

Химические мутагены и генетическая токсикология

С.К.Абилев

Открытие химических мутагенов, равно как и возникновению самостоятельного направления, именуемого теперь химическим мутагенезом, предшествовал примерно двадцатилетний период экспериментов с коротковолновой радиацией. Ее мутагенное действие на дрозофил открыл в 1927 г. Г.Д.Мёллер, за что в 1946 г. ему вручили Нобелевскую премию. Блестящие работы американского генетика и разработанная им оригинальная методика, позволяющая количественно оценить воздействие внешних факторов, вдохновили Н.К.Кольцова. В то время он был увлечен проблемой экспериментального видообразования и считал, что наиболее надежный путь ее решения — искусственное получение мутаций. На открытии Всесоюзного съезда зоологов в Киеве (13 мая 1930 г.) Кольцов говорил: «уже недолго ждать до того времени, когда человек будет создавать новые жизненные формы. <...> Нам удастся еще больше овладеть мутационным процессом и по крайней мере в некоторых случаях направлять изменчивость в одном, более желательном для нас направлении».

В начале 1930-х годов Кольцов, уже будучи руководителем Института экспериментальной биологии, изучал возможность активации партеногенетических яиц тутового шелкопряда



Серикбай Каримович Абилев, доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе Института общей генетики им.Н.И.Вавилова РАН, профессор кафедры генетики биологического факультета МГУ им.М.В.Ломоносова, член Европейского мутагенного общества. Область научных интересов — генетическая токсикология, анализ мутагенной активности химических соединений окружающей среды.

и обнаружил, что воздействие на них неорганических соединений (солей серебра, йода, марганца и др.) вызывает митотическое деление женского ядра, выбрасывание направительных телец и дробление. В связи с этим наблюдением Кольцов предложил своим ученикам и коллегам применить испробованный им подход к яйцам дрозофилы. В.В.Сахаров использовал в качестве химического мутагена йод, а М.Е.Лобашев и Ф.А.Смирнов — аммиак и уксусную кислоту, однако во всех этих случаях частота мутаций была не намного выше спонтанного уровня.

Над проблемой химического мутагенеза в институте также работал И.А.Рапопорт, который вел поиск сильных химических мутагенов среди органических веществ. В 1946 г. в «Докладах Академии наук СССР» вышла его статья, посвященная карбонильным соединениям и их мутагенному действию на растения и дрозофилу, а в «Nature» — английских генетиков Ш.Ауэрбах и Дж.Робсона, описавших мутагенную активность иприта и его производных на дрозофиле и грибах.

В последующие два года Рапопорт обнаружил сильные химические мутагены (этилуретан и другие производные карбаминовой кислоты, акролеин, диметил- и диэтилсульфаты, diaзометан, diaзоуксусный и трифторборный эфиры, нитрозометилуретан, окись этилена, этиленимин и др.). До их открытия мутагены химической природы приравнивались некоторыми авторами по механизму действия к радиационным агентам. Действительно, сначала — в опытах с ипритом, формальдегидом и уретаном — максимально достижимый выход мутаций не превышал «радиационного лимита». Затем

были открыты химические мутагены, которые оказались значительно эффективнее радиации. В опытах с первым из них, этиленимином, удалось увеличить частоту мутаций в два-три раза, а с нитрозометилуретаном и нитрозоалкилмочевинами — в десятки раз, т.е. до небывало высоких величин.

Впоследствии выяснилось, что химические мутагены действуют избирательно. Например, производные диазометана не вызывали фрагментации и хромосомных перестроек — обязательных спутников радиационного мутагенеза. Формальдегид проявил сразу две избирательные особенности: мутации возникали только у самцов и преимущественно в период гаметогенеза. Дихлорэтан же сильнее действовал на самок. Однако, несмотря на индивидуальность почти каждого из химических мутагенов, качественно у них больше сходных черт, чем различий.

По сравнению с радиационными химические мутагены обладают большей упорядоченностью действия и избирательностью, образуют значительно более широкий спектр генетических изменений и вызывают резкое возрастание выхода ценных для селекции мутаций. Кроме того, взаимодействия химических мутагенов с азотистыми основаниями ДНК протекают строго индивидуально, и это позволяет получить такие мутации, как замены пар оснований и сдвиг рамки считывания.

Мутагены: польза и риск

В 40—60-х годах XX в. химические мутагены рассматривались как средство для получения новых мутаций у организмов и изучения закономерностей их наследования. Были открыты сотни различных по структуре химических соединений, вызывающих генетические изменения, создана основа классификации мутагенов, изучались механизмы восстановления химически индуцированных повреждений ДНК. Все эти исследования внесли большой вклад в понимание механизмов мутационного процесса в клетках самых разных организмов — от вирусов до млекопитающих. Химические мутагены стали широко применяться для получения мутантных форм растений и микроорганизмов с новыми хозяйственно важными свойствами [1].

Новые знания (осознание того, что наследственные изменения могут быть искусственно вызваны у любого организма, будь то микроорганизм, растение или животное) и стремительный рост химических производств вызвали опасения у ряда ученых (Рапопорт был одним из первых). Они рассматривали мутагенное действие химических соединений как потенциальную опасность для человека. Так, в 1956 г. ботаник А.Бартелмес опубликовал обзорную статью, названную «Мута-

генные лекарства», в которой собрал и проанализировал многочисленные работы по изучению цитогенетических эффектов различных химических соединений, распространенных в окружающей среде. В конце статьи он сделал такое заключение: если ранее основное внимание исследователей было обращено на терапевтические и токсикологические свойства лекарств, стимуляторов, косметических средств, пищевых добавок и других веществ, то результаты генетических исследований последних двух десятилетий призывают обратить внимание на возможные цитогенетические эффекты и их последствия [2].

В начале 60-х годов японские ученые обнаружили, что нитрофурановые соединения, широко используемые в производстве мясных и рыбных сосисок в качестве консервантов, вызывают мутации в клетках кишечной палочки. Уже к середине 60-х годов была достигнута критическая масса данных, свидетельствующих о мутагенной активности широко распространенных в окружающей среде веществ. Стало очевидным, что химические соединения необходимо проверять на генетическую безопасность.

Американские ученые во главе с А.Холландером, руководителем биологического отдела Ок-Риджской национальной лаборатории, в 1969 г. организовали Общество по изучению мутагенов окружающей среды США. Так были заложены организационные основы нового научного направления — генетической токсикологии, которая впоследствии стала междисциплинарной наукой на стыке генетики, токсикологии, гигиены и биохимии чужеродных веществ. Все виды регистрируемых различными методами последствий действия химических соединений или их метаболитов на генетический аппарат организмов были обозначены как генотоксичность (повреждения ДНК и индукция мутаций). В начале 70-х годов во многих странах появились национальные общества, впоследствии объединенные в Европейское общество по мутагенам окружающей среды [3].

К середине 70-х годов было изучено множество химических соединений, используемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и в быту, и создана Международная комиссия по защите от мутагенов и канцерогенов окружающей среды (International commission for the protection against environmental mutagens and carcinogens, ICPERC). При ее поддержке проводилось углубленное изучение генотоксичности (включая эпидемиологические исследования) пестицида дихлофоса, промышленных соединений эпихлоргидрина, винилхлорида, изониазида (тубазида — лекарственного средства для лечения туберкулеза) и других широко распространенных химических соединений.

В СССР генетическая токсикология развивалась в рамках Секции генетических аспектов

проблемы «Человек и биосфера» Государственного комитета по науке и технике. Ежегодно проводились научные конференции, издавались сборники научных трудов по актуальным проблемам генетической токсикологии, разрабатывались методические рекомендации по изучению генотоксических эффектов химических соединений.

Генетическая токсикология фактически стала новым этапом в изучении химического мутагенеза. Исследование механизма действия новых химических мутагенов (различных красителей, лекарственных средств, пестицидов, компонентов бытовой химии и др.) сопровождалось изучением факторов, модифицирующих их активность. Существенный вклад в разработку методологии тестирования на генетическую безопасность лекарственных средств внесли сотрудники НИИ по биологическим испытаниям химических соединений.

Как выявляют мутагены окружающей среды

Основная задача генетической токсикологии — оценка риска возникновения мутаций в соматических и половых клетках человека при действии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Очевидно, что подобные исследования невозможно проводить непосредственно на человеке, поэтому были созданы различные тест-системы — методы регистрации *in vitro* генотоксических эффектов изучаемого ксенобиотика. Индикаторами служили микроорганизмы, клетки млекопитающих и человека, растения и лабораторные животные. Для тестирования химических соединений используются хорошо известные в генетике подходы: учеты хромосомных aberrаций и генных мутаций в клетках млекопитающих, оценка рецессивных мутаций у дрозофилы и доминантных летальных — у грызунов. Позже, с развитием новых молекулярно-генетических методов, появился бактериальный SOS-хромотест, созданы модели трансгенных мышей, метод «комет» для выявления повреждений ДНК в единичных клетках. Последние позволяют исследовать органоспецифичность генотоксического действия химических соединений.

Все тест-системы должны обладать высокой пропускной способностью, и в этом лидирует тест, разработанный в 1973 г. американским исследователем Б.Эймсом [4]. Сущность этого метода заключается в регистрации возможных мутаций, вызванных испытуемым соединением или его метаболитами на тест-штаммах *Salmonella typhimurium*. Из-за генетических нарушений они не могут синтезировать гистидин и не растут в лишенной его среде, но приобретают исходную способность в результате обратной мутации под действием мутагенов, что и служит критерием их

активности. Для метаболической активации тестируемого соединения используют экстракт из печени крыс, содержащий ферменты эндоплазматического ретикулума, способные превращать вещество в мутагенную (канцерогенную) форму. Время тестирования — около 40 ч (для сравнения — на тестирование с использованием экспериментальных животных затрачиваются месяцы, а в случае изучения канцерогенной активности — два-три года).

По результатам тестирования химических соединений в тесте Эймса мутагенные соединения стали делить на мутагены прямого действия — соединения, реакционная способность которых достаточна для химической модификации ДНК, РНК и некоторых белков, и промутагены — вещества, которые сами по себе инертны, но превращаются в организме в мутагены под действием ферментных систем организма. Последние часто называют «конечными» мутагенами.

В конце 60-х — начале 70-х годов методы изучения мутагенной и канцерогенной активностей не перекрывались и основывались на разных принципах. Канцерогенную активность выявляли на животных, и для этого требовалось много животных и времени. Однако Эймс с соавторами в 1973 г. установили, что 16 известных канцерогенов (бензпирен, афлатоксин, бензидин и др.) — промутагены и индуцируют мутации у тест-штаммов *S.typhimurim* после метаболической активации [5]. Стало ясно, что существует связь между мутагенной и канцерогенной активностью для ряда групп химических соединений. Позже, в 1975 г., эти результаты подтвердили Дж.МакКанн и его коллеги, используя тест Эймса для изучения мутагенной активности около 300 веществ, проявляющих и не проявляющих канцерогенную активность на мышах [6]. Так возник недорогой тест для скрининга мутагенов и, соответственно, для их обнаружения.

С этого времени стало существовать представление, что «мутагены — это потенциальные канцерогены», и тест-системы на генотоксичность начали рассматривать как краткосрочные тесты на потенциальную канцерогенность. В этой связи проверку на генотоксичность стали использовать для решения двух задач: для выявления в половых клетках человека потенциального мутагенного действия и в соматических клетках для оценки генетических эффектов в связи с их потенциальной канцерогенной опасностью.

Надо иметь в виду, что все экспериментальные результаты, полученные с помощью тест-систем, применительно к человеку имеют только прогнозистическое значение. Их обычно используют для скрининга (просеивания) множества соединений и для отбора веществ с мутагенной активностью, которую затем проверяют на животных. Важность скрининга связана с чрезвычайно большим числом химических соединений, которые необходи-

мо тестировать. Так, в компьютерной базе данных Chemical abstracts service (<http://www.cas.org>), к 29 мая 2012 г. зарегистрировано 66 775 тыс. органических и неорганических соединений, из которых более 295 тыс. используются в разных отраслях промышленности, в сельском хозяйстве, фармакологии, косметологии, в быту и т.д. В 2003 г., по данным этого же источника, в хозяйственном обороте находились 230 117 химических соединений. Это свидетельствует о том, что за девять лет в окружающую среду введены более 65 тыс. новых веществ, при этом нет уверенности в том, что они подвергнуты скринингу на мутагенность, не говоря о полномасштабной проверке на генетическую безопасность, поскольку базы данных по испытаниям на биологическую активность многих компаний-разработчиков недоступны.

Биотрансформация мутагенов

Хорошо известно, что чужеродные соединения (ксенобиотики), попадая в организм, подвергаются частичной или полной биотрансформации. Под этим термином подразумевается целый комплекс как ферментативных, так и спонтанных превращений химического вещества в биологически активные метаболиты. Когда образуются менее активные по сравнению с исходным веществом продукты, говорят о детоксикации. Эта основная функция системы биотрансформации ксенобиотиков направлена на ускорение выведения потенциально опасных чужеродных веществ из организма, которое достигается переводом липофильных соединений в более водорастворимые.

Когда биологически малоактивные вещества превращаются в высокотоксичные или соединения, индуцирующие канцерогенез, мутагенез и т.д., процесс называют метаболической активацией, или токсификацией. В случае химических

мутагенов биотрансформация может существенно менять уровень их конечных генетических эффектов.

Система биотрансформации ксенобиотиков включает большую группу ферментов, осуществляющих окисление, восстановление, гидролиз, деалкилирование, ацилирование и другие химические реакции, приводящие к метаболическим превращениям чужеродных соединений и их экскреции из организма [7]. Основными ферментами этой системы считаются цитохром Р-450 (СYP), эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансферазы, сульфотрансферазы, N-ацетилтрансферазы и УДФ-глюкуронилтрансферазы.

Биотрансформация ксенобиотиков протекает в два этапа. Сначала (фаза I) они приобретают реакционноспособные группы под действием различных изоформ цитохрома Р-450, при этом могут образоваться соединения и более, и менее токсичные по сравнению с исходным веществом. Затем (фаза II) метаболиты вступают с эндогенными субстратами в реакции конъюгации (в них участвуют упомянутые гидролаза и трансферазы), становятся малотоксичными и выводятся из организма с мочой и калом. Однако конечные свойства любого ксенобиотика зависят от соотношения скоростей реакций обеих фаз биотрансформации: риск развития патологии или генотоксических эффектов больше при высокой активности фазы I и низкой активности фазы II (рис.1). Приведу несколько примеров.

Из полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) лучше всех изучен бенз(а)пирен — самый распространенный загрязнитель окружающей среды. Он входит в состав сажи и смолы, содержащихся в дыме труб предприятий металлургической и коксохимической промышленности и ТЭЦ, присутствует в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, в табачном дыме, сточных водах. Достоверно установлено, что канцерогенные и мутагенные свойства большинства ПАУ связаны с их биотрансформацией в активные метаболиты. Так, немутагенный бенз(а)пирен в организме окисляется с образованием эпоксидов (ареноксидов) — высокоактивных электрофильных соединений, которые легко образуют ковалентную связь с нуклеофильными центрами биомакромолекул. Ареноксиды бенз(а)пирена в свою очередь служат субстратом для другого микросомного фермента — эпоксидгидратазы, катализирующей гидратацию эпоксидов в соответствующие дигидроксиды. Из 7,8-дигидроксида под действием гидроксилазы вновь образуется эпоксид (7,8-дигидрокси-9,10-эпоксид) бенз(а)пирена, который считается главным канцерогенным метаболитом и наиболее реакционноспособным соединением [8]. Кроме того, он отличается стереоселективностью, т.е. у него разное соотношение (+) и (–) диэпоксидов (рис.2).

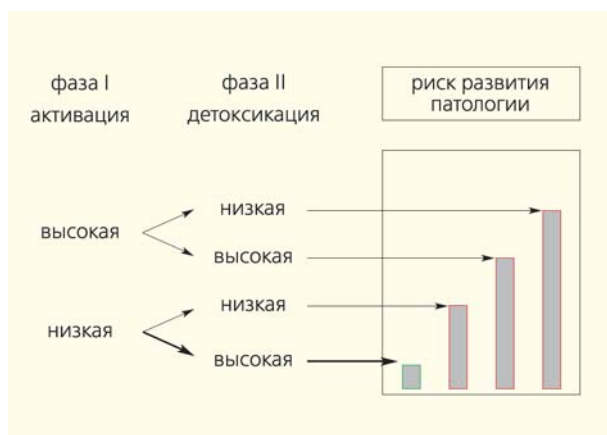


Рис.1. Зависимость риска развития патологии от соотношения скоростей двух фаз биотрансформации.

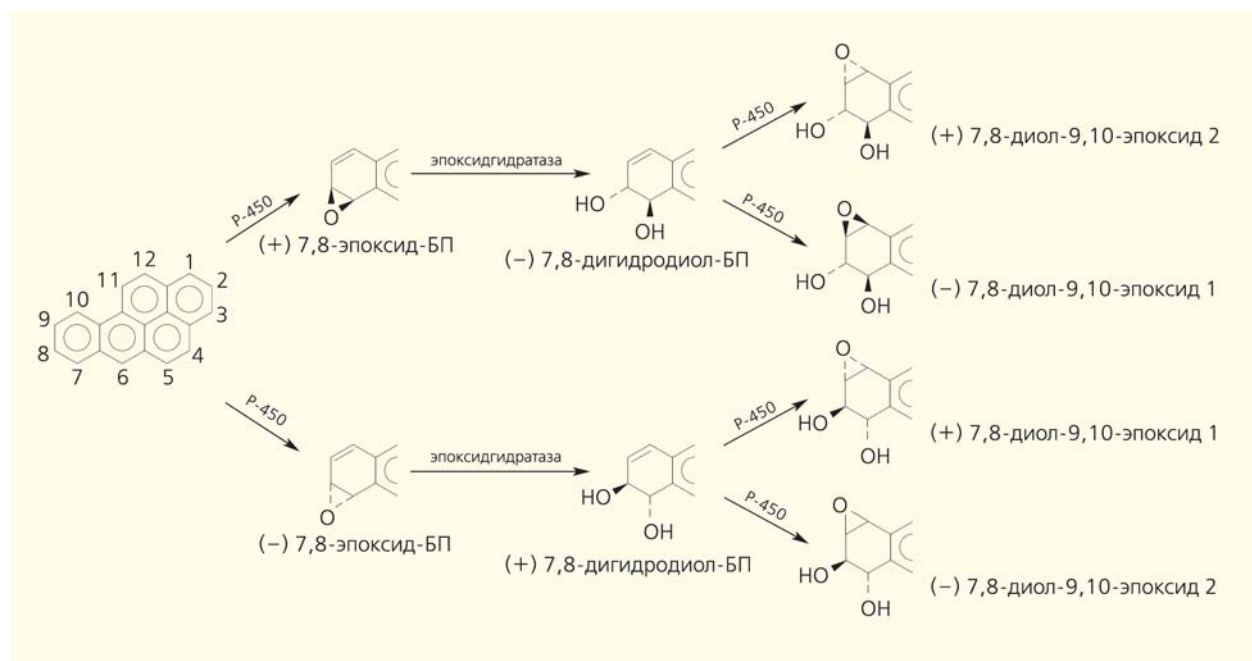


Рис.2. Образование и стереохимия метаболитов бенз(а)пирена, ответственных за его канцерогенную и мутагенную активность. Главные пути метаболизма обозначены жирными стрелками.

В настоящее время изучено более 30 мутагенных и канцерогенных метаболитов бенз(а)пирена, при этом суммарный метаболический профиль может быть сложным. Диолэпоксиды составляют лишь незначительную долю в общем метаболизме бенз(а)пирена и других ПАУ. В организме животных образуются в основном фенолы и дигидродиолы, которые конъюгируют с эндогенными субстратами и выводятся из организма.

Из галогенированных углеводородов особое внимание ученых привлекает винилхлорид — один из крупнейших по объему органических полупродуктов мирового химического производства, используемых для дальнейшего производства поливинилхлорида. Винилхлорид обладает канцерогенным и мутагенным действием на животных и человека. В организме он окисляется микросомными монооксигеназами и превращается в эпоксид — хлорэтиленоксид, из которого путем внутримолекулярной перестройки образуется хлорацетальдегид [9]. Тот, в свою очередь, связываясь с глутатионом, трансформируется в S-формилметилглутатион или окисляется альдегиддегидрогеназой до хлоруксусной кислоты (рис.3). Из всех метаболитов винилхлорида наибольшую мутагенную активность проявляет хлорэтиленоксид.

Реакции конъюгации ксенобиотиков и их метаболитов с эндогенными субстратами не во всех случаях обезвреживают поступающие в организм чужеродные соединения, иногда они приводят к образованию более активных соединений, т.е. общеизвестные реакции детоксикации вызывают

повышение токсичности (токсификацию). Возникновение реактивных соединений из конъюгатов вызвано их распадом и последующей перестройкой продуктов [10]. Так, конъюгат сульфата и фенацетина, гидроксилированного на первой стадии биотрансформации, высокотоксичен, легко связывается с белками и нуклеиновыми кисло-

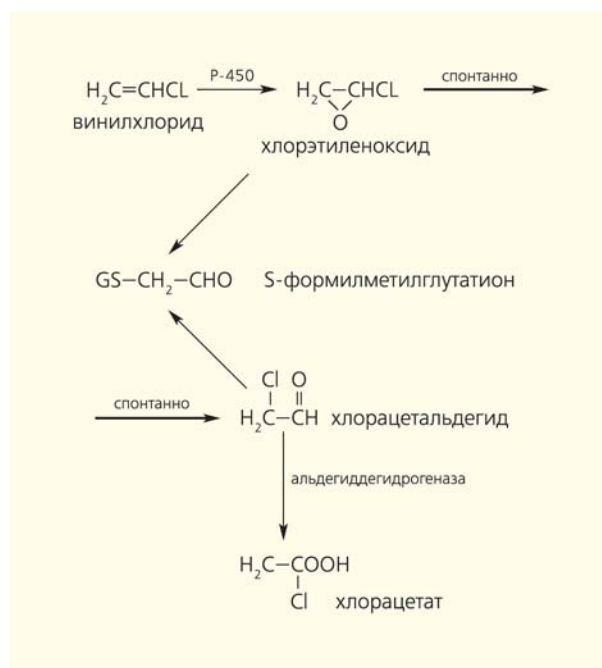


Рис.3. Метаболизм винилхлорида.

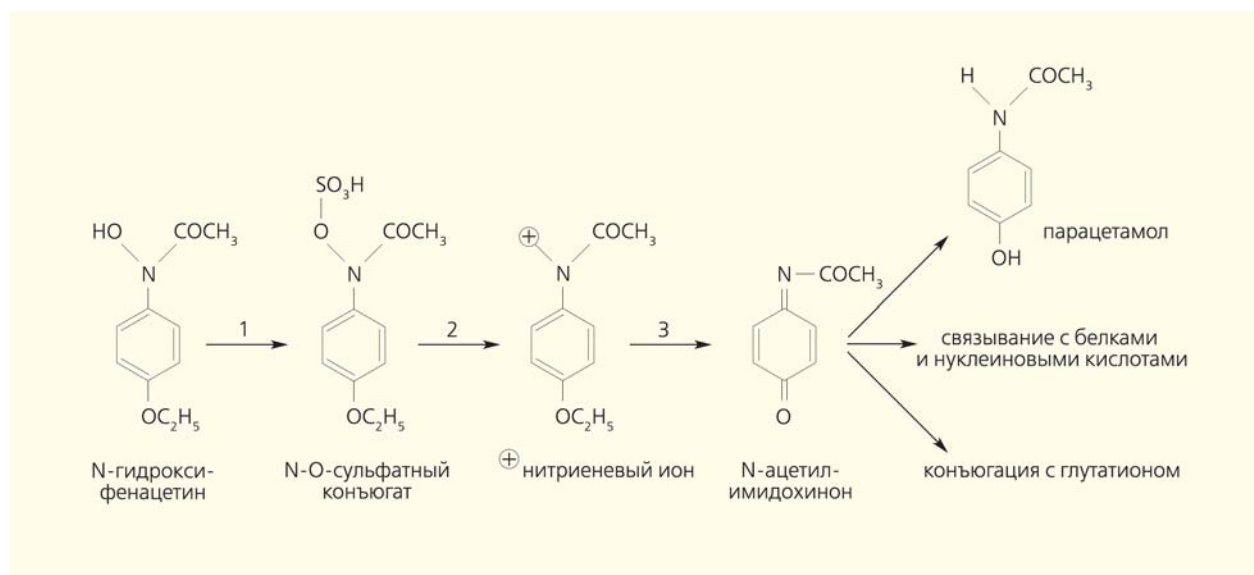


Рис.4. Схема метаболической активации фенацетина N-гидроксифенацетина. 1 — реакция конъюгации с сульфатом, 2 — неферментативное отщепление сульфата, 3 — спонтанная перестройка.

тами (рис.4). Глюкуроновые конъюгаты 4-амино-бифенила и бензидина индуцируют опухоли мочевого пузыря. Это тоже связано со спонтанной перестройкой конъюгатов в мочевом пузыре и с образованием высокоэлектрофильных соединений.

К подобным последствиям приводит биотрансформация противотуберкулезного средства изониазида — он ацетируется при участии N-ацетилтрансферазы (фермента, содержащегося в печени человека) с образованием высокоактивного N-ацетилгидразина (рис.5). Этот метаболит проявляет гепатотоксичность и мутагенную активность в различных тест-системах [11]. У людей с быстрым выведением изониазида из организма («быстрый» тип ацетилирования) этот препарат обычно вызывает нарушение функций печени (гепатотоксичность), а при «медленном» типе — по-

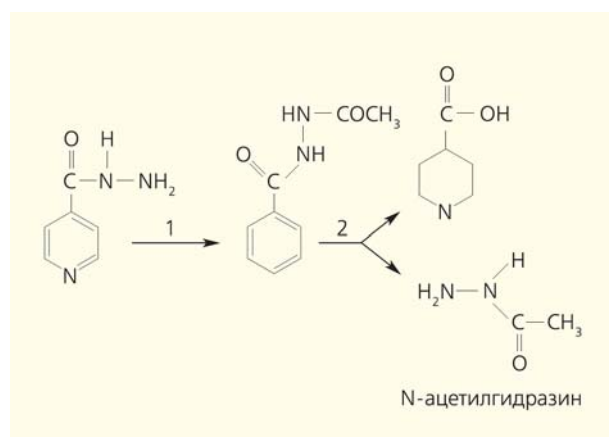


Рис.5. Ацетилирование изониазида и образование N-ацетилгидразина. 1 — ацетилирование, 2 — гидролиз.

чек (нефротоксичность). Еще пример — немутагенный N-нитрозодиметиламин, который в печени подвергается ферментативному окислительно-деметилованию и превращается в высокомутагенный и канцерогенный метилдiazогидроксид.

Главная мишень для мутагенов в клетке — ДНК, а также, по-видимому, некоторые белки, в основном те из них, которые играют структурную роль в организации генома или принимают участие в репликации, рекомбинации или репарации повреждений ДНК. Среди мутагенов наиболее обширен класс электрофильных алкилирующих соединений, к которым относят не только эти типичные агенты (дiazоалканы, эфиры серной кислоты и алкансульфонокислот), но и эфиры фосфорной и азотной кислот, аминоэтилирующие (2-хлорэтиламин, этиленмин и их производные) и оксиэтилирующие (этиленоксид и его производные) реагенты, альдегиды. К тому же классу мутагенов причисляют многие нитрозосоединения: N-нитрозо-N-алкиламиды карбоновых кислот, N-нитрозо-N-алкилуретаны, N-нитрозо-N-алкилмочевины, N-алкил-N-нитрозо-N'-нитрогуанидины. Все они сами по себе лишены алкилирующих свойств, но при их гидролитическом распаде образуются алкилдiazогидроксиды (возможно, свободные алкилкарбокатионы) — по-видимому, наиболее активные мутагены из всех известных.

Электрофильными реагентами становится также подавляющее большинство конечных мутагенов, образующихся из синтетических и природных веществ. Один из примеров — глюкозид циказин (β-D-глюкозид метилазоксиметанола), который под действием фермента β-глюкозидазы трансформируется в мутагенное соединение метилдiazогидроксид.

Чувствительность к генотоксикантам

Уже более полувека известно, что различия в метаболизме ксенобиотиков у человека предопределены генетически (мутациями в соответствующих генах). Генетический полиморфизм обнаружен в каждой группе ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Выявлены мутантные аллели, влияющие на функциональную активность ферментов. В генетических исследованиях таких генов установлены значительные межпопуляционные и межэтнические различия их аллельного полиморфизма. Выяснилось, что эти функционально неполноценные аллели значительно чаще встречаются у людей с различными заболеваниями, в этиологии которых важную роль играют мутагенные и канцерогенные вещества [12–14].

Многочисленные исследования свидетельствуют о достаточно широком спектре полиморфизма генов, кодирующих ряд известных ферментов обеих фаз биотрансформации. Так, частота встречаемости «нулевого» аллеля гена *GSTM1* (делеция в гене), кодирующего один из изоэнзимов глутатион-S-трансферазы, в разных человеческих популяциях варьирует от 56% (у индусов) до 100% (у жителей Микронезии).

Полиморфизм по изоформе цитохрома CYP2D6 впервые обнаружен при использовании в клинической практике дебризохина — блокатора адренергических рецепторов. Выяснилось, что 7% населения Кавказа гомозиготны по мутантному аллелю гена *CYP2D6*, что приводит к резкому снижению активности данного фермента.

У человека наиболее активно в метаболизме мутагенов/канцерогенов участвуют изоформы цитохрома P-450: CYP1A1, CYP1F2, CYP2A6, CYP2E и CYP3A4. Существование мутантных неактивных аллелей для этих изоформ пока не установлено, что может быть связано с очень низкой встречаемостью таких аллелей в человеческих популяциях.

Несколько изоформ CYP1A1 индуцируются сигаретным дымом и ПАУ. По данным эпидемиологических исследований, с этим связан повышенный риск заболеваемости раком легких, причем подвержено ему 10% белого населения. Установлено также, что около 50% европейцев имеют делецию в гене *GSTM1*. Оказалось, что риск развития рака легких зависит еще от сочетания мутантного аллеля *CYP1A1* и этого «нулевого аллеля» *GSTM1*. Более того, некурящие люди с «нулевым» генотипом *GSTM1* не подвержены риску развития рака мочевого пузыря, а среди заболевших этим видом рака почти 25% курящих людей, у которых выявлена делеция в этом гене.

N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2) имеет три варианта: медленную, среднюю и быструю. «Медленные ацетиляторы», к которым относятся 50–60% европейцев и 30–40% афроамериканцев, подвержены повышенному риску развития рака

мочевого пузыря при контакте с 2-нафтиламином, бензидином и другими amino- и aminoазо-соединениями. Все эти вещества — промутагены, проявляющие генетическую активность в самых различных тест-системах.

Напомним, что эпоксидгидратаза играет важную роль в детоксикации эпоксидов, образовавшихся на первом этапе биотрансформации ПАУ, афлатоксинов и других соединений. Полиморфизм этого фермента связан с мутациями в экзонах 3 и 4: в первом случае мутация приводит к замене тирозина-113 на гистидин, что снижает синтез эпоксидгидратазы на 40%, а во втором — к замене гистидина-139 на аргинин, и выработка этого фермента увеличивается. Выяснено, что низкая активность эпоксидгидратазы повышает риск возникновения рака легких у курящих, карциномы печени среди людей, контактирующих с афлатоксинами. Высокая активность этого фермента снижает риск развития рака легких, однако ассоциируется с развитием рака яичников.

Все приведенные примеры показывают, что у человека полиморфизм ферментов обеих фаз метаболизма ксенобиотиков — важный фактор, определяющий индивидуальные различия в чувствительности к генотоксическому воздействию ксенобиотиков. Однако важно понимать, что это лишь генетически обусловленная предрасположенность, а в реальности последствия генотоксических воздействий зависят также от различных внешних (индукторов и ингибиторов цитохромов P-450) и эндогенных факторов (гормонального статуса, патологических состояний и т.д.).

Оценка последствий

В целом проблема доказанности мутагенности для человека того или иного химического соединения на сегодняшний день не решена. Пока нет прямых доказательств того, что химические вещества вызывают наследуемые мутации в половых клетках человека. Единственным критерием, указывающим на потенциальную мутагенность химического вещества для человека, считаются позитивные результаты, полученные при изучении наследуемых мутационных событий (любого типа) в половых клетках млекопитающих.

Для ионизирующих излучений тоже нет прямых доказательств того, что они вызывают в половых клетках людей те или иные изменения, которые будут передаваться из поколения в поколение. Однако есть убедительные экспериментальные данные о способности радиации индуцировать наследуемые мутации в половых клетках мышей. В настоящее время для оценки радиационного риска для человека используется модель человек—мышь, что позволило установить величину удваивающей дозы радиации для человека в 1 Гр [15]. Хроническое облучение в течение 30 лет

суммарно в 1 Гр приводит к появлению около 2 тыс. случаев генетических заболеваний на каждый миллион новорожденных среди детей тех, кто подвергался облучению.

Подобный подход для оценки генетического риска от химических мутагенов также рассматривался. Предлагалось использовать радиационный эквивалент. Однако при оценке генетических эффектов радиации учитывается поглощенная доза, т.е. количество поглощенной энергии. В случае химических соединений такой возможности нет, поскольку их мутагенная активность может зависеть от путей поступления в организм, скорости биотрансформации и выведения из организма. Кроме того, химические мутагенные соединения могут отличаться друг от друга по механизму действия, поэтому оценивать генетические последствия необходимо отдельно для каждой группы или даже для отдельных соединений, что делает проблему нерешаемой и подталкивает на поиск нетривиальных подходов.

В отношении канцерогенов дело обстоит иначе. Весь мировой опыт по изучению канцерогенной опасности различных веществ и производственных факторов суммируется в монографиях Международного агентства по изучению рака (International agency for research on cancer, IARC) при Всемирной организации здравоохранения. С 1971 по 2011 г. опубликовано 102 тома, где даны заключения о 900 химических агентах, сложных смесях и производственных процессах.

Главными критериями канцерогенной опасности вещества для человека служат экспериментальные данные, результаты эпидемиологических исследований (проведенных по методу «случай—контроль») или когортных. IARC ранжирует изученные соединения по четырем группам. К первой из них отнесены вещества, роль которых в возникновении опухолей у человека безусловно доказана. В ней числятся 107 веществ, производственных и бытовых факторов, для которых получены убедительные эпидемиологические данные. Четвертая группа (класс «неканцерогенов» для человека) самая малочисленная, в нее, по комплексной экспертной оценке IARC, включено только одно соединение — капролактан.

* * *

За истекшие 80 лет химический мутагенез стал одним из краеугольных камней современной генетики, внес существенный вклад в понимание механизмов генетической изменчивости организмов и в селекцию новых сортов культурных растений и новых штаммов микроорганизмов-продуцентов биологически активных веществ. Важный этап развития учения о химическом мутагенезе — возникновение генетической токсикологии, которая стала мостиком между генетикой и другими науками, такими как медицина, экология, биохимия чужеродных соединений. Мутагенез теперь рассматривается как результат взаимодействия химического мутагена и целого организма. ■

Литература

1. *Panopom И.А.* Открытие химического мутагенеза: Избранные труды. М., 1993.
2. *Barthelmess A.* Mutagenic drugs // *Arzneim. Forsch.* 1956. V.6. № 4. P.157—168.
3. *Wassom J.S.* The origins of genetic toxicology and Environmental Mutagen Society // *Environ. Mol. Mutagen.* 1989. V.14. Suppl. 16. P.1—6.
4. *Ames B.N., Lee F.D., Durston W.E.* An improved bacterial system for the detection and classification of mutagens and carcinogens // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1973. V.70. P.782—786.
5. *Ames B.N., Durston W.E., Yamasaki E., Lee F.D.* Carcinogens are mutagens: A simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1973. V.70. P.2281—2289.
6. *McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N.* Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975. V.72. P.5135—5139.
7. *Сапрын А.Н.* Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков // *Успехи биол. химии.* 1991. Т.32. С.146—175.
8. *Shou M., Gonzalez F.J., Gelboin H.V.* Stereoselective epoxidation and hydration at the K-region of polycyclic aromatic hydrocarbons by cDNA-expressed cytochromes P450 1A1, 1A2, and epoxide hydrolase // *Biochemistry.* 1996. V.35. P.5807—5813.
9. *Bolt H.M.* Metabolic activation of vinyl chloride, formation of nucleic acids adducts and relevance to carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* 1986. V.70. P.266—268.
10. *Mudler G.J., Hinson J., Gillette J.R.* Generation of reactive metabolites of N-hydroxy-fhenacetin by glucuronidation and sulfatation // *Biochem. Pharmacol.* 1977. V.26. P.189—196.
11. *Sarich T., Yoossefi M., Zhou T. et. al.* Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits // *Archives of Toxicology.* 1996. V.70. P.835—840.
12. *Спицын В.А.* Экологическая генетика человека. М., 2008.
13. *Суханов В.А., Пирузян Л.А.* Фармакогенетические проблемы в медицине. М., 2009.
14. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Ред. В.С.Баранов. СПб., 2009.
15. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите / Под общей ред. М.Ф.Киселева и Н.К.Шандалы. М., 2009.