

Г. М. ПАРОНИКЯН, Л. Г. АКОПЯН

## ОЦЕНКА МУТАГЕННОГО ЭФФЕКТА НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕБНЫХ ЦЕЛЕЙ

Исследования, посвященные гигиеническому нормированию химических веществ в окружающей среде, весьма актуальны в связи с интенсивной химизацией народного хозяйства, все более возрастающим контактом человека с новыми химическими веществами. Важнейшим в проблеме оценки мутагенных воздействий среды обитания человека является разработка системы испытания мутагенной активности химических соединений, с которыми контактирует человек [1]. Согласно рекомендации экспертов ВОЗ, все новые препараты, рекомендованные для использования в клинике, должны быть оценены на потенциальную мутагенную активность [2]. Несмотря на расширение работ по лекарственному мутагенезу, лишь о небольшой части препаратов имеются какие-либо сведения. Не лучше обстоит дело и в отношении других групп веществ, используемых в различных областях народного хозяйства.

В настоящее время универсального метода, способного зарегистрировать различные категории мутации, пока еще не разработано. Для оценки генетической опасности различных веществ с тем или иным успехом используются та или иная методика и тест-объекты.

Метод изучения мутагенного эффекта веществ на плодовой мушке (*Drosophila melanogaster*), ставший уже классическим, с успехом применяется в настоящее время и для изучения генетической опасности лечебных препаратов [3—5].

За последние 30 лет широкое распространение получили методы исследования мутагенного действия на микроорганизмах путем получения прямых и обратных мутаций. Эти методы довольно ценны и доступны, дают возможность регистрировать генные мутации, хотя они требуют условий, характерных для *in vitro* [6—8].

Значительное место в системе оценки генетической опасности соединений занимают и цитогенетические методы исследования на различных тест-объектах. К ним относятся: изучение на клетках высших растений [9—11], на клетках костного мозга млекопитающих [12—15], учет доминантных летальных мутаций на млекопитающих [16, 17], на культуре клеток эмбриональных фибробластов [4, 13, 18] и на культуре клеток лимфоцитов периферической крови человека. Оценка генетического действия соединений на двух последних объектах заслуживает внимания и потому, что в какой-то мере моделируют условия испытания на человеке.

В последние годы был предложен новый, довольно интересный ме-

тод оценки генетической опасности веществ, заключающийся в учете генных мутаций на микроорганизмах-тестерах с использованием млекопитающего в качестве промежуточного хозяина [1, 24]. Суть этого метода—регистрация генных мутаций на селективной среде. При этом оценивается мутагенная активность не только исходного соединения, но и его метаболитов. Учет возможной мутагенной активации испытуемого препарата ферментными системами млекопитающего проводится в условиях *in vivo*. Методом «проведения через хозяина» изучен ряд соединений [24—27] и показано, что не активные в условиях *in vitro* некоторые вещества оказались активными *in vivo* или наоборот [24]. Имеется много данных в пользу этого метода, и тем не менее он недостаточно убедителен для суждения о реальной мутагенной опасности того или иного агента. Методика выявления мутагенных метаболитов может служить составной частью системы оценки на мутагенез.

Вопросом оценки мутагенного эффекта различных химических соединений и лечебных средств занимаются также в ряде научных учреждений Армении и, в частности, в лаборатории химической генетики Института тонкой органической химии АН АрмССР. В этой лаборатории начиная с 1967 г. оценка генетического действия новых препаратов, синтезированных в ИТОХ в качестве потенциальных химиотерапевтических и фармакологических средств, проводится на микроорганизмах, на биохимических мутантах *Escherichia coli* P-678 *thr*<sup>-</sup>, *Actinomyces rimosus* 222 *lys*<sup>-</sup> и *Saccharomyces cerevisiae* Ad<sup>-</sup> общепринятыми методами—получение прямых и обратных мутаций [28—30]. Мутагенный эффект препаратов определяли по некоторым независимым признакам: по частоте встречаемости индуцированных обратных мутаций от аутокотрофного к прототрофному состоянию по локусам, ответственным за синтез треонина, лизина и аденина, по частоте прямых мутаций актиномицетов—появлению морфологических мутаций и индукции устойчивости к некоторым лечебным средствам.

На мутагенную активность исследовалось более чем 700 новых препаратов, относящихся к различным классам химических соединений, среди которых имелись препараты, оказавшиеся активными и подлежали передаче на клиническую апробацию и некоторые известные лечебные средства, вошедшие в фармакопею.

В зависимости от класса исследуемых соединений и их структуры число веществ, оказывающих сильное мутагенное действие, заметно колебалось, в среднем оно составляло около 2%. Эти соединения индуцировали обратные мутации от сотен до нескольких тысяч раз больше контроля (спонтанные мутации) и по генетическому действию превосходили многие известные мутагены. Слабое мутагенное действие, не представляющее серьезной генетической опасности, оказало приблизительно 11% соединений из числа всех изученных.

Среди изученных химических соединений, оказывающих сильное мутагенное действие, представляют особый интерес препараты: 2-эток-

си-5-бромбензил-бис-( $\beta$ -хлорэтил)амин и 4-метокси-5-хлорбензил-бис-( $\beta$ -хлорэтил)амин [28]; уротропиновая соль метилового эфира 2-хлор-метил-4-бром-фенокси-уксусная кислота [29]; О-(4-метоксибензил)гидроксилламин и О-( $\gamma$ -хлоркротил)гидроксилламин [30]; диэтиламиноэтиловый эфир 5,6-дигидро-7Н-бенз(с)карбазол-9-карбоновая кислота; из производных этиленимина соединения № 5, 8 и 496, из производных карбаминовой кислоты—соединения № 120 и др.

Эти новые химические мутагены были переданы в проблемную лабораторию цитологии Ереванского государственного университета для дальнейшего изучения на высших растениях. Указанные мутагены изучались на двух видах рудбекии, на ячмене и скерде зеленой. Полученные сотрудниками этой лаборатории результаты показывают, что исследуемые вещества на растительных тест-объектах также индуцируют в большом количестве хромосомные и морфологические изменения и в некоторых случаях превосходят по мутагенному эффекту известные мутагены, использованные ими в качестве положительного контроля [31—33]. Следовательно, выраженное генетическое действие новых мутагенов, выявленное на микроорганизмах, подтверждается и данными, полученными на высших растениях. Это дает нам, во-первых, основание рекомендовать селекционерам использовать эти мутагены в селекционной работе и, во-вторых, считать микроорганизмы ценными тест-объектами при испытании мутагенной активности химических соединений.

Одновременно были проверены на мутагенную активность известные лечебные средства: стрептоцид (растворимый), альбуцид (сульфацил натрия), стрептомицин, энтеросептол, уротропин, гексенал, люминал, мединал, веронал и барбамил. Эти препараты не обладали мутагенным действием, за исключением гексенала, который оказал слабое генетическое действие, он индуцировал мутации примерно в 200 раз больше контроля.

Таким образом, на основании данных литературы и полученного экспериментального материала можно заключить, что микроорганизмы как тест-объекты играют важную роль в выявлении мутагенной активности химических соединений. Разработка системы методов для оценки генетической опасности химических соединений и лечебных средств в настоящее время является актуальной и неотложной задачей.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 15.VI 1976 г.

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻՉՅԱՆ, Լ. Գ. ՀԱՎՈՐՅԱՆ

ԲՈՒԺՄԱՆ ՆՊԱՏԱԿՈՎ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ՄՈՒՏԱԳԵՆ ԷՅԵԿՏԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Վ

Քննարկված է տարբեր մեթոդներով և տարբեր օբյեկտների վրա փորձարկված քիմիական միացությունների գենետիկական վտանգի գնահատման հարցը:

Բերված են միկրոօրգանիզմների վրա ռատամնաախրված 700 նոր միակցութիւնների և մի քանի հաստի տեղանքների մտատագեն ակտիվութիւնը արդիւնները, Հետազոտված միակցութիւնների շարքից հաստնաբերված են նոր քիմիական մոտագեններ, որոնք կօգտագործվեն սելեկցիոն աշխատանքներում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Фонштейн Л. М., Шапиро А. А., Абилов С. К. Изв. АН СССР (серия биол. наук), 5, 671, 1975.
2. World Health Organization. Technical report, series № 482, 1, 1971.
3. Турбин Н. В., Гончарова Р. И. Генетика, 1, 6, 94, 1965.
4. Рсазова Ю. А., Гринберг К. Н. Сб. Специфичность химического мутагена, 44, М., 1968.
5. Филиппова Л. М., Ефремова Г. Н. Генетика, 10, 1, 165, 1974.
6. Бартошевич Ю. Э. Тр. Моск. об-ва испытателей природы, 22, 124, М., 1966.
7. Домрачеви А. Г. Сб. Специфичность химического мутагенеза, 133, М., 1968.
8. Гуманов Л. Л., Кононова С. Д., Норенко Н. П. Сб. Супермутagens, 49, М., 1966.
9. Авакян В. А., Амирбекян В. А. Биологический журнал Армении, 21, 1, 56, 1968.
10. Батикян Г. Г., Ероандян С. Г. Биологический журнал Армении, 27, 10, 34, 1974.
11. Бекларян Н. П., Аветисян О. В. Биологический журнал Армении, 27, 6, 52, 1974.
12. Ford C. E., Hamelot J. L. Stain Technol., 31, 247, 1955.
13. Раджабли С. И., Целлариус С. Ф., Бакуменко Н. Г. Сб. Супермутagens, 85, М., 1966.
14. Баграмян С. Б., Бабян Э. А. Биологический журнал Армении, 27, 6, 102, 1974.
15. Суркова Н. И., Малащенко А. М. Генетика, 11, 1, 66, 1975.
16. Малащенко А. М., Суркова Н. И. Генетика, 10, 8, 92, 1974.
17. Rõhrborn G. Humangenetik, 6, 345, 1968.
18. Палий Г. К., Яковлева А. М., Сидорчук И. И., Пишак В. П., Поливода Н. Г. Генетика, 10, 1, 171, 1974.
19. Huzgerford D. A. Stain Technol., 40, 333, 1955.
20. Бочков Н. П., Делин Ю. С., Лучник Н. В. Генетика, 8, 5, 193, 1972.
21. Арутюнян Р. М. Тез. докл. научн. конф. по генетике и генетическим основам селекции, 19, Ереван, 1972.
22. Мнацаканов С. Т., Погосян А. С. Биологический журнал Армении, 26, 12, 38, 1973.
23. Кулешов Н. П. Мат-лы II съезда ВОГИС, выставка II, 79, М., 1973.
24. Gabridge M. G. and Legator M. S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 130, 3, 831, 1969
25. Рсвазова Ю. А., Золотарева Г. Н., Шапиро А. А., Абилов С. К., Журков В. С., Фонштейн Л. М. Цитология и генетика, 9, 5, 400, 1975.
26. Фонштейн Л. М., Золотарева Г. Н., Исханова Э. Н., Шапиро А. А. Генетика, 12, 2, 99, 1976.
27. Фонштейн Л. М. Генетика, 12, 5, 1976.
28. Փարոնիկյան Գ. Մ., Աօկյան Լ. Գ., Օգանեսյան Մ. Գ. Генетика, 7, 14, 113, 1971.
29. Փարոնիկյան Գ. Մ., Աօկյան Լ. Գ. Генетика, 9, 4, 78, 1973.
30. Փարոնիկյան Գ. Մ., Աօկյան Լ. Գ., Կուսմանյան Է. Ա., Դարբինյան Գ. Ա. Генетика, 11, 10, 105, 1975.
31. Գալուկյան Մ. Գ., Արտյունյան Ա. Գ. Уч. зап. Ер. гос. ун-та (естеств. науки), 3, 89, 1973.
32. Մօսեսյան Ս. Ն., Գալուկյան Մ. Գ., Օգանեսյան Ս. Ա. Биологический журнал Армении, 26, 5, 39, 1973.
33. Մարտիրոսյան Ս. Ն. Биологический журнал Армении, 27, 12, 79, 1974.