

Г. Н. Золотарева. Э. Н. Исхакова

К ВОПРОСУ КОНТРОЛИРОВАНИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Научно-исследовательский институт по биологическим испытаниям химических соединений (Купавна, Московская область)

Данные о веществах, снижающих уровень естественного мутирования, впервые были получены случайно /1-3/ в процессе работ по изучению мутагенной активности химических соединений. По вполне понятной причине такие вещества были названы антимутагенами. В цитогенетическом словаре Р. Ригера, А. Михаелиса дается однозначное толкование антимутагена, как "агента, обладающего способностью понижать частоту спонтанных или индуцированных мутаций" /4/. Появившийся позднее вместе с открытием ряда соединений, снижающих уровень индуцированного мутирования, термин "протектор" является, на наш взгляд, лишь синонимом термина антимутаген.

В данной работе рассматриваются некоторые вопросы, связанные с поиском антимутагенов, снижающих уровень естественного мутирования.

Интерес к проблеме снижения частоты естественного мутирования возрастает постепенно.

Это объясняется рядом потенциальных возможностей, которые появляются при исследовании процессов антимутагенеза. Как отмечает Н. П. Дубинин /5/, "использование методов общего и дифференциального подавления естественного процесса мутаций будет иметь крупное практическое значение... в будущем".

На сегодняшний день в популяционном и эволюционном плане, видимо, не целесообразно снижать интенсивность мутационного процесса за счет введения в повседневный обиход антимутагенов^{*}. С дальнейшим развитием цивилизации и увеличением мутационного фона окружающей среды вполне возможным может стать систематическое употребление антимутагенов. При этом имеется в виду использование антимутагенов не только локального характера (при временном кон-

^{*} Термин "антимутаген" в статье употребляется как "агент, снижающий частоту спонтанного мутирования."

такте с мутагенным фактором), но и в широких масштабах, как средств, сохраняющих уровень естественного мутирования в условиях усиливающегося мутационного воздействия окружающей среды.

Процесс развития фармакологии превратил арсенал лекарственных средств в важный компонент среды обитания человека и одновременно увеличил этим мутационный фон окружающей среды, так как многие лекарства обладают мутагенной активностью /6,7/. В связи с этим представляет интерес изучение лекарств с антимутагенными свойствами, так как эти соединения при одинаковом лечебном действии могли бы заменять лекарства – мутагены или, в ряде случаев, могли бы служить химическим аналогом для создания лекарств – немутагенов.

В этом же плане интересны поиски антимутагенов среди пищевых добавок, пестицидов и других соединений, с которыми контактирует человек.

Не следует забывать и о возможности использования антимутагенов в онкологии. "Поскольку мутабельность раковых клеток возникает под действием внутриклеточных факторов, ее природа должна быть ближе к естественному, а не к индуцированному мутагенезу" (Н. П. Дубинин, 1966) /8/.

Перечисленные вопросы говорят о практической важности проблем, связанных с исследованием антимутагенеза. Кроме этого, изучение закономерностей процессов антимутагенеза дает ключ к пониманию процессов мутагенеза, так как эти два явления глубоко взаимосвязаны.

Чтобы дать представление об объеме работ по антимутагенезу, кратко охарактеризуем основные группы исследователей, работающих в течение последнего десятилетия, и остановимся на главных направлениях их экспериментов.

В СССР впервые на важность анализа проблемы антимутагенеза указал академик Н. П. Дубинин /5, 9/. Школой Дубинина показано наличие антимутагенных свойств ряда соединений на растениях, дрожжах и на опытных клетках асцитной карциномы Эрлиха.

В ходе этих работ была установлена связь мутационного, противолучевого и противоопухолевого действия, показано существование 2 типов естественного мутирования, исследована антимутагенная активность ряда природных соединений, компонентов пищевых продуктов и лекарственных веществ, обнаружены аутоантимутагены – вещества, выделенные из данного объекта и подавляющие естественное мутирование у этого объекта.

В Институте генетики и цитологии АН Белорусской ССР группой сотрудников, руководимой Р. И. Гончаровой, проводятся работы в области лекарственного антимутагенеза. Изучен ряд препаратов с антимутагенной активностью среди сульфаниламидных препаратов, а также среди психотропных препаратов, находящихся на стадии предклинических испытаний.

В Лаборатории индуцированного мутагенеза АН Армянской ССР Л. А. Арапатьян с сотрудниками ведут исследования в области антимутагенеза растений в общем комплексе работ по химическому мутагенезу. Изучаются цитогенетические закономерности антимутагенеза,

в частности, взаимосвязь концентрации и эффекта действия, влияние препарата антимуtagenного действия на процессы митоза и др.

Группа сотрудников Института ботаники АН Азербайджанской ССР, руководимая У. К. Алекперовым, занимается поиском антимуtagenов среди ингибиторов свободно-радикальных реакций, изучая одновременно специфику объекта в антимуtagenезе, и другие закономерности процесса.

За рубежом широкий круг вопросов, связанных с проблемой антимуtagenеза, разрабатывают в школе биологических наук университета Восточной Англии (Норвич). Под руководством доктора К. Кларка (публикации 1962-1973 гг.) на микробиологических тестах изучаются антимуtagenные свойства ряда лекарственных препаратов, зависимость эффекта от концентрации препарата и физиологических условий, корреляция антимуtagenного эффекта с мутагенным.

Мы не останавливаемся здесь на единичных исследованиях в нашей стране и за рубежом, ссылки на них имеются в таблице.

Как видно из вышеизложенного, число исследователей проблемы снижения спонтанного мутирования невелико. В дальнейшем с повышением уровня спонтанного мутирования в связи с усилением мутационного фона окружающей среды (пищевые добавки, лекарственные средства, пестициды и пр.) интерес к проблеме несомненно возрастет.

Возможности поиска антимуtagenов на различных тест-объектах. Поиск веществ, снижающих частоту спонтанного мутирования, и анализ цитогенетических закономерностей их действия занимает центральное положение в проблеме антимуtagenеза.

При низком уровне естественного мутирования судить об антимуtagenном действии соединения чрезвычайно сложно, так как для этого необходимы большие выборки. Поэтому, как видно из приведенной таблицы, антимуtagenны изучаются, в основном, на объектах с высоким уровнем мутирования (растения) или на быстро размножающемся, с исключительно высокой плодовитостью объекте - дрозофиле.

Полученные антимуtagenные эффекты, таким образом, касаются основных классов мутаций - точковых (на примере дрозофилы) и перестроек хромосом (на примере растений).

Поиск антимуtagenов - задача сложная, и ведется он в нескольких направлениях.

Поиск среди соединений фенольной природы - часть направления о контроле естественного мутационного процесса, успешно развиваемого в нашей стране школой Н. П. Дубинина. Основываясь на положении о многообразной защитной функции фенольных соединений в организме /10, 11/, исследователи обнаружили ряд соединений антимуtagenного действия: натрийгаллат, пропилгаллат, ионол, кумарин и другие (см. таблицу).

Логичным является поиск антимуtagenов среди веществ, проявивших радиозащитные и противоопухолевые свойства /12-15/, так как наличие существенных различий в проявлениях и механизмах естественного и индуцированного мутагенеза не противоречит факту близости первичных процессов, протекающих при этом в генетическом материале клеток.

Целесообразен поиск антимуутагенов среди соединений, составляющих химический ряд, в том случае, если эмпирически обнаружена антимуутагенная активность одного-двух соединений этого ряда.

Поиск и изучение антимуутагенов на таких тест-объектах, как популяция клеток костного мозга животных или культура лимфоцитов человека в опытах *in vivo* и *in vitro* затруднен вследствие низкой частоты спонтанного мутирования этих объектов. Но такой поиск необходим в силу вышеназванных задач. Возможно многоступенчатое изучение антимуутагенов. Первоначально соединения испытываются на удобных модельных системах — растениях и дрозофиле.

Уместно при этом использовать в качестве растительного объекта — *Allium fistulosum* L. (лук-батун) или *Vicia faba* L. (бобы). *A. fistulosum* L. — объект более компактный при исследовании, особенно в том случае, когда количество вещества для изучения ограничено.

Для установления факта антимуутагенной активности вещества с целью экономии времени удобнее пользоваться анафазным методом.

При углубленном изучении закономерностей антимуутагенеза на модельных системах целесообразно использовать метафазный анализ на *V. faba* L. — объекте, обладающем высоким уровнем естественного мутирования (около 20%) /16/. Следует отметить, что только при метафазном анализе могут быть отмечены такие "тонкости" специфики действия вещества по отношению к кариотипу, как антимуутагенный эффект для одних участков хромосом и мутагенный — для других (сравнивали количество обычных разрывов, разрывов в области центромеры и вторичной перетяжки) /28/.

Второй этап — изучение обнаруженного препарата в опытах на животных и в культуре лимфоцитов периферической крови человека в условиях *in vivo* и *in vitro*

При этом помимо возможных видовых различий в чувствительности клеток к антимуутагенному соединению следует учитывать, что антимуутагенное действие большинства изученных препаратов реализуется при низких концентрациях (10^{-5} , 10^{-6} г /мл), с увеличением концентрации эффект часто переходит в мутагенный.

Кратко охарактеризуем приведенную в статье таблицу. В ней обобщены литературные и собственные данные о соединениях, подавляющих частоту естественного мутирования на разных объектах. Анализ таблицы показывает, что основным объектом изучения служат растения и дрозофила. Препараты исследуются обычно на одном объекте. Лишь стрептомицин изучен на растениях, дрозофиле и культуре опухолевых клеток. При этом антимуутагенная активность показана на всех объектах. Среди обнаруженных соединений, уменьшающих уровень естественного мутирования, — природные соединения (аминокислоты, полифенолы и др.) и синтезированные (лекарственные препараты, вещества, применяемые в сельском хозяйстве и др.).

В заключение отметим следующее: известно, что мутагенным действием обладают не только химические соединения, но и ряд физических воздействий (излучения, ультразвук, температура и др.). На основе глубокой внутренней связи процессов мутагенеза и антимуутагенеза можно предположить существование физических факторов, снижающих уровень естественного мутирования.

Таблица 1

Соединения, обладающие антимуtagenной активностью

Препарат	Характеристика препарата	Объект, на котором показана антимуtagenная активность	Литературный источник
1	2	3	4
а) Растения			
Стрептомицин	антибиотик	<i>Allium fistulosum</i> L. <i>Vicia faba</i>	/18-20/
Цистеамин	аминокислота	<i>V. faba</i> L.	/20/
Аргинин	аминокислота	<i>A. fistulosum</i> L.	/13, 21/
Гистидин	аминокислота	<i>A. cepa</i> L.	/22/
Глутаминовая кислота	аминокислота	<i>A. cepa</i> L.	/23/
Аденозин	рибонуклеотид	<i>Erysimum cheiranthoides</i> L.	/24/
Пропилгаллат	радиопротектор	<i>V. faba</i> L.	/12, 25, 26/
Натрийгаллат	радиопротектор	<i>V. faba</i> L.	/25, 27/
Пирогаллол	ингибитор цепных свободно-рад. процессов	<i>V. faba</i> L., <i>Tulbaghia violacea</i>	/25, 28/
Галловая кислота	- " -	<i>Tulbaghia violacea</i>	/28/
Ионол	- " -	<i>A. fistulosum</i> L.	/29/
Паракват-дихлорид	- " -	- " -	/30/
Паракват-диметилсульфат	- " -	- " -	/30/
2,4,6-триметил-3-оксипиридин	радиопротектор	- " -	/15/
Хлор гидрат			
2-этил-6-метил-3-оксипиридина	- " -	- " -	/15/
Катехины и сапонины	природные соед., выделенные из семян <i>Vicia faba</i> L.	<i>V. faba</i> L. <i>A. fistulosum</i> L.	/31, 32/
(-) - эпигаллокатехин	природное соединение, выделенное из чайн. растения	<i>A. fistulosum</i> L.	/17, 33/
(-) - эпикатехин	природное соединение, выделенное из чайного растения		/33/
Кумарин	природное соединение		/34/
Гетероауксин	гормон роста растений	<i>V. faba</i> L. <i>C. Capillaris</i> L.	/35, 38/
(β - индолилуксусная кислота		Томат сорта "Маяк"	

1	2	3	4
β - каротин	провитамин	<i>A.fistulosum</i> L.	/39/
Гидразид дибутил- фосфорной кисло- ты	гербицид		/40,41/
Формалин*	фунгицид	<i>V.faba</i> L.	/42/
Кротилин	гербицид		/43/
Гексамидин	лекарственный пре- парат	<i>A.fistulosum</i> L.	/71/

6) *Drosophila melanogaster* L.

Стрептомицин	антибиотик	<i>D.melanogaster</i> L.	/18,44/
Стрептоцид	лекарственный пре- парат	-"	/45,47/
Сульцимид	-"	-"	/45,47/
Норсульфазол	-"	-"	/46,47/
Сульфанилацета- мид	-"	-"	/46,47/
Этазол	лекарственный пре- парат	-"	/46,47/
Сульфадимезин	-"	-"	/46,47/
Хлоргидрат	лекарственный пре- парат на стадии		
β -морфопронионо- вой кислоты	предклинических исследований	-"	/48,49/
Хлоргидрат			
β -оксианилида-			
β -диэтиламино- пропионовой кис- лоты	-"	-"	/49/
Гидроксиламин		-"	/50,51/
1,4 дигидропи- ридин	ингибитор свободно- радикальных процес- сов	-"	/52/
Циклогексанон		-"	/53/
Циклогексанол		-"	/53/
Циклогексанон-3 (циклогексен - 1,3-он)		-"	/53/
Циклогексано- л*		-"	/53/
Аминазин	лекарственный пре- парат	-"	/54/
Пропазин	-"	-"	/54/
Френолон	-"	-"	/54/
Стелазин	-"	-"	/54/

* Антимутагенный эффект проявляется в виде тенденции.

** Достоверность эффекта высчитана нами.

1	2	3	4
Производные фенилвинилкетона		—"	/55/
β -аминоэтил-зотиуронийбромид (АЭТ)	радиопротектор	—"	/56/

в) Различные объекты

Стрептомицин	антибиотик	клетки асцитной карциномы Эрлика у мышей	/57/
Гуанозин	рибонуклеотид	<i>Escherichia coli</i>	/1-3/
Аденозин	—"		/1-3/
Инозин	—"		/1-3/
Хлорамфеникол	ингибитор синтеза белка		/58/
Спермин	полиамин	<i>E. coli</i> , <i>Aerobacter aerogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	/59, 65, 66/
Спермидин	—"	<i>A. aerogenes</i> , <i>S. aureus</i>	/59/
1 - метионин	аминокислота	<i>Schistosaccharomyces pombe</i>	/59, 68, 69/
5 - аминоакридин		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	/59, 60, 67/
Акридин - оранж	краситель	<i>E. coli</i>	/59/
Кофеин	лекарственный препарат	<i>E. coli</i>	/61, 62/
Хинакрин (атэбрин)	—"	<i>E. coli</i> , <i>A. aerogenes</i> , <i>Staph. aureus</i>	/61, 63, 64, 65, 66/
Актиномицин - Д	антибиотик	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	/70/
Основной фуксин	краситель	<i>S. cerevisiae</i>	/70/

G. N. Zolotaryeva, E. N. Iskhakova

CONTRIBUTION TO THE PROBLEM OF CONTROL OF THE NATURAL MUTATION PROCESS

S u m m a r y

This paper deals with the problem of searching and investigating of cytogenetic mechanisms of action of compounds lowering the natural mutation level. Possible ways of searching and testing of such compounds are exposed. Soviet and foreign research institutions investigating the problem are referred to. The data concerning compounds causing a decrease in the natural mutation rate are summarized.

ЛИТЕРАТУРА

1. Novick A., Szilard L. Antimutagens. Nature, 170, 926, 1952.
2. Novick A., Szilard L. Antimutagens. Proc. 9th Intern. Congr. Genetics, pt 2, 698, 1954.
3. Novick A. Mutagens and antimutagens. Brookhaven Sympos. Biol., N 8, 201, 1957.
4. Ригер Р, Михаэлис М. Генетический словарь, М., "Колос", 1967, стр. 30.
5. Дубинин Н. П. Контролирование естественного мутационного процесса. Сб.: Радиационная генетика. М., "Атомиздат", 1961, стр. 279.
6. Bartelmess A. Mutagenic substance in the human environment. In: Chemical mutagenesis in mammals and man, Springer Verlag, Heidelberg, 69, 1970.
7. Шапиро Ю. Л., Вайнтриб М. Я., Гринберг К. Н., Журков В. С. Тератогенный и мутагенный эффект некоторых противозептических и психотропных препаратов. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 72, вып. 6, 934, 1972.
8. Дубинин Н. П. Эволюция популяций и радиация. М., "Атомиздат", 1966.
9. Дубинин Н. П. Об основных факторах естественного мутационного процесса. Ботан. ж., 43, 8; 1093, 1958.
10. Сб.: Фенольные соединения и их биологические функции. М., "Наука", 1968.
11. Барабой В. А., Винклер Г. Н. Растительные фенольные вещества и защита генетического аппарата от повреждений. Цитология и генетика, 4, № 4, 359, 1970.
12. Дубинин Н. П., Юкова Г. С., Шербаков В. К. Мутагенное и антимутагенное действие противолучевых и противоопухолевых веществ. Тезисы докладов Симпозиума по экспериментальному мутагенезу животных, растений и микроорганизмов, вып. II, Изд. Моск. об-ва испыт. природы, 1965, стр. 43.
13. Дубинин Н. П., Шербаков В. К., Сурков В. В. Антимутагенный и мутагенный эффект аминокислот, обладающих противолучевым действием. ДАН СССР, 159, № 4, 913; 1964.
14. Винклер Г. Н., Шербаков В. К. Антимутагенная и противолучевая активность естественного полифенольного комплекса. Цитология и генетика, 1, № 5, 5, 1967.
15. Алекперов У. К., Смирнов Л. Д. Цитогенетическая активность 3-оксипиридинов. ДАН Азерб. ССР, 27, № 10, 77, 1971.
16. Дубинин Н. П., Шербаков В. К. Природа естественного мутационного процесса у *Vicia faba* L. и *Allium fistulosum* L. ДАН СССР, 159, № 3, 652, 1964.
17. Винклер Г. Н., Запрометов М. Н. К вопросу о влиянии антимутагена (-) - эпигаллокатехина на протекание митотического цикла. Генетика, 5, № 12, 36, 1969.
18. Дубинин Н. П. Контролирование естественного мутационного процесса. М., Изд-во АН СССР, 1960.

19. Дубинин Н. П., Черезанова Д. В. Антимутагенный и мутагенный эффект стрептомицина. ДАН СССР, 140, № 3, 703, 1961.
20. Дубинин Н. П., Шербаков В. К. Контролирование естественного мутационного процесса с помощью цистеина и стрептомицина. ДАН СССР, 145, № 2, 427, 1962.
21. Дубинин Н. П., Шербаков В. К. Цитологический анализ антимутагенного действия аргинина и стрептомицина. ДАН СССР, 159, № 5, 1148, 1964.
22. Черкасов О. А. Антимитотическая и антимутагенная активность гистидина. Генетика, 3, № 9, 58, 1967.
23. Черкасов О. А., Шербаков В. К. Антимутагенный, мутагенный и антимитотический эффекты глутаминовой кислоты. Цитология и генетика, 2, № 4, 291, 1968.
24. Рыжков В. Л. Влияние некоторых метаболитов на соматические мутации у *Erysimum cheiranthoides* L. ДАН СССР, 152, № 1, 205, 1963.
25. Юкова Г. С. Модификация процессов естественного мутагенеза под действием фенольных соединений (пропилгаллат, натрийгаллат, пирогаллол). Автореф. канд. дисс., М., АН СССР, 1968.
26. Дубинин Н. П., Шербаков В. К., Юкова Г. С. Антимутагенное действие противолучевых и противоопухолевых веществ и закономерности мутирования хромосом. Сб.: Действие излучений на наследственность. М., Изд-во АН СССР, 1966, стр. 62.
27. Барабой В. А., Юкова Г. С. Мутагенное и антимутагенное действие натрийгаллата. ДАН СССР, 153, № 3, 1193, 1963.
28. Riley H.P., Hoff V.J. Chromosome breakage in *Tulbaghia violacea* by radiation and chemicals. *Nucleus*, 3, 1, 1, 1960.
29. Дубинин Н. П., Шербаков В. К., Алекперов У. К. Цитогенетический анализ антимутагенного действия ионола. Генетика, 2, № 9, 135, 1966.
30. Алекперов У. К., Коломиец А. Ф., Шербаков В. К. Антимутагенная активность паракватов. ДАН СССР, 176, № 1, 196, 1967.
31. Винклер Г. Н., Смыслова Г. И. Обнаружение естественной аутоантимутагенной системы. Генетика, 3, № 5, 52, 1967.
32. Винклер Г. Н., Смыслова Г. И., Шербаков В. К. Подавление естественного мутирования клеток у *Allium fistulosum* L. аутоантимутагенами *Vicia faba* L. и специфическая задача от спонтанного мутирования. Генетика, 4, № 1, 40, 1968.
33. Винклер Г. Н., Запрометов М. Н., Шербаков В. К. Генетическая активность катехинов, выделенных из чайного растения. ДАН СССР, 177, № 3, 699, 1967.
34. Винклер Г. И., Коломиец А. Ф., Шербаков В. К. Цитогенетическая активность кумарина. Сб.: Фенольные соединения и их биологические функции. М., "Наука", 1968, стр. 393.
35. Араратян Л. А. Специфичность мутационной изменчивости хромосом под действием индолилуксусной кислоты. Сб.: Применение экспериментальных мутаций в селекции растений. Киев, 1968, стр. 13.
36. Араратян Л. А. Некоторые особенности генетического действия

гетероауксина на клетки растения. Автореф. канд. дисс., Ереван, Изд. АН Арм. ССР, 1969.

37. Араратян Л. А., Азатян Р. А. Радиозащитный эффект β -индолилуксусной кислоты и ее стимулирующее действие на синтез ДНК в клетках семян *Crepis capillaris* L. Цитология и генетика, 8, № 4, 299, 1974.
38. Батикян Г. Г., Погосян В. С. Сравнительное изучение действия этиленмина и гетероауксина на митотический процесс клеток корешков томата. Биол. ж. Армении, 20, № 5, 3, 1967.
39. Алекперов У. К. Антимутагенное действие β - каротина на *Allium fistulosum* L. Цит. по У. К. Алекперову, 1967/30/.
40. Шербаков В. К., Иофа Э. Л., Шавельзон Р. А. Митотическая активность мутабельность клеток и рост корешков у *Allium fistulosum* L. при действии гидразидов. Цитология, 7, № 1, 100, 1965.
41. Иофа Э. А., Шавельзон Р. А., Шербаков В. К. Цитогенетическое и генетическое действие веществ, используемых в сельском хозяйстве. Сб.: Эксперимент. мутагенез животн., раст. и микроорг., 2, М., 1965, стр. 51.
42. Авакян В. А., Амирбекян В. А. Митотическая активность и уровень мутабельности у *Vicia faba* L. при действии формалина. Биол. ж. Армении, 21, № 1, 56, 1968.
43. Араратян Л. А., Вартанян А. А. Действие крогитина на изменение частот мутирования хромосом *Vicia faba* и *Allium* **сепа** Сб.: Радиочувствительность и мутабельность растений. 2. Ереван, АН Арм. ССР. 1974, стр. 25.
44. Дубинин Н. П., Гроздова Т. Я. Стрептомицин, радиация и естественная мутабельность. ДАН СССР, 148, № 6, 1397, 1963.
45. Гончарова Р. И., Турбин Н. В. Антимутагенный эффект некоторых сульфаниламидов. ДАН СССР, 165, № 4, 931, 1965.
46. Турбин Н. В., Гончарова Р. И. Изучение генетического эффекта некоторых сульфаниламидных соединений в опытах с *Drosophila melanogaster* Генетика, 1, № 6, 1965.
47. Гончарова Р. И., Турбин Н. В. К дальнейшему изучению генетической активности некоторых сульфаниламидных соединений. Сб.: Экспериментальный мутагенез. Минск, "Наука и техника". 1967, стр. 16.
48. Пекарская Л. С. Мутационная и модификационная активность орпанила. Сб.: Генетика и цитология. Минск, 1970, стр. 156.
49. Пекарская Л. С., Лавринович Э. С. Мутагенное действие препаратов с психотропной активностью. Сб.: Вопросы медицинской генетики и генетики человека. Минск, "Наука и техника", 1971, стр. 162.
50. Гончарова Р. И., Пекарская Л. С. Антимутагенный эффект некоторых химических веществ в опытах с *Drosophila melanogaster* Сб.: Тезисы IУ научной конференции молодых ученых по соврем. проблемам биологии. Минск, 1970, стр. 74.
51. Гончарова Р. И., Пекарская Л. С. Некоторые результаты мутагенного и антимутагенного действия различных химических веществ. Сб.: Вопросы генетики и селекции. Минск, "Наука и техника". 1970, стр. 104.

52. Гончарова Р. И., Кужир Т. Д., Левина А. В., Дубур Г. Я. Антимутагенная активность некоторых дигидропиридов. ДАН БССР, 18, № 2, 167, 1974.
53. Гончарова Р. И. Изучение генетической активности некоторых производных циклогексана. Сб.: Генетика и цитология. Минск, 1970, стр. 137.
54. Филипова Л. М., Журков В. С. Мутагенное действие лекарственных препаратов фенотиазинового ряда, применяемых в психиатрии. Сб.: Вопросы мед. генетики и генетики человека. Минск, "Наука и техника". 1971, стр. 148.
55. Филипова Л. М. Нитрозамещение как метод понижения мутагенной активности химических веществ. Тезисы Симпозиума по экспериментальному мутагенезу животных, растений и микроорганизмов, вып. П, Изд. Москв. о-ва испыт. природы, 1965, стр. 31.
56. Глембоцкий Я. Л., Гроздова Т. Я. Опыты по антимутагенному эффекту АЭТ (- аминоэтилизотиуронийбромид) у *Drosophila melanogaster* Генетика, 7, № 2, 108, 1971.
57. Дубинин Н. П., Черезанова Л. В., Булочникова Е. К. Контролирование мутационного процесса в раковых клетках. ДАН СССР, 146, № 4, 917, 1962.
58. Ryan F., Rudner R., Nagata T., Ritani V. Bacterial mutation and the Synthesis of macromolecular. Z. Vererbungslehre, 90, N 1, 148, 1959.
59. Кларк К. Х. Исследование антимутагенов в системе охровых супрессорных мутаций у *Escherichia coli*. Сб.: Молекулярн. механизмы генетич. процессов. М., "Наука", 1972, стр. 41.
60. Puglisi P.P. Mutagenic and antimutagenic effects of acridinium salts in yeast. Mutation Res., 4, N 3, 289, 1967.
61. Годселл А., Кларк К. Кофеин и хинакрин (атебрин) как мутагены и антимутагены для спонтанных ревертантов мутантов TRP - *E. coli*, имеющих мутации охра, нонсепс и со сдвигом рамки. Тез. докл. второго всесоюзного Симпозиума "Молекулярные механизмы генетических процессов. Мутагенез и репарация", М., Изд. АН СССР, 1973, стр. 44.
62. Grigg G.W., Stuckey J. The referable suppression of stationary phase mutation in *Escherichia coli* by caffeine. Genetics, 53, N 5, 823, 1966.
63. Sevag M.G., Ashton B. Evolution and prevention of drug-resistance. Nature, 203, N 4952, 1323, 1964.
64. Sevag M.G., Prevention of the Emergence of Antibiotic-Resistant Strains of Bacteria by Atabrine. Arch. of Biochem and Biophys, 108, N 1, 85, 1964.
65. Johnson H.G., Bach M.K. The antimutagenic action of polyamines: suppression of the mutagenic action of an *E. coli* mutator gene and of 2-aminopurine. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 55, N 6, 1453, 1966.
66. Zamenhof P.V. On the identity of two bacterial mutator genes: effects of antimutagens. Mutation Res., 7, N3, 463, 1969.

67. Magni G.E., von Borstel R.C. So Sora. Mutagenic action during meiosis and antimutagenic action during mitosis by 5-amino-acridine in yeast. *Mutation Res.*, I, N 3, 227, 1964.
68. Clarke C.H. Suppression by methionine of reversions to adenine independence in *Schizosaccharomyces pombe*. *J. of gen. Microbiology*, 31, N 3, 353, 1963.
69. Clarke C.H. Methionine as an antimutagen in *Schizosaccharomyces pombe*. *J. of General Microbiology*, 39, N I, 21, 1965.
70. Puglisi P.P. Antimutagenic Activity of Actinomycin D. and Basic Fuchsin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molec and General Genetics*, 103, N 3, 248, 1968.
71. Г. М. Золотарева, Л. М. Фонштейн. Результаты изучения мутационной активности противосудорожного агрегата тегретола. Сб. Экспериментальный мутагенез растений, вып. 4, изд. АН Арм. ССР, 1977 г.