

УДК 575.224.6

А.С. ДВОРНИК, Т.П. ПЕРЕРВА, В.А. КУНАХ

Інститут молекулярної біології та генетики
НАН України, Київ

**АНТИМУТАГЕНЕЗ ЯК СИСТЕМА
ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ
ВІД УШКОДЖУЮЧИХ ФАКТОРІВ
ЕНДОГЕННОГО ТА ЕКЗОГЕННОГО
ПОХОДЖЕННЯ**



Антимутагенна система організму представлена як система, яка охоплює практично всі ферментні та метаболічні процеси організму на всіх його рівнях. Обговорюється проблема підтримки аутоантимутагенної системи шляхом використання препаратів з антимутагенними властивостями. Розглядається ряд можливих механізмів антимутагенної дії сполук різного класу.

© А.С. ДВОРНИК, Т.П. ПЕРЕРВА, В.А. КУНАХ, 2004

Вступ

Антимутагенез як феномен зниження частоти спонтанних або індукованих мутацій — явище, добре відоме у генетиці. Оскільки мутагенезом вважають процес виникнення, формування та реалізації спадкових пошкоджень — мутацій, то антимутагенез являє собою протилежний генетичний процес, здійснюваний на всіх етапах становлення генетичних змін [1].

Вперше слово «антимутагенез» використали Новік і Сцілард, описуючи зниження рівня спонтанних мутацій [2]. У загальний обіг ввів це слово Када [3], запропонувавши серед антимутагенів розрізняти дисмутагени — речовини, що зв'язують мутагени до початку їх біологічної дії в організмі або до їх надходження в організм, та біоантимутагени — речовини, що можуть відновлювати ДНК після ушкоджень [4]. Як альтернативу терміну «біоантимутаген» запропоновано також слово «фіделоген» (англ. *fidelity* означає точність) [5]. Незважаючи на всю різноманітність термінів суть їх спільна — це внутрішні та зовнішні по відношенню до клітини фактори різної природи, що знижують частоту виникнення мутацій, перешкоджаючи мутагенній дії хімічних або фізичних агентів.

З практичної точки зору антимутагенез — це комплекс заходів генетичної безпеки, що включає засоби захисту (антимутагени) і сприяє збереженню генетичної інформації при зростаючому антропогенному тиску на біосферу. Останнім часом антимутагени розглядаються також як фактори, що поліпшують якість життя та знижують ризик захворювань, в етіології та патогенезі яких головну роль відіграє мутаційний компонент [6].

Антимутагенна система організму

Вже перші роботи свідчили про поширеність та універсальність антимутагенезу, що вказує на його загальнобіологічне значення [1]. Антимутагенез спостерігають у організмів, що стоять на різних щаблях еволюції — від мікроорганізмів до ссавців та людини; антимутагенні ефекти хімічних сполук зареєстровані як у соматичних, так і статевих клітинах еукаріот. Сьогодні антимутагенез розуміють як процес, що забезпечує генетичний гомеостаз, тобто здатність клітини підтримувати оптимальний структурно-функціональний стан її геному [7].

Необхідність збереження постійності генетичного апарату вимагає функціонування в ор-

ганізмі спеціальної антимутагенної системи, покликаної здійснювати нагляд за рівнем спонтанних мутаційних подій [1, 7–9]. Навіть за умов, що виключають забруднення навколишнього простору генотоксичними ксенобіотиками та радіонуклідами, всі живі організми постійно зазнають впливів мутагенних факторів, таких як природний радіаційний фон, хімічні сполуки мінерального походження, хімічний вплив сусідів за екологічною нішею, вільнорадикальні процеси в ході нормального метаболізму, деякі нормальні клітинні метаболіти, інфекційні захворювання, механічні і термічні пошкодження тканин, помилки в роботі генетичного апарату та просто стохастичні процеси, які проходять у молекулах ДНК при температурі тіла. Сукупність усіх цих явищ, які вважаються природними, лежить в основі процесу постійного мутування геному, що описується як спонтанний мутагенез.

Спонтанний мутагенез та аутоантимутагенез як складові єдиного генетичного процесу. Результатом ефективності функціонування двох протилежно спрямованих процесів — спонтанного мутагенезу та роботи аутоантимутагенної системи при відсутності впливу явних екзогенних мутагенних чинників є явище спонтанної мутабільності. Припускають, що спонтанний мутагенез був відібраний еволюцією як позитивна якість, оскільки саме за рахунок виникнення нових мутацій клітини набувають здатності до виживання за несприятливих умов [10], тобто рівень спонтанного мутування піддається дії природного відбору, що пояснює гіпотезу про «мутабільність як адаптивну ознаку виду» [1]. Спонтанний мутагенез та антимутагенез як два протилежних генетичних процеси збалансовані і до деякої міри врівноважують один одного, результатом чого вважається той чи інший кінцевий рівень сформованих спонтанних мутацій, властивий кожній групі живих організмів, всередині якої він коливається незначно, але відрізняється між різними групами [11].

Компоненти антимутагенної системи організму. Антимутагенна система організму є складною та багаторівневою [8]. Так, вже подвійна структура молекули ДНК розглядається як один із її елементів, оскільки дві нитки важче пошкодити, ніж одну, і кожна з

ниток служить еталоном для перевірки правильності будови другої, матрицею для правильної забудови пошкодженої ділянки сусідньої нитки в процесі репарації ДНК.

Без сумніву, одним із найважливіших компонентів антимутагенного апарату організму слід вважати репаративну систему, основна функція якої полягає в усуненні виниклих ушкоджень генетичного матеріалу. Її функціонування та значення у підтримці цілісності генетичних структур детально охарактеризовані у літературі [12, 13]. Процес репарації пошкоджень знаходиться під генетичним контролем [14, 15], про що особливо виразно свідчать дані по підвищеній мутабільності у випадку деяких спадкових захворювань людини [16] та різній ефективності репарації у здорових суб'єктів [17]. Порушення роботи репаративних систем є одним з факторів не тільки мутагенезу, але й канцерогенезу [18].

Складовою частиною антимутагенного апарату організму є також імунна система. Вона не тільки усуває мутантні клітини, але й працює на більш ранніх етапах за рахунок інтерферону, який виступає активатором процесів репарації ДНК [19].

Функціонування в організмі ферментних систем, які здійснюють метаболічну активацію багатьох ксенобіотиків, робить неоднозначний внесок у роботу антимутагенного апарату. Мається на увазі, що кінцевим результатом ферментативного перетворення кожного конкретного мутагену може бути як його знешкодження, так і утворення нових, більш генотоксичних сполук [20]. Для системи цитохромів Р-450 показано зниження активності її ферментів на фоні підвищення рівня імунних сил організму, що свідчить про антагоністичні відносини імунної системи з деякими компонентами системи метаболізму.

Важливою характеристикою антимутагенної системи організму є індукцибельність багатьох метаболізуючих ферментів, котра полягає у багатократному підвищенні їх рівня при надходженні в організм чужорідних сполук. Разом з тим за механізмом зворотного зв'язку їх ферментативна активність буде знижуватись внаслідок негативного впливу новоутворених генотоксичних метаболітів.

Вагомий внесок у генозахисний процес вносять природні антиоксиданти, присутні у кож-

ному організмі. До них відносяться фенольні антиоксиданти, сірковмісні сполуки, каротиноїди, вітаміни А, С, Е, К, селеновмісні сполуки, антиоксидантні ферменти, які певним чином взаємодіють між собою, що дозволяє говорити про системну організацію антиоксидантного захисту організму [21]. Фенотип антиоксидантної системи визначається активністю ферментів антиоксидантного захисту та стійкістю тканин до індукції перекисного окислення ліпідів [22].

Без діяльності цієї системи організм в процесі природного метаболізму руйнував би свої структури вільними радикалами (ВР), котрі постійно утворюються, що не сумісно з життям.

Рівні функціонування антимурагенної системи організму. Загалом, забезпечення цілісності та стабільності спадкових структур має багаторівневий, системний та ієрархічний характер регуляції, що дозволяє виділити три рівні захисту генетичних структур від пошкоджуючої дії ендогенних та екзогенних факторів [1].

Перший, найнижчий, представлений специфічною антимурагенною системою самих клітин. Вона включає елементи, про деякі з яких вже згадувалось вище: власне антимурагенні ензими [23, 24], комплекс ферментів з антиоксидантною активністю (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатіонпероксидазна система); кон'югуючі ферменти (глутатіонтрансферазна система та ін.); ендогенні антиоксиданти (токофероли, вітамін К, убіхінони, вітаміни А і С, каротиноїди, глутамінова та янтарні кислоти, цистеїн, метіонін та ін.); поліаміни (спермін, спермідин); пуринові рибозиди (аденозин, гуанозин, інозин); інші внутріклітинні антимурагени, певний баланс та рівень яких властивий клітині/організму за умов їх нормального функціонування.

Другий рівень складають різні репаративні системи, об'єктом дії яких є премутаційні ушкодження ДНК, що не були усунуті антимурагенною системою клітин.

Третій рівень — організменний, куди відносять захисно-відновні системи, які працюють на рівні організму (гормони, пігменти, інтерферон, церулоплазмін, сечова кислота, адреналін, альбумін, плазма крові) (для огляду див. [25–27]). Не виключено, що перераховані фак-

тори не вичерпують всього арсеналу можливостей антимурагенної системи організму на всіх її рівнях.

Організм як об'єкт мутагенезу та антимурагенезу

Нааявність аутоантимурагенної системи організму відіграє важливу роль у підтримці його власного генетичного гомеостазу. Разом з тим слід зауважити, що організм, в якому здійснюється дія того чи іншого мутагену, виступає не тільки як об'єкт, але і як суб'єкт мутаційного процесу. Це означає, що генотип та функціональний стан організму в момент мутагенезу істотно впливають на його хід, що є причиною неоднозначного результату для різних індивідів.

Щодо генотипу, то фармакогенетичні уявлення дозволяють припускати генетичну детермінованість відмінностей організмів у функціонуванні різних ферментних систем, метаболізму, детоксикації, репарації тощо. Так, у дослідях на культурі лімфоцитів людини показано, що прояв антимурагенних ефектів може бути різним у здорових та хворих, а також специфічним для кожної патології зокрема [28, 29]. В свою чергу, нормальні здорові суб'єкти також відрізняються за здатністю здійснювати репарацію [17, 30] та схильністю до захворювань, пов'язаних з пошкодженням ДНК [31].

Роботами Дурнева та ін. [32] сформульовано уявлення про фенотип антиоксидантної системи та генетичну детермінованість норми реакції її елементів. Від фенотипу антиоксидантної системи, тобто активності ферментів антиоксидантного захисту та стійкості тканин до індукції перекисного окислення ліпідів, залежать кількісні та якісні параметри мутагенних ефектів ряду ксенобіотиків. Разом з тим антиоксидантна система організму здатна компенсувати вплив мутагенів-прооксидантів тільки до певного їх порогу, вище якого починає проявлятися мутагенний ефект [22].

Важливе значення має також фізіологічний стан організму (антиоксидантний, вітамінний, психоемоційний та інші статуси, стан антимурагенної та імунної систем). Так, з віком стан відновних процесів погіршується, результатом чого є підвищення рівня спонтанних мутацій [33]. Відомо, що стреси та запальні явища викликають посилення вільнорадикальних процесів, зокрема перекисного окислення ліпідів,

а це в свою чергу може модифікувати дію мутагенів/антимутагенів. У свою чергу антимутагенні препарати найкращим чином виявляють свої захисні властивості лише на фоні оптимального вітамінного забезпечення [28].

Загалом, генотип та функціональний стан організму в момент мутагенезу мають важливе значення і здатні посилити його або, навпаки, звести до незначних величин [8].

Ступінь антимутагенного захисту в популяції людей можна прогнозувати під час проведення генетичного моніторингу [34]. Як показник адаптаційних можливостей організму запропоновано використовувати частоту спонтанних хромосомних аберацій у лімфоцитах людини [33]. Ефективність власних захисних систем організму необхідно враховувати при вирішенні таких прикладних завдань, як створення нових сортів рослин, призначених для експлуатації в умовах хімічного забруднення агросфери; стан аутоантимутагенної системи може бути використаний також при прогнозуванні зникнення видів [35].

Проблема підтримки аутоантимутагенної системи екзогенними антимутагенами

У нормі антимутагенна система організму забезпечує генетичний гомеостаз, зберігаючи спонтанний рівень мутацій на певному безпечному рівні. Однак насичення довкілля генотоксичними чинниками різної природи, такими як радіаційне випромінювання [36], токсичні препарати промисловості [37, 32] та сільського господарства [38], деякі незамінні ліки та харчові добавки [39], мутагени, що містяться в їжі [40, 41] або утворюються у процесі її приготування [42], стресові та психо-емоційні навантаження [43], інфекції [44, 45] поряд з віковим зниженням ефективності захисних систем організму людини [33] призводять до неухильного підвищення рівнів спадкової та неспадкової мінливості, наслідками чого є зростання кількості спадкових та онкологічних захворювань, вроджених пороків розвитку, безпліддя [46, 47, 28].

Оскільки мутагенні впливи на сучасну людину практично неминучі, то пошук шляхів профілактики індукованого мутагенезу виглядає вельми актуальним. Найбільш перспективним способом захисту геному слід вважати саме стимулювання ендогенних антимутаген-

них тенденцій, які опираються на власні сили організму і тому є більш фізіологічними [8]. Важливим моментом для підтримки антимутагенного потенціалу організму є використання екзогенних речовин, що надходять з їжею, оскільки практично у всіх типах їжі виявлено близько 25 різних класів хімопревенторів. Створення на їх основі харчових продуктів має великі перспективи як для профілактики росту генетичного тягара, так і для попередження індукції та розвитку злоякісних новоутворень [48, 49].

Зручним критерієм при пошуку ефективних антимутагенів вважається антиоксидантна активність [50, 51]. Очевидною є також перспективність використання препаратів з дисмутагенними властивостями та репарогенів; дія останніх спрямована безпосередньо на виправлення наявних генетичних ушкоджень, хоча їх використання обмежується тим, що певна частина таких ушкоджень можуть виявитись нерепарабельними [8]. Поряд з цілеспрямованим відбором потенційних антимутагенних речовин слід пам'ятати, що кожен живий організм реагуватиме на дію мутагенних та антимутагенних сполук індивідуально в залежності від функціонального стану.

Сфери застосування антимутагенних препаратів

Потреби в стимуляції та підтримці антимутагенної системи організму обумовили цілеспрямований пошук ефективних антимутагенів природного походження та створення на їх основі антимутагенних препаратів, придатних для практичного використання. На сьогодні відомо близько 500 сполук, які виявили антимутагенні властивості у тій чи іншій тест-системі. На жаль, лише одиниці з них апробовані для захисту геному людини від реальних мутагенних впливів. Загалом нечисленні спроби практичного застосування антимутагенів для захисту людини можна розділити на дві групи [28]: 1) використання дієтичних чинників у модифікації мутагенезу, тобто вивчення впливу природних їстівних компонентів на рівень хромосомної мінливості за умов контакту людини з побутовими, промисловими чи іншими мутагенами; 2) фармакологічна корекція мутагенезу, тобто використання фармакологічних препаратів з антимутагенними властивостями

хворими, у яких можливий підвищений рівень генетичних ушкоджень.

Дієтичні чинники у модифікації мутагенезу. Застосування певних харчових антимутагенів має на меті, насамперед, підвищення стійкості організму до мутагенних впливів. Так, додаткове вживання вітамінів (як окремих С, Е, β-каротину, так і їх комплексів) підвищує стійкість лімфоцитів людей до обробки мутагенами за умов *in vitro*. Загалом відзначається негативна кореляція між ендогенним вмістом основних вітамінів та спонтанним чи індукованим рівнем генетичних ушкоджень.

Серед побутових мутагенів найбільш поширеними є продукти згоряння цигаркового диму. Щодо цієї групи токсикантів, то отримано позитивні результати (зниження рівня генетичних ушкоджень) при вживанні курцями комплексу β-каротину, вітаміну С та Е або зеленого чаю.

Пряму небезпеку для геному людини становить ряд шкідливих виробництв, де людина безпосередньо контактує з генотоксичними агентами, в зв'язку з чим запропоновано проводити попередню оцінку індивідуальної чутливості людини до дії промислових генотоксикантів на етапі професійного відбору осіб [22, 52]. Одним із шляхів застосування антимутагенів є їх вживання у лікувально-профілактичному харчуванні особами високого професійного ризику [46]. Для знешкодження дії виробничих, як і побутових токсикантів, також успішно використовуються вітаміни. Профілактичне вживання аскорбінової кислоти, α-токоферолу, ретинолу, полівітамінних комплексів приводить до зниження рівня мутування лімфоцитів у робітників, що контактують з вугільним пилом, кам'яновугільними смолами, азбестом, стиреном, формальдегідом, фенолом, солями молібдену, кобальту, кадмію [53, 28, 54], свинцю [55], нікелю [56] тощо.

Насичення довкілля мутагенними факторами обумовлює актуальність використання антимутагенів для генетичного захисту та підвищення стійкості організму людей, які проживають у забрудненій місцевості. При оздоровленні дітей та дорослих з регіонів, де інтенсивно розвиваються металургійна, гірничо-добувна та хімічна галузі промисловості, використання адаптогенних препаратів (гумінат натрію, вітамінні комплекси, пектинові таблетки) приво-

дило до деякої нормалізації рівня генетичних ушкоджень [57, 58].

Ці дані свідчать про доцільність широкого застосування вітамінних препаратів для зниження рівня мутагенних пошкоджень у людей, враховуючи при цьому, що комбінована дія вітамінних препаратів має синергічний, адитивний та/або антагоністичний характер взаємодії [59].

Фармакологічна корекція мутагенезу. Дурнів та ін. [50, 60] сформулювали концепцію фармакологічного захисту геному людини як цілеспрямованого пошуку та створення високоспецифічних препаратів, здатних захистити геном людей, які за життєвими показниками піддавались терапії явно мутагенними засобами. У нашій країні створено препарат «Біоглобін» з явними антимутагенними властивостями і виявленою в клінічних дослідженнях поліфункціональною фармакологічною активністю [61]. Перспективними вважають також речовини (наприклад, індуктори інтерферону), здатні нейтралізувати мутагенність певного медикаменту при збереженні його лікувальних властивостей [62].

На сьогодні фармакологічне застосування знайшли такі антимутагени: бемітил — при лікуванні хворих системним вовчаком або при лікуванні хворих антибактеріальним препаратом діоксидином; природний лейкоцитарний інтерферон — при лікуванні пігментної ксеродерми; рутин — при лікуванні анемії Фанконі; ксимедон (імуномодулятор) — при лікуванні хронічного остеомієліту; вітамін Е — при лікуванні хворих діабетом [28]; α-токоферол — при лікуванні отруєння фосфорорганічними речовинами [63]; цілий ряд антимутагенів — при лікуванні онкологічних захворювань.

У зв'язку з аварією на ЧАЕС все більша увага надається розробці протирадіаційних засобів захисту організму, зокрема його геному. Згідно з класифікацією засобів профілактики променевих ушкоджень окрему групу становлять лікарські препарати, що підвищують резистентність організму до несприятливих факторів середовища. Ця група природних препаратів включає адаптогени рослинного походження, продукти бджільництва, природні антиоксиданти, амінокисотно-вітамінні препарати та ін. [64, 65], для більшості з яких показана на-

явність чітких антимутагенних властивостей [66]. Такі препарати широко використовуються для профілактики та лікування променевих ушкоджень, зокрема для нормалізації стану геному ліквідаторів ЧАЕС. Вітамінні препарати Веторон (комплекс вітамінів А, Е, С) та Моревіт (ліофілізований екстракт білково-вуглеводного концентрату із мідій) нормалізують параметри антиоксидантної системи [67]; мідійний гідролізат «МИГИ-К» зменшує рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах та підвищує стійкість організму [68].

Отже, вітаміно- та фармакопрофілактику слід розглядати як два взаємодоповнюючих підходи до захисту геному людини від мутагенних впливів, причому найкращим чином вони будуть проявляти захисні властивості на фоні оптимального вітамінного забезпечення, що обумовлює максимальну стійкість клітин людини до мутагенних впливів.

Таким чином, фармакологічна корекція повинна бути спрямованою на підвищення стабільності геному та імунну достатність як два функціонально пов'язаних стани, що значною мірою визначають рівень опірності організму до мутагенних чинників екзогенного походження [34, 69].

Можливі механізми дії антимутагенів

Класифікація антимутагенів. Цілеспрямований пошук антимутагенів ведеться у багатьох ведучих лабораторіях світу з отриманням значної кількості позитивних результатів. Останнім часом робота більшості лабораторій спрямовується не стільки на виявлення антимутагенної активності препаратів чи сполук, скільки на встановлення можливого механізму їх дії. Вся різноманітність механізмів дії антимутагенів в тій чи іншій мірі відображена у їх класифікаціях [4, 70], основний принцип якої зводиться до поділу відомих інгібіторів хімічного мутагенезу на ті, що діють поза та всередині клітин. Так, Kada [4] запропонував розрізняти дисмутагени — речовини, що зв'язують мутагени до початку їх біологічної дії в організмі або до їх надходження в організм, та біоантимутагени — речовини, що якимось чином змінюють реакцію організму на мутагени. Порошенко [8], розвиваючи цю класифікацію, виділяє серед біоантимутагенів мембранні ан-

тимутагени, метаболічні антимутагени, антимутагени, які зв'язують вільні радикали, та репараційні антимутагени. Найбільш повний перелік можливих механізмів антимутагенної модифікації мутагенезу та канцерогенезу наведений в огляді De Flora [71], який включає близько 22 можливих механізмів інгібування мутагенезу. Російськомовний переклад цієї класифікації антимутагенів можна знайти у [28, 50].

Цілоком очевидно, що активність більшості антимутагенів має комплексний та різнобічний характер, оскільки вони виявляються задіяними на декількох етапах токсикокінетики мутагенів. У цій ситуації кожна спроба класифікувати антимутагени є суб'єктивною, і віднести антимутагени до однієї із відомих груп можна лише теоретично.

Механізми. Для пояснення можливих механізмів антимутагенезу існує кілька підходів, кожен з яких виділяє той чи інший клітинний процес:

Класифікація антимутагенів відповідно до механізму їх дії (цит. за [50])

1. Позаклітинні інгібітори мутагенезу (дисмутагени)
 - 1.1. Інгібітори поглинання мутагенів або їх попередників
 - 1.1.1. Ті, що запобігають їх проникненню
 - 1.1.1.1. в організм
 - 1.1.1.2. в клітини
 - 1.1.2. Ті, що прискорюють виведення
 - 1.2. Інгібітори ендogenous утворення мутагенів
 - 1.2.1. Ті, що інгібують реакції нітрузування
 - 1.2.2. Ті, що змінюють внутрішньокишкову флору
 - 1.3. Дезактиватори мутагенів
 - 1.3.1. Внаслідок фізичних реакцій
 - 1.3.2. Внаслідок хімічних реакцій
 - 1.3.3. Внаслідок ферментативних реакцій
 2. Внутрішньоклітинні інгібітори мутагенезу
 - 2.1. Модулятори метаболізму (блокуючі агенти)
 - 2.1.1. Інгібітори клітинної реплікації
 - 2.1.2. Речовини, що прискорюють перехід мутагенів в клітини, які не є мішенями
 - 2.1.3. Інгібітори активації промутагенів
 - 2.1.4. Індуктори механізмів детоксикації
 - 2.2. Ті, що інактивують реакційно-здатні молекули
 - 2.2.1. Речовини, що взаємодіють з електрофілами
 - 2.2.1.1. внаслідок хімічних реакцій
 - 2.2.1.2. внаслідок ферментативних реакцій
 - 2.2.2. Пастки для кисневих радикалів
 - 2.2.3. Речовини, що захищають нуклеофільні ділянки ДНК
 - 2.3. Модулятори реплікації та репарації ДНК

- 2.3.1. Ті, що збільшують точність реплікації ДНК
- 2.3.2. Ті, що підвищують ефективність репарації ушкоджень ДНК
- 2.3.3. Ті, що інгібують помилки репарації

Семьонов та співавт. [72–74] при поясненні механізмів антимутагенезу ключову роль відводять саме регуляторній системі клітини, звертаючи основну увагу на циклазний механізм антимутагенезу, що виражається у підвищенні кількості ендогенного цАМФ — понад 20 %. Автори відзначають спряженість регуляторного, мутаційного та репаративного процесів, оскільки на певному етапі клітинного циклу вони спостерігали максимальний рівень ендогенного цАМФ, підвищення рівня резистентності клітин до дії мутагену та посилення репаративного синтезу ДНК [75]. До механізмів захисту клітин від мутагенів відносять також адаптивну відповідь, яка формується після попереднього опромінення клітин малими дозами радіації або низькими концентраціями хімічних мутагенів з наступним (через кілька годин) впливом пошкоджуючої дози і виражається у підвищенні стійкості клітин до цього впливу [76].

Серебряний та ін. [77] висунули гіпотезу, що у рослин, на відміну від тварин та мікроорганізмів, як антимутагенний ефект, так і адаптивна відповідь формуються за спільним механізмом стимульованої репопуляції, при якому головною мішенню дії модифікуючих факторів (антимутагенна обробка, адаптує опромінення) є темп поділу. Автори вважають, що у рослин ці захисні процеси реалізуються головним чином через стимуляцію репопуляційного заміщення пошкоджених клітин непошкодженими, тобто відбуваються не на внутрішньоклітинному, а на міжклітинному, популяційному рівні. При значному рівні пошкоджень популяційне відновлення переключається на внутрішньоклітинне — підвищення здатності репарувати пошкодження ДНК.

Адаптивна відповідь та антимутагенна дія для культивованих клітин людини можуть реалізуватися на рівні ДНК через стабілізацію її структури та стимулювання репаративних процесів, як це було показано у дослідках з часниковим екстрактом [78, 79].

Ще одним механізмом антимутагенної активності вважають здатність посилювати апоптоз, тобто елімінацію сильно пошкоджених

клітин, що було показано для чотирьох синтетичних сполук у дослідках на культурі лімфоцитів людини [80]. Припускають, що ссавцям властивий специфічний механізм антимутагенезу — апоптотична репарація/делеція генетично пошкоджених статевих клітин [15].

Ряд відомих на сьогодні антимутагенів пригнічують кластогенез шляхом індукції або стимуляції ендогенних компонентів, відповідальних за антиоксидантний захист та/або знешкодження електрофільних молекул [81].

Загалом, у формуванні антимутагенезу на внутрішньоклітинному рівні беруть участь регуляторні системи клітини, що контролюють такі генетичні процеси, як реплікація, транскрипція, трансляція та репарація. Учасцю цих систем пояснюють наявність у антимутагенів дозозалежної інверсії генетичної дії, відмінність в ефективності для різних біологічних об'єктів, формування потужної антимутагенної відповіді на дію дуже низьких концентрацій антимутагенів. Що стосується антимутагенезу на міжклітинному (популяційному) рівні, то він проявляється не як відновлення функції окремої клітини, а як очищення організму від ушкоджених клітин в процесі репопуляції чи апоптозу.

Отже, виходячи із вищесказаного, антимутагенна система організму виглядає як система, яка охоплює практично всі ферментні та метаболічні системи організму на всіх його рівнях. Кожна з цих систем робить свій внесок у захист геному. Знання складових компонентів системи антимутагенезу та механізмів їх дії дозволяє здійснити цілеспрямований захист організму через використання речовин, здатних включатись безпосередньо чи опосередковано у роботу цієї системи.

SUMMARY. Antimutagenic system is represented as the system combining all enzymatic and metabolic processes of the organism at all levels. The problem of supporting of autoantimutagenic system with antimutagenic preparations is discussed. A number of possible mechanisms of antimutagenic action of different substances are considered.

РЕЗЮМЕ. Антимутагенная система организма представлена как система, которая объединяет практически все ферментные и метаболические процессы организма на всех уровнях. Обсуждается проблема поддержки аутоантимутагенной системы путем ис-

пользования препаратов с антимутагенными свойствами. Рассматривается ряд возможных механизмов антимутагенного действия веществ различных классов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончарова Р.И. Антимутагенез как генетический процесс // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 26–33.
2. Novick A., Szilard L. Anti-mutagens // Nature. — 1952. — 170. — P. 926–927.
3. Kada T. Mechanisms and genetic implications of environmental antimutagens // Environmental Mutagens and Carcinogens / Eds T. Sugimura, S. Kondo, H. Takebe. Tokyo : Univ. Tokyo Press, 1982. — P. 355–359.
4. Kada T. Desmutagens and bio-antimutagens — their mode of action // Bioassays. — 1987. — 7. — P. 113–116.
5. Borstel R.C., Henning U.G.G. Spontaneous mutations and fidelogens // Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III / Ed. G. Bronzetti et al. — New York : Plenum Press, 1993. — P. 479–488.
6. De Flora S. Problems and prospects in antimutagenesis and anticarcinogenesis // Mutat. Res. — 1998. — 202, №2. — P. 279–283.
7. Акифьев А.П., Худолый Г.А. Мутагенез и генетический гомеостаз у высших организмов // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 3–9.
8. Порошенко Г.Г. Антимутагены: подходы к классификации и перспектива поиска активных соединений // Вестн. РАМН. — 1995. — № 1. — С. 38–41.
9. Семенов В.В. Индукция естественных систем антимутагенеза // Влияние солнечной активности, климатических, погодных условий на состояние организма : Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. — Казань, 1988. — 2. — С. 54.
10. Radman M. Enzymes of evolutionary change // Nature. — 1999. — 401, № 6756. — P. 866–869.
11. Drake J.W., Charlesworth B., Charlesworth D., Crow J. Rates of spontaneous mutation // Genetics. — 1998. — 148, № 4. — P. 1667–1686.
12. Тарасов В.А. Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза. — М.: Наука, 1982. — 228 с.
13. Sancar A. DNA repair mechanisms : Abstr. 27th Annu. Amer. Soc. Photobiol., Washington, D.C., July 10–15, 1999 // Photochem. and Photobiol. — 1999. — 69, Spec. Issue June. — P. 2.
14. Жестяников В.Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение. — Л.: Наука, 1979. — 286 с.
15. Kondo S. Apoptotic repair of genotoxic tissue damage and the role of p53 gene // Mutat. Res. — 1998. — 402, № 1/2. — P. 311–319.
16. Засухина Г.Д. Репаративные механизмы клеток и проблемы окружающей среды. — М.: Наука, 1979. — 184 с.
17. Collins A. R., Harrington V. L., Horvathova E. DNA repair — from cells to populations // DNA damage and repair. Fundamental Aspects and contribution to human disorders : 32nd Ann. Meet. Europ. Environm. mutagen soc. — Warsaw, 2002.
18. Ланцов В.А. Репарация ДНК и канцерогенез: универсальные механизмы репарации у про- и эукариот и последствия их повреждения у человека // Молекуляр. биология. — 1998. — 32, № 5. — С. 757–772.
19. Засухина Г.Д., Синельщикова Т.А. Мутагенез, антимутагенез, репарация ДНК // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 9–14.
20. Худолый В.В., Майорова И.Г. Современные представления о метаболической активации канцерогенов и факторах, ее модифицирующих // Усп. соврем. биологии. — 1988. — 105, вып. 2. — С. 450–466.
21. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Антиоксиданты как средства защиты генетического аппарата // Хим.-фарм. журн. — 1990. — 24, № 2. — С. 92–100.
22. Дурнев А.Д., Даугель-Дауге Н.О., Гусева Н.О., Середенин С.Б. Свободнорадикальные процессы и индуцированный мутагенез // Свободнорадикальные процессы: экология, фармакология и клинические аспекты : Тез. докл. Международ. конф. (С.-Петербург, 8–10 сент., 1999 г.) Цитология. — 1999. — 41, № 9. — С. 798.
23. Kasprzak K.S., Bialkowski K. Inhibition of antimutagenic enzymes, 8-oxo-dGTPases, by carcinogenic metals // J. Inorg. Biochem. — 2000. — 79, № 1/4. — P. 231–236.
24. Kasprzak K.S., Nakabeppu Y., Kakuma T., Sakai Y., Tsuruya K., Sekiguchi M., Ward J.M., Diwan B.A., Nagashima K., Kasprzak B.H. Intracellular distribution of the antimutagenic enzyme MTH1 in the liver, kidney and testis of F344 rats and its modulation by cadmium // Exp. Toxicol. Pathol. — 2001. — 53, № 5. — P. 325–335.
25. Порошенко Г.Г., Абилев С.К. Антропогенные мутагены и природные антимутагены / Под ред. В.А. Шевченко. — М.: ВИНТИ, 1988. — С. 207. (Итоги науки и техники; Сер. Общая генетика; т. 1).
26. Кужир Т.Д. Антимутагены и химический мутагенез в системах высших эукариот / Под ред. Р.И. Гончаровой. — Минск : Тэхналогія, 1999. — 267 с.
27. Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III / Ed. G. Bronzetti et al. — New York : Plenum Press, 1993. — 494 p.
28. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека // Вестн. РАМН. — 2001. — № 10. — С. 71–76.
29. Арутюнян Р.М., Саркисян Т.Ф. Межгрупповые различия антикластогенеза // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 52–55.
30. Сергеева Л.А. Роль ферментов репарации ДНК в реализации генетических повреждений и гибели клеток // Проблемы криобиологии. — 1998. — № 4. — С. 31–36.
31. Pero R.W., Miller D. Test to determine predisposition or susceptibility to DNA associated diseases // Biotechnol. Adv. — 1997. — 15, № 1. — P. 256.
32. Даугель-Дауге Н.О., Дурнев А.Д., Кулакова А.В., Середенин С.Б., Величковский Б.Т. Корпускулярный мутагенез и его профилактика // Вестн. АМН. — 1995. — № 1. — С. 29–38.
33. Илющенко В.Г. Классификация спонтанной генотипической клеточной адаптации // Цитология и генетика. — 2002. — 36, № 5. — С. 34–42.

34. *Сергеева Л.А.* Еколого-гігієнічні основи попередження шкідливого впливу факторів навколишнього середовища на здоров'я населення (за допомогою антимуtagenних заходів) : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Укр. наук. гігієн. центр. — Київ, 1999.
35. *Алекперов У.К.* Антимуtagenез в концепції охорони генофонда // 5-й съезд Всерос. общ-ва генетиков и селекционеров им. Н.И. Вавилова : Тез. докл. — М.: 1987. — Т.1. — С. 8–9.
36. *Шевченко В.А.* Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2000. — **40**, № 5. — С. 630–639.
37. *Левицкий Е.Л., Трахтенберг И.М.* Проблема генотоксичности на VIII Международном конгрессе токсикологов // Современные проблемы токсикологии. — 1999. — № 1. — С. 58–61.
38. *Лежачий Р.К.* Химический мутагенез и загрязнение окружающей среды. — Вильнюс : Мокслас, 1983. — 223 с.
39. *Дурнев А.Д., Середенин С.Б.* Роль свободных радикалов кислорода в мутагенных эффектах лекарств и других ксенобиотиков [обзор] // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 10. — С. 7–14.
40. *Ames B.N., Profet M., Gold L.S.* Dietary pesticides (99,99% all natural) // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — **87**. — P. 7777–7781.
41. *Marquez-Marquez R., Madrigal-Bujaidar E., Tejada de Hernandez I.* Genotoxic evaluation of ammonium inactivated aflatoxin B1 in mice fed with contaminated corn // Mutat. Res. — 1993. — **299**, № 1. — P. 1–8.
42. *Kikugawa K., Hiramoto K., Kato T.* Prevention of the formation of mutagenic and/or carcinogenic heterocyclic amines by food factors // Biofactors. — 2000. — **12**, № 1/4. — P. 123–127.
43. *Дюжикова Н.А., Токмачева Е.В., Лопатина Н.Г.* Исследование структурно-функциональной организации хромосом при реакции на стресс // Генетика. — 1997. — **33**, № 8. — С. 1077–1082.
44. *Асадова А.И., Алиев А.А., Шехтман А.Б.* Цитогенетическая активность вируса полиомиелита и антимуtagenное воздействие витаминов в клетках F₁ // Матер. 5 съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов Азербайджана. — Баку : Элси, 1980. — С. 139–140.
45. *Лукаш Л.Л.* Вплив екзогенних вірусів і ДНК на спонтанний та індукований мутагенез в соматичних клітинах ссавців : Автореф. дис. ... д-ра біол. наук / Ін-т молекуляр. біології і генетики НАНУ. — Київ, 1999.
46. *Алекперов У. К.* Антимуtagenез. Теоретические и практические аспекты. — М.: Наука, 1984. — 104 с.
47. *Ковальчук Л.Є., Нейко Є.М., Братівник Л.І.* Комплексна оцінка мутагенних наслідків антропогенного забруднення довкілля і принципи їх профілактики // Цитология и генетика. — 1996. — **30**, № 5. — С. 60–65.
48. *Ferguson L.R.* Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet // Mutat. Res. — 1994. — **307**, № 1. — P. 395–410.
49. *Дурнев А.Д.* Мутагены и антимуtagenны в продуктах питания // Генетика. — 1997. — **33**, № 2. — С. 165–176.
50. *Дурнев А.Д., Середенин С.Б.* Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). — М.: Медицина, 1998. — 328 с.
51. *Гончарова Р.И., Кужир Т.Д., Дубур Г.Я., Улдрикус Я.Р.* Сравнительное изучение антимуtagenного действия соединений дигидропиридинового ряда в связи с их антиоксидантной активностью // Докл. АН СССР. — 1980. — **255**, № 6. — С. 1483–1486.
52. *Ревазова Ю.А., Журков В.С.* Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека // Вестн. РАМН. — 2001. — № 10. — С. 77–80.
53. *Алекперов У.К., Алиев А.А., Шехтман А.Б.* Коррекция мутагенеза у лиц, профессионально контактирующих с производственными вредностями // Эколого-генетический мониторинг состояния окружающей среды : Тез. докл. Всесоюз. совещания. — Караганда, 1990. — С. 8.
54. *Mierauskienė J., Lekevič R.* The use of vitamins as antimutagens for workers occupationally exposed to industrial pollutants: [Pap.] 1st Genet. Congr. Balt. States (Est., Latv., Lithuania), 1992 // Eksp. biol. — 1992. — № 3/4. — С. 23.
55. *Vaglenov A., Carbonell E., Marcos R.* Biomonitoring of workers exposed to lead. Genotoxic effects, its modulation by polyvitamin treatment and evaluation of the induced radioresistance // Mutat. Res. — 1998. — **418**, № 2/3. — P. 79–92.
56. *Перминова И.Н., Синельщикова Т.А., Алехина Н.И., Перминова Е.В., Засухина Г.Д.* Индивидуальная чувствительность к генотоксическому эффекту никеля и антимуtagenной активности аскорбиновой кислоты // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2001. — **131**, № 4. — С. 367–370.
57. *Горова А.И., Климкина И.И.* Использование цитогенетического тестирования для оценки экологической ситуации и эффективности оздоровления детей и взрослых природными адаптогенами // Цитология и генетика. — 2002. — **36**, № 5. — С. 21–25.
58. *Клімкіна І.І.* Цитогенетична оцінка мутагенної небезпеки урбанізованих територій України : Автореф. дис. ... канд. біол. наук / Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України. — Київ, 2003.
59. *Артамонова Е.Ю., Синельщикова Т.А., Засухина Г.Д.* Различия в антимуtagenной активности витаминных препаратов в клетках человека при воздействии мутагенов различной природы // Генетика. — 1994. — **30**, № 11. — С. 1556–1557.
60. *Середенин С.Б., Дурнев А.Д.* Фармакологическая защита генома. — М.: ВИНТИ, 1992. — 159 с.
61. *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 биологически активных веществ : Тез. докл. Междунар. науч.-практ.

- конф. (Алушта, 20—25 мая 2002 г.). — Симферополь, 2002. — С. 78.
62. Золотарева Г.Н. Лекарственный антимутагенез. Реальность и перспективы // Человек и лекарство : Тез. докл. 1-го Рос. нац. конгр. (Москва, 12—16 апр. 1992 г.). — М., 1992. — С. 250.
 63. Алекперов Р.У. Антимутагенная защита генетического аппарата человека в условиях острой интоксикации // Вестн. РАМН. — 1995. — № 1. — С. 49—51.
 64. Васин М.В. Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуальной базы современной радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1999. — 39, № 2/3. — С. 212—222.
 65. Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н. Современные проблемы противолучевой химической защиты организмов // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1999. — 39, № 2/3. — С. 197—211.
 66. Weiss J.F., Landauer M.R. Radioprotection by antioxidants // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2000. — 899. — P. 44—60.
 67. Овсянникова Л.М., Алехина С.М., Дробинская О.В., Квита Г.И. Эффективность антиоксидантных препаратов, используемых для коррекции нарушений окислительного гомеостаза у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1999. — 39, № 2/3. — С. 318—321.
 68. Гончаренко Е.Г., Деев Л.И., Кудряшов Ю.Б., Пархоменко И.М., Новикова М.В., Беседина Т.В., Рехина Н.И., Коссова Г.В., Байхожаева Б.У. Применение адаптогена МИГИ-К для реабилитации ликвидаторов-чернобыльцев // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1999. — 39, № 2/3. — С. 304—309.
 69. Черепнев Г.В., Малышев К.В., Слабнов Ю.Д., Семенов В.В., Резник В.С. Потенциальная роль антимутагенного эффекта препарата ксимедона в модификации иммунореактивности // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — 63, № 6. — С. 43—48.
 70. Ishii R., Yoshikawa K., Minakata H., Komura H., Kada T. Specificities of bio-antimutagens in plant kingdom // Agr. and Biol. Chem. — 1984. — 48, № 10. — P. 2587—2591.
 71. De Flora S. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis // Mutat. Res. — 1998. — 402, № 1/2. — P. 151—158.
 72. Семенов В.В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки // Вестн. РАМН. — 1995. — № 1. — С. 41—44.
 73. Семенов В.В., Полетаев Г.И. Рецепторные механизмы клеточной защиты генома от мутагенного действия антропогенных факторов // Влияние антропогенных факторов на структурное состояние органов, тканей и клеток организма человека и животных. Проблемы экологии в медицине : Материалы науч. конф., посвящ. 190-летию каф. анатомии человека Казанского гос. мед. ун-та и 100-летию со дня рождения чл.-кор. АН СССР, проф. Н.Г. Колосова. — Казань, 1997. — С. 80—81.
 74. Семенов В.В., Студенцова И.А., Дурнев А.Д., Серединин С.Б., Визель А.О. Антимутагены как модификаторы циклазной системы клетки // Вопр. мед. химии. — 1994. — 40, № 3. — С. 48—51.
 75. Семенов 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.
 76. Khandogina E.K., Mutovin G.R., Zvereva S.V., Antipov A.V., Zverev D.O., Akifyev A.P. Adaptive response in irradiated human lymphocytes: radiobiological and genetical aspects // Mutat. Res. — 1991. — 251, № 2. — P. 181—186.
 77. Серебряный А.М., Зоз Н.Н. Стимулированная репопуляция как основа феноменов антимутагенеза и адаптивного ответа у растений // Генетика. — 2002. — 38, № 3. — С. 340—346.
 78. Васильева И.М., Засухина Г.Д. Сравнение протекторного эффекта чесночного экстракта и защиты клеток при адаптивном ответе // Генетика. — 2002. — 38, № 3. — С. 422—425.
 79. Львова Г.Н., Засухина Г.Д. Модификация репаративного синтеза ДНК при адаптивном ответе и воздействии антимутагена — чесночного экстракта в фибробластах человека, обработанных мутагенами // Генетика — 2002. — 38, № 3. — С. 306—309.
 80. 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, № 3. — P. 649—675.
 81. Гончарова Р.И., Даливеля О.В., Кужир Т.Д., Дубурс Г.Я., Улдрикус Я.Р. Кластогенность этилметансульфоната и диметилтерефталата в микроядерном тесте и пути ее модификации // Цитология и генетика. — 2002. — 36, № 1. — С. 14—25.

Надійшла 23.12.03