Ронин В.С., Старобинец Г.М. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований. // М. «Медицина», 1989.
187. Роничевская Г.М. Проблемы цитогенетики злокачественного роста. // Новосибирск, Наука, 1977, с. 1-160.
188. Рубан Г.И., Акимов Н.В. Особенности экологии сибирского осётра реки Индигирка. 1991, 31 Вып.4 с. 596-605.
189. Рустамова А.М. Цитогенетическая активность водного экстракта проростков пшеницы Бол-Бугда. // В сб: Растительность и её производительные силы. Изд.»Элм», Баку, 1984, с. 48.
190. Рябуха А.К., Кривошеева Л.П. Результаты цитогенетического анализа лимфоцитов периферической крови пациентов в различные сроки после лучевой терапии (до 9 лет). // Радиобиология, 23, № 3, 1983, с. 383-386.
191. Савцова З.Д., Юдина О.Ю., Воейкова И.М. и др. Изучение возможности снижения генетических последствий длительного облучения экспериментальных животных в зоне ЧАЭС с помощью препарата фламар. // III съезд по радиац. исследованиям (радиобиология и радиоэкология), Киев, 2003, с. 422.
192. Садовникова И.П. // Итоги Науки и техники. Общие проблемы биологии М.1986, 5, с. 69-109.
193. Сальникова В.Б., Павловская Л.П. О размножении и питании леща озера Сарыкамыш. // Вестн. Каракалпакского фил. АН Узб.ССР. 1987, №4, с. 32-40.
194. Седова К.С. Оценка суммарной мутагенной активности производственной среды на предприятиях чёрной металлургии. // Цитология и генетика, 23, №2, 1989, с. 16-20.
195. Селиванова Е.И., Замулаева И.А., Смирнова С.Г. и др. Повышение частоты соматических клеток с генными мутациями у жителей загрязнённых радионуклидами районов Орловской области. //3 съезд по радиац. исследов. (радиобиология и радиоэкология), Киев, 21-25 мая, 2003, с.111.
196. Семёнов А.А. Природные противоопухолевые соединения. – Новосибирск: Наука, 1979, с. 1-222.
197. Семёнов В.В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки. // Вестн. РАМН.1995, №1, с. 41-44.
198. Семёнов В.В., Каримова Ф.Г., Сабирова Л.Р., Леонова С.А. Предсинтетический период клеточного цикла: уровень эндогенного цАМФ, интенсивность репарации и мутагенеза. // Цитология и генетика. 1993, 27, №1, с. 28-32.
199. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. // Фармакологическая защита генома. М., ВИНТИ, 1992, с. 1-162.
200. Синельщикова Т.А., Чекова В.В., Засухина Г.Д. Механизмы нарушений репарации ДНК в клетках человека. Интерферон стимули-

- рует репаративный синтез ДНК в клетках пигментной ксеродермы. // Генетика, 1989, XXV, №9, с.1688-1663.
201. Соколовская С.Н., Степура И.И. Антиоксидантные свойства сывороточного альбумина человека и его комплекса с пиридоксаль-5-фосфатом. //VI Межд. Конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2002, с. 541-543.
 202. Статова М.П. Годичные половые циклы у рыб Кучурганского залива. //Биологические ресурсы водоёмов Молдавии. Кишинёв, 1971. Вып. 9, с. 53-60.
 203. Стеллекция Н.В., Сирота Н.В., Панченко Л.В., Шуппе Н.Г. // "Биохимия", 1973, 8, с.1267.
 204. Сусков И.И., Сазонова Л.А. Цитогенетические эффекты у человека в зависимости от пола, возраста и продолжительности контакта с химическим мутагеном. // Докл. АН СССР, 273, № 6, 1983, с. 1495-1499.
 205. Сусков И.И., Сазонова Л.А. Структурная нестабильность хромосом в лимфоцитах потомства лиц, контактировавших с синтетическими смолами. // Тез. докл. секции генетич. аспектов пробл. «Человек и биосфера», Киев, 1988, с. 115.
 206. Тарасов В.А. Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза. М.: Наука, 1982, с.1- 228.
 207. Тарусов Б.Н. Устойчивость - надёжность биологических систем при экстремальных условиях. //«Надёжность клеток и тканей» Киев, Наукова думка, 1980, с.16-18.
 208. Тимченко О.И., Антипенко Е.Н. Обоснование необходимости и возможности изучения генетической опасности физических факторов низкоэнергетической природы. //Гигиена и санитария, 1989, №10, с. 59-63.
 209. Тимченко О.И., Фёдорова А.А., Антипенко Е.Н. Хромосомные aberrации в соматических клетках лиц с изменённой функцией щитовидной железы. //« Всес. съезд медиц. генетиков Алма-Ата. Тез.докл., с. 448-449.
 210. Тимченко О. И., Антипенко Е.Н, Олешкевич Л.А., Семашко П.В. О биологическом действии низкочастотного шума (цитогенетические и иммунологические исследования). // Гигиена и санитария, 1990, №2, с. 51-53.
 211. Трекова Н.А. Анестезиологические аспекты профилактики цитогенетических эффектов ингаляционных анестетиков. // Автореф. дисс. д-ра. мед наук. М., 1986, с. 1-28.
 212. Швецова Е.П. Изучение антимутагенной и антипролиферативной активности интерферона в клетках человека и животных. //«Мутагенез и репарация в системе вирус-клетка», М., 1983, с. 150-165.

213. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека. // Радиационная биология. Радиозэкология. 2000, 40, №5, с. 630-639.
214. Эмануэль Н.М. Первичные механизмы биологического действия ионизирующей радиации. // М., 1963, с.73-78.
215. Эмануэль Н.М. Фенольные соединения и их биологические функции. // М., 1968, с. 109-131.
216. Эфраимсон В.П. Трансмутующее действие гамма-лучей и проблема генетической эволюции. // Журн. Экспер. Биологии, 1931, 7, выпуск 1, с. 3-14.
217. Эйбус Л.Х. Общность свойств радиационных эффектов, специфичных для действия малых доз на клетки. // III съезд по радиационным исследованиям (радиобиология и радиозэкология), Киев, 2003, с. 80.
218. Чередниченко О.Г., Ахматуллина Н.Б. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах периферической крови больных гриппом. // Известия МН-АН РК Серия биол., 1996, №6, с. 65-70.
219. Черепнёв Г.В., Малышев К.В., Слабнов Ю.Д., Семёнов В.В., Резник В.С. Потенциальная роль антимуtagenного эффекта препарата ксимедона в модификации иммунореактивности. // Эксперим. и клин. фармакология. 2000, 63, №6, с. 43-48.
220. Чернов О.В., Хиценко И.И. Бластомогенные свойства некоторых производных дитиокарбаминовой кислоты (гербицидов цинеба и цирама). // Вопросы онкологии, 1969, XV, №4.
221. Чепинога О.П. Пестициды, исследованные на наличие бластомогенных, мутагенных, эмбриотоксических, гонадотропных свойств и полученные результаты. // В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравления. Вып.8., К., 1970.
222. Чопикашвили Л. И. Бобылёва Л.А., Росина В.З. Зависимость цитогенетической активности от протекторного действия аскорбиновой кислоты. // 6 Всес. совещ. по пробл. биол. и генет. дрозофилы. Тез. докл. Одесса, 1989, с. 92-93.
223. Чумак А.А., Абраменко И. В., Бойченко П.К., Плещак О.Я. Частота обнаружения антител против цитомегаловируса в сыворотке крови у лиц, перенесших острую лучевую болезнь. // 3 съезд по радиационным исследованиям (радиобиология и радиозэкология), Киев, 2003, с. 260.
224. Шабад Л.М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. // М.: Медицина, 1973.
225. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека. // Радиационная биология. Радиозэкология. 2000, 40, №5, с. 630-639.
226. Шевченко В.Ф., Померанцева М.Д. Генетические последствия действия ионизирующих излучений. // Изд. Москва «Наука» 1985, с. 1-279.
227. Шилова С.А., Шатуновский М.И. Эколого-Физиологические крите-

- рии состояния популяций животных при действии повреждающих факторов. // "Экология" Москва. Изд. "Наука" 2004, №1, с. 32-38.
228. Шмырин Н.Н. Цитогенетический эффект многокомпонентной общей анестезии. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. // М., 1982, с. 1-20.
229. Щербаков В.К. 1969. Общая генетика (мутагенез и мутации) // Москва, 1969, с.109-131.
230. Щипанов Н.А. Экологические основы управления численностью мелких млекопитающих. // Избранные лекции. М.: Гриф и К⁰, 2001, с. 1-182.
231. Филлипова Л.М., Рапопорт И. А., Шапиро Ю.Л., Александровский Ю.А. Мутагенная активность психотропных препаратов. // Генетика 1975, 11, №6, с. 77-82.
232. Фролов А.Ф., Щербинская А.М., Антоненко С.В., и др. Мутагенная и стимулирующая трансформацию активность вируса гриппа. // Тез. Докл. Секции генетич. аспекты пробл. «Человек и биосфера», Ереван, 1987, с.109.
233. Цонева М., Иванов Б., Георгиева В., Стойкова М. Цитогенетические исследования лиц, подвергнувшихся профессиональному облучению при проведении рентгенодиагностических исследований. // Генетика и селекция, 22, № 2, 1989, с. 161-166.
234. Худолей В.В. Модификации мутагенеза и антиканцерогенез. // Вестник РАМН Москва «Медицина» 1993, №1, с. 34-41.
235. Худолей В.В., Майорова И.Г. Современные представления о метаболической активации канцерогенов и факторах, её модифицирующих. // «Успехи совр. биологии». 1988.105, вып. 2. с. 455-466.
236. Ягужинский Л.С., Колесова Г.М. // "Биохим.", 1975, 40, с. 456.
237. Яковлева И.Н., Балаева Л.С., Николаева Е.С., Демикова Н.С. Врожденные пороки (аномалии и развития) у детей, подвергнувшихся пренатальному облучению. //3 съезд по радиац. исслед. (радиобиология и радиоэкология), Киев, 2003, с. 262.
238. Яловенко О. И., Останина Н.В., Дуган О.М. Видтинкови бальзамы в системе этапного тестування их потенциальной мутагенной дии на генетично зминених мікроорганізмах. //Цитология и генетика. 2005, 39, №6, 2005, с. 60-65.
239. Янков Н., Вълкова Г., Радева Хр., Осташевски Д. Цитогенетические исследования лиц, которым угрожает отравление свинцом. // Съврем. мед., 30, № 9, 1979, с. 479-483.
240. Abe Nobuyuki, Katsukura Yoshiteru, Ohwada Shuichi, Watabe Nobuyuki, Ochi Hiroto, Kuboyama Morio. Effects of Streptococcus lactic preparation in diet of mice on inhibiting age-dependet loss of superoxide dismutase activity in tissues. // Mech. Ageing and Dev, 1989, 49, N1, p. 87-92.
241. Abraham S.K. Mahajan S., Kesavan P.C. Inhibitory effects of dietary vegetables on the in vivo clasogenecity of cyclophosphamide. // Mutat

- res. Genet.Toxicol. Test., 1986, 172, N3, p. 51-54.
242. Agabeili R.A., Melikova N.K. To the problem of enzymatic regulation of plant mutation process. // Mutat. Res., 1982, 97, N 3, p.163-164.
 243. Agabeyli R.A. Glutathione inhibition of real spaes flight induced mutability. // 6th ICEM. 1993. Melbourne, Australia, Abstr. 320, P.228.
 244. Agabeyli R. A. Antimutagenic effects of lipid containing compounds obtained from *Fagus orientalis* on the mutability induced bu ageing and x-rays. // 5th ICMAA. 1996, p.39.
 245. Agabeyli R.A. Inhibition of dioxidine genotoxioty by glutathione and peroxidase. // ISSX Proceedings. 11. 6th European ISSX Meeting Sweden, 3, 1997, p. 237.
 246. Agabeyli R.A. Nev antimutagens from *Olea europea* and *Fagus orientalis*. // 6th ICMAA, Arcachon, 1998, 1-6, Franse.
 247. Agabeyli R.A., Tagizade I.K. The influence of individual natural compounds and extracts of plants on the genetic damages induced by antibiotics and environmental factors. // ISSX Proceedings, 1994, 6, Carolina, p. 285.
 248. Agabeyli R.A., Mirzazade, G.G., Melikova N.K. //Comparative assessment of genoprotective features of catalase (C), peroxidase (P) and alpha-tocopherol (T) ageinst nitrosoguanidine (NG) mutability. // ISSX Proceedings, 1998, 13, Abstract 362, p. 181.
 249. Agabeyli R.A., Maksudova K.I. Comparative Assesment of antimutagenic effects of alpha-tocopherol, peroxidase and catalase on plant cells. // ISSX Proceedings, 15, 1999, Abstract 437, p. 219.
 250. Agabeyli R.A., Zeinalova F.R. Antimutagenic effects of plant preparations and their compositions. // ISSX Proceedings, vol. 15, 9th North American ISSX Meeting co-sponsored bu ACS/DCT, Nashville, Tennessee, 1999, Abstract 438, p.220.
 251. Agabayli R.A., Serkerov S.B., Tagi-zade I.K., Bagirova A.D., Alekperov U.K. Azərbaycan Respublikasi Dövlət Elm və Texnika Komitəsi **Patent I 2000 0064 21.02 2000 il. Antimutagen maddəsi.** İlklik tarixi 07.04.93.
 252. Agabeyli R.A., Iskenderova I.M.- Genotoxicity of poliene antibiotics in different test-systems and modification. // Drag Metabolism Reviews. 2001 Munich, Germany, 33, Abstract 461, p.232.
 253. Agabeyli R., Shihiyev A., Mirza-zade G., Gasimova T. *Fagus orientalis*, *Olea europea* və *Ceratostigma plumbaginoides*"den elde edilen yeni kompozisyon mustahazarların genetik etkisi. //XVI Ulusal biyoloji kongresi. 2002. Malatya, 2002, Abstract 40, p.106.
 254. Agabeyli R.A., Gasimova T.E. Alekperov U.K. Genoprotective activities of peroxidase contained plant extracts from *Ficus carica* and *Armoracia rusticana* in plants and mammalian cells. //12th North American ISSX Meeting, 2003, p. 227.
 255. Allan H Conney, Yao-Ping Lu, You-Rong Lou, Mou-Tuan Huang. In-

- hibitory effects of tea and caffeine on UV-induced carcinogenesis: relationship to enhanced apoptosis and decreased tissue fat. // *European Journal of Cancer Prevention* 2002, **11**, Suppl. 2, S28-S36.
256. Alakbarov F.U. Medicinal properties of cannabis according to medieval manuscripts of Azerbaijan. // *Journal of Cannabis Therapeutics*, **1** (2) 2001 a, p. 3-14.
257. Alakbarov F.U. Medicinal plants Used in medieval Azerbaijan Phytotherapy. // *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, **1** (3), 2001 b, p. 35-49.
258. Alakbarov U.K., et al. Environmental Moenagement for Sustainable Human Development, Missisipi Valley State University, 2005, p.107.
259. Alekperov R.U., Gorin E.E. Modification of the intoxication genophatology. // *Abstracts of XI Intern. Conf. Iran*, 1993, p. 268.
260. Alekperov U.K. Antimutagens and the problem of controlling of action of environmental mutagens and carcinogens. // *Proc. 3rd Intern. Conf. Environ. Mutagens*, Tokyo, 1981; Tokyo, New York, 1982, p. 361-368.
261. Alekperov U. K. Compositional antimutagens as inhibitors of generational and regulational damages indused by multiple genotoxicants. // *Bull. Genetic Society of Canada*, 1994, **25**, p. 54-55.
262. Alekperov U.K. Plant antimutagens and their mixtures in inhibition of genotoxic effects of xenobiotics and aging processes. // *European Journal of Cancer Prevention* 2002, **11** (suppl 2), S8-S11.
263. Alekperov U.K. New principles of the inhibition of genotoxic effects of xenobiotics by natural compounds and their compositions. // *12th. North American ISSX Meeting*. Rhode Island. 2003, p. 227.
264. Alekperov U.K., Guliyeva R.R., Guseynova S. The influence natural Antimutagens on the Mutational Process iduced by toxicants Cousing Diffterent of DNA Damages. // *6th Intern. Sympos. on Environmental Contamination in Central and Western Europe*, Budapest, Hungari. 1994, b-94.
265. Alekperov U.K., Zeynalova F.R., Gulieva R.A, Guseynova T. E. et al. Inhibition of cytotoxic and genotoxic effets of xenobiotics by natural compounds// *Proc. of 6th North American ISSX Meeting Raleigh, USA*, 1994, p. 286.
266. Alekperov U., Gulieva R., Alekperov R. The Inhibition of the Genotoxic Effects of Environmental Pollutants and the Aging processes bu Plant Antimutagens. // *Tr. J. of Biologu*, **23** (1999), p. 135-142, TUBITAK.
267. Alekperov U., Gulieva R. Modifikation on the and mutagenic affects of xenobiotics bu Plant antimutagens. // *ISSX Proceedings*, **14**, 7th European ISSX Meeting Budapest, Hungary, 1999, p. 79.
268. Alekperov U.K., Mirza-zadeh G.G, Agabeyli R.A., et al. Inhibition by compositional plant antimutagens the xenobiotics-iduced mutability in *Vicia faba*. // *J. Drug Metabolism Reviews*. Orlando, Florida, **34**, suppl. 1, 2002, abstract 186, p. 93.
269. Akasaka S., Jamamoto K. Mutagenesis resulting from DNA damage by

- lipid peroxidation in the sup. // 6th Europ. ISSX. 1997, 11, p. 237.
270. Alicata P., Biondi O., Cantarella T., De Luca B., Ghidoni A., Motta S., Politi G., Radice P., Sammartano F. Variabilita individuale nella frequenza di aberrazioni cromosomiche in soggetti professionalmente esposti al raischo di radiazioni ionizzanti. //<< Atti.Assoc.genet. Ital.>> 1981, 27, 9-12.
271. Arnold D.L., Moodie, C.A., Stovric D., Soltz D.R., Grice, H.C. and Munro, I.C. 1977. Cannadian saccharin study. – Science 197:320.
272. Ames B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens (oxygen radicals and degenerative diseases). // Science, 1983, N 8, p. 2281-2285.
273. Ames B.N. Carcinogens and anticarcinogens. //Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms. Plenum Press. NewYork and London. Basic Life Sciences. 1996, 39, p. 7-35.
274. Anderson W.A., Burnett C. // J." Histochem and Cytochem." 1979, 27, N 10, 1363-1364.
275. Ando Y., Hattori H. Statistical studies on the effects of intense noise during human fetal life.//J.Sound and Vibr., 1973, vol 27, N 1, p. 101-110.
276. Andrae U., Greim H. Dimethylnitrosoamine-induced DNA repair replication in cultured human cells is substantially reduced by catalase. // Mutat. Res., 1980, 74, N 3, p. 175.
277. Anonymous: Ex-Lax reformulated after FDA moves. SCRIP, 1997; 2264:14.
278. Anonymous: Nev laxatives guidelines in Italy. ERA-Nevs, 1998; 75:II.
279. Anonymous: Phenolphthalein banned in OTS laxatives effective Jan. 28. TAN –SHEET, 1999; 1:17.
280. Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms. // Plenum Press. NewYork and London. Basic Life Sciences. 39. Held October 6-10, 1986.
281. Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II. / Proceedings of the Second InternationConference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis, held Dezember 4-9, 1988, in Ohio, Japan, 1989. Plenum Press Publishing Corporation, New York. Basic Life Scinces. Vol. 52, P 485.
282. Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III. // Proceedings of the Third Internatoinal Conference on Mechanisms of Antimutagente-sis and Anticarcinogenesis, held May-5-10, 1991, at II Ciocco Conference Center in Lucca, Italy. Plenum Publishing Corporation.Basic Life Sciences. 61, P.494.
283. Arimoto-Kobayashi S., Sugiyama C., Harada N., Takeuchi, M., Take-mura M., Nakandakari N. and Hayatsu H. Inhibitory effects of beer, wine, sake and brandy on the mutagenesis and DNA-adduct formations indced by several carcinogens. //6th ICMAA, Arcachon, 1998, Session 3.
284. Arnold D.L., Moodie, C.A., Stovric D., Soltz D.R., Grice H.C. and

- Munro I.C. Canadian saccharin study. // *Science*. 1977. **197**, p. 320.
285. Ahlborg G.Jr., Einisto P., Sorsa M. Mutagenic activity and metabolites in the urine of workers exposed to trinitrotoluene (TNT). // *Brit. J. Ind. med.*, 1988, **45**, N 5, p. 353-358.
286. Auerbach Ch. Chemically induced mosaicism in *Drosophila melanogaster*. // *Proc. Roy. Soc. Edinburg*, 1946, B62, p. 211-221.
287. Auerbach Ch. Chemical mutagenesis. // *Biol. Reviews*, 1949, **24**, p. 355-391.
288. Aust A.E. and Fang R. Crocidolite asbestos induced ferritin in human lung A549 cells. // *The International Toxigologist*. Seattle, Washington. USA. Abstr. Of the Intern. Congress of Toxigology-VII, 1995, 26-PD-3.
289. Bakalinsky A., Nadathur S., Gould S. Antmutagenicity of yogurt. // *Bull. Of Genetic. Society of Canada*, **25**, 1994, p.17.
290. Bannister W. H. Superoxide dismutase and disease. // *Biol. and Chem. Active Oxygen*. New York. 1984, p. 208-237.
291. Barreto R.G., Jimenez M.J.H. Incidencia de aberraciones cromosomicas en obreros expuestos ocupacionalmente al plomo y al cobre estudio piloto. // *Actual. Biol.*, 1981, **10**, N 37, p. 71-77.
292. Barrios L., Miro R., Caballin M.R., Fuster C., Guedea F., Subias A., Egozcue J. Cytogenetic effects of radiotherapy. Breakpoint distribution in induced chromosome aberrations. // *Cancer Genet. and Cytogenet.*, 1989, **41**, N 1, p. 61-70.
293. Bartsch H., Pignatelli B., Calmers S. et al. Inhibition of nitrosation. //In: *Antimutagenesis and Anticancerogenesis mechanisms* //G. Bronzetti, H.Hayatsu, De Flora, Plenum-Press, New York, London, 1993, p.27-44.
294. Barthelmess A. Mutagenic substances in the human environment. //In: *Chemical mutagenesis in mammals and man*. F.Vogel, C. Rohrborn. //Berlin e. a., Springer-Verlag, 1970, p. 69-147.
295. Baron J. Pathology Kaplan. //Inc 2004. 300 pages, p. 83-93; p 71-75.
296. Bender M.A., Leonard R.C., White O.J., et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in lymphocytes from coke oven workers. // *Environ. And mol. Mutagenes*, **11**, Suppl, N 11, 1988, p. 12-13.
297. Benigni R., Calgagnile A., Giuliani A. et al. Cytogenetic damage and DNA-repair studies in lymphocytes of rubber industry workers. // *Mutat. Res.*, 1984, **130**, N 3, p. 246.
298. Berger N.A., Sikorski G.W. Nicotinamide stimulates repair of DNA damage in human lymphocytes. // "Biochem. And Biophys. Res. Commun", 1980, **95**, N1, p. 67-72.
299. Bienvenu P., Herodin F., Fatome M. et al. Antioxidant effects in radioprotection. // *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine*, New York, Plenum Press, 1990, p. 291-300.
300. Biosphere reserves. // Paris, UNESCO, 2001, p. 108.
301. Birecka H., Chaskes M.J., Goldstein J. // *J. Exp. Bot.* 1979, **30**, N 116, p. 565-573.

302. Bishop M.E., Aidoo A., Domon O.E. et al. Phenolphthalein induces micronuclei in transgenic human lymphoblastoid cells. // *Environment Molecular Mutagenesis*, 1998; 32: 286-8.
303. Blot William J., Fraumeni Joseph F., Jr. Geographic Patterns of Lung Cancer: Industrial Corrections. // "American Journal of Epidemiology", 1976, 103, N 6.
304. Bhuyan B.K., Zimmer D.M., Mazurek J.H. Trzos R.J., Harbach P.R., Shu V.S. and Jonson V.A. Comparative genotoxicity of adriamycin and menogarol, two anthracycline antitumor agents. // *Cancer Research*. 1983. Issue 11, p. 5293-5297.
305. Bors W., Michel C., Saran M. Generation and reactivates of various types of oxygen radicals. // *Bull. Europ. Physiopath.* 1981, resp. 17 (suppl), p. 13.
306. Borsch C., Netzel M., Shahrzad S., Winter A., Bitsch I. The concentration of gallic acid in human plasma and urine after black tea consumption. // 6th ICMMA Arcachon, 1998. Session 3. Posters 3-1.
307. Bosch R., Friederich U., Lutz W.K. et al: Investigations on DNA-binding in rat liver and salmonella and on mutagenicity in the Ames test by emodin, a natural anthraquinone. // *Mutation Res.* 1987, 188, p. 161-8.
308. Bridgess B.A. Screening for environmental agents causing genetic damage: Introduction. – *Lab. Pract.* 1972, 21, N6, p.411-412.
309. Bridgess B.A. The mutagenicity of captan and related fungicides. // *Mutat. Res.*, 1975. 32, N 1, p. 3-34.
310. Bronder E., Klimpel A., Helmert U. et al. Analgetica und Laxantien als Risiko faktoren fur Krebs der ableitenden Hamwege - Ergebnisse der Berliner Urothelkarzinomstudie (BUS). // *Social- und Praventivmedizin*, 1999, 44, p. 117-125.
311. Brown W., Lichtenstein L.M., Parker C.W. // *Cyclic AMP, Cell Growth, an the Immune Response*. N.Y., Springer-Verlag, 1974.
312. Bueding E., Batzinger R.P., ChaYoung-Nam, Talaly P. Molineaux Ch., J. Protection from mutagenic effects of antischistosomal and other drugs. // "Pharmacol, Rev." 1978, 30, N 4, p. 547-554.
313. Burnett C.M., Fuchs C.M., Corbett J.F. Mutagenicity studies on urine concentrstes from female users of dark hair color products. // *Drug and Chem.Toxikol.* 1979, 2, N 3, p. 283-293.
314. Camirri L., Codeluppi S., Pedroni C. et al. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. // *Mutat. Res.*, 1983, 119, N 3-4, p. 361-369.
315. Chlopkiewicz B. A driamycin induced DNA damage and repair in human and animal cells. // *Drag metabolism reviews*. Vol. 32. 2000. Suppl.1. Abstr. 78. P. 39.
316. Chrysostomou A., Morley A.A., Seshardi R. Mutation frequency in nures and pharmacists working with cytotoxic drugs. // *Austral. and N.Z.J.Med.*, 1984, 14, N 6, p. 831-834.

317. Chung H.W., Kim J. and Hyun-Joo Kim. Mechanisms of asbestos induced chromosome aberration in CHO cell. //Abstr. Intern. Congress of Toxicology-VII, 1995, 26-PD-11.
318. Chung S. Yang, Saileta Prabhu and Janelle Landau. Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. // *Drug Metabolism Reviews*. 2001. 33 (3 & 4), p. 237-253.
319. Clare M.G., Dean B.J., Jong G. et al. Chromosome analysis of lymphocytes from workers at an ethylene oxide plant. // *Mutat. Res.*, 1985, 156, N 1-2, p. 109-116.
320. Clarke C.H., Shankel D.M. Antimutagenesis in microbial systems.// *Bacteriol. Revs.* 1975, 39, N1, p. 33-35.
321. Clark A.M. Naturally occurring mutagens. // *Mutat. Res.* 1976. 32, 3-4.
322. Clark A.M. Endogenous mutagens in green plants, in *Environmental Mutagenesis, Carcinogenesis, and Plant Biology*, 1, E.J. Klekowski, Jr., Ed. (Praeger, Nev York, 1982), Ch 4, pp. 97-132.
323. Clayson D.B. Toxicological carcinogenesis. // *Lewis Publishers*, N.Y., 2000, p. 1-196.
324. Cohen M.M., Liber E., Sshvartz H.N. In vivo cytogenetic effects of pherphenasine and chlorpromazine: a negative study. // *Brit. Med. J.* 1972. 3, N 5, p. 21-23.
325. Colborn T., Dumanoski D, Petersen M. Our stolen future. // *N.Y. Dutton*, 1996, p. 1-294.
326. Conney A.H., Lu Y., Lou Y. Xie J, Huang M. Inhibitory effect of green tea and black tea on tumor growth. // *Proc. Soc.Exp. Biol. Med.*: 1999. p. 229-33.
327. Crebelli R., Paoletti A., Falcone E. et al. Monitoring of the urinary mutagenicity in workers employed in a tyre plant. // *Mutat. Res.*, 1984, 130, N 3, p. 248.
328. Crebelli R., Aquilina G., Falcone E. et al. Monitoring of the urinary mutagenicity in workers exposed to low doses of 2, 4, 7-trinitro-9-fluorenone. // *Scand. J. Work Environ. and Health*, 1985, 11, N 4, p. 295-300.
329. Crebelli R., Falcone E., Aquilina G. et al. Monitoring of the urinary mutagenicity in men exposed to low doses of trinitrofluorenone (TNF). // *Mutat. Res.*, 1983, 113, N 3-4, p. 241.
330. Crespi Ch. L., Miller V. P. and Penman B.W. A high throughput screening method for inhibition of human cytoxomes P450. // *ISSX Proceedings*. 11, 1997, p. 107.
331. Christopher J. Nikol, Zelenski J., Wiley M.J., Tsui L.C., Wells P.G. An embrioprotective role for glucose-6-phosphate dehydrogenase in developmenthal oxidative stress and chemical teratogenesis. // *ISSX Proceedings*. 13, 1998, 341, p. 171.
332. Czeizel A., Pazcy A., Pusztai J. et al. A etiological monitor of congenital abnormalities: A case-control surveillance system. // *Acta paediat. Acad.*

- sci. hung. 1983, **24**, N 1, p. 91-99.
333. Daugherty Steven R. PH, D. Behavioral Sciences. Kaplan, Icn, 2002, 209 pages, p. 49-52. Rush Medical College, Chicago.USA.
334. Dempsey J.L., Seshadri R.S., Morley A.A. Increased mutation frequency following treatment with cancer chemotherapy. // Cancer. Res., 1985, **45**, N 6, p. 2873-2877.
335. De Flora S. Role and mechanisms of antimutagens and anticarcinogens. //Abstr.EEMS 18th Annual Meeting, Bulgaria, Varna, 1988, p.13.
336. De Flora S. Problems and prospects in antimutagenesis and anticarcinogenesis. // Mut. Res., 1998, **20**, N 2, p. 279-283.
337. De Flora S., Ramel C. Mechanisms of inhibition of mutagenesis and carcinogenesis. // Mutat. Res., 1988, **202**, N 2, p. 285-306.
338. De Flora S., Izzotti A. Bennicelli C. Mechanisms of antimutagenesis and anticarcinogenesis role in primary prevention. // Antimutagenesis and Anticancero-genesis mechanisms III, New York, London, 1993, p.1-16.
339. De Marini David M., Brock Karen H., Doerr Carolin L. Moore Martha M. Mutagenicity and clastogenicity of teniposide. //Mutat. Res., Genet Toxicol Test. 1987, **187**, N 7, p. 144-149.
340. De Serres F.G. Mutagenicity of chemical carcinogens. // Mut.Res. 1976, **41**, P.43-50.
341. Devi P., Rudrama K., Madhavi M. and Rao K.Kesava (a). Genotoxic studies of lead nitrate in germ cells of mice and modulation with naturally occurring antioxidants. // J. ISSX Drug Metabolism Reviews. 8th European ISSX Meeting, 2003 Dijon, France, **35** suppl. 1, p.145, Abstr. 290.
342. Devi P., Rudrama K., Madhavi M. and Rao K.Kesava, Rao B.N. (b) Protective effects of ascorbic acid and Phyllanthus emblica against cyclophosphamide induced Cytotoxicity in vitro human lymphocytes. //ISSX Drug Metabolism Reviews. 8th European ISSX Meeting, 2003 Dijon, France, **35**, suppl. 1, p.146, Abstr. 291.
343. Devi P.U., Rao B.S., Solomon F.U. Effect of plumbagin on the radiation in mouse Erlich ascites carcinoma in vivo. //J.Exp. Biol. 1998, **36**(9), **89**, 91-5, Related articles Books.
344. Dexiang Iiu, Xuejun Yin. Mutagenicity screening of water extracts from 102 kinds of crude drugs in Chinese medicines. //Environ. And Mol.Mutagenes. 1989, **14**, c. 116.
345. Dhir H., Ghosh S. Ghosh Sharmila, Ghosh A., Ghosh A.K., Palit S., Talukder G., Sharma A. Comparative efficacy ascorbic acid extract from Phyllanthus emblica fruit in modifying metal clastogenicity. //Environ. And Mol.Mutagenes. 1989, **14**, Suppl. c. 48-49.
346. Dobias L., Janca L., Lochman I., Sram R. Effect of ascorbic acid prophylaxis on the frequency of chromosome aberrations and humoral factors of immunity in coal tar exposed workers. //XIV Annual Meeting of the EEMS Moscow.1984, abstr. 67, p.128.
347. Dobias L., Janca L., Lohmon I., et al. Genotoxic action of formaldehyde

- in exposed children. //Abstr. EEMS 18th Annual Meeting, Bulgaria, Varna, 1988, p. 198.
348. Dolmierski R., Szczepanik M., Danielewicz-Carbalinska G. et al. Mutagenic action of styrene and its metabolites. I. Chromosome aberration in persons exposed to the action of styrene. // Bull. Inst. Marit. and Trop. Med. Gdynia, 1983, **34**, N 1-2, p. 89-93.
349. Donald L. J., Wang H. S., Hamerton J. L. Confirmation of the assignment of a glutathione peroxidase Locus to chromosome 4 in man. // "Cytogenet. And Cell Genet". 1979, **23**, N 1-2, p. 141-143.
350. Doyle M.P., Marth E.H. Peroxidase activity in mycelia of *Aspergillus parasiticus* that degrades aflatoxin. // Eur. J. Appl. Microbiol. and Biotechnol. 1979, **7**, 2, p. 211-217.
351. Dunnick J.K., Hauey J.R. Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems. // Cancer Res. 1996; **56**, p. 4922-6.
352. Durga R., Sridhar P., Polasa H. Antimutagenic activity of plumbagin in Ames Salmonella taphimurium test. // Indian J. Med. Res. 1992 Apr **96**: 143-5.
353. Durnev A.D., Oreschenko A.V., Kulakova A.V., Beresten N.F. The effect of aspartame on the spontaneous and induced clastogenesis in mice. // Abstr. of the 34th European of Toxicology. // EURO-TOX' 95. Prague, Czech Republic, 1995. Tox. Let. **78**, Suppl.1, p. 31.
354. Ebata J., Kawai K., Furukawa K. Inhibitory effects of dietary leafy vegetables on mutagens and on active oxygens. // Antimutagenesis and Anticarcinogenesis mechanisms II, Plenum Press, New York, London, 1993, p. 99-102.
355. Ejchart A. Genotoxicity of bleomycin in human cell lines differing in catalase activity. // Drug Metabolism Reviews. ISSX. **32**. 2000, Suppl. 1, P. 98.
356. Emerit J., Keck M., Levy A. et al. Activated oxygen species at the origin of chromosome breakage and sister-chromatid exchanges. // Mutat. Res., 1982, **103**, N 2, p. 165-172.
357. Epstein Samuel S. Cancer and the Environment: A Scientific Perspective, I.U.D. Facts and Analysis, N 25 (A.F.L.-C.I.O.), February 1976.
358. Eskouhie Tchapanian and Heather K. Webb. Flavonoids antagonize CYP1A activity induction by β -naphthoflavone in HEPG2 and rat H4IIE hepatoma cell lines. // Drug metabolism reviews. Biotransformation and Disposition of Xenobiotics. **34**. Suppl.1 2002, P. 254, p.127.
359. Evans H.J. Action of radiations on chromosomes. // The Scientific Basis of Med. Ann. Rev., 1967, p.321-339.
360. Everson R.B., Flack P.M., Stadler R.S. Urinary excretion of mutagens in cirrhosis: limited evidence of an association. // Environ. Res., 1983, **32**, N 1, p. 118-126.

361. Faerst D. Chromosomenuntersuchungen nach der Einwirkung von oprimidon (Mylepsinum) und seiner Abbauprodule Phenobarbital und phenilethymalondia – niide in vitro. //Acta genet. med. et gemellol. 1972- Bd.21.H.4. S. 305-318.
362. Fahimi H.D., Kino M., Hicks L. et al. In erased myocardiol catalase in rats fed ethanol. // Amer. J. Pathol. 1979, **96**, N 2, p. 373-390.
363. Ferguson F. R., Harris P.J. The role of dietary fibre in protection against coloteral cancer. // Bull. of Genetics Society of Canada, **25**, N 1, 1994. p.16.
364. Federici Ermanno, Touché A., Courtois D., Petiard V. //Societe des Produits Nestle S.A. – No 02009810.9: 30.04.02. Published 05. 11.03.
365. Fishbein L. Potential industrial carcinogens and mutagens. //Amsterdam: Elseiver, 1979, p. 241.
366. Fisher P.B., Goldstein N.I., Bonner D.P., Mechlinsky, Bryson V, Schaffner C.P. // "Cancer Res". 1975, **35**, p. 1966.
367. Fleig I., Rieth H., Stocker W.G. et al. Chromosome investigations of workers exposed to cadmium in the manufacturing of cadmium stabilizers and pigments. // Ecotoxicol. and Environ. Safety, 1983, **7**, N 1, p. 106-110.
368. Fleischmann W.R., Klempel G.R., Tying S.K., Baron S. Interferon: antitumor actions. //Dept Microbiol. Univ. Texas. Med. Branch, Gaheston. T.X. US "Transplant. Proc."1984, **16**, N 2, p. 516-523.
369. Fontaine F., Delesclus C., Li R., Ledriac N., de Sousa G., Duchene P. and Rahmani R. Relationships between primaquine genotoxicity, *CYP1A1* induction and oxidative stress in rat hepatocytes primary cultures. //ISSX Proceedings. **11**, 6th ISSX Meeting, 1997, p. 148.
370. Fournier D.B., Erdman Y.W., Jr., and Gordon G.B. Soy and Cancer Prevention. // Primary and Secondary Preventive Nutrition. 2001. Humana Press. Totowa, New Jersey, p.45-54. 1-465 P.
371. Frank Lu C. Lu. Basic toxicology: Fundamentals, Target Organs, and Risk Assesment. 1996. // USA Taylor & Francis, Washington, 1-358 P.
372. Fragu P., Nataf B.M. Thyroid peroxidase activity in iodine deficient rats. // Acta endocrinol. 1976, **82**, N 3, p. 535-543.
373. Fucillo D.A., Sever J.L. Viral teratology. //Bacteriol.Revs, 1973, **73**, N1.
374. Fujiki H., Suganuma M., Okabe S., Sueoka N., et al. A nev concept of tumor promotion by tumor necrosis factor-alpha, and cancer preventive agents (-)-epigallocatechin gallate and green tea-a revive. //Cancer Detection Prev. 2000, **24**, p. 91-9.
375. Fujie Sh., Fujikawa K. Detection of delayed antigenotoxicity of green tea extract using a somatic mutation system of *Drosophila melanogaster*. //5 th ICMAA, 1996, Okayama, Japan, p-101. P-20.
376. Fujita Y., Wakabayashi K. Nagao M., Sugimura T. Characteristics of mayor mutagenicity of instant coffee. // "Mutat. Res". 1985, **142**, N 4, p. 145-148.

377. Furukawa H. Vegetables as antimutagens. //Bull. Of Genetics Society of Canada, **25**, №1, 1994, p.16.
378. Gasiorowski K., Brokos B., Kulma A., Ogorzalek A., Skorkowska K. Impact of four antimutagens on apoptosis in genotoxically damaged lymphocytes in vitro. // Cell. Mol. Biol. Lett. -2001. **6**, N 4. 3, p. 649-675.
379. Gebhart E., Lösing J., Mueller R.L. et al. Interindividual variation of cytogenetic damage by cytostatic therapy. // Mutat. Res., 1983, **113**, N 3-4, p. 257.
380. Gentle J.M., Ferguson L.M. Mechanisms of action of selected antimutagens against the mutagenic action of antitumor agents. //VIth ICMAA, Arcachon, France, 1998, Sessionh 1, p. 4.
381. Gershon D., Glass G., Allison L.L. et al. Enzyme alterations in aging. // Dept. of Biol., Technion, Israel Inst. of Technology, Haifa-Biol. Cell. 1982, **45**, N 3, p. 391
382. Goldfarb T.D. Environmental Studies, 2000, Ducakine, USA, p. 395.
383. Golovachev G.D., Slozina N.M., Borovitskaya E.E. Cytogenetic studies in women employed in rubber, polymer processing and shoe industries. // Mutat. Res., 1985, **147**, N 5, p. 297-298.
384. Gran Berg – Ohman Ingrid, Johansson S., Hjerpe A. Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in rats treated with phenacetin, phenazone and caffeine. // "Mutat.Res." 1980, **79**, N 1, p.13-18.
385. Greeg N. Congenital cataract following German measles in the mother. // Trans. Ophthalmol. Soc. Australia, 1941, **3**, p. 35.
386. Gresser I. //Advances in Cancer Research. 16. Acad. Press. N.Y.-L.1972, p. 97.
387. Gresser I. //Recent Results in Cancer Research. **47**. Berlin, 1974, p.327.
388. Grigg J.W. Genetic effects of coumarins. //Mutat. Res. 1978, **47**, N 3-4, p. 161-181.
389. Grobe K.P, Schwanitz G., Rott H, D., Wibmuller H.F. Chromosomenuntersuchungen bei Bachandlung mit Anticonvulsiva. //Humangenetic, 1972, b. 16, N3, s. 209-214.
390. Gqaleni N, Smith J.E., Lacey J. Co-production of aflotoxins and cyclopiazonic acid in izolates of *Aspergillus flavus*. // Food additives and contaminants. 1996, **13**, N 6, p. 677-685.
391. Guy R. A., Theron A. Y., Van Rensburg C.E., Van Rensburg .Y., et al. Investigation of the effects of oral administration, of vitamin E and beta-carotene on the chemiluminescence responses and the frequency of sister chromatid exchanges in circulating leukocytes from cigarette smkrs. //Anmer. Rev. Respir. Disease -1990, **142**, N 3 s. 648-654.
392. Hall R.L. Naturally occuring toxicants and food additives: Our perception and management of risks. // Nut. And Cancer 1, 27,1979.
393. Hallier E., Schroder K.R., Muller A., Goergens H.W. and Bolt H.M. Modulation of methyl bromide and ethylene oxide toxicity by a new glu-

- tathione-s-transferase. //ISSX Proceedings. 1992, 2, p. 117.
394. Hampar B., Ellison S.A., Chromosomal aberration induced by an animal virus. //Nature, 1961, 192, p. 4798.
 395. Harman D. Prolongation of the normal lifespan by radiation protection chemicals. // Gerontology, 1957, 12, N 2, p. 257-267.
 396. Harman D. Role of free radicals in mutation, cancer, aging and maintenance of life. // Radiat. Res., 1962, 16, p. 753-763.
 397. Harman D. Free radical theory of aging: Effect radicals reactions inhibitors on the mortality rate of male LAF mice. // Gerontology, 1968, 23, p. 476-482.
 398. Hayatsu H., Arimoto S., Negishi T. Methodologis for testing food a-ntimutagens. // 6th ICMAA, Arcachon, France 1998, p. 64.
 399. Hebron C. Chang, Mona I. Chucwell, and Daniel R. Doerge. //ISSX Proceedings. 1999, 15, p.97.
 400. Helmholtz H., Ruge A., Piasecki A., et al: Genotoxizitatder Faulbaum-rinde. // Pharmazeut Ztg, 1993, 138, p. 48-50.
 401. Heussner J.C., Ward J.B., Legator M.S. Genetic monitoring of a lumi-num workers exposed to coal tar pitch volatiles. // Mutat. Res., 1985, 155, N 3, p. 143-155.
 402. Hirvonen A., Karjalainen A., Ollikainen N., Tammilehto L., Hovi T., Mattson K., Carbone M., Linnainmaa K. Simian Virus 40-like DNA se-quences and etiology of malignant mesothelioma in Finland. //ISSX Proceedings. 13, 1998. P.344, p.172.
 403. Hoffman G.R. Overview of genetic toxicology. //Genet. Toxicol. Agr. Perspect. Proc. Symp. Davis, Calif., 1981, New York, London, 1982, p. 5-27.
 404. Horwat D., Bauman A., Racic I. Chromosomal aberrations in persons exposed to low doses of ionizing radiation. //Mutat. Res., 74, N3, 1980, p.134.
 405. Hoyoku Nishino. Cancer Prevention by Carotenoids. //5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-4-2, p-51.
 406. Huang C.C. Han C.S., Vue X.F., Shen C. M. Cytotoxicity and sister chromatid exchanges induced in vitro by six anticancer dru developed in People's Republic. //J. Nat. Cancer Inst. 1983, 74, N 4, p. 841-847.
 407. Huang T.T., Szentesi I., Czeizel E. A gyógyczermérgezés kromoszóma károsító hatásának vizsgálata mérgezeit terhes és nem terhés nőkben. // Orv. hefilap., 1988, 129, N 10, p. 491-493.
 408. Howard N. Hodis, Wendy J. Mack and Alex Sevanian. Antioxidant vi-tamins and atherosclerosis. // Primary and secondary preventive nutri-tion. "Humana Press" Totowa, New Jersey. 2001 p. 91-115.
 409. Ilyinskikh N., Zheleva Z.D., Ilyinskikh I. N. Cytogenetic effects of oxi-dants and some antioxidants and infections mutagenesis consequeces. // Clin. Genet, 1985, 28, N 5, p. 438.
 410. Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N. Cytogenetic disturbances and immunore-

- activity in patients with measles and influenza. //J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol., 1983, 27, p. 143-147.
411. Ilyin E.Y., Ilyinskikh E.N. et al. Antimutagenic effects of preparations made from *Hippophae rhamnoides* L. in protecting human T-lymfocytes from chromosome and chromatid aberrations induced by ionizing radiation. //4th ICAA Bull. of Genetics Society of Canada, 25, N 1, 1994, p. 31, P. 33.
412. International Agency for Research on Cancer. 1976. Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, 10. Some naturally occurring substances. Lyon, France: IARC.
413. International Agency for Research on Cancer. 1977. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5 -T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals. Lyon, France: IARC.
414. International Agency for Research on Cancer. 1983. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, 30. Miscellaneous pesticides. Lyon, France: IARC.
415. Ioannides C, Bu-Abbas A., Clifford M., and Walker R. Green tea aqueous extracts selectively induced cytochromes P-450 and enhance peroxisomal proliferation in the liver rats. //4th ICAA Bull. of Genetics Society of Canada, 25, N 1, 1994. P.33, p.33.
416. Jadhav S.J., Sharma R.P., Salunkhe D.K. Naturally occurring toxic alkaloids in foods. // CRC Critical Rev. Toxicol. 9, 1, 104, 1981.
417. James S. Felton, Mark G. Knize, Michael F. Malfatti, Cynthia P. Salmon, Kristin Kulp, Karen H. Dingley, Nicholas P. Lang, and Kenneth W. Turteltaub, K. Methods for the determination of carcinogens/mutagens in the diet and applications to risk assessment. //ISSX Proceedings, 13, 5th Intern. ISSX Meeting Cairns. Australia, 1998. p.1. P.2.
418. Jeffrey W. Gard, Randall G. Leeder, William J. Race, James F. Brien, Tammy M. Bray, and Thomas E. Massey. Dietary vitamin E supplementation prevents amiodarone – induced pulmonary fibrosis. //ISSX Proceedings. 1998, 13, p. 180. P. 359.
419. Jenkins E.C. Phenothiazines and chromosome damage. //Cytologia. 1970. N 4. P. 438.
420. Jingmei Song, Min Zhu and Kenneth Raymond. Studies on the Mechanisms of action of *Hippophae* in Gastric Protection and ulcer healing. //ISSX Proceedings. 1998, 13, p.170, P.340.
421. Kada T. Mechanisms and genetic implications of environmental antimutagens. // Environ. Mutagens and Carcinogens. Ed. Sugimura T., Kondo S., Tokebe H. Tokyo, New York, 1982, p. 355-359.
422. Kada T., Inoue T., Hara M., Takeuchi M. Des-mutagenic action of refined corn bran. //Annu. Rept. Nat. Inst. Genet. 1986, N 37, Misima, 1987, p. 66.
423. Karekar V., Joshi S., Shinde S.L. Antimutagenic profile of three anti-

- oxidants in the Ames assay and the drosophila wing spot test. //6th ICMAA. Arcachon, France 1998. Session 4. P.4-6
424. Karellova J., Jablonicra A., Gavora J., Hano L. Chromosome and sister-chromatid exchange analysis in peripheral lymphocytes and mutagenicity of urine in anesthesiology. // International Archives of Occupational and Environmental Health. 1992. 64. N 4, p. 303-306.
 425. Kaye C.I., Rao C., Simpson S.J. et al. Evaluation of chromosomal damage in males exposed to Agent Orange and their families. // J. Choriofacial Gen. and Dev. Biol., 1985, Suppl. 1, p. 259-265.
 426. Kegel M., Brunner H., Manner A., Sterk V., Rozental J., Wolf H. - U. Study on patients with young onset of Parkinson's disease and their exposure to various environmental agents. //Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol: 351, R 94, 1995.
 427. Ketterer B. Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis.//Mutat.Res.,1988,202,N 2, p. 343-361.
 428. Kiraly J., Szentesi I., Csorsz K. Study on mutagenicity of pesticides in agricultural workers. // Mutat. Res., 1980, 74, N 3, p. 172-173.
 429. Kirsch M., Keinert K., Schumann E. Zur genetischen und somatischen Strahlenbelastung bei der Strahlentherapie entzündlicher und degenerativer Erkrankungen der Knochen, Gelenke und Weichteile. //Radiobiol.-Radiother., 1983, 24, N 3, p. 283-291.
 430. Kito H, Mishima, S., Nagase H., Sato T., Niikawa M. Antiklastogenic effect of bee products in Mitomycin C treated mice. //5th ICMAA. 1996. Okayama. Japan. P-60. p. 141.
 431. Knasmüller S., Martin R., Domjan G., et al Studies on the antimutagenic activities of garlic extract. // Environmental and Mol-Mutagens. 1989, 13, N 4, P. 357-365.
 432. Knudsen E., Jensen E. Mutagenic activity in urine in a population of stainless steel welders/non welders – preliminary results. //Hereditas, 108, N 1, 1988, p. 124.
 433. Komatsu N., Navata H., Kimino T. //Showa Igakkai Zasshi, 1973, 33, p. 776. "Chem. Abstr. 1975, 82, ab, 681999.
 434. Koller L.D. Effects of environmental contaminants on the immune system. //Adv.Ver. Comp. Med. 1979. 23, p.267-295.
 435. Komura H., Minakata H., Nakanishi K. Mochizuki H., Kada T. Chemical features of antimutagenic factor in human placenta. //Third ICEM, Abstracts, 1981, p. 83.
 436. Kondo S. Apoptotic repair of genotoxic tissue damage and the role of p53 gene. // Mutat. Res. 1998. 402, №4. 1/2. P. 311-319.
 437. Koch A. Kraus L. Pflanzliche Laxantien mit Anthranoiden als Wirkstoffen. - Deut Apotheker Ztg, 1991, 131, p. 1459-66.
 438. Krim M., Lewin A.S., Merigan T.S., Vilček J. // "Nature", 1975, 255, p. 372.
 439. Kubelka D., Horvat D., Novaković M. et al. Cytogenetic effects of diag-

- nostic x irradiation. // *Health Phys.*, 1984, 47, N 4, p. 657.
440. Kulkarni P.S., Ambani L.M., Bhandarkar S.D. Chromosomal studies in diabetic patients treated with chlorpropamide. // *Food and Chem. Toxicol.* 1985, 23, N 6, p. 625-628.
441. Kuroda Y. Antimutagenesis studies in Japan. // *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II)* New York, London, Plenum Press. 1989, p.1-12.
442. Kuroda Y. Antimutagenesis studies in Japan. // *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II)*, New York, London, Plenum Press, 1990, p.-22.
443. Kuroda Y. Shima N., Kaji K. Antimutagenic activity of fish oils in cultured mammalian cells. // 6th ICMAA, Arcachon. France .1998, Session 6, p. 71.
444. Kuroda Y. Hara Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. // *Mutat. Res.* 1999. 436, p. 69-97.
445. Lai Chin-Nan, Butler M., Mathey T. Antimutagenic activities of common vegetables and their chlorophyll content. // *Mutat. Res.*, 1980, 77, N 3, p. 245-250.
446. La Vecchia C, Tavani A. Fruit and vegetables, and human cancer. // *European Journal of Cancer Prevention*. 1998. 7, p. 3-8.
447. Laurent Ch., Frederic J., Marechal F. Augmentation du taux d'échanges entre chromatides-sœurs chez des personnes exposées professionnellement à l'oxy-de d'éthylène. // *Ann. Génét.*, 1983, 26, N 3, p. 138-142.
448. Leonard A., Leonard E.D. Evaluation of the mutagenic potential of different forms of energy production. // << *Sci. Total. Environ.* >> 1983, 29, N 3, p. 195-211.
449. Leonard A., Decat G., Leonard E.D., Wambersie A., Renard J. Chromosome aberrations in patients irradiated for pelvic tumors. // *Mol. Res. Div. Rept.* 1987, N 602, c. 117-118.
450. Lim-Sylianco Clara Y., Shier Tomas W. Mutagenic and antimutagenic activities in Philippine medical and food plants. // *Toxicol. Toxin Rev.*, 1985, 4, N1, p.71-105.
451. Lindsay D.G. Diet and ageing. // *Nutr. Health, Agl.* 1999, p. 84-91.
452. Lipkin M., Newmark A.L., Kelloff G., et al. Calcium, vitamin D and prevention of colon cancer. // *CRC Press*, 1991, Boca Raton.
453. Lipkin M., Reddy B., Newmark A.L., Lamprecht S.A. Dietary factors in human colorectal cancer. // *Annu Rev. Nutr.* 1999, 19, p. 545-86.
454. Lipkin M. Early development of cancer chemoprevention clinical trials: studies of dietary calcium as a chemopreventive agent for human subjects. // *European J. of Cancer Prevention* 2002, 11, Suppl. 2, S. 65-70.
455. Litting A., Falck K., Skytta E. Mutagenicity of aerosols from the oxidative thermal decomposition of rigid polyurethane foam. // *Int. Arch. Oc-*

- cup. And Environ. Health, 1980, 47, N 1, p. 47-52.
456. Lovejoy N., Powers L., Flessel P. et al. Mutagenicity in urine of hospital workers who prepare and administer chemotherapy agents. // Environ. Mutagenes. 1985, 7, Suppl. N 3, p. 5.
457. Liu J., Matsuura H. The effect of low temperature treatment on meiotic chromosomes in *Trillium Kamtschaticum*.//Japan. J.Genetics, 1967, 42, 1.
458. Lu F.C. A review of the acceptable daily intakes of pesticides assessed by WHO. Regul.Toxicol. Pharmacol. 1995. 21, p. 352-364.
459. Maarsh R.E. Chemosterilants for rodent control. - Rodent pest management. // Boca Ration (Fla) CRC Press, 1988, p. 353-364.
460. Makoto M., Katsuhiro S. The membrane action of α -tocopherol upon oxidative damage in erythrocytes. //Tocopherol, Oxygen and Biomembranes. Proc. Int. Symp. Lake Yamanaka, 1977, Amsterdam-New York, 1978, p. 71-81.
461. Mamedova N.R., Aliev N.N. Effects of medical preparations used for general anaesthesia.//26th EEMS Annual Meeting, Abstract book. Rome.1996, p.29.
462. Mamedova N.R. Antimutagen efficiency of vitamins on mutability induced in mice bone marrow cells by general combined anesthesia medicines. //6th ICMAA Arcachon, France, 1998, Session 3, p.43.
463. Mamiko Miyajima and Yukiaki Kuroda. Antimutagenic action of hot-water extracts of green tea (*Camellia sinensis*) in cultured Chinese Hamster V79 cells. // 5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-32, p-113.
464. Marković B., Panov D., Jeremic M. Chromosomal aberrations in persons irradiated by ¹⁹²Ir accidentally.//Health Phys., 1984, 47, N 4, p. 656.
465. Martinenghi C. Radiation pollution and human pathology. //“Med. Biol. Environ.” 1981, 9, N 1, p. 101-110.
466. Matsuyama S.S., Gazvik K.L.F. Cytogenetic effects of psychoactive drugs. // Genetics and psychopharmacology. Mod. Probl. Pharmacopsych I.T.A. Ban-Basel: S. Kaiger, 1975, 10, p. 99-132.
467. Majima T., Tsutsumi M., Tsujiuchi T., Okayama E., Konishi Y. Effects of- β -carotene, palm fruit carotene and green tea polyphenol on pancreatic carcinogenesis initiated by N-nitrosodis (2-oxopropyl) amine in Syrian golden hamsters. //5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-62, p-143.
468. Maznyk N.A., Vinnikov V.A. Possibilities and limitations of fluorescence in situ hybridization technique in retrospective detection of low dose radiation exposure in post-chernobyl human cohorts. // ISSN 0564-3783. «Цитология и генетика» 2005, 39, N 4, c. 25-31.
469. Meistrich Marvin L., Brown Charles C. Estimation of the increased risk of human infertility after exposure to environmental toxicants. //Environ. Mutagenes, 1983, 5, N 3, p. 390.
470. Miyajima M., Kuroda Y. Antimutagenic action of hot-water extracts of green tea (*Camellia sinensis*) in cultured Chinese Hamster V79 cells. // 5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-32. p.113.

471. Moriya M., Kato K., Shirasu Y. Effects of cysteine and a liver metabolic activation system on the activities of mutagenic pesticides. // *Mutat. Res.*, 1978, **57**, N 2, p. 259-263.
472. Morita K., Hara M., Kada J. Studies on natural dismutagens: screening for vegetable and fruit factors active in inactivation of mutagenic pyrolysis products from aminoacids. // *Agr. And Bio. Chem.*, **72**, N 6, 1978, p.1235-1238.
473. Mc Queen E.G. Teratogenicity of drugs. // *N.Y., Vet. J.*, 1972, **20**, N 9, p. 156-159.
474. Michaels A., Gibor A. Ultrastructural changes in *Euglena* after ultraviolet irradiation. // *J. Cell. Sci.* 1973, **13**, N 3, p. 799-809.
475. Mierauskienė J.R., Lekevičius R.K. Cytogenetic studies of workers occupationally exposed to phenol, styrene and formaldehyde. // *Mutat. Res.*, 1985, **147**, N 5, p. 308-309.
476. Mierauskiene J., Lekevic R. The use of vitamins as antimutagens for workers occupationally exposed to industrial pollutants. // [Pap.] *Ist Genet. Congress Balt States (Est., Latv. Lithuania)*. 1992. Eksp. Boil. 1992, N3/4, c. 23.
477. Mirkova E., Lalchev S. The genetic toxicity of the human carcinogens benzidine and benzidinebased dyes: chromosomal analysis in exposed workers. // *Environ. and Mol. Mutagenes.*, 1989, **14**, p. 237.
478. Mitscher L., Telikepalli N., Mc Ghee E. et al. Natural antimutagenic agents. // *Mutat. Res.* 1996, **305**, N 1, p. 143-152.
479. Mitchel J., de G.Dixon P.A., Gilbert P.I. et al. Mutagenicity of antibiotics in microbial assays. Problems of evaluation. // *Mutat. Res.*, 1980, **79**, N 2, p. 91-105
480. Moldeus P., Nordenkjold M., Bolesfoldi G. et al. Genetic toxicity of dopamine. // *Mutat. Res.*, 1983, **124**, N 1, p. 9-24.
481. Mukhtar H; Ahmad N. Mechanism of Cancer Chemopreventive Activity of Green Tea. // *Proc Soc. Exp. Biol. Med.* 1999, **220**, 234-238.
482. Yang C.S. Tea and Health, Nutrition. // *Proc Soc. Exp. Biol. Med.* 1999, **15**, p. 946-949.
483. Mukherjee Ahita, Sharma Archana, Talukder Geeta. Effect of selenium on cadmium-induced chromosomal aberrations in bone marrow cells of mice. - *Toxicol. Lett*, 1988, **44**, N 1, p. 23-29.
484. Muller H.J. The problem of genetic modification. // *Zislr. Abstr. Verebunsl. Suppl.* 1, 1928, p. 234-260.
485. Munir P. Drug-induced apoptosis: clinical significance. // *J. Drug Metabolism Reviews*, **35**, suppl.1, 2003, P.48, p.24.
486. Mutch E., Peter G. Blain and Faith M. Williams. Activation and detoxification of organophosphate pesticides by human liver. // *ISSX Proceedings* **13**, 5th ISSX Meeting Cairns, Australia, 1998, p.166. P.331.
487. Nagabhusan M., Nair U. J., Amonkar A. J., D' Souse A.V., Bhide S.V. Curcumins as inhibitors of nitrosation in vitro. // *Mutat. Res.* 1988 **202**,

- N 1, p.163-169.
488. Nagabhushan M. Catechin as an mutagen and anticarcinogen. //Environ. and Mol Mutagens. 1989, **14**, p. 138.
489. Nagao M., Wakabayashi K., Suwa Y., Sugimura T. //ICMAA. Kansas, 1985, p.18.
490. Nakamura H., Yamamoto T. Mutagen and antimutagen ginger *Zingiber officinalis*. //Mutat. Res. 1992, **103**, N 2, p.119-126.
491. Nakamura T, Yoshihisa Nakazawa, Fusako Izumiyama, Mariko Soda, Shigenori Onizua and Yu F. Sasaki. Antimutagenicity of Tochu Tea (An aqueous extract of *Euconimia ulmoides* Lea Ves.) // 6th ICMAA. Arcahon, 1998, 3-4.
492. Navashin M. Origin of spontaneous mutation. //Nature.1933, **131** N 3. P. 308, p.436-437.
493. Nai Won Chung, Jin Kim and Hyun-Joo Kim. Mechanism of asbestos induced chromosome aberration in CHO cell. //The International Toxigologist. Seattle, Washington. USA. Abstr. Of the Intern. Congress of Toxigology-VII, 1995, **26**-PD-11.
494. National Research Council. //National Academy of Sciences. 1987. Regulatory problems in foods: The Delaney paradox, Washington, DC: National Academy Press.
495. Nguen T., Favreau L., and Picket C.B, Regulation of glutathione S-transferase gene expression. // ISXX Proceedings **10**, 1996, p.41.
496. Nguen T.V., Theiss J.C., Matney T.S. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. // Cancer Res.. 1982. **42**. N 11. p. 4792-4796.
497. Nichols W.W. The role of viruses in the etiology of chromosomal abnormalities. // Amer.J. Human Genetics, 1966, **18**,1.
498. Nordenson I. Effects of superoxide dismutase and catalase on radiation-induced chromosome aberrations. Dose and cell cycle dependence. // Hereditas, 1978, **89**, N 2, p. 163-167.
499. Nordenson I., Nansson M.K., Ostman U. et al. Chromosomal effects of lymphocytes of 400 kV-substantion workers. // Radiat. and Environ. Biophys. 1988, **27**, N 1, p. 39-47.
500. Novi A.N. Regression of aflatoxin B₁-induced hepatocellular carcinogens by reduced glutathione. // Science, 1981, **212**, p. 541.
501. Novick A., Szilard L. Antimutagens. // Nature, 1952, **170**, p. 4335.
502. Novick A. Mutagens and antimutagens. //Brookhaven Sump. Biol.1957, N 8, p. 201.
503. Obe G., Heller W.D., Vogt H.J. Mutagenic activity of cigarette smoke. //Mutations in Man, G. Obe, ed. Springer-Verlag, Berlin, 1984, pp. 223-246.
504. Obe G., Gobel D., Engeln H., Herka J., and Natarajan A.T. // Mutat. Res.1980, **73**, p. 377-386.
505. Ogata Masana, Mizugaki Junko, Ueda Kazuko, Jkeda Mikiko. // "Tohoku J. Exp. Med.", 1977, **123**, N 1, p. 95-98.

506. Olsen P., Bille N., and Meyer O. Hepatocellular neoplasms in rats induced by butylated hydroxytoluene (BHT). // *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1983, **54**, p. 433-434.
507. Onitsuka S., Chanh N.V., Murakawa S. et al. Desmutagenicity of several chemical compounds and vegetables on some mutagens. // Report of Special Research Projects (Environmental Sciences) of the Ministry of Education, Tokyo, Japan, A-2, 1978.
508. Ohrloff Ch., Hockwin O. Postsynthetic changes of enzymes which occur in the eye lens during aging. // *Real Blood Cell and Lens Metabolism*, New York et al., 1980, p. 493-499, Discuss. p. 501-502.
509. Ohta T., Watanabe K., Moriya M. et al. Antimutagenic effect of cinnamaldehyde on chemical mutagenesis in *Escherichia coli*. // *Mutat. Res.*, 1983, **107**, N 1, p. 219-327.
510. Osawa T., Kumon H., Ruce C.A. Inhibitory effect of lichen constituent on mutagenicity induced by heterocyclic amines. // *Environ. and Mol. Mutagenes.* 1991, **18**, N 1, p. 35-40.
511. Qamar Rahman and Nahid Fatima. Human lymphocytes as model for risk assessment analysis of genotoxic effects of asbestos. // *The Intern. Toxigologist*. Seattle, Washington. USA. Abstr. of the Intern. Congress of Toxigology-VII, 1995, 26-PD-10.
512. Packer L., Landvik S. Vitamin E in biological systems. // In: *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine*, New York, Plenum Press, 1990, p. 93-103.
513. Paermentier F., Bassleer R., Lepoint A., Desai C., Goessens G., Lhoest-Gauthier. // *J. Cell Sci*, 1975, **18**, p. 441.
514. Patrone L.M., Stewart W. and Ferriola P.C. Crocidolite asbestos effects on fibronectin matrix production in rat tracheal epithelial cells. // *The Intern. Toxigologist*. Seattle, Washington. USA. Abstr. of the Intern. Congress of Toxigology-VII, 1995, 26-PD-6.
515. Peto F.N. The effect of aging and heat on the chromosome mutation rate in maize and barley. // *Canada J. its*, 1933, **9**, p. 261.
516. Perera F.P., Weinstein I.B. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. // *J. Carcinogenesis*. 2000, **21**, p. 517-524.
517. Peskin A.V., Koen Y.M., Zbarsky J.B., Konstantinov A.A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in tumors. // *FEBS Lett*, 1977, **78**, N 1, p. 41-45.
518. Picciano D. Cytogenetic study of workers exposed to benzene. // *Environ. Res.*, 1979, **19**, N 1, p. 33-38.
519. Pilai S.P., Menon S.R., Mitscher L.A., Shankel D.M. Antimutagenic/antioxidant activity of green tea components and related compounds. // 6th ICMAA, Arcacon, 1998, **Session 3** Phytochemicals.
520. Pilinskaya M.A. The significance of cytogenetic observations on occupational populations for the genetic and hygienic evaluation of pesticides. // *Mutat. Res.*, 1982, **97**, N 3, p. 211-212.

521. Pohlova H., Rossner F., Sram R.J. Цитогенетический анализ периферических лимфоцитов человека после экспозиции стиролу и стиролоксиду. //Ж. Гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол. (ЧССР), 1985, **29**, № 3, с. 287-292.
522. Poncelet F., de Meester C., Duverger- van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M., Roberfroid M., Mercier M. Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinilic monomers. // "Arch. Toxicol", 1989, Suppl. 4, p. 63-66.
523. Price J.M., Biava C.G., Ose B.L., Vogen E.E., Steinfeld J. and Ley, H.L. Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of mixture of cyclamate and saccharin. // Science. 1970, **167**, p. 1131-1132.
524. Primary and Secondary Preventive Nutrition. Edited by Adrienne Bendich, PhD Richard J. Deckelbaum, MD // Humana Press Inc. Totowa, New Jersey 2001, p. 1-465.
525. Pryor W.A. Vitamin E and hearth disease: basic science to clinical intervention trials. // J. Free Radicals Biol. Med., 2000, p. 141-164.
526. Puatanachokchai, R., Noguchi, T., Vinitketkumnuen, U. and Matsu-shima, T. Clastogenicity and anticlastogenicity of some Thei medicinal plants. // 5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-34. p.115.
527. Rao B.N., Rudharma D., and K. Kesava Rao. Modulatoru effects of ascorbic acid against cyclophosphamide indused cytotoxicity in vitro human limphocytes. // Drug Metabolism Reviews. ISSX. 2002, **35**, Suppl. 2, Abstr. 451, p. 451.
528. Raj A. S., Kats M. Corn oil its minor constituyente as inhibitor of INBA induced chromosomal breastin vivo. // Mutat. Res. 1984, **136**, 3, p. 247-253.
529. Ramel C.L., Alekperov U.K., Ames B.N., Kada T., Wattenberg L.W. Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis. (Report by ICPEMC Expert Group on Antimutagens and Desmutagens). //Mutat. Res. 1986, **168**, N 1, p. 47-65.
530. Reyes N., Iatropoulos V., Mittelman A., GeliebterJ. Microrray analysis of diet induced alterations in gene expression in the A CI rat prostate. //European Journal of Cancer Prevention, 2002, **11**, Suppl.2, S37-S42.
531. Riera J., Ysern P., Barbe J. and Liagostera M. Study of ability of three different *Zea mays* fractions to enhance nop mutagenic activity. //XXth EEMS Meeting York, England, 1990, p. 37.
532. Riley H.P., Hoff V. J. Chromosome breakage in Tulbaghia violacea by radiation and chemicals. //Nucleus, 1960, **3**,1.
533. Riordan M.L, Hughes E.G., Evans H.J. Chromosome studies on blood lymphocytes of men occupationally exposed to cadmium. // Mutat. Res., 1978, **58**, N 2-3, p. 305-311.
534. Roman I.C., Vainer E., Socosan I. et al. Incidence of chromosomal aberrations in patients under combined tuberculostatic chemotherapy. // Hum. Genet., 1983, **63**, N 2, p. 191-192.
535. Rotilio G., Pigo Bracci R., Bagnoli F., et al. // Clin. Chim. Acta", 1977,

- 81, N2, p. 131-134.
536. Rodgers R., Merigan T.C., Hardy W.D., Old L.j., Kassel R. // "Nature New Biol.", 1972, **237**, p. 270.
537. Ross W.C. I. Biological alkylating agents. // Butterworths, London. 1962.
538. Rose P., Williamson G., Mithen R. Anticancer compounds in Watercress *Rorippa aquaticum officianale*. // 6th ICMAA, Arcacon, 1998, 2-6.
539. Report of the Subcommittee on Chemotherapy of Human Schistosomiasis. // International Conference on Schistosomiasis. Cairo, October 18-25, 1975.
540. Rudek Z. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in workers of the blast furnace division of a metallurgical plant. // *Folia Biol.* 1988, **36**, N 3-4, p. 203-211.
541. Rudharma Devi, Madhavi M., and K. Kesava Rao. Genotoxic studies of lead nitrate in germ cells of mice and modulation with naturally occurring antioxidants. // *Drug Metabolism Reviews*. ISSX. 2003, **35**, Suppl. 1, Abstr. 290, p. 145.
542. Rudharma Devi, Madhavi M., and K. Kesava Rao. Protective effects of ascorbic acid and *Phyllanthus emblica* against cyclophosphamide induced cytotoxicity in vitro human lymphocytes. // *Drug Metabolism Reviews*. ISSX. 2003 **35**, Suppl. 1, Abstr. 291, p. 146.
543. Rueff J.A., Laires A., Gomes M. et al. Mutagenicity of urine in workers in the naval industry. // *Mutat. Res.*, 1983, **113**, N 3-4, p. 301-302.
544. Rukmini C. and Kalpagam Polasa. Antimutagenic property of unsaponifiable Portion of Rice Bran Oil. // ICMAA. 1985, the University of Kansas Lawrence, Kansas. Session 1, N 28, p. 115.
545. Rupa D.S., Reddy P.P., Reddi O.S. Analysis of sister-chromatid exchanges, cell kinetics and mitotic index in lymphocytes of smoking pesticide sprayers. // *Mutat. Res., Genet. Toxicol. Test.*, 1989, **223**, N 2, p. 253-258.
546. Saleh Al Deeb, Kha Al Moutaery, Mohammed Arshaduddin and Mohammad Tarig. Vitamin E decreases valproic acid induced neural tube defects in mice. // *ISSX Proceedings*, **15**, 1999, 35. P. 168.
547. Salomaa S., Sorsa M., Leppänen A. Induction of sces by cigarette smoke condensates. // XIV Annual Meeting of the EEMS. Abstracts, 1984, Moscow, p. 428.
548. Sanders D., Johansen T., Teien G., Ulsaker G. Mutagenicity of crude senna and senna glycosides in *Salmonella typhimurium*. // *Pharmacol Toxicol.* 1992, **71**, p. 165-72.
549. Sankar A. DNA repair mechanisms. // Abstr. 27th Annual Amer. Soc. Photobiol. Washington, D.C. 1999 Photochem. And Photobiol. 1999, **69**, Spec. Issue June, p. 2.
550. Sarto F., Cominato I., Pinton A.M. et al. Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. // *Mutat. Res.*, 1984, **138**, N 2-3, p. 185-195.
551. Sasiadek M. Zmiany chromosomalne obserwowane u pracowników przewlekłe narazonych na benzen i jego pochodne. // *Fol. Lek.* **39**, N 40-

- 41, 1984, p. 1327-1329.
552. Sasaki Y.F., Chiba A., Hara Y., Nakamura Y. and Onizuka S. Suppressing effect of Tochu tea on the urine mutagenicity after ingestijn of raw fish and cooked beef. //6th ICMAA, Arcachon. 1998, p. 117. P-35.
553. Saurka B., Zielinski W., Skalska-Hilgier E., Tudek B., Szczepka M., Sgymczyk T. Urine mutagenecity of petroleum plant workers. // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test. 1989, 224, N 2, p. 147-150.
554. Select Committee in Gras Substances. Evaluation of health aspects of Cras food ingredients: Lessons learned and questions unanswered. //Fed. Proc. 1977, 36, p. 2519-2562.
555. Senturia Y.D., Pekham C.S., Pekham M.J. Children fathered by men treated for testicular cancer. // Lancet, 1985, N 8458, p. 766-769.
556. Serebrovskiy A.S. A general scheme for the origin of mutations. //Amer. Nature, 1929, 53, p. 374-378.
557. Shankel D. Introduction. //Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms, New York, London, Plenum Press, 1986, p. 1-5.
558. Shankel D., Kuo S., Heines C. et al. Extrazellular iterception of mutagen. // Antimutagenesis and Anticancerogenesis mechanisms III, New York, London, 1993, p.65-74.
559. Shen S. Marchic M.R., Davis M.R. and Pohl L.R. 5-hidroxylation of diclofenac by human cytochrome P4503A4: possible role in idiosyncratic hepatotoxicity. //ISSX Proceedings, 11, 1997, p.102.
560. Shimoi K., Nakamura Y., Tomita I. et al. Bioantimutagenic effects of tannic acid on UV and chemically induced mutagenesis in Escherichia coli B/r. // Mutat. Res., 1985, 149, N 1, p. 17-23.
561. Shido Koichi, Ohta Toshiharu, OriharaYutaka, Okamoto Toshihiko, Nagao Minako, Takahashi Yuri, Sugimura Takashi. Mutagenecities of phenacetin and its metabolites.//“Mutat. Res.” 1978, 58, №2-3, p. 367-370.
562. Shukla V.K.S. Jensen G. E. Clansen J. Eritrocyte glutathione peroxidase deficiency in multiple sclerosis. //Acta Neur.Scand 1977, 56 (6) p. 542-50. Chem. Alst. 1978, N 22, p. 420.
563. Shamberger R.J., Baughmant F.F., Kalchert S.J. et al. Carcinogen-induced chromosomal breakage decreased by antioxidants. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1973, N 5, p. 1461.
564. Schaumann B., Johnson S.B., Wang N. et al. Sister chromatid exchanges in adult epileptic patients on phenytoin therapy. // Environ. Mutagenes. 1985, 7, N 5, p. 711-714.
565. Schmid E., Bauchinger M. Recovery of the chromosomal changes induced by occupational toluene exposure. // Mutat. Res., 1985, 147, N 5, p. 318-319.
566. Sieges C.P., Von Hertzberg-Lottin E., Otte M., Schneider B. Anthranoid laxative abuse - a risk for colorectal cancer. // Gut, 1993, 34, p. 1099-1101.
567. Singh S.M., Reimer D., Flynn K. In vivo induced genetic alterations as-

- sociated with age and genotype dependent catalase levels in mice. // Amer. J. Hum. Genet. 1982, **34**, N 6, p. 145.
568. Slupczunski S., Slupczunska J. Wady rozwojowe noworodkow. // Pol. Tyg. Lek. 1972, **27**, N 26, S. 993-996.
569. Slone D., Heilonen O.P., Monson R.R. et al. Material drug exposure and fetal abnormalities. // Material and Methods Clin. Pharmacol. And Ther. 1973, **14**, N 4, pt 2, p. 648-653.
570. Smigematsu I., Kato H. Late health effects among Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. // Radiat. Risk Protest. 6th Int. Congr. Berlin, 1984, **1**, Koln, 1984, p. 47-50.
571. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. // Gut, 1968, **9**, p. 139-42.
572. Smith B: Pathology of cathartic colon. // Proc. R. Soc. Med., 1972; 65:288.
573. Snyder R.D., Green J.W. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. // Mutat Res. 2001, **488**(2), p. 151-69.
574. Sofuni T., Ishidate M.J. // Mutat. Res. 1984, **140**, p. 27-31.
575. Sofuni T., Hayashi M., Matsuoka A. et al. Analysis of data from in vitro chromosomal aberration tests on 951 chemical substances. // Mutat. Res., Environ. Mutagenes. and Related Subj., 1987, **182**, N 6, p. 378-379.
576. Sorsa M., Falck K., Norppa H. et al. Monitoring genotoxicity in the occupational environment. // Scand. J. Work. Envir. and Health, 1981, **7**, Suppl. N 4, p. 61-65.
577. Spooner R.J., Percy R.A., Rumley A.C. The effect of erythrocyte ageing on some vitamin and mineral dependent enzymes. // Clin. Biochem. 1979, **12**, N 6, p. 289-290.
578. Sram R.J. Dobias I, Pastorkova A. et al. Effects of ascorbic acid prophylaxis on the frequency of chromosome aberrations in the peripheral lymphocytes of coal-far workers. // Mutat. Res., 1983, **120**, N 2-3, p.181-186.
579. Srivastava S., Sarma Y.S.R.K. Effects of the antibiotics: penicillin, streptomycin and tetracycline on the karyology of *Oedogonium gunnu* Witt (Chlorophyceae). // Cytobios. 1980, **28**, N 110, p. 95-102.
580. Stadler L.J. Genetic effect of x-rays in maize. // Proc. Nat.: Acad. Sci USA, 1928, **14**, p.69-75.
581. Stadler L.J. On the genetic nature of induced mutations in plants. // Proc. 6th Int. Cong. Genetics, 1932, **1**, p. 274-294.
582. Stanyon R., Privitera O., Chiarelli B. Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a group of Italian shoe industry workers. // Antropol. Contemp., 1988, **11**, N 3-4, p. 177-180.
583. Stenchever M.A., Frank Luel R. B. Some effects of diazepam in human cells in vitro. // Amer. J. Obstetrics and Gynecology, 1969, **103**, N 6, p. 836-842.
584. Sterk V., Rozental J. Investigations on the genotoxicity of izoniazid, hy-

- drazine and metronidazole by single cell electrophoresis assay (Comet-assay). //Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol: 351 R 182, 1995.
585. Steven R Daugherty. PH, D. Behavioral Sciences. Kaplan, Inc, 2002, 209 pages, p.49-52. Rush Medical College, Chicago.USA.
 586. Stich H.F., Rosin M.P., Powrie W.D. Comparative genotoxicity of phenolic compounds of plant origin. //Third Intern. Conf. Environm. Mutagens, Abstr.1981, ICEM, p. 88.
 587. Stich N.F. and San R.A.C. Eds. Short-Term Tests for Chemical Carcinogens (Springer-Verlag, New York, 1981).
 588. Stubbe N. Samenalter und Genmutabilität bei *Triticum majus* L. (Nebst einigen Beobachtungen über den Zeitpunkt des Mutierens während der Entwicklung. // Biol.Zent. 55, 1, 1933, p. 2.
 589. Sudharsan R.A., Heddle I.A. The effect of superoxide dismutase, catalase and on mitomycin C induced chromosomal Breakage in Fanconi anemia and normal fibroblasts as measured by the micronucleus method. // Mutat. Res., 1980, 78, N 1, p. 59-66.
 590. Sugie S., Okamoto K., Rahman K. M., et al. Inhibitory effects of plumbagin and juglone on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats. // Cancer Lett 1998, 127, p. 177-83.
 591. Sugimura T. Cancer prevention: underlying principles and practical proposals. //Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II), Plenum Press, New York, London, 1990, p. 23-34.
 592. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. // Carcinogenesis. 2000, 21, p. 387-95.
 593. Sur, P. Gomes Das A. Sahu N.P. Gangulu D.K. Antitumor activity of an Indian spice extract. //5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-67, p.149.
 594. Surh Y.J., Park K.K. and Miller J.A. Anticarcinogenic and antimutagenic activity of chlorophyllin, a potential chemopreventive agent. //The Intern.Toxicologist. Seattle, Washington. USA. Abstr. Of the Intern. Congress of Toxicology-VII, 1995, 84, P-5.
 595. Takeuchi M., Hagai M., Inoue T. et al. Adsorption of mutagens by refined corn bran. //Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test. – 1988, 1, 204, N 2, P. 263-267.
 596. Tampalini L. Effetti delle radiazioni ionizzanti nel periodo fetale. // Minerva perinat. 1972, 24, N 40, p. 2004-2007.
 597. Tawn E.J. Cytogenetic analysis following internal deposition of plutonium. //3rd Int. Symp. Proc. Radiol. Prot. Adv. Theory and Pract. Inverness, 1982, 1, Berkeley, CA, p. 392-397.
 598. Tenchini M.L., Crimando C., Pacchetti G. et al. A comparative cytogenetic study on cases of induced abortions in TCDD-exposed and nonexposed women. // Environ. Mutagenes, 1983, 5, N 1, p.73-85.
 599. Teixeira-Pinto A.A., Azevedo E., Silva M.C. Chromosome radiation-induced aberrations in patients injected with thorium dioxide. //Environ. Res., 1979, 18, N 1, p. 225-230.

600. The chromosomal basis of human neoplasia. //Dept. Lab. Med. Pathol. Univ. Minnesota, Med. Sch. Minneapolis, MN 55455,us "Science" 1983, **221**, N 4607, p. 227-236.
601. Thiagarajan D, Bennik MR, Bourquin LD. Maple JE, Seymour Em, Mridvika M. Effects of soy protein consumption on colonic cell proliferation in humans. // FASEB J 1999, **13**, A370 (Abstract).
602. Tokiwa H., Takeyoshi H., Morita K., Takahashi K., Saruta N., Ohnishi Y. Detection of mutagenic activity in urban air pollutants. // Mutat. Res. 1976, **38**, N 5. p. 351.
603. Umezawa K., Haresaky M., Muromatsu M., Matsushima T. Mutagenicity of antracycline glucosides and bleomycins in Salmonella assay system. // "Blomed. Etpharmacother" 1987, **41**, N 5, p. 214-218.
604. Uzych L. Human male exposure to vinyl chloride and possible teratogenic and mutagenic risk. // Hum. Toxicol. 1988, **7**, N 6, p. 517-527.
605. Vaglenov A., Carbonell E., Marcos L. Biomonitoring of workers exposed to lead. Genotoxic effects, its modulation by polyvitamin treatment and evaluation of the induced radioresistance. // Mutat. Res. 1998, **418**, N 2/3, p. 79-92.
606. Vernie L.N. Selenium in carcinogenesis. // Biochem. Biophys. Acta: Rev. Cancer, 1984, **738** (CR 10), N 4, p. 203-217.
607. Vibeke M. Breinholt, Anita Nielsen, Kim Brosen and Thomas Fuedberg. Does metabolism by cytochrome P-450 influence the health. // Promoting effects of dietary flavonoids. // Drug Metabolism Reviews, **34**, suppl.1, 2002, P. 210, p.105.
608. Vig B. K. Alterations in the pattern of daunomycin induced chromosomal aberrations by inhibitors of protein and DNA synthesis. // Mutat. Res., **9**, N 6, 1970, p. 607-614
609. Vinitketkumnuen U, Suaeyun R., Puatanachokchai R. Lertprasertsuk N. Effects of lemon grass extract on cytochrome P 450 content and phase II enzymes in liver of Wistar rat. // 5th ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-5-1, p-53.
610. Visioli F., Gally C. Olive oil: more than just oleic acid. // Amer. J. Clin Nutr. 2000, **72**, 853 -856.
611. Ware J.A. and Pohl L. R., 1996. Immunochemical detection of diclofenac protein adducts in the small intestine of rat: possible role in allergic reactions. // ISSX Proceedings, **11**, 6th ISSX, 1997, p.103.
612. Ward J.B., Hokanson J.A., Smith E.R. et al. Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. // Mutat. Res., 1984, **130**, N 6, p. 417-424.
613. Wall M.E., Wani M.C., Huges T. L. et al. Plant antimutagens. // Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II), New York, London, 1990, p. 61-78.
614. Warnock C.A., Hannon-Fletcher M.P.A., Gillespie E.S., O' Kane M.J., Moles K.W. Barnett Ch.R. and Barnett Y.A. Mutant Frequency at the

- HPRT gene locus within lymphocytes from patients with insulin dependent diabetes mellitus. // ISSX Proceedings. 1998. P. 343, p. 172.
615. Wattenberg L.W. An overview of chemoprevention: current status and future prospects. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 216:133-41, 1997.
 616. Wattenberg L.W. Mechanisms of action of antioxidants as exemplified in vegetables, tomatoes and tee. // Food Chem. Toxicol. 1999, 37, p. 943-948.
 617. Wongwiwat Tassaneeyakil, Donald J. Birkett and John O. Miners. The inhibition of human hepatic CYP2E1 by selected clinically use drugs. //ISSX Proceedings. Vol.13.5th Intern. ISSX Meeting Cairns, Australia.1998 85, p. 45.
 618. World Healt Organization. 1989. Polychlorinated Dibenzo-p Dioxins and Dibensofurans. // Environmental Health Criteria 88.Geneva: WHO.
 619. Wever Ron, Hamers Mic N., Weening Ron S., Roos Dirk. // Eur. J. Biochem.1980, 108, N 2, p. 491-495.
 620. Westergaard M. Chemical mutagenesis in relation to the concert of the gene. // Experientia, 1957, 13, p. 224.
 621. Weil, C.S., Woodside, M.D., Carpenter, C.P., and Smyth, H.F., Jr. Current status of tests of carbaryl for reproductive and teratogenic effects. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972, 21, p. 390-404.
 622. Weisburger J.H., Jones R.C. Prevention of formation of important mutagens/carcinogens in the human food chain. //Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II), New York, London, Plenum Press, 1990, p. 105-118.
 623. Weisburger J.H., T. Reder B. Rose D. et. al. Protective mechanisms of dietary fibers in nutritional carcinogenesis mechanisms.// Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III, Plenum press, New-York, London, 1993, p. 45-64.
 624. Weisburger J.H. Dietary fat and risk of chronic disease: mechanistic insights from experimental studies. //J. Am Dietetic Assoc. 1997. 97 (Suppl): S16-S23.
 625. Weisburger J.H. Antimutagenesis and anticarcinogenesis, from the past to the future. //Mut. Res., 2001, 480, p. 23-35.
 626. Weisburger J.H. Lifestyle, health and disease prevention: the underlying mechanisms. //European Journal of Cancer Prevention 2002, 11, (Suppl. 2), S1-S7.
 627. Wild D. Mutagenecity studies on organophosphorus insecticides. // Mutat.Res.1978, 32, p. 2.
 628. Wills J.H. Themeasurement and significance of changes in the cholinesterase of erythrocytes and plasma in man and animals. // CRC Crit Rev. Toxicol.1972, 2, p. 153-202.
 629. Wu-Nan Wu, Daksha Desai, Linda A. McKown. Metabolism of ultram (Tramadol) in dog. //ISSX Proceedings, 11, 6th European ISSX Meeting, 1997 p.160

630. Xiao S., Jacobson-Kram D., Piantadosi S. et al. Increased chromosomal radiointensity in patients undergoing radioimmunoglobulin therapy. // *Mutat. Res.*, 1989, **227**, N 1, p. 39-45.
631. Xia Z, De Pierre J.W. and Nassberger L. (a). Expressions of the Fas antigen, c-myc and bcl-2 in human peripheral T-cells and changes in these expressions during apoptosis induced by tricyclic antidepressants. // *ISSX Proceedings*. Vol.11, 6th ISSX Meeting Gothenburg.1997, p.103. (Xia et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 48, p. 115, 1996; Xia et al., *Biochem. Soc. Trans.* **24**, p. 610, 1996).
632. Yamada M., Tsuda M., Nagao M. et al. Degradation of mutagens from pyrolysates of tryptophan, glutamic acid and globulin by myeloperoxidase. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979, **90**, N 3, p. 769-776.
633. Yamaguchi Tsutomu. Mutagenic activity of various kinds of cheese on the Ames rec and amu assays. // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test* 1989, **224** N. 4, p. 493-502.
634. Yamamoto N., Saito S.S., Sakurada T. et al. Increased peroxidase activity in Pendred's syndrome with hypothyroidism. // *Tohoku J. Exp. Med.*, 1976, **119**, N 2, p. 103-113.
635. Yang C.S., Landau J.M. Effects of tea consumption on nutrition and health. // *J.Nutr.* 2000, **130**, p. 2409-2412.
636. Yang C.S. Wang, Z. Tea and Cancer: A Review. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, **58**, p. 1038-1049.
637. Yang C.S., Lee M.J., Chen L. Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities: Implication in human cancer prevention studies. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Rev.* 1999, **8**, p. 83-89.
638. Yoshikawa K., Sakai T., Terashita T., Desmutagenic and bio-antimutagenic effects of the extracts from Japanese miso in *Salmonella* assay. // 6th ICMAA Arcachon France, 1998, Session 3, p.47.
639. Zapata-Gayon C., Zapata-Gayon N., Gonzalez-Angulo A. Clastogenic chromosomal aberrations in 26 individuals accidentally exposed to ortho dichlobenzene vapors in the national medical center in Mexico City. // *Arch. Environ. Health*. 1982, **37**, N 4, p. 231-235.
640. Zang Xue-Ming, Wakabayashi K., Liu Zhi-Chen, Sugimura T., Nagao M. Mutagenic and carcinogenic heterocyclic amine in Chinese cooked foods. // "*Mutat. Res.*", 1988, **201**, №1, 181-188.
641. Zhang Yuc-shang, Chen Xing0ruo, Ying-nian. Antimutagenic effect of garlic (*Allium Sativum*) on 4 NQO - induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP₂. // *Mutat. Res. Lett.* 1988, **227**, N 4, p. 215-219.
642. Zeinalova F.R., Agabeili R.A., Mirza-zadeh G.G. Antimutagenic properties of *Morus alba* extract under induction of mutations in *Arabidopsis thaliana* by chemical mutagens. // 6th ICMAA, Arcachon France, 1998. 4-7.
643. Zimmerli B., Dick R. Ochratoxin A in table wine and grape-juice: occurrence and risk assesment. // *Food Additives and Contaminants*. 1996, **13**, N 6, p. 655-668.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
1. Средовые генотоксиканты как факторы профессионального и экологического риска	8
1.1. Физические факторы в мутационном процессе	9
1.2. Промышленные генотоксиканты	16
1.3. Бытовые генотоксиканты	20
1.4. Генотоксиканты агропромышленного комплекса	23
1.4.1. Инсектициды	24
1.4.2. Гербициды	26
1.4.3. Фунгициды	27
1.4.4. Родентициды	28
1.4.5. Фумиганты	28
1.4.6. Эпидемиологические наблюдения	28
1.5. Медицинские процедуры и лекарственные препараты	30
1.5.1. Диагностические и терапевтические процедуры	31
1.5.2. Риск, связанный с производством и манипуляциями с лекарственными препаратами	33
1.5.3. Лекарственные препараты	34
1.5.4. Косметические средства	48
1.6. Биологические факторы	48
1.7. Пищевые факторы. Мутагенность пищи	51
1.7.1. Природные генотоксиканты растительных пищевых продуктов	53
1.7.2. Факторы, обуславливающие мутагенность и канцерогенность пищи	55
1.7.3. Генотоксичность пищи и риск злокачественных новообразований	56
2. Механизм действия антимутагенов и антиканцерогенов	59
2.1. Генозащитные вещества и пути профилактики текущих и отдалённых генетических последствий	59
2.2. Проблемы терминологии и сравнительной оценки антимутагенов и антиканцерогенов	61
2.3. Пути и механизмы действия антимутагенов и антиканцерогенов	66
3. Антиоксиданты, антиоксидантные ферменты и генетическая устойчивость	77
3.1. Влияние экстремальных факторов на активацию пероксидазных ферментов	79
3.2. Биоантиоксиданты в регуляции генотоксичности	83

4. Растительные биоконплексы в предотвращении мутационной изменчивости организмов в процессе старения и воздействия генотоксикантов среды	93
5. Прикладные аспекты антимутагенеза и канцерогенеза.....	104
5.1. Основные направления практического использования антимутагенов	104
5.2. Производство продуктов питания с антимутагенными и антиканцерогенными свойствами	113
5.3. Создание фармакологических препаратов нового поколения, обладающих антимутагенными и антиканцерогенными свойствами.....	116
5.4. Создание сортов растений и других генотипов, обладающих устойчивостью к болезням и вредителям и являющихся промышленными источниками получения генозащитных средств.....	123
Литература	125

Р.А.Агабейли, Н.Р.Мамедова

***ГЕНОТОКСИКАНТЫ СРЕДЫ:
РИСК, ОЦЕНКА И УПРАВЛЕНИЕ***

Баку – «Элм» – 2006

Редакционно-Издательский и Полиграфический Центр «Элм»

Директор: **Ш.Алышанлы**

Гл.редактор: **Т.Керимли**

Директор типографии: **А.Мамедов**

Компьютерное оформление: **А.Керимов**

Технический редактор: **Т.Агаев**

Формат 70x100 ¹/₁₆.

Объем 10.75 п.л.

Тираж 500. Заказ № 29

Цена договорная.

Отпечатано в типографии РИПЦ «Элм»
(Баку, ул.Истиглалийат, 8).



Агабейли Рена Агахан кызы

Доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института Ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, специалист в области генетики. Основным научным направлением является охрана и защита генофонда от мутагенных и канцерогенных факторов окружающей среды путем оценки и управления генетического риска, в том числе на основе выявления высокоэффективных генозащитных средств и разработки методов их практического применения. Результаты исследований впервые выявили генозащитные свойства у ряда антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, позволивших сформулировать положение о значении оксидантных ферментов в регуляции мутационного процесса. На основе выявленных природных генозащитных средств созданы новые высокоэффективные композиции для предотвращения возникновения генетических нарушений, обусловленных воздействием средовых генотоксикантов и старением. Является автором более 150 научных трудов, включая 2 монографии, 6 изобретений и патентов.



Мамедова Наилья Раиз кызы

Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог, реаниматолог, специалист в области эфферентной терапии и экстракорпоральной детоксикации. С 1993 года работает в Бакинском городском клиническом родильном доме №5. Проводит клинические и экспериментальные исследования влияния препаратов, воздействующих на центральную нервную систему и различных групп анестетиков на хромосомную нестабильность и свободно-радикальные процессы с параллельным определением методов антиоксидантной защиты. Автор более 20 научных работ и практических разработок в области коррекции эндотоксикоза традиционными и экстракорпоральными методами детоксикации у женщин репродуктивного возраста и беременных. Степень кандидата медицинских наук присуждена Российской Военно-Медицинской Академией Наук (Санкт-Петербург). Является членом ряда международных обществ и организаций, в том числе Нью-Йоркской Академии Наук.