

$p = 0,78$ ) случаев, среди носителей нормального аллеля — у 55% лиц.

По результатам индивидуального анализа больных с профаллергодерматозами с нулевым генотипом *GSTT1* был выявлен высокий процент лиц (76%), у которых заболевание началось в первые 5 лет от начала работы с вредными факторами.

При одновременном наличии делеции по генам *GSTM1* и *GSTT1* раннее развитие наблюдалось у 73% лиц с профессиональными заболеваниями кожи, при отсутствии делеции по обоим генам раннее развитие наблюдалось у 39% обследованных.

**Выводы.** 1. У больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологией выявлено наличие мутаций гена ММП-1: гетерозиготный G1-генотип (инсерция) у 39%, гомозиготный G2-генотип (делеция) у 13% и наличие мутаций гена  $\alpha_1$ -ИП у 6%, что свидетельствует об участии генетически детерминированной системы протеолиз—антипротеолиз в патогенетических механизмах развития бронхолегочной патологии вследствие воздействия промышленных аэрозолей сложного состава.

2. Сочетание полиморфных вариантов генов ММП-1 и  $\alpha_1$ -ИП у отдельных лиц характеризуется наличием клинических осложнений в виде дыхательной недостаточности II, II—III типа, эмфиземы легких и пневмосклероза, сочетанием бронхолегочной и кожной патологии.

3. Мутацию гена *GSTM1* (генотип *GSTM1* 0/0) достоверно чаще встречали у больных с профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы с выраженными гипоксемическими расстройствами с развитием гипоксемии II—III степени и тенденцией к более глубокому нарушению дыхательной функции. Отсутствие мутации гена *GSTM1* у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания ассоциировалось с патологией верхних дыхательных путей.

4. Изучение полиморфизма гена *GSTM1* выявило функциональную значимость и участие данной системы в патогенетических механизмах развития бронхолегочных заболеваний профессионального генеза; наличие мутации гена *GSTM1* в виде делеции влияет на тяжесть клинического течения патологического процесса.

5. Установлена связь наличия нулевого варианта гена глутатион-S-трансферазы ми и тета с временем развития и тяжестью течения профессиональных аллергодерматозов. Наличие мутации гена *GSTM1* характеризуется более ранним развитием (до 5 лет), тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом профессиональных аллергодерматозов.

### Заключение

Успехи молекулярной генетики, основанной на геномных и протеомных исследованиях, открывают новые возможности для медицины труда, а именно новые подходы к оценке риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, уточнению патогенеза болезней, выявлению причин клинического полиморфизма, определению протективных генетических систем, расширяющих норму реакции человека в поддержании гомеостаза при воздействии факторов производственной среды и трудового процесса.

### Литература

1. Аверьянов А. В., Поливанова А. Э. // Пульмонология. — 2007. — № 3. — С. 103—109.
2. Определение полиморфизма генетико-биохимических систем для оценки индивидуальной чувствительности организма к воздействию неблагоприятных факторов производственной среды: Метод. рекомендации для врачей / Кузьмина Л. П., Измерова Н. И., Безрукавникова Л. М. и др. — М., 2005.
3. Спицын В. А. Экологическая генетика человека. — М., 2008.
4. Stamenkovic I. // J. Pathol. — 2003. — Vol. 4. — P. 448—464.

Поступила 25.02.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 614.876:575.224.23.086

С. К. Абишев, Л. Е. Сальникова, А. В. Рубанович

## ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ $\gamma$ -ИЗЛУЧЕНИЯ *IN VIVO* И *IN VITRO*

Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва

*Для разработки генетических тестов на повышенную и пониженную радиочувствительность изучали генотипические ассоциации частот спонтанных и радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека. Цитогенетический анализ и генотипирование (19 сайтов генов детоксикации и репарации ДНК) проводили для выборки ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (n = 83) и для однородной контрольной выборки добровольцев (n = 99).*

*В обеих группах частота aberrаций хромосомного типа оказалась повышенной у носителей минорных аллелей гена XPD (сайты T2251G и G862A) и комбинации "положительных" генотипов GSTM1-GSTT1. Полиморфизм этих генов не влиял на частоту индуцированных  $\gamma$ -излучением aberrаций у добровольцев (1 Gr *in vitro*), которая была ассоциирована с аллелями генов OGG1, XRCC1 и CYP1A1. Таким образом, частота спонтанных и индуцированных *in vitro* aberrаций хромосомного типа сопряжена с аллелями различных генов детоксикации ксенобиотиков и репарации ДНК. При этом среди ликвидаторов (облучение *in vivo*) повышенная частота aberrаций наблюдалась у носителей именно тех генотипов, для которых характерна более высокая частота спонтанных (но не индуцированных *in vitro*) цитогенетических нарушений у добровольцев.*

**Ключевые слова:** исследование ассоциации,  $\gamma$ -излучение, aberrации хромосомного типа, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, контрольная группа добровольцев, полиморфизм генов

*The genotypic associations of the frequencies of spontaneous and radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes were studied to develop genetic tests for elevated and reduced radiosensitivity. Cytogenetic analysis and genotyping (19 sites of detoxification and DNA repair genes) were carried out for a sample of Chernobyl cleanup workers (n = 83) and for a homogenous control sample of volunteers (n = 99). In both groups, the frequency of chromosome-type aberrations proved to be elevated in carriers of minor alleles in the XPD gene (sites T2251G (Lys751Gln) and G862A (Asp312Asn)) and a combination of GSTM1-GSTT1-positive genotypes. The polymorphism of these gene did not affect the frequency of gamma-radiation-induced aberrations in the controls (1 Gy in vitro), which was associated with the alleles of the OGG1, XRCC1, and CYP1A1 genes. Thus, the frequencies of spontaneous and in vitro induced chromosome-type aberrations are associated with the alleles of different xenobiotic detoxification and DNA repair genes. At the same time, among the cleanup workers (irradiated in vivo), the elevated frequency of aberrations was observed in the carriers of the genotypes associated with the higher rate of spontaneous (but not induced in vitro) cytogenetic damages in the controls.*

**Key words:** association study,  $\gamma$ -irradiation, chromosome-type aberrations, Chernobyl cleanup workers, control sample of volunteers, gene polymorphism

С развитием PCR-методов анализа полиморфизма ДНК появилась реальная возможность связать изменчивость реакции на облучение с индивидуальными генотипическими особенностями организма. Очевидно, что результаты подобных исследований исключительно важны, так как позволяют создать научную основу для реальных прогнозов и нормирования действия радиационного фактора. На реальность существования генетических маркеров радиочувствительности указывает высокая популяционная изменчивость этого признака — до 200% при облучении *in vivo* и *in vitro*. Эти данные основаны на обобщении результатов мониторинга экспонированных контингентов и практики онкологической радиотерапии [2]. Результаты исследований у моно- и дизиготных близнецов показывают, что наследуемость радиочувствительности по цитогенетическим тестам составляет 63% и превышает таковую для химических мутагенов — 40—50% [9]. Столь же высока степень генетической детерминации радиационно-индуцированного апоптоза — 81% [3]. Существование генетической компоненты в популяционной изменчивости реакции на облучение доказывает также повышенная радиочувствительность клеток при некоторых тяжелых генетических заболеваниях. Однако подавляющая часть этой изменчивости существует в норме и не может быть отнесена за счет редких мутаций.

Возможен ли прогноз реакции на облучение *in vivo* по данным о распространенных полиморфных вариантах? Каким образом следует осуществлять поиск этих вариантов? Следует ли ориентироваться на гены, ассоциированные с эффектами *in vitro* или рассматривать аллели генов, влияющих на фоновый уровень?

В настоящей работе мы попытались ответить на эти вопросы, сопоставляя ассоциации генотип — цитогенетические нарушения для трех групп данных:

1) генотипы и частоты aberrаций хромосом у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) (облучение *in vivo*);

2) генотипы и частоты спонтанных aberrаций хромосом для однородной контрольной группы;

3) генотипы и частоты индуцированных aberrаций хромосом (1 Гр) для однородной контрольной группы (облучение *in vitro*).

## Материалы и методы

Для изучения корреляций частот спонтанных и индуцированных aberrаций хромосом с полиморфизмом ДНК взяты образцы периферической крови у 115 молодых (20—25 лет) здоровых мужчин — курсантов Военно-технического университета (г. Балашиха). Исследования были одобрены этическими комиссиями Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН и Военно-технического университета. Цитогенетический анализ осуществлен для 96 человек при учете частоты спонтанных aberrаций и для 99 человек при учете частоты индуцированных aberrаций. Обследовано также 83 ликвидатора (76 мужчин и 7 женщин) последствий аварии на ЧАЭС в 1986—1988 гг. Данная группа является выборкой из когорты пациентов, которые в 2006—2007 гг. проходили медицинское обследование в ФГУ Российской научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий [1]. Приготовлении препаратов с метафазными клетками для учета aberrаций хромосом осуществляли по стандартной методике [1]. Анализировали от 500 (для индуцированных воздействием  $\gamma$ -излучения —  $\text{Co}^{60}$ , 1 Гр, 1,37 Гр/мин) до 1000 (в случае спонтанных aberrаций) метафаз первого митоза на человека. Проводили дифференциальный учет aberrаций хромосомного (дигетрические и кольцевые хромосомы, ацентрики, атипичные моноцентрики) и хроматидного (одиночные и изохроматидные фрагменты и обмены) типов. Далее под частотой aberrаций подразумевается количество aberrаций на просмотренную клетку.

Генотипирование осуществляли с использованием аллельспецифической тетрапраймерной полимеразно-цепной реакции [4] для следующих генов детоксикации ксенобиотиков: *CYP1A1*, *CYP2D6*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *COMT*, *NAT2*, и репарации ДНК: *XRCC1*, *XPD*, *ERCC1*, *APEX1*, *RAD23B*, *OGG1*, *ATM* (табл. 1). Для генов *GSTM1* и *GSTT1* определяли два генотипа — гомозиготный по делеции (D/D) и "положительный", т. е. несущий функциональный аллель в гомо- либо гетерозиготном состоянии (I/\*).

Для межгрупповых сравнений частоты хромосомных aberrаций использовали непараметрический тест Манна—Уитни. Ввиду большого количества проведенных сравнений (> 100) значимость ассоциаций дополнительно проверяли на компьютере с помощью перестановочного теста.

Абилев С. К. — д-р биол. наук, проф., зам. дир. по научной работе (abilev@vigg.ru); Сальникова Л. Е. — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. экологической генетики (salnikova@vigg.ru); Рубанович А. В. — д-р биол. наук, зав. лаб. экологической генетики (rubanovich@vigg.ru)

Таблица 1

Гены, тип полиморфизма и идентификационные номера (ID) для изученных полиморфных сайтов

Ген	Полиморфизм	Аминокислотная замена	ID
CYP1A1	T606G	—	rs2606345
	T3801C	—	rs4646903
	A4889G	Ile462Val	rs1048943
CYP2D6	G1934A	—	rs3892097
GSTM1	Ins/Del	Фермент есть/нет	—
GSTT1	Ins/Del	Фермент есть/нет	—
GSTP1	A313G	Ile105Val	rs1695
COMT	G1947A	Val158Met	rs4680
NAT2	G590A	Arg197Gln	rs1799930
XRCC1	C589T	Arg194Trp	rs1799782
	G1996A	Arg399Gln	rs25487
XPD	T2251G	Lys751Gln	rs13181
	G862A	Asp312Asn	rs1799793
ERCC1	G262T	—	rs2298881
	T354C	Asn118Asn	rs11615
APEX1	T444G	Asp148Glu	rs1130409
RAD23B	C746T	Ala249Val	rs1805329
OGG1	C977G	Ser326Cys	rs1052133
ATM	G5557A	Asp1853Asn	rs1801516

Результаты и обсуждение

Изученные выборки резко отличались по фоновой частоте aberrаций хромосом. Для ликвидаторов средняя частота aberrаций хромосомного типа (CsA) составляла  $0,0071 \pm 0,0006$  против  $0,0021 \pm 0,0003$  в контроле при  $p = 3,7 \cdot 10^{-14}$  по тесту Манна—Уитни.

Оценка средней частоты aberrаций хромосомного типа для носителей различных генотипов у ликвидаторов и в контроле приведена в табл. 2. В табл. 2 включены данные только по тем сайтам, которые обнаруживают значимые "однолокусные"

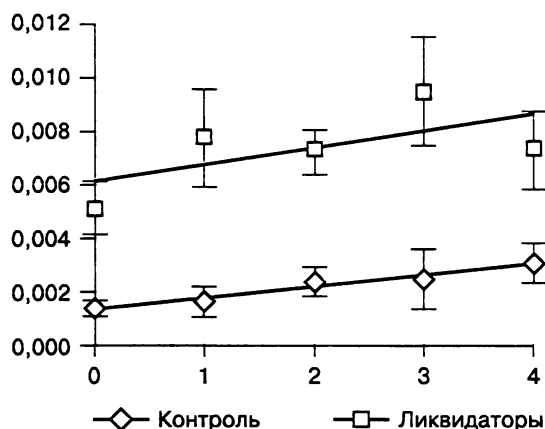


Рис. 1. Зависимость частоты aberrаций хромосомного типа от общего количества минорных аллелей в сайтах T2251G и G862A гена XPD для ликвидаторов аварии на ЧАЭС и в контроле (спонтанный уровень).

По оси абсцисс — XPD 2251-862 генотипы (количество минорных аллелей). Здесь и на рис. 2: по оси ординат — частота aberrаций хромосомного типа.

эффекты либо влияют на частоты aberrаций при совместном рассмотрении. Уровень значимости (p) указан для "однолокусных" аддитивных эффектов и оценивался с помощью перестановочного теста (100 000 итераций). Для aberrаций хроматидного типа (CtA) и общего количества aberrаций хромосом генотипические ассоциации оказались менее выраженными либо вовсе отсутствовали.

Из табл. 2 видно, что генотипические ассоциации фоновых CsA в контроле воспроизводятся для выборки ликвидаторов. При этом CsA, индуцированные облучением in vitro, ассоциированы совсем с другими полиморфными генами (OGG1, XRCC1, CYP1A1).

Таблица 2

Средняя частота спонтанных и индуцированных aberrаций хромосомного типа (CsA) на 100 клеток ( $\pm SE$ ) для носителей различных генотипов

Локус и генотип	Ликвидаторы аварии на ЧАЭС			Контроль: спонтанные CsA			Контроль: 1 Гр in vitro			
	#	CsA $\pm SE$	p	#	CsA $\pm SE$	p	#	CsA $\pm SE$	p	
XPD T2251G	T/T	26	0,55 $\pm$ 0,10	0,135	35	0,14 $\pm$ 0,03	<b>0,041</b>	38	10,99 $\pm$ 0,33	0,962
	T/G	41	0,79 $\pm$ 0,09		44	0,23 $\pm$ 0,04		44	11,04 $\pm$ 0,34	
	G/G	16	0,69 $\pm$ 0,09		17	0,29 $\pm$ 0,07		17	10,92 $\pm$ 0,61	
XPD G862A	G/G	35	0,59 $\pm$ 0,09	<b>0,041</b>	37	0,15 $\pm$ 0,03	<b>0,038</b>	39	11,02 $\pm$ 0,35	0,853
	G/A	36	0,75 $\pm$ 0,09		43	0,22 $\pm$ 0,04		44	11,04 $\pm$ 0,33	
GSTM1	A/A	12	0,85 $\pm$ 0,14		16	0,31 $\pm$ 0,07		16	10,86 $\pm$ 0,62	
	D/D	44	0,70 $\pm$ 0,08	0,467	37	0,17 $\pm$ 0,04	0,188	40	11,12 $\pm$ 0,38	0,878
GSTT1	I/*	39	0,69 $\pm$ 0,08		59	0,24 $\pm$ 0,03		59	10,92 $\pm$ 0,27	
	D/D	14	0,51 $\pm$ 0,09	0,072	31	0,18 $\pm$ 0,04	0,471	40	10,95 $\pm$ 0,38	0,691
OGG1 C977G	I/*	69	0,73 $\pm$ 0,06		65	0,22 $\pm$ 0,03		59	11,02 $\pm$ 0,28	
	C/C	51	0,65 $\pm$ 0,06	0,091	63	0,19 $\pm$ 0,03	0,451	65	10,75 $\pm$ 0,25	<b>0,031</b>
XRCC1 G1996A	C/G	27	0,76 $\pm$ 0,12		27	0,24 $\pm$ 0,05		28	11,16 $\pm$ 0,48	
	G/G	4	0,96 $\pm$ 0,23		6	0,23 $\pm$ 0,10		6	13,01 $\pm$ 0,58	
	G/A	36	0,74 $\pm$ 0,09	0,470	44	0,23 $\pm$ 0,04	0,404	45	11,53 $\pm$ 0,31	<b>0,025</b>
CYP1A1 T606G	G/A	38	0,61 $\pm$ 0,07		44	0,20 $\pm$ 0,04		46	10,64 $\pm$ 0,34	
	A/A	9	0,88 $\pm$ 0,21		8	0,14 $\pm$ 0,04		8	10,07 $\pm$ 0,56	
	T/T	37	0,64 $\pm$ 0,08	0,322	42	0,22 $\pm$ 0,04	0,491	44	11,04 $\pm$ 0,30	<b>0,015</b>
	T/G	33	0,75 $\pm$ 0,09		42	0,23 $\pm$ 0,05		43	11,41 $\pm$ 0,35	
	G/G	13	0,73 $\pm$ 0,16		12	0,13 $\pm$ 0,04		12	9,41 $\pm$ 0,64	

Примечание. Жирным шрифтом выделены случаи значимых "однолокусных" эффектов.

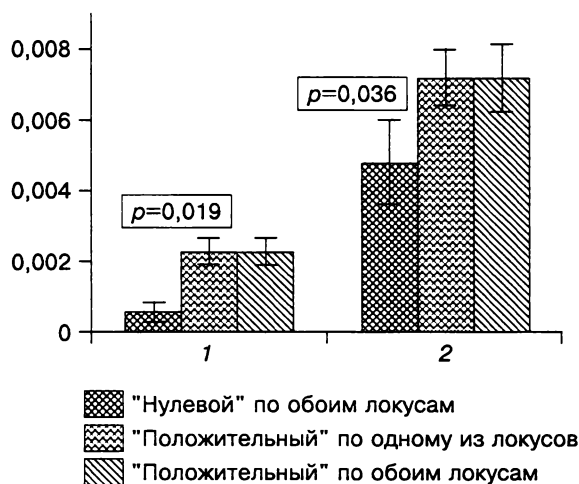


Рис. 2. Двойные гомозиготы по делециям генов *GSTM1-GSTT1* имеют пониженную частоту aberrаций хромосомного типа в обеих выборках.

1 — контроль; 2 — ликвидаторы аварии на ЧАЭС. По оси абсцисс — генотипы *GSTM1-GSTT1*.

Описанные эффекты усиливаются при рассмотрении совместного действия сайтов, приведенных в табл. 2. На рис. 1 показаны регрессионные зависимости CsA от общего количества минорных аллелей в сайтах гена *XPД*. Обращает внимание аддитивный характер воздействия минорных аллелей на CsA. Регрессия значима только в случае контрольной выборки ( $p = 0,023$ ). В отношении ликвидаторов можно лишь утверждать, что двойные гомозиготы по мажорным аллелям имеют пониженную частоту CsA по сравнению с таковой у носителей минорных аллелей 2251G и 862A гена *XPД* ( $p = 0,027$ ).

Для генов детоксикации ксенобиотиков "однолокусные" эффекты отсутствовали либо проявлялись как незначимые тенденции. Тем не менее для комбинации двойных гомозигот по делеции генов *GSTM1-GSTT1* уровень CsA существенно понижен как для ликвидаторов аварии на ЧАЭС, так и в контроле (рис. 2).

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1) частота спонтанных и индуцированных воздействием  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр aberrаций хромосомного типа ассоциирована с аллелями различных групп полиморфных генов;

2) при облучении *in vivo* (ликвидаторы аварии на ЧАЭС) повышенная частота aberrаций наблюдается у носителей тех генотипов, для которых характерен более высокий уровень спонтанных цитогенетических нарушений в контроле; гены, ассоциированные с радиочувствительностью при облучении *in vitro*, не влияли на частоту aberrаций у ликвидаторов.

Наиболее заметным результатом данной работы является ассоциация минорных аллелей гена эксцизионной репарации нуклеотидов *XPД* с повышенным спонтанным уровнем aberrаций хромосомного типа. Фактически эта ассоциация установлена для двух независимых выборок — для ликвидаторов аварии на ЧАЭС и контрольной группы.

Фермент *XPД* отличается хеликазной и транскрипционной активностью и является ключевым белком эксцизионной репарации нуклеотидов, который узнает и исправляет сшивки оснований (пиримидиновые димеры, громоздкие аддукты ДНК, внутрицепочечные сшивки ДНК и др.), образующиеся, например, после УФ-облучения или оксидативного стресса. Сайт T2251G (Lys751Gln) находится в С-терминальном домене *XPД* — месте взаимодействия с фактором транскрипции — TFIИ-комплексом. Замена лизина на глицин приводит к конформационным изменениям, влияющим на взаимодействие с другими компонентами TFIИ-комплекса, что и обуславливает сниженную репарационную активность минорного варианта белка [8]. Второй минорный аллель 862A (или 312Asn) гена *XPД* также определяет уменьшенную репарационную способность, а наиболее выраженное снижение способности к репарации ассоциировано с гомозиготным генотипом по обоим сайтам 751Gln — 312Asn [9]. Тем не менее данных литературы по корреляциям цитогенетических эффектов с полиморфизмом гена *XPД* немного, и они достаточно противоречивы.

Значительно больше ассоциативных исследований проведено в отношении генов детоксикации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1*, что, очевидно, связано с распространенностью и радикальным характером соответствующего полиморфизма (наличие — отсутствие фермента). Однако и здесь результаты в основном противоречивы. Количество дикентриков и колец после облучения *in vitro* было больше при наличии делеции *GSTM1* в работе [6], но существенно меньше в последующих исследованиях [7]. В ряде исследований повышенный спонтанный фон микроядер также коррелировал с "положительным" генотипом по *GSTM1* [5]. Среди причин плохой воспроизводимости результатов следует отметить следующие:

- недостаточная статистическая обусловленность результатов (как правило, не более 100 метафаз на человека для выборки 20—40 доноров);

- неоднородность обследованных групп лиц;

- использование неспецифических цитогенетических тестов (микроядра и хроматидные обмены);

- отсутствие верификации обнаруженных ассоциаций на независимых выборках в рамках одного исследования.

В представленной работе мы последовательно пытались обойти перечисленные трудности. Оценка частот aberrаций хромосомного типа при просмотре большого количества метафазных клеток, значительное (для исследований такого рода) число доноров плюс верификация на независимых выборках позволяют в нашем случае рассчитывать на получение воспроизводимых результатов.

## Литература

1. Сальникова Л. Е., Фомин Д. К., Елисова Т. В. и др. // Радиационная биология. Радиозащита. — 2008. — Т. 48, № 3. — С. 303—312.
2. Barnett G. C., West C. M. L., Dunning A. M. et al. // Nat. Rev. Cancer. — 2009. — Vol. 9. — P. 134—142.
3. Campeljoh R. S., Hodgson S., Carter N. et al. // Br. J. Cancer. — 2006. — Vol. 95. — P. 520—524.

4. Hamajima N. // Exp. Rev. Mol. Diagn. — 2001. — Vol. 1, N 1. — P. 119–123.
5. Iarmarcovai G., Sari-Minodier I., Orsiere T. et al. // Mutagenesis. — 2006. — Vol. 21. — № 2. — P. 159–165.
6. Karahali B., Sardas S., Kocabas N. A. et al. // Mutat. Res. — 2002. — Vol. 515, № 1–2. — P. 135–140.
7. Marcon F., Andreoli C., Rossi S. // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 541, № 1–2. — P. 1–8.
8. Monaco R., Rosal R., Dolan M. A. et al. // J. Carcinogenes. — 2009. — Vol. 8. — P. 12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799167/pdf/JC-08-54918.pdf?tool=pmcentrez>
9. Spitz M. R., Wu X., Wang Y. et al. // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — P. 1354–1357.

Поступила 15.04.11

© Л. П. СЫЧЕВА, 2011

УДК 615.919:575.224].076.9

Л. П. Сычева

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ В ОПЫТАХ НА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

ФГБУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина Минздравсоцразвития России, Москва

*Необходимость обязательной оценки генетической безопасности факторов в опытах in vivo обоснована наличием защитных систем организма, особенностями токсикокинетики, органной специфичностью, характером временных и дозовых зависимостей. Для обоснования необходимости исследований in vivo приведены результаты многолетних исследований лаборатории генетического мониторинга, рассмотрены особенности тестирования мутагенов в опытах на млекопитающих по сравнению с опытами in vitro. Представлена разработанная в институте система оценки мутагенных свойств факторов окружающей среды с учетом органной специфичности, основой которой является полиорганный кариологический анализ. Данный подход имеет важное научное и практическое значение, являясь хорошим инструментом для изучения закономерностей токсического действия ксенобиотиков.*

**Ключевые слова:** мутагены, тестирование in vivo, токсикокинетика (этапы поступления, распределения, метаболизма, выведения), полиорганный микроядерный тест, органная специфичность

**L. P. Sycheva. — RATIONALE FOR A NEED TO EVALUATE THE GENETIC SAFETY OF XENOBIOTICS IN MAMMALIAN EXPERIMENTS**

*The need to obligatorily evaluate the genetic safety of factors in in vivo experiments is substantiated by the body's protective systems, toxicokinetic features, organ specificity, and the pattern of time and dose dependencies. To substantiate the need for in vivo studies, the author gives the results of long-term studies by the laboratory of genetic monitoring and considers the features of mutagen testing in mammalian versus in vitro experiments. She presents the system developed at the Institute to evaluate the mutagenic properties of environmental factors, by taking into account the organ specificity, the basis of which is a multiorgan karyological analysis. Being a good tool to study the regularities of the toxic action of xenobiotics, this approach is of important scientific and practical value.*

**Key words:** mutagens, in vivo testing, toxicokinetics (steps of absorption, distribution, metabolism, excretion), polyorgan micro-nuclear assay, organ specificity

В настоящее время появилась необходимость обязательной оценки мутагенности ксенобиотиков, с которыми контактирует человек. Базовые подходы и принципы изучения мутагенных свойств хорошо разработаны и закреплены в руководствах, принятых международными организациями и многими странами. В предыдущие годы международные организации уделяли большое внимание разработке альтернативных (неинвазивных, in vitro) методов исследования токсичности различных факторов. Однако накопленные экспериментальные данные привели к пониманию недостаточности такого подхода для оценки генетической безопасности. Российские ученые всегда отстаивали необходимость обязательных исследований различных факторов на млекопитающих для заключения об их безопасности для человека. Наконец, это положение было закреплено в решении Европейского общества по мутагенам окружающей среды 2010 г. Тем не менее анализ литературы показывает, что большинство исследований мутагенных свойств ксенобиотиков выполнено на моделях in vitro. Это характерно для вновь внедряемых в окружающую человека среду факторов, например наноматериалов, ко-

торые изучены в единичных экспериментах на млекопитающих [16]. В связи с этим в данной публикации рассмотрены особенности тестирования мутагенов in vivo на материалах исследований лаборатории генетического мониторинга НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина.

Основные отличия исследований in vivo и in vitro заключаются в том, что в последних не может быть учтена судьба ксенобиотиков в организме, так называемые этапы токсикокинетики, или этапы ADME (Absorption, Distribution, Metabolism и Excretion — поступление, распределение, метаболизм, выведение). На каждом из этапов существуют системы защиты, поэтому ответ организма на исследуемый фактор in vivo отличается от ответа клеточных культур in vitro. Можно полагать, что чувствительность "голых", лишенных защиты, клеток в культуре всегда будет выше, чем тех же клеток в организме человека. Однако если токсическое действие оказывает не само вещество, а его метаболиты, образующиеся в организме, культура клеток может оказаться нечувствительной к основному фактору (без добавления систем метаболической активации), в то же время определенные типы клеток in vivo могут быть значительно повреждены.

Сычева Л. П. — д-р биол. наук, зав. лаб. генетического мониторинга (lpsycheva@mail.ru)