

Г. Г. БАТИКЯН, Р. М. АРУТЮНЯН

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ ХИМИЧЕСКОГО МУТАГЕНЕЗА В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА АРМЯНСКОЙ ССР

Сформулирована задача популяционного изучения интенсивности химического мутагенеза в Армянской ССР.

Описаны основные методы подобного исследования. Показаны особенности и перспективы такой работы в условиях Армянской ССР.

В последнее время мы стали свидетелями новых крупных мероприятий, осуществляемых ЦК КПСС и советским правительством для решения проблем окружающей среды. В проекте ЦК КПСС к XXV съезду выдвинута широкая, деловая программа по развитию научных основ рационального исследования и охраны почв, недр, растительного и животного мира, воздушного и водного бассейнов, а также улучшению и оздоровлению условий труда.

Человечество переживает период, когда относительно гармоничная взаимосвязь компонентов биосферы в значительной степени нарушена деятельностью самого человека. В связи с деградацией, истощением природных ресурсов и увеличением интенсивности давления технических средств на окружающую среду возникает необходимость рационального подхода к данной проблеме.

Глобальное и комплексное изучение биосферы становится актуальнейшей задачей науки. Ускорение научно-технического прогресса создает небывалые возможности для планомерного и рационального использования природных ресурсов, что в известной степени может предотвратить превращение окружающей среды в непригодную для жизни человечества. Ответная реакция биосферы на непродуманное вмешательство человека все в большей степени начинает нами ощущаться. Это отражается, в частности, на возникновении контактов с химическими веществами, обладающими побочными эффектами, не только в производственных условиях, но и в быту. Огромное воздействие на наследственность человека оказывают не только физические и химические факторы окружающей среды, но и биологические, особенно вирусные инфекции. Увеличение населения земного шара и недостаточность некоторых ресурсов биосферы уже диктуют необходимость нового подхода к охране природы и использованию ее возможностей. Суть проблемы сегодня состоит не только в сохранении их в исходном состоянии, но и в рациональном преобразовании природы, направленном на улучшение технологических процессов и создание замкнутых циклов в промышленности и сельском хозяйстве. При решении этих вопросов необходимо

максимальное внимание ко всем параметрам взаимодействующих систем, и особенно к наследственным изменениям, индуцируемым новыми факторами, включившимися в биосферу, так как эти изменения будут проявляться и после ограничения их действия. При этом недопустима неопределенность рекомендаций, необходима максимальная заинтересованность в скорейшем решении этой проблемы, о чем свидетельствует создание ряда национальных и международных организаций, занимающихся изучением влияния на наследственность факторов загрязнения окружающей среды.

Исследования по влиянию факторов биосферы на наследственность человека неотделимы от изучения экосистем, в которые входят изучаемые популяции человека. Это относится и к проводимым, и планируемым исследованиям по изучению интенсивности химического мутагеназа в популяциях человека Армянской ССР.

В предыдущем обзоре [3] мы кратко охарактеризовали основные мутагенные факторы, с которыми соприкасается все живое. Эти факторы действуют в условиях быстро изменяющихся популяций человека. При этом структура популяций, их размеры и многие другие параметры значительно варьируют.

В природных популяциях не всегда наблюдается панмиксия, отсутствует полная изоляция, различны уровни мутации, отбора и дрейфа генов, т. е. возможны отклонения от равновесия Харди-Вайнберга для частот генов и генотипов [12, 21, 23, 26, 28], при котором для любого неизменного комплекса условий среды частоты аллелей по всем локусам стремятся к генетическому равновесию [21].

Все это относится и к популяциям человека, в которых эффективен и такой фактор микроэволюции, как естественный отбор. Действие естественного отбора, очевидно, распространяется на все этапы формирования и развития особи, начиная с гаметогенеза, оплодотворения, ранней дифференцировки, имплантации и внутриутробного развития вплоть до постнатальной жизни и способности оставить потомство [17, 24].

Следует учесть, что в ante- и перинатальном периодах доля внутриутробной и перинатальной смертности за счет хромосомной aberrации весьма велика, они являются причиной 1/3 спонтанных аборт, занимая существенное место в мертворожденности и ранней детской смертности [7, 18].

Если учесть и огромное значение социальных факторов в структуре популяций человека, то можно будет представить, что в каждой популяции человека все факторы микроэволюции действуют уникальным образом, создавая генетическую структуру популяции, в которой постоянно изменяется соотношение микроэволюционных факторов. Так, «увеличение частоты мутаций в зародышевых клетках будет приводить к нарушению равновесия между мутационным процессом и отбором, обусловленным социальным и экономическим прогрессом общества, что

будет приводить к увеличению мутационного груза в популяциях человека» [15, 25].

Каковы намечающиеся подходы к изучению мутационного груза в Армянской ССР, насколько они определяются структурой изучаемых популяций, какие меры должны быть приняты для снижения интенсивности химического мутагенеза—все эти вопросы имеют первостепенное значение.

Очевидно, население Армянской ССР можно отнести к иерархическим популяциям возрастающей численности, состоящим из субпопуляций, относящихся к определенному уровню, в которых миграции происходят в одном направлении. При этом, согласно Бунимовичу [9], учитывается ряд субпопуляционных уровней: I уровень—населенные пункты сельской местности, II—небольшие города, III—крупные города. В подобных популяциях достигается большая степень полиморфизма и эффективности естественного отбора. В то же время эффективность генетико-автоматических процессов в Армении должна снижаться за счет распада изолятов [12].

Развитая химическая промышленность, выпускающая вещества с возможным мутагенным эффектом, очевидно, еще больше изменяет генетическое равновесие.

При этом проблемы мониторинга по целому ряду признаков, имеющих наследственную обусловленность, приобретают особое значение. Согласно Дубинину [13], в отношении человека в задачу мониторинга включаются: мониторинг по комплексу биохимических маркеров генов, биосферное моделирование региональных мутагенных комплексов, выявление с помощью тест-систем определяющих мутагенных факторов с последующей экстраполяцией на человека и, наконец, разработка методов защиты от процесса мутаций (антимутагены и другое).

Предложенная Бочковым и соавт. [8] система тестирования, состоящая из двух частей—просеивающей и полной программы,—облегчает решение сложнейшего вопроса оценки химических веществ на мутагенность для человека—проблемы выбора тестов. При этом схема тестирования определяется популяционной распространенностью изучаемого химического вещества.

Полученные данные по важнейшим веществам, как, например, данные Катосовой о мутагенности хлоропрена [16], могут быть взяты в основу системы количественной оценки, для чего необходимо знание [8]: данных количественных закономерностей в действии тестируемого вещества на экспериментальных тест-объектах; средней дозы вещества для индивида; доли популяции, подверженной действию мутагена; средней популяционной дозы вещества; крайней границы допустимого уровня генетических изменений.

Для использования системы количественной оценки химических веществ с мутагенными свойствами, применяемых в промышленности Армянской ССР, возможно использование ряда методов, среди которых важен и необходим цитогенетический анализ в популяциях человека. Его



целесообразно проводить на препаратах метафазных хромосом периферической крови человека. Принципы метафазного анализа достаточно подробно описаны [4, 5].

В руководстве по методам учета хромосомных aberrаций [20] обобщены методические требования к подобному анализу у человека и приведены статистические выкладки, основанные на реальных условиях. При этом ошибка оценки для группы увеличена с 5 до 20%, чтобы сделать подобное исследование экономически выполнимым при низких уровнях эффектов. В руководстве приводятся результаты расчетов по определению числа обследуемых индивидов для оценки изучаемой группы: для группы из 10 человек—7, для группы из 50 человек—16, для группы из 100 человек—19, для группы из 500 и более человек—23. Эти расчеты использовались нами при проведении совместных работ с авторами этих рекомендаций по тестированию действия некоторых промышленных веществ на производственные популяции Армянской ССР.

Применение метода анкетирования также является способом оценки ряда параметров популяций, в той или иной степени имеющих наследственную обусловленность. Метод анкетирования оказался удобным при изучении частоты кровнородственных браков и коэффициента инбридинга [14], частоты носительства мутантного гена [11], возможности индукции кофеином мутаций в популяциях человека [27] и в анализе целого ряда других популяционных задач. Анкеты, разработанные в лаборатории мутагенеза ИМГ АМН СССР для семейного анализа, помимо вопросов о характере производства, включают вопросы о датах и исходах беременностей (рождение живого, мертвого, недоношенного ребенка; аборт спонтанный, медицинские, искусственные; мертворождения; внематочная беременность; ребенок, родившийся с уродствами; ребенок, умерший после родов, через несколько дней в роддоме, на первом месяце жизни, на первом году жизни, предполагаемая причина смерти).

Вопросы анкет касаются также вредных привычек, заболеваний мужа и жены перед последней беременностью (включая вирусные и аллергические болезни), лекарства, облучения, принимавшиеся супругами.

При этом могут оказаться полезными создаваемые нами в ЕГУ информационно-поисковые системы дескрипторного типа. Для обработки массивов в 1—2 тысячи анкет будут удобны перфокарты ручного обращения формата К-5, с двурядной перфорацией. После соответствующей проверки перфокартной системы результаты анкетирования будут заноситься непосредственно на перфокарты. Собранные массивы перфокарт могут использоваться как корреляционные системы, построенные с целью разделения всей массы объектов, охватываемых данной системой, на группы по тем или иным признакам, например, для статистической обработки или для установления корреляционных связей между такими группами [10].

Чрезвычайно интересным является применение метода математичес-

кого моделирования при оценке распределения поврежденных хромосом по клеткам [6], для анализа смещения клеточных популяций по циклу при введении модификаторов [2] и целого ряда других параметров популяций клеток и организмов. Описанные выше аспекты генетических исследований могут оказаться полезными и для других направлений исследований. Так, согласно Саноцкому, Фоменко [22], в токсикологии «наиболее достоверные данные о генетической опасности промышленных ядов могли бы быть получены при наблюдении над генеративной функцией и развитием потомства рабочих химических производств. Весьма перспективным представляется также цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови людей, подвергавшихся воздействию промышленных ядов». При этом для выделения ведущего патогенетического фактора авторы предлагают многофакторный статистический анализ на ЭВМ. Как видим, этот подход весьма близок к приводимой нами программе исследования популяций Армянской ССР.

Аналогичный подход обосновывается и другими группами исследователей. Так, согласно Куринному и Пилинской [19], основным по степени важности направлением в изучении пестицидов, как мутагенного фактора среды обитания человека, являются генетико-гигиенические исследования, от эффективности которых в значительной степени зависит разрешение проблем предупреждения повышения уровня мутаций. Эти исследования авторы разделяют на два этапа: экспериментальное изучение мутагенной активности применяемых и вновь синтезируемых препаратов, медико-генетические обследования людей, профессионально контактирующих с пестицидами.

Однако в силу ряда причин задачи профилактики при внедрении тех или иных веществ в химическую промышленность в Армянской ССР стоят не так остро, как проблема снижения вредного действия уже вырабатываемых продуктов или их промежуточных реагентов. Поэтому центр тяжести проблемы смещается от моделирования действия химических веществ на лабораторных животных к изучению уже возникших мутаций в популяциях человека, к моделированию с целью оптимальной интерпретации полученных результатов, с помощью которого возможна разработка методов снижения интенсивности мутагенеза в наиболее «горячих точках».

Именно на базе нашей республики необходимо «создание и всестороннее исследование свойств такой модели взаимодействия человечества с биосферой, которая опиралась бы на преимущества нашего общественного строя» [1]. Быстрое снятие с производства в нашей стране ряда пищевых красителей с побочными эффектами говорит об оперативности применяемых мер при соответствующих генетико-гигиенических показаниях. Подобная связь практики с результатами научных исследований должна стать правилом.

Использование многочисленных государственных средств контроля уровня загрязнения среды и включение системы здравоохранения в мероприятия по охране биосферы, соответственно, и наследственности

человека, в Армянской ССР, где наблюдается высокая интенсивность загрязнения окружающей среды химической промышленностью, необходимо и актуально.

Ереванский государственный университет,  
кафедра генетики и цитологии,  
проблемная лаборатория цитологии

Поступило 8.XII 1975 г.

Հ. Գ. ԲԱՏԻԿՅԱՆ, Ռ. Մ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ

ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՄՈՒՏԱԳԵՆԵՑԻ ԻՆՏԵՆՍԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ  
ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ՄԱՐԴՈՒ ՊՈՊՈՒԼՅԱՅԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Զնակերպված է քիմիական մուտագենեզի ինտենսիվության պոպուլյացիոն ուսումնասիրության խնդիրը Հայկական ՍՍՀ-ում:

Նկարագրված են համանման ուսումնասիրության հիմնական մեթոդները:

Ցույց են տրված տվյալ աշխատանքի յուրահատկությունները ու հեռանկարները Հայկական ՍՍՀ պայմաններում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алтухов Ю. П. Тез. заседания комиссии по генетическим аспектам проблемы «Человек и биосфера». М., 1975.
2. Арутюнян Р. М., Оганян В. К. Цитология и генетика, 9, 5, 396, 1975.
3. Батикян Г. Г., Арутюнян Р. М. Биологический журнал Армении, 28, 1, 3, 1975.
4. Бочков Н. П. Хромосомы человека и облучение. М., 1971.
5. Бочков Н. П., Демин Ю. С., Лучник Н. В. Генетика, 8, 5, 133, 1972.
6. Бочков Н. П., Яковенко К. Н., Чеботарев А. Н., Кравиото Ф., Журков В. С. Генетика, 8, 12, 160, 1972.
7. Бочков Н. П., Давиденкова Е. Ф., Прокофьева-Бельговская А. А. Вестн. АМН СССР, 6, 47, 1973.
8. Бочков Н. П., Шрам Р. Я., Кулешов Н. П., Журков В. С. Генетика, 11, 10, 156, 1975.
9. Бунимович Л. А. Генетика, 11, 10, 134, 1975.
10. Гусельников И. И., Турпутько А. Ф. Перфокарты с краевой перфорацией. М., 1974.
11. Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Сб. Первая всесоюзная конференция по медицинской генетике. М., 54, 1975.
12. Дубинин Н. П., Глембоцкий Я. Л. Генетика популяций и селекция. М., 1967.
13. Дубинин Н. П. Тез. заседания комиссии по генетическим аспектам проблемы «Человек и биосфера». М., 1975.
14. Дяченко С. С., Кулешов Н. П., Козлова С. И., Рузибакиев Р. М. Сб. Первая всесоюзн. конф. по медицинской генетике. М., 57, 1975.
15. Журков В. С. Сб. Генетика человека, 2, 116, ВИНТИ. М., 1975.
16. Катосова Л. Д. Автореф. канд. дисс., М., 1973.
17. Кулиев А. М. Сб. Вопросы медицинской генетики. М., 100, 1974.
18. Кулешов Н. П., Мидян С. А., Чеботарев А. Н. Генетика, 11, 10, 111, 1975.
19. Куринный А. И., Пилинская М. А. Цитология и генетика, 8, 4, 342, 1974.
20. Метод учета хромосомных aberrаций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. М., 1974.

21. Меттлер Л., Грегг Т. Генетика популяций и эволюция. М., 1972.
22. Саноцкий И. В., Фоменко В. Н. Сб. Токсикология новых промышленных химических веществ. Вып 14, 3—11, М., 1975.
23. Тимофеев-Ресовский Н. В. Сб. Математическое моделирование в биологии. М., 1975.
24. Crow J. F. Environ. Health Perspect, 6, 1, 1973.
25. Epstein S. S. Mutation Research, 26, 4, 219, 1974.
26. Fischer R. A. The genetical theory of natural selection. Clarendon Press. Oxford 1930.
27. Vogel F. In Chemical mutagenesis in mammals and man. Berlin—Heilderberg—New-York, 1970.
28. Wright S. Ann. Eugen, 15, 323, 1951.