

Г. Ц. Асланян, А. В. Аветисян, Г. И. Конобеева, Б. Г. Хачатрян

ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ 2-ХЛОРЕТИЛФОСФОНОВОЙ
КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ ЕЕ СОЛЕЙ

В последние годы в качестве этиленпродуцирующих регуляторов роста растений широко применяются препараты 2-хлорэтилфосфоновой кислоты (2-ХЭФК) и её солей со слабыми азотсодержащими органическими основаниями. Последние, улучшая технико-экономические свойства и расширяя сферу применения препаратов, одновременно способны модифицировать их биологическую активность и тем самым представлять опасность для окружающей среды и человека. Показано, например, что гидразинсодержащие производные 2-ХЭФК обладают мутагенными свойствами в условиях метаболической активации *in vivo* [3] и гонадотоксическим эффектом [2]. Следовательно, при гигиеническом нормировании и санитарном контроле следует учитывать опасность как этиленпродуцирующей части, так и входящих в состав солей катионов.

Целью работы явилась сравнительная генетико-гигиеническая оценка 2-ХЭФК и её солей, определение опасности препаратов в зависимости от строения их катионной части.

Материал и методы

Исследованию на мутагенную активность были подвергнуты 2-ХЭФК, её препаративная форма—кампозан и соли 2-ХЭФК с бензимидазолом (биферан) и декстрамином (декстрел). Данные о химических свойствах и среднесмертельная доза (LD_{50}) этих веществ представлены в табл. 1.

Эксперименты по изучению цитогенетической активности исследуемых препаратов *in vivo* были проведены на клетках костного мозга белых нелинейных крыс массой 180—200 г. В опытах использовано 83 животных. Вещества вводили однократно внутрижелудочно в дозах 1/5 и 1/50, соответствующих LD_{50} , установленных в токсикологическом эксперименте. Препараты костного мозга крыс готовили по общепринятой методике [7] и окрашивали азури-эозином. От каждого животного анализировали по 100 метафазных пластинок хромосом. Статистическая обработка результатов осуществлялась по критерию Стьюдента [4].

Для оценки способности препаратов индуцировать генные мутации применяли тест Эймса *Salmonella*/микросомы: использовали индикаторные штаммы TA 1537, TA 98, TA 100, которые являются ауксотрофами по гистидину. Наличие мутагенного эффекта регистрировали путем учета обратных мутаций от ауксотрофности к прототрофности. Растворы исследуемых препаратов готовили в стерильной дистиллированной воде или диметилсульфоксиде (ДМСО) в стандартных концентрациях: 0,1; 1,0; 10; 100; 1000 мкг/чашку (приведены первичные результаты опытов при испытании последних двух концентраций). В опыт включали варианты с и без микросомальной активации (в таблице обозначены +S9 и —S9). В каждом контрольном и опытном варианте использовали по 3 чашки.

В качестве позитивных контролей использовали нитрозометилмочевину (НММ), 2,7-диамино-4,9 диокси-5,10-диокси-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-диазопирен (ДДДТДП), а в качестве промутагена—циклофосфан (ЦФ) и бензидин.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом множественных сравнений Dunnet [5] по заданной программе на компьютере «Роботрон-1715».

Результаты и обсуждение

Изучение цитогенетической активности 2-ХЭФК, кампозана, биферана, декстрела и декстрамина показало следующее (табл. 2). Все исследованные регуляторы роста растений не вызывают статистически достоверного увеличения частоты хромосомных повреждений. Результаты в опытных группах практически не отличаются от установленного спонтанного уровня хромосомных нарушений в контроле. Причем спектр aberrаций сходен с контролем и представлен одиночными ацентрическими фрагментами. Таким образом, цитогенетиче-

Таблица 1

Некоторые данные химических свойств и токсичности регуляторов роста растений

Препарат	Эмпирическая формула	Химическое название	ЛД ₅₀ , ЛС ₅₀ (крысы)
2-ХЭФК	$C_2H_5C_2PCl$	2-хлорэтилфосфоновая кислота	900 мг/м ³
Кампозин	$C_2H_5C_2PCl$	2-хлорэтилфосфонон-овая кислота	3350 мг/кг
Биферан	$C_9H_{12}N_2ClO_3P$	бензимидазольная соль β-хлорэтилфосфоновой кислоты	3160 мг/кг
Декстрел	$C_{11}H_{18}N_2O_7P$	Д-(+)-трео-1 (п-нитрофенил)-1,3-гидроксизопропил-аммоний-2-хлорэтилфосфонат	6000 мг/кг
Декстрамин	$C_{10}H_{13}O_7N_2$	1-(п-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол	650 мг/кг

скими исследованиями, проведенными in vivo на клетках костного мозга крыс, обнаружено, что препараты и соли 2-ХЭФК не способствовали повышению частоты aberrаций хромосом.

Результаты изучения мутагенной активности регуляторов роста растений на индикаторных штаммах *Salmonella typhimurium* TA 1537,

Таблица 2

Частота клеток с aberrациями в костном мозге крыс при действии регуляторов роста растений

Препарат	Доза, мг/кг	Концентрация, мг/л	Количество животных	Количество исследованных метафаз	Частота aberrаций			Частота метафаз с aberrациями, %
					всего	исследованных	aberrантных	
2-ХЭФК	—	9,0	7	700	4	0,0057	1,0	0,57±0,37
Контроль	—	—	8	800	5	0,0062	1,0	0,62±0,35
Кампозин	66,7	—	6	600	4	0,006	1,0	0,67±0,33
Контроль	—	—	6	600	4	0,006	1,0	0,67±0,33
Биферан	63,2	—	6	600	3	0,050	1,0	0,50±0,27
Контроль	—	—	6	600	9	0,0150	1,0	1,50±0,49
Декстрел	63,2	—	6	600	7	0,0116	1,0	1,16±0,43
Контроль	—	—	6	600	5	0,0083	1,0	0,83±0,37
Декстрамин	200	—	6	600	4	0,006	1,0	0,67±0,33
Контроль	20	—	7	700	9	0,0128	1,0	1,28±0,42
Декстрамин	200	—	6	600	12	0,020	1,0	2,00±0,57
Контроль	20	—	7	700	9	0,0128	1,0	1,28±0,42
Контроль	—	—	6	600	5	0,0083	1,0	0,83±0,37

ТА 98, ТА 100 приведены в табл. 3, откуда следует, что изученные препараты не вызвали достоверного увеличения числа ревертантов ни у одного из исследуемых штаммов по отношению к контролю в вариантах с и без микросомальной активации. Мутагены, использованные нами в качестве позитивных контролей (во всех вариантах), эффективно индуцировали мутации, характерные для данных мутагенов. В то же время во всех испытанных дозах результаты были аналогичны данным, приведенным в табл. 3 (100 и 1000 мг/чашку).

Таблица 3

Результаты статистического анализа, полученные при изучении мутагенных свойств регуляторов роста растений на индикаторных бактериях *Salmonella typhimurium* в тесте Эймса

Вещество	Дозы мкг/чаш- ку	Оценка среднего числа ревертантов на чашку в вариантах со штаммами					
		ТА 1537		ТА 98		ТА 100	
		-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
Контроль, H ₂ O	—	15	11	26	29	98	104
Камфофан	100,0	18	12	24	25	102	104
	1000,0	15	12	25	28	97	92
Контроль, H ₂ O	—	16	14	32	32	118	110
Биферан	100,0	10	10	23	25	94	115
	1000,0	9	8	32	31	98	112
Контроль, H ₂ O	—	6	11	13	31	63	77
Декстрел	100,0	12	13	16	33	74	62
	1000,0	8	13	22	23	69	72
Контроль, DMCO	—	16	11	18	21	73	107
Декстрамин	100,0	15	16	17	24	76	83
	1000,0	13	12	19	25	91	125
НММ	100,0	—	—	—	—	1000	—
						950	
						1100	
ЦФ	500						387
							350
							365
ДДДТДП	100,0	700				68	
		665				112	
		440				107	
Бензидин	200,0	47,53					
		78					

По данным литературы [1, 6], гидрел и дигидрел, синтезированные на основе 2-ХЭФК, как и изученные нами регуляторы роста растений, не обладают способностью индуцировать как генные, так и хромосомные мутации, однако гидрел и дигидрел индуцировали генные мутации в условиях метаболической активации *in vivo*, что, по-видимому, обусловлено образованием свободного гидразина или других соединений вследствие метаболизма под влиянием ферментов микрофлоры кишечника.

Таким образом, изученные нами регуляторы роста растений не вызывают генных и хромосомных повреждений. В связи с этим указанные препараты не могут быть отнесены к какой-либо группе веществ по степени потенциальной мутагенной опасности, и их исполь-

зование не может быть лимитировано подобной опасностью. По-видимому, входящие в состав декстрела и биферана катионы (декстрамин и бензимидазол) малоопасны, и их оценка в иных препаратах необязательна. Вместе с тем следует считать необходимым углубленное изучение этих препаратов в тест-системе промежуточного хозяина и периферической крови человека для получения комплексной оценки их потенциальной мутагенной опасности.

Филиал ВНИИГИНТОКС

Минздрава СССР

Поступила 25/X 1990 г.

Հ. Յ. Ասլանյան, Հ. Վ. Ավետիսյան, Գ. Ի. Կոնոբեևա, Բ. Գ. Խաչատրյան

2-ՔԼՈՐԷԹԻԼՖՈՍՖՈՆԱԲՈՒՄԻԻ ԵՎ ՆՐԱ ՈՐՈՇ ԱՂԵՐԻ ՄՈՒՏԱԳԵՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ

Ուսումնասիրված է 2-քլորէթիլֆոսֆոնաթթվի հիման վրա սինթեզված բույսերի աճի մի քանի կարգավորիչների մոտագեն հատկանիշները:

Ցույց է տրված, որ այդ նյութերը սպիտակ առնետների ոսկրածուծի բջիջներում, ինչպես նաև էյմսի տեստ-համակարգում չեն առաջացնում քրոմոսոմային և գենային խախտումներ:

Ինչպես աղերը, այնպես էլ նրանց կազմի մեջ մտնող կատիոնները ընդհանուր առմամբ գնահատված են որպես սակավ վտանգավոր միացություններ:

Առաջարկված է կատարել նշված միացությունների բազմակողմանի գնահատում տարբեր բջջածագումնաբանական համակարգերում:

H. Ts. Aslanian, H. V. Avetissian, G. I. Konobeeva, B. G. Khachatryan

The Investigation of Mutagenous Properties of Some Regulators of the Plants' Growth on the Base of 2-Chlorethyl-Phosphonic Acid (2-CEPA)

On the cells of the rat's spinal marrow it is shown the absence of the substance of cytogenetic activity and the ability to induce genic mutation in the Alms test. Cations as well as 2-CEPA salts are supposed to be compounds of a low danger. The necessity of the complex estimation of genetical danger of preparations is stressed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюнян Р. М., Конобеева Г. И., Залинян Г. Г. Цитология и генетика, 1988, 22, 1, с. 24.
2. Конобеева Г. И., Хачатрян Б. Г., Манвелян В. М. Тез. докл. IV съезда ВОГ и С им. Н. И. Вавилова. Кишинев, 1981, с. 123.
3. Конобеева Г. И., Асмангулян А. А. Биол. ж. Армении, 1987, 40, 7, с. 600.
4. Плехинский Н. А. В кн.: Биометрия. М. 1975.
5. Dunnet C. J. Amer. Stat. Assoc., 1975, 50, 1036.
6. Batzinger R. P., Bueding E. Cancer Res., 1978, 38, 2, 4478.
7. Ford E. H., Wollam D. H. Exp. Cell. Res., 1963, 32, 320.