

**Э.А.Гилева**

**Эколого-генетический  
мониторинг  
с помощью грызунов  
(уральский опыт)**

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ**

**ИНСТИТУТ ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ**

**Э.А.Гилева**

**ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ  
МОНИТОРИНГ  
С ПОМОЩЬЮ ГРЫЗУНОВ**

**(уральский опыт)**

**Издательство Уральского университета  
Екатеринбург 1997**

УДК 504.054 : 575 + 504.064 : 599.323

Гилева Э.А. **Эколого-генетический мониторинг с помощью грызунов (уральский опыт)**. Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 1996. ISBN 5-7525-0566-6

Изложены результаты эколого-генетического мониторинга ряда районов Среднего и Южного Урала путем изучения частоты хромосомных нарушений в костном мозге диких и синантропных грызунов. Показано существование параллелизма между уровнем цитогенетического поражения грызунов и заболеваемостью (прежде всего онкологической) людей, обитающих на одних территориях. Продемонстрирована хорошая воспроизводимость показателей цитогенетического поражения при повторном исследовании. Обсуждается применимость специфических хромосомных и морфологических маркеров для экологического мониторинга.

Табл.32. Библиогр. 136.

**Ecogenetic monitoring by rodents (the Uralian experience)**

E.A.Gileva. Ekaterinburg: The Urals State University Press. 1997.

Using commensal and wild rodents as indicators of mutagenic effect of environmental pollutants is described, the rate of chromosome mutations in bone marrow being the main characteristic studied. Results of monitoring three areas of the Middle and South Urals highly polluted by chemicals and radionuclides are reported. A parallelism between the level of cytogenetic damage in rodents and the rate of diseases (especially neoplastic ones) in human populations is discussed. A good repeatability of the chromosome mutation frequencies in rodents has been demonstrated when cytogenetic analysis was performed twice, with a certain time interval. An adequacy of several cytogenetic and morphological markers for ecogenetic monitoring was examined.

Tables 32. Ref. 136.

© Э.А.Гилева, 1997

© Издательство Уральского университета, 1997

ISBN 5-7525-0566-6

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
<b>Глава I. КРАТКИЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ..</b>	<b>11</b>
<b>I.1. Выбор контрольных групп животных.....</b>	<b>11</b>
<b>I.2. Формирование выборок животных для цитогенетического анализа .....</b>	<b>13</b>
I.2.1. Влияние возраста на показатели цитогенетического повреждения.....	14
I.2.2. Влияние пола на показатели цитогенетического повреждения.....	15
I.2.3. Возможное влияние родентицидов.....	16
<b>I.3. Размеры выборок.....</b>	<b>17</b>
<b>I.4. Анализ хромосомных препаратов.....</b>	<b>17</b>
<b>I.5. Определение количества радиоактивных и химических поллотантов в тканях животных .....</b>	<b>19</b>
<b>I.6. Статистическая обработка данных.....</b>	<b>20</b>
<b>Глава II. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В ТРЕХ РАЙОНАХ СРЕДНЕГО И ЮЖНОГО УРАЛА.....</b>	<b>21</b>
<b>II.1. Оценка мутагенного потенциала среды в Первоуральске и Новоуткинске (Свердловская область).....</b>	<b>21</b>
II.1.1. Экологическая ситуация в Первоуральске и Новоуткинске.....	21
II.1.2. Частоты хромосомных нарушений у домашних мышей.....	23
II.1.3. Факторы, ответственные за хромосомные нарушения у мышей из Первоуральска и Новоуткинска.....	26
II.1.4. О генотоксическом эффекте среды по отношению к населению Первоуральска и Новоуткинска.....	30
<b>II.2. Оценка мутагенного эффекта загрязнений среды в Каменске-Уральском и Каменском районе Свердловской области.....</b>	<b>32</b>
II.2.1. Химическое и радиоактивное загрязнение среды в Каменске-Уральском и Каменском районе.....	32
II.2.2. Частоты хромосомных нарушений у домашних мышей.....	33
II.2.3. Наследуемая хромосомная мутация в Рыбниковском.....	38

II.2.4. Факторы, ответственные за хромосомные нарушения у мышей в Каменске-Уральском и Каменском районе.....	39
II.2.5. Генетическая опасность, существующая для населения Каменска-Уральского и Каменского района..	45
<b>II.3. Оценка мутагенного влияния среды в районе Тоцкого полигона (Красногвардейский район Оренбургской области).....</b>	<b>47</b>
II.3.1. Экологическая ситуация в исследуемом районе.....	47
II.3.2. Выбор тест-объектов для эколого-генетического мониторинга.....	49
II.3.3. Частоты хромосомных нарушений у двух видов грызунов .....	50
II.3.4. Наследуемые изменения генома у восточноевропейской полевки... ..	56
II.3.5. О природе мутагенных факторов в районе Тоцкого полигона. ....	57
II.3.6. Генетическая опасность, существующая для населения в районе Тоцкого полигона. ....	65
<b>Глава III. ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ У ГРЫЗУНОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ. ....</b>	<b>67</b>
<b>Глава IV. ЕЩЕ ОДИН МАРКЕР РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ?..</b> .....	<b>73</b>
IV.1. Район HSR в хромосоме № 1 домовый мыши.. .....	73
IV.2. HSR и частота хромосомных нарушений.. .....	75
IV.3. HSR и загрязнение среды... .....	80
<b>Глава V. ФЛУКТУИРУЮЩАЯ АСИММЕТРИЯ У ДОМОВЫХ МЫШЕЙ НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ МУТАГЕНАМИ ТЕРРИТОРИЯХ... ..</b>	<b>84</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....</b>	<b>91</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА... ..</b>	<b>93</b>

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

---

На суд читателя предлагается обобщение результатов, полученных в 1991-1996 годах группой популяционной цитогенетики Института экологии растений и животных УрО РАН при изучении частоты хромосомных нарушений у диких и синантропных грызунов, обитающих в условиях техногенного загрязнения. Эти исследования не только позволили оценить эколого-генетическую ситуацию в ряде районов Среднего и Южного Урала, но и продемонстрировали прогностическую ценность использованного метода для эколого-генетического мониторинга. Вместе с тем стало ясно, что научное объяснение наблюдаемых эффектов в ряде случаев остается неполным из-за трудностей, связанных с точной идентификацией действующих мутагенных факторов. Я надеюсь, что собранные воедино результаты достаточно обширных цитогенетических исследований стимулируют моих коллег не только на широкое использование грызунов в качестве индикаторов кумулятивного мутагенного потенциала среды, но и на поиски новых, может быть, нетрадиционных подходов к проблеме выявления конкретных мутагенных агентов, вызывающих хромосомные мутации у грызунов в природных и синантропных популяциях. Хочу также надеяться, что эта книга окажется интересной для организаторов экологического мониторинга; поэтому в текст включены объяснения ряда специальных терминов, а в списке использованной литературы приведены полные названия иностранных научных журналов.

Выражаю искреннюю благодарность всем сотрудникам группы популяционной цитогенетики, участвовавшим в работе по отлову животных, а также приготовлению и анализу хромосомных препаратов - М.И.Чепракову, М.С.Шляпниковой, Т.Г.Новокшановой, Э.З.Гатиятуллиной, М.В.Чибиряку, Е.Л.Щупак, К.И.Бердюгину, моим аспирантам А.Т.Габитовой, Н.Л.Косаревой и Д.Ю.Нохрину, а также В.С.Безелю и М.Г.Нифонтовой, оказавшим помощь в определении концентраций химических и радио-

---

активных поллютантов в организмах животных. Я чрезвычайно благодарна за постоянную помощь и поддержку администрации Института экологии растений и животных УрО РАН во главе с академиком В.Н.Большаковым.

Часть исследований была выполнена по заказу Института промышленной экологии УрО РАН, Министерства по чрезвычайным ситуациям РФ и Администрации Оренбургской области. Работа была также поддержана грантами РФФИ (№ 96-04-48014) и Государственной программы “Биологическое разнообразие” (N 2.2.14), а также программой “Урал” и Международным научным фондом.

## ВВЕДЕНИЕ

---

Характеристика экологического состояния территорий, загрязненных химическими и радиоактивными поллютантами, должна с необходимостью содержать оценку мутагенного потенциала среды. Мутагенные поллютанты, которые, как правило, обладают и канцерогенной активностью, вызывают повреждения наследственного аппарата, что приводит к повышению частоты спонтанных абортов, врожденных уродств, злокачественных новообразований и общему ухудшению здоровья населения, поскольку в патогенезе подавляющего большинства заболеваний имеется наследственная компонента. Повреждения генетического аппарата не элиминируются после удаления мутагенных агентов из среды; они могут накапливаться и сохраняться в генофонде нации в течение десятков поколений, что делает их особенно опасными.

Помимо ионизирующей радиации мутагенным (генотоксическим) эффектом обладают многие сотни химических соединений (*Пшеничников и др., 1990*). Среди генотоксикантов, загрязняющих среду обитания человека, в первую очередь, следует назвать полиароматические углеводороды, многие классы пестицидов, ряд тяжелых металлов, окислы азота и серы и т.д. В подвергающихся сильному техногенному влиянию районах загрязнение обычно имеет комплексный характер, и в подобных условиях выявление полного спектра мутагенных поллютантов физическими и химическими методами практически нереально. Кроме того, оценка их эффекта требует учета возможных взаимодействий между индивидуальными мутагенами, которые могут как ослаблять, так и усиливать действие друг друга. Отсюда ясно, что необходимый контроль может быть осуществлен лишь с помощью биологической индикации. Известно, что чувствительность биологических тест-систем как индикаторов мутагенного потенциала среды часто оказывается выше, чем у химико-аналитических и радиометрических методов (*Brusick, 1987*).

---

Оптимальным вариантом было бы выявление мутагенного эффекта непосредственно по отношению к человеку, однако такой подход сопряжен с рядом трудностей:

- для подтверждения статистической достоверности увеличения частоты генетических дефектов требуются большие выборки, даже при наличии заметных эффектов, а в небольших городах и деревнях такие выборки можно получить лишь за несколько лет, что увеличивает продолжительность исследований и неоднородность материала;

- медико-демографические показатели носят интегральный характер, то-есть отражают не только наследственные повреждения, но и непосредственное воздействие среды на организмы матери и плода во время беременности, не позволяя вычлнить собственно генетические эффекты;

- в силу высокой неоднородности популяций человека практически всегда возникают серьезные трудности с выбором контрольной группы;

- исследования повреждений хромосом и ДНК в клетках человека трудоемки и связаны с большими финансовыми затратами, в том числе, на импортные химреактивы и культивирование клеток.

В связи с этими трудностями предложен более простой метод биоиндикации мутагенных и канцерогенных эффектов загрязнения среды с помощью грызунов. Будучи представителями одного класса позвоночных животных (*Mammalia*), грызуны и человек обладают достаточным физиологическим сходством, а их генетический аппарат обнаруживает сходную реакцию на мутагены. Неслучайно данные по лабораторным мышам были успешно использованы Научным комитетом ООН по действию атомной радиации для обоснования уровней ожидаемых генетических эффектов в популяциях человека под влиянием ионизирующей радиации. Незаменимым преимуществом грызунов является быстрая смена поколений, что позволяет оценивать отдаленные генетические последствия мутагенных воздействий, в том числе, через длительные промежутки времени после удаления мутагенных агентов из среды. Подобные оценки особенно необходимы для прогнозирования повреждающего эффекта по отношению к наследственному аппарату потомков тех людей, которые подвер-

гаются влиянию мутагенов (Яблоков, Остроумов, 1985). Использование грызунов в качестве модельных объектов при оценке генетической опасности для населения загрязненных мутагенами территорий рекомендовано рядом авторитетных авторов (например, Шевченко, Померанцева, 1985; Brusick, 1987; Бочков, Чеботарев, 1989). Важно отметить, что грызуны, как правило, достаточно многочисленны, что делает возможным изучение больших выборок, достаточных для выявления даже слабых эффектов с высокой достоверностью. Особое место среди грызунов-индикаторов мутагенных загрязнений занимают домовые мыши, которые обитают рядом с людьми и являются наиболее адекватной моделью для выявления мутагенного и канцерогенного потенциала среды, поскольку они в основном подвергаются воздействию мутагенов за счет тех же источников, что и человек (воздух, вода, пища).

Одним из наиболее информативных методов оценивания генетической опасности является учет цитогенетических (т.е. хромосомных) нарушений в половых и соматических клетках грызунов (см., например, "Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ", Всемирная Организация Здравоохранения, 1992). Частота хромосомных aberrаций (т.е. структурных перестроек хромосом - основных внутриклеточных органелл, содержащих генетический материал) в высокой степени коррелирует с частотой точковых мутаций, повреждающих индивидуальные гены, каждый из которых контролирует один или несколько конкретных признаков организма. Кроме того, нужно подчеркнуть, что частота хромосомных нарушений представляет собой не только показатель генетической опасности, но и хороший индикатор канцерогенного влияния загрязнений среды, что особенно важно при оценке эффекта малых доз ионизирующей радиации. Многие медицинские радиологи считают повышение частоты злокачественных новообразований наиболее реальным последствием хронического облучения (Ярмоненко, Филлюшкин, 1992). Канцерогенный эффект радиоактивных и химических мутагенов коррелирует с кластогенным (т.е. индукцией хромосомных aberrаций) в высокой степени (Bardwell, 1989). При проведении эколого-

генетического мониторинга целесообразно также оценивать нарушения нормального числа хромосом - анеуплоидию и полиплоидию. В анеуплоидных клетках имеется на одну или несколько хромосом больше или меньше, чем в норме, а в полиплоидных клетках число хромосом превышает нормальное в целое число раз. Анеуплоидия и полиплоидия гамет ведут к тяжелым нарушениям генного баланса, резко снижающим жизнеспособность и плодовитость млекопитающих, в том числе, и человека.

Цитогенетический мониторинг с помощью грызунов доказал свою эффективность, будучи примененным для изучения мутагенного потенциала среды на территориях, загрязненных отходами нефтепереработки (McVee *et al.*, 1987), радиоактивностью после Чернобыльской аварии (Чехович и др., 1993; Елисеева и др., 1996; Померанцева и др., 1996), пестицидами (Крюков и др., 1993) и т.д. На Урале задачи эколого-генетического мониторинга особенно сложны из-за того, что в среде нередко присутствуют не только различные химические, но и радиоактивные мутагены. Мы исследовали ситуации как подобного комплексного (Каменск-Уральский и Каменский район), так и преимущественно химического (Первоуральск, Новоуртинск) или радиоактивного (Восточно-Уральский радиоактивный след, район Тоцкого полигона) загрязнения. Каждой из этих ситуаций посвящен специальный раздел в *Главе II*; проблема воспроизводимости показателей цитогенетического повреждения обсуждается в *Главе III*; в последующих двух главах наблюдавшиеся мутагенные эффекты проанализированы в свете некоторых общетеоретических проблем мутагенеза и онтогенетической стабильности. В свою очередь, результаты такого анализа позволили дать дополнительные рекомендации по использованию грызунов в эколого-генетическом мониторинге.

# **Глава I. КРАТКИЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

---

## ***1.1. Выбор контрольных групп животных***

Глобальное загрязнение биосферы радиоактивностью и химическими поллютантами заметно осложняет выбор популяций для определения фоновых уровней хромосомных нарушений у грызунов. (Я избегаю пользоваться термином "спонтанные хромосомные нарушения" или "спонтанные мутации" именно из-за глобального характера загрязнения, благодаря которому на нашей планете вряд ли сохранились местности, не загрязненные в той или иной степени антропогенными мутагенами). На Урале выбор контроля особенно сложен из-за сильного техногенного пресса и значительного содержания естественных радиоактивных элементов в природных средах. Рассмотрим эту проблему на примере доменной мыши, поскольку для нее, в отличие от изучавшихся нами видов полевок, имеется относительно обширная информация о частотах цитогенетических нарушений у животных, не подвергавшихся мутагенным воздействиям.

В случае доменной мыши в качестве контроля была избрана популяция поселка Советский (север Тюменской области), который находится в значительном удалении от источников промышленных выбросов и крупных автомагистралей. В костном мозге мышей из этой популяции средняя частота клеток с хромосомными aberrациями составляла 1,30%, частота анеуплоидии - 0,49%, а суммарная частота анеуплоидных и полиплоидных клеток - 0,56%. Как будет видно далее, у мышей из наименее загрязненных местностей Урала доля клеток костного мозга с хромосомными мутациями не отличается значимо от этих оценок, поэтому их можно признать фоновыми для Уральского региона. Вместе с тем нельзя исключить, что в других районах фоновые уровни хромосомных нарушений окажутся несколько иными, как из-за специфики антропогенного пресса, так и в силу генетических особенностей самих живот-

---

ных. Об этом свидетельствует достаточно широкая изменчивость частот хромосомных мутаций, наблюдавшихся цитогенетиками в разные годы в разных странах и лабораториях, т.е. в варьирующих условиях среды.

Многочисленные сведения о фоновых частотах хромосомных aberrаций содержатся в работах, посвященных лабораторным мышам, которые относятся к тому же надвиду (*Mus musculus*), что и домовые мыши. В качестве примеров можно привести значения, полученные в основном как контроль в экспериментах с мутагенами: 2,76% (Мовчан и др., 1967, анафазный метод), 1,69% (Szollar, 1975), 1,4% (Roberts, Rand, 1977), 0,5-1,0% (Wobus et al., 1978), 0,90-0,92% (Пилинская и др., 1984), 0,7% (Халиков, 1990), 1,8-3,0% (Ghosh et al., 1991), 2,5% (Крюков и др., 1993) и т.д. Некоторые линии лабораторных мышей (NZB, Balb/c, A/He, 101/H) обнаруживают повышенную частоту хромосомных мутаций (Корогодина, Лильп, 1977; Корогодина, Сьяксте, 1981; Sato et al., 1993). Так, у мышей линии Balb/c в контрольных вариантах некоторых экспериментов наблюдалось 19,9% aberrантных гепатоцитов (Корогодина, Лильп, 1978) и 5% aberrантных клеток костного мозга (Гончарова и др., 1996). Сведения о частоте анеуплоидии у не подвергавшихся воздействию мутагенов мышей менее многочисленны. Для костного мозга лабораторных мышей Пашин и др. (1981) приводят величину, равную 0,2%, Лильп и Корогодина (1981) - 0,6-1,2%, а среди эмбриональных гепатоцитов Корогодина и Сьяксте (1981) обнаружили 1,2% и 1,6% анеуплоидных клеток. Несомненно, спонтанная частота хромосомных мутаций у лабораторных мышей в определенной степени зависит от генетических факторов.

Для разных популяций диких и синантропных домашних мышей также можно ожидать различий в фоновой частоте цитогенетических нарушений, связанных как с генетическими, так и со средовыми факторами. Известно, что надвид *Mus musculus* содержит большое количество генетически дифференцированных форм различного таксономического ранга (Межжерин, 1994), поэтому можно ожидать специфических особенностей хромосомного мутагеназа в разных частях ареала. В частности, домовые мыши Средней Азии, таксономический статус которых в значи-

тельной степени неясен (Кучерук, 1994; Межжерин, 1994), обнаруживают несколько более низкие частоты клеток со структурными хромосомными перестройками, чем мыши на Урале. У домовых мышей, обитающих на клеверных или хлопковых полях в некоторых местностях Узбекистана и Таджикистана, было обнаружено соответственно 0,7% (Халиков, 1990) и 0,8% (Крюков, 1993) клеток со структурными абберациями хромосом. Вопрос о географической изменчивости уровней хромосомного мутагенеза требует специального (и очень трудоемкого!) изучения, но ее возможное существование следует непременно принимать во внимание при использовании грызунов как индикаторов мутагенного загрязнения среды.

Таким образом, при проведении эколого-генетического мониторинга с помощью диких или синантропных грызунов необходимо иметь в виду, что фоновые частоты хромосомных нарушений должны быть определены непосредственно для того района, где производится мониторинг, или, по крайней мере, для максимально близкого в территориальном и ландшафтно-географическом отношении района. В определенной мере строгость подхода может быть обеспечена множественным контролем - следует осуществить хромосомный анализ животных из нескольких местностей рассматриваемого региона, где уровень загрязнения наиболее низок, и использовать либо минимальную из полученных оценок цитогенетического эффекта, либо их усредненное значение.

## ***1.2. Формирование выборок животных для цитогенетического анализа***

Задачей исследователя, осуществляющего мониторинг, является формирование внутренне однородных или сравнимых по структуре выборок животных из импактной и контрольной зон. Трудность получения таких выборок связана с возможным влиянием популяционно-демографических факторов на частоты хромосомных нарушений. Это влияние изучено крайне слабо; имеются скорее косвенные данные, которые заставляют предполагать, что у диких

грызунов популяционная динамика и связанные с ней стрессорирующие нагрузки могут оказать определенное влияние на интересующие нас параметры (Шилов, 1977; Скорова и др., 1986; Быковская и др., 1994).

### 1.2.1. Влияние возраста на показатели цитогенетического повреждения

Противоречивые данные были получены при изучении влияния возраста и пола грызунов на показатели цитогенетического поражения. Для человека в большинстве исследований отмечалось возрастание частоты хромосомных нарушений с возрастом (например, *Bochkov, Kuleshov, 1972; Севанькаев и др., 1974; Galloway et al., 1986*), однако другие авторы не обнаруживали такой зависимости (*Bender et al., 1990*). Наиболее убедительно показан рост анеуплоидии и доли aberrантных клеток у долгожителей старше 75-80 лет (*Кузнецова, Зарицкая, 1986*). Столь же неоднозначны и результаты исследования грызунов. Так, у лабораторных мышей линий *СВА* и *С57BL/6* частота клеток с aberrациями хромосом практически не изменялась с 2 до 10-17 месяцев, в то время как в линии *101/Н* за этот же период она возрастала в два раза (*Лильн, Корогодина, 1981; Лильн, 1982*). Достоверный рост доли aberrантных клеток наблюдали *Nishitani et al., (1990)* на двух линиях мышей с разной скоростью старения. Важно подчеркнуть, что в ряде случаев и у человека, и у лабораторных мышей была обнаружена возрастная зависимость частоты хромосомных мутаций, индуцированных ионизирующей радиацией и химическими мутагенами (*Bochkov, Kuleshov, 1972; Лильн, Корогодина, 1981*). Таким образом, есть серьезные основания для контроля возрастного состава выборок грызунов, используемых для выявления мутагенного потенциала среды *in situ*. В природных и синантропных популяциях практически невозможно отловить достаточное количество зверьков стандартного возраста, поэтому следует стремиться лишь к тому, чтобы возрастная структура контрольной и испытуемой выборок была по возможности одинаковой. В первом приближении для оценки возраст-

ной структуры выборок следует использовать распределения зверьков по размеру.

### 1.2.2. Влияние пола на показатели цитогенетического повреждения

Влияние половой принадлежности на уровни хромосомных нарушений в соматических клетках также не всегда однозначно. В случае *Homo sapiens* неоднократно отмечали повышенные частоты хромосомных aberrаций и анеуплоидии у женщин по сравнению с мужчинами (например, Littlefield, Goh, 1973; Ivanov et al., 1978). У рандомбредных и линейных мышей и других грызунов, не подвергавшихся воздействию мутагенов, связь уровня цитогенетических повреждений с полом не была обнаружена Мовчаном и др. (1967) и Сурковой и Малашенко (1975). В то же время в некоторых линиях мышей Суркова и Малашенко наблюдали после обработки тиоТЭФ более высокий процент aberrантных клеток у самцов, чем у самок. Половые различия по реакции лабораторных мышей разных линий на генотоксические вещества были подробно рассмотрены в *Отчете по применению микроядерного теста (Mavournin et al., 1990)*. Этот тест позволяет ориентировочно учитывать как структурные, так и числовые мутации хромосом. Оказалось, что в контрольных экспериментах частота микроядер чаще повышена у самцов, но в некоторых линиях дело обстоит обратным образом. Та же ситуация имеет место и после воздействия генотоксикантами. Чаще более чувствительными к мутагенам оказываются самцы, но в некоторых случаях - самки (например, *Urlando, Heddle, 1990*). Можно заключить, что при использовании домашних мышей и диких грызунов для эколого-генетического мониторинга следует включать в контрольную и испытываемую выборки по возможности равное число самцов и самок и учитывать этот фактор при анализе результатов.

Наши исследования, выполненные в основном Н.Л. Косаревой, продемонстрировали случайный характер различий самцов и самок домашней мыши из 8 местностей Урала и поселка Советский по частоте хромосомных aberrаций и суммарной частоте анеуплоидии и полиплоидии.

Так, в контрольной популяции поселка Советский у 23 самцов средняя частота аберрантных клеток была равна 1,24%, а у 33 самок - 1,26% ( $p > 0,90$ ), а средняя суммарная доля анеуплоидных и полиплоидных клеток составляла 0,69% и 0,59% ( $p > 0,80$ ), соответственно. У мышей из других населенных пунктов самцы и самки также не различались статистически значимо по обоим показателям, за исключением достоверно повышенной суммарной частоты анеуплоидии и полиплоидии у самцов в одной из деревень Каменского района.

### 1.2.3. Возможное влияние родентицидов

При работе с домовыми мышами существует опасность отлова животных, подвергавшихся влиянию ядов, применяющихся для борьбы с грызунами. Для того, чтобы избежать этой опасности, необходим предварительный сбор информации о времени и местах последней обработки помещений родентицидами. К сожалению, в литературе, как правило, нет данных о наличии или отсутствии мутагенного эффекта у конкретных родентицидов, поэтому было проведено специальное исследование частоты хромосомных нарушений у домовых мышей из поселка Новоткинск, часть которых подвергалась затравке ратинданом (производное кумарина). Оказалось, что средняя частота клеток с хромосомными аберрациями у затравленных мышей ( $n = 6$ ) была равна 4,00%, а у незатравленных ( $n = 14$ ) - 4,53% ( $p > 0,50$ ); для клеток с числовыми нарушениями хромосом соответствующие оценки составляли 2,33% и 1,87% ( $p > 0,50$ ) (Косарева, 1995). Эти результаты косвенным образом согласуются со сведениями об отсутствии генотоксического эффекта у кумарина, полученными на млекопитающих с помощью микроядерного теста (Morris, Ward, 1992). Вместе с тем, для уничтожения грызунов применяются родентициды и другой химической природы, которые могут обладать мутагенной активностью, поэтому проверка возможности их применения при генетическом мониторинге обязательна.

Суммируя все вышесказанное, следует заключить, что существует ряд факторов, способных обусловить внутрен-

ную неоднородность групп грызунов, используемых при эколого-генетическом мониторинге, что, в свою очередь, может привести к неправомерным заключением относительно уровня генетической опасности на обследуемой территории. Помимо тех мер, которые были предложены выше для снижения внутригрупповой неоднородности, мы предлагаем применять общеизвестные статистические критерии ( $G$ -тест или  $\chi^2$ ) для проверки групп на гомогенность. В последующих главах будут приведены примеры использования этих критериев.

### ***1.3. Размеры выборок***

Исходной посылкой для определения величины выборок в наших исследованиях послужили рекомендации, данные в *"Руководстве по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ"*, опубликованном *Всемирной Организацией Здравоохранения (1992)*. В экспериментах с лабораторными мышами рекомендуется анализировать не менее 500 метафазных клеток в каждом варианте опыта. Обычно для этого исследуют по 50 клеток у 10 животных. Однако у свободно живущих грызунов следует ожидать большей изменчивости по ответу на воздействие мутагенов, поэтому мы стремились отловить не менее 15-20 грызунов в каждой местности и изучали хромосомные нарушения в 50-100 метафазных клетках у каждого животного.

В целом вопрос о размерах выборок отлавливаемых животных и числе анализируемых метафазных клеток должен решаться с учетом уровней генотоксических эффектов, наблюдаемых в каждом конкретном случае. Величины выборок, позволяющие избежать ошибок как 1-го, так и 2-го рода, могут определены по Снедекору и Кочрену (*Snedecor, Cochran, 1967*).

### ***1.4. Анализ хромосомных препаратов***

Способы приготовления и окраски препаратов метафазных хромосом из костного мозга млекопитающих

изложены в многочисленных статьях и руководствах (одно из последних и наиболее авторитетных - *Макгрегор, Варли, 1986*), поэтому нет необходимости в их подробном описании. Отмечу только, что помимо стандартной окраски препаратов азур-эозином по Романовскому (иначе - Гимза), в ряде случаев была осуществлена окраска С-методом для выявления структурного гетерохроматина (предобработка 5%  $Ba(OH)_2$  в течение 5-20 минут, инкубация в буфере 2 x SSC,  $pH = 6,8-7,0$  в течение 1-2 часов и окраска азур-эозином по Романовскому в цитратном буфере при  $pH = 7,0$ ).

Для анализа выбирали метафазы округлой формы с достаточно плотным расположением хромосом, но по возможности без наложений или с минимальным количеством наложений, не препятствующих идентификации числа и состояния хромосом. В каждой метафазной клетке определяли число хромосом и учитывали наличие структурных перестроек хромосом и пробелов. Ахроматические пробелы представляют собой перерывы в окрашивании хроматид. Их истинная природа до сих пор неясна - неизвестно, являются ли они результатом повреждения генетического материала. Возможно, существуют два типа пробелов - как связанные, так и не связанные с разрывами ДНК (*Brogger, 1982*). В цитогенетических исследованиях, посвященных кластогенезу, обычно принято приводить частоту пробелов. Истинные разрывы отличали от пробелов с помощью общепринятых критериев (смещение по отношению к оси хроматиды и/или наличие просвета, превышающего ширину хроматиды). При подсчете общего числа разрывов на клетку была принята "одноразрывная" модель для одиночных и парных фрагментов и "двухразрывная" модель для колец, транслокаций и инверсий.

При учете анеуплоидии особое внимание обращали на регистрацию гипоплоидных клеток, (клеток, в которых число хромосом меньше диплоидного, т.е. нормального для костного мозга). Дело в том, что в некоторых случаях хромосомы могут теряться при приготовлении препаратов, поэтому в качестве гипоплоидных учитывались лишь метафазы с идеально округлыми очертаниями и достаточно плотным расположением хромосом. Такой подход приво-

дил, вероятно, к некоторому занижению доли гипоплоидных клеток по сравнению с истинной, но, поскольку принципы отбора клеток для анализа были постоянны, можно считать, что степень занижения была примерно одинаковой во всех выборках. Гиперплоидные клетки (т.е. клетки с числом хромосом, превышающим диплоидное) идентифицируются с достаточной степенью уверенности. Для статистического анализа частоты анеуплоидных и полиплоидных клеток обычно объединялись, поскольку полиплоидия наблюдается редко, и число полиплоидных клеток, как правило, бывает недостаточно велико для корректного применения биометрических методов. К тому же цитогенетические механизмы возникновения обоих типов нарушений числа хромосом отчасти сходны. В заключение следует указать значения диплоидного числа хромосом для изучавшихся видов грызунов и их систематическую принадлежность. У домашней мыши *Mus musculus L., 1758* (сем. *Muridae*) оно равно 40, у обыкновенной полевки *Microtus arvalis Pallas, 1779* - 46, а у восточноевропейской полевки *Microtus rossiaemeridionalis Ognev, 1924* - 54 (Орлов, Булатова, 1983). Два последние вида относятся к семейству *Cricetidae*.

### ***1.5. Определение количества радиоактивных и химических поллютантов в тканях животных***

Содержание *Sr-90* и *Cs-137* в костномышечной ткани грызунов определялось в лаборатории радиоэкологии ИЭРиЖ и на кафедре радиохимии физико-технического факультета Уральского политехнического института; для этой цели тушки животных с удаленными внутренними органами, шкурой и черепом были объединены для каждой выборки. Концентрация меди, цинка, никеля, свинца и кадмия в печени животных была проанализирована в лаборатории экотоксикологии ИЭРиЖ с помощью атомно-адсорбционной спектрометрии; там же потенциометрическим методом была определена концентрация фтора в бедренных костях домашних мышей (у каждого животного индивидуально); контролем послужили мыши, отловленные в

Ботаническом саду УрО РАН и затем содержащиеся в течение нескольких месяцев в виварии (южная часть Екатеринбурга, мало загрязненная промышленными поллютантами).

### *1.6. Статистическая обработка данных*

При статистической обработке материала применялись критерии  $t$  и  $\chi^2$ , непараметрические критерии Крускала-Уоллиса и Вилкоксона-Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ (в том числе, с  $\varphi$ -преобразованием долей), ранговый коэффициент корреляции Спирмена и  $G$ -критерий, при вычислении которого вводилась поправка Уильямса. Для попарных сравнений с помощью  $G$ -критерия был использован метод мультипликативного неравенства Сидака.  $G$ -критерий был также использован в лог-линейной модели.

Основным руководством по биометрии служили книги Сокала и Ролфа (*Sokal, Rohlf*, 1981) и Глотова и др. (1982).

У мышей из трех районов Каменск-Уральского наблюдалась неоднородность выборок по содержанию никеля, а у животных из Пирогова - по содержанию меди; поэтому для выполнения условия равенства дисперсий при проведении дисперсионного анализа крайние значения (по одному-трем в выборке) были исключены с помощью метода, описанного Урбахом (1964).

## ***Глава II. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В ТРЕХ РАЙОНАХ СРЕДНЕГО И ЮЖНОГО УРАЛА***

---

В этой главе описаны результаты эколого-генетического мониторинга, проведенного с помощью грызунов в трех районах Среднего и Южного Урала, которые различаются по характеру техногенных воздействий, поэтому ситуация в каждом из них рассмотрена отдельно. К тому же химические и радиологические анализы тканей животных из разных промышленных районов были проведены в различных научных учреждениях и не всегда могут быть объединены.

### ***II.1. Оценка мутагенного потенциала среды в Первоуральске и Новоуткинске (Свердловская область)***

#### ***II.1.1. Экологическая ситуация в Первоуральске и Новоуткинске***

Первоуральск относится к числу наиболее загрязненных антропогенными поллютантами городов Свердловской области. Помимо размещенных в самом Первоуральске предприятий металлургии, химии и электроэнергетики существенный вклад в загрязнение городской среды вносит Среднеуральский медеплавильный завод, находящийся в Ревде. Атмосферный воздух города загрязнен окислами углерода, серы и азота, твердыми и газообразными фторидами, аммиаком и летучими органическими соединениями (*Государственные доклады о состоянии окружающей природной среды и влиянии факторов среды обитания на здоровье населения Свердловской области, 1995, 1996*). Спецификой Первоуральска является высокий уровень загрязнения тяжелыми металлами. В некоторых частях города почва содержит до нескольких десятков ПДК таких металлов, как

медь, цинк и мышьяк. Загрязнение бенз(а)пиреном, свинцом и кадмием в значительной степени связано с интенсивным движением автотранспорта. Можно ожидать, что для населения Первоуральска существует значительная генетическая опасность, связанная в основном с металлами, в первую очередь, тяжелыми. Известно, что выраженным генотоксическим эффектом по отношению к млекопитающим обладают бериллий, алюминий, хром, марганец, кобальт, никель, цинк, мышьяк, селен, молибден, кадмий, сурьма, цезий, платина, ртуть, свинец (Бигалиев, 1981, 1982; Никифорова, Воронин, 1989; Чопикашвили и др., 1989, 1991; Ghosh et al., 1990, 1991; Joardar, Sharma, 1990; Leonard, Lauwerys, 1990; Gebhart, Rossman, 1991; Itoh et al., 1992). Убедительно показан канцерогенный эффект бериллия, хрома, никеля, мышьяка, кадмия, свинца (Gebhart, Rossman, 1991). Несмотря на относительно слабую генотоксическую активность индивидуальных металлов, их кумулятивное действие при комплексном загрязнении (как в Первоуральске) может оказаться достаточно сильным и должно оцениваться с помощью биоиндикации. В этой ситуации адекватным тест-объектом являются домовые мыши.

Первоначально предполагалось, что в качестве контрольной выборки будут использованы домовые мыши из поселка Новоуткинск, расположенного в 35 км на северо-запад от Первоуральска, где к загрязняющим среду объектам отнесены всего два предприятия. Однако, как будет показано далее, этот выбор оказался неудачным. Характер выбросов предприятий Новоуткинска заставляет предполагать, что эколого-генетическая обстановка в этом населенном пункте должна быть неблагоприятной. Два предприятия, находящиеся в этом поселке (АООТ "Искра" и учебно-экспериментальная фабрика), по сведениям, полученным в Свердловском областном комитете по охране природы, выбрасывают в атмосферу сернистый ангидрид, акролеин, бутадиев, марганец, никель, оксид цинка, хром, толуол, фенол, формальдегид и этанол, являющиеся мутагенами (Пшеничников и др., 1990). Поэтому в качестве контрольной группы мы использовали мышей из поселка Советский (см. Раздел "Краткие методические замечания", I.1).

Цитогенетические исследования проводились в 1991-1992 годах.

### II.1.2. Частоты хромосомных нарушений у домашних мышей

Результаты цитогенетического анализа и статистической обработки этих результатов представлены в *Таблицах 1 и 2*. Прежде всего, как это рекомендуется "*Руководством по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ*" (1989), с помощью G-критерия была проведена проверка всех показателей на внутригрупповую однородность. Из *Таблицы 2* видно, что по частоте клеток с хромосомными aberrациями, суммарной частоте анеуплоидных и полиплоидных клеток и частоте клеток с хромосомными пробелами все выборки были однородны, поэтому частоты поврежденных клеток у мышей из разных населенных пунктов сравнивались на суммированном для всех животных из каждой группы материале, также с помощью G-критерия. Из *Таблиц 1 и 2* следует, что частота клеток с хромосомными aberrациями достоверно превышает контроль более чем в 2 раза, как у животных из Первоуральска (3,03%), так и у зверьков из Новоуткинска (4,38%). Необходимо обратить внимание на типы хромосомных aberrаций, обнаруженных у исследованных животных. Из *Таблицы 3* видно, что у мышей преобладали перестройки хроматидного типа, в первую очередь, одиночные фрагменты, которые составляли 68,3% всех aberrаций у первоуральских животных и 79,2% у зверьков из Новоуткинска. Такой спектр повреждений характерен для действия химических мутагенов. Суммарная частота анеуплоидных и полиплоидных клеток в Новоуткинске достоверно превышает контроль (примерно в 4 раза) и соответствующий показатель для Первоуральска (примерно в 2,5 раза), причем ясно, что основной вклад в это превышение вносит анеуплоидия. В Первоуральске этот показатель также повышен, но недостоверно, и для окончательного вывода о существовании или отсутствии анеугенного эффекта среды в Первоуральске нужен дополнительный материал. Частота клеток с пробелами значительно выше в кост-

ном мозге мышей из Новоуткинска, чем у зверьков из двух остальных локалитетов. Это обстоятельство может рассматриваться как еще один (хотя и спорный) аргумент в пользу наибольшего по сравнению с двумя остальными населенными пунктами генотоксического эффекта среды в Новоуткинске.

Таблица 1

Средняя частота хромосомных нарушений у домашних мышей из Первоуральска, Новоуткинска и Советского

	Советский (контроль)	Первоуральск	Новоуткинск
Число животных	56	31	20
Число проанализированных клеток	5550	2700	1050
Средняя частота клеток, %			
– с хромосомными абберациями	1,30	3,03	4,38
– анеуплоидных	0,49	0,59	1,81
– полиплоидных	0,07	0,19	0,19
– анеуплоидных и полиплоидных суммарно	0,56	0,78	2,00
– с пробелами	2,68	3,10	8,38
Среднее число на клетку ( x 100)			
– хромосомных аббераций	1,39	3,03	4,57
– пробелов	2,76	3,30	9,14
– разрывов хромосом	1,57	3,70	5,05

Таблица 2

Результаты статистического анализа данных Таблицы 1  
с помощью G-критерия

Значения G-критерия и p для частоты клеток с хромосомными аберрациями			
		анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами
<b><math>G_H</math></b>			
1.Советский (контроль) $df=55$	71,99 $p > 0,05$	70,30 $p > 0,05$	68,78 $p > 0,05$
2.Первоуральск $df=30$	30,53 $p > 0,10$	30,89 $p > 0,10$	42,31 $p > 0,05$
3.Новоуткинск $df=19$	27,64 $p > 0,05$	17,97 $p > 0,50$	25,33 $p > 0,10$
<b><math>G_p</math></b>			
$df=2$	50,45 $p < 0,001$	17,99 $p < 0,001$	70,66 $p < 0,001$
<b><math>G_R (k=3)</math></b>			
1-2	27,99 $p < 0,01$	1,35 $p > 0,05$	11,26 $p < 0,01$
1-3	37,13 $p < 0,01$	17,99 $p < 0,01$	69,14 $p < 0,01$
2-3	3,95 $p > 0,05$	9,15 $p < 0,01$	45,70 $p < 0,01$

*Примечание:  $G_H$  - оценка внутренней однородности выборок;  $df$  - число степеней свободы;  $G_p$  - оценка достоверности различий между выборками из всех населенных пунктов;  $G_R$  - оценка попарных различий между выборками;  $k$  - общее число попарных сравнений; значения  $p$ , соответствующие  $G_R$  определены по Сидаку.*

Таблица 3

Общее количество хромосомных нарушений разного типа, обнаруженных у домашних мышей из Первоуральска, Новоуткинска и Советского

	Советский (контроль)	Первоуральск	Новоуткинск
Число животных	56	31	20
Число проанализированных клеток	5550	2700	1050
Одиночные фрагменты	61	56	38
Парные фрагменты	6	9	5
Хроматидные транслокации	3	2	1
Кольца	5	2	-
Перицентрические инверсии	-	1	-
Хромосомные транслокации, в т.ч. робертсоновские	2	12	4
Общее число аберраций	77	82	48
Анеуплоидные клетки с:			
$2n = 38, 39$	6	2	3
$2n = 41 - 44$	21	14	16
Полиплоидные клетки	4	5	2
Пробелы	153	90	96

### 1.1.3. Факторы, ответственные за хромосомные нарушения у мышей из Первоуральска и Новоуткинска

Стремясь идентифицировать кластогенные и анеугенные агенты, ответственные за генотоксические эффекты в Первоуральске и Новоуткинске, мы сопоставили частоту хромосомных нарушений у изученных мышей с содержанием меди, цинка, кадмия и свинца в их организмах. Концен-

трации этих четырех металлов в печени зверьков представлены в *Таблице 4*. Достоверные различия обнаружены по меди, цинку и кадмию, причем во всех трех случаях наиболее высокое содержание металла наблюдается у животных из Первоуральска, что согласуется с информацией о загрязнении этого города массивованными выбросами предприятий цветной металлургии. Вместе с тем, нужно отметить, что содержание металлов в печени изученных нами мышей находится в пределах концентраций, обнаруживаемых у мелких грызунов в норме (*Асатиани, 1960; Пушкарь и др., 1991; Wu et al., 1991*).

*Таблица 4*

Содержание тяжелых металлов в печени домашних мышей  
из Первоуральска, Новоуткинска и Советского

Место отлова	Содержание в печени в мкг/г сухого веса ( $M \pm m$ )			
	медь	цинк	кадмий	свинец
1. Советский*	10,5±1,39	92,5±13,07	1,3±0,11	7,6±1,18
2. Первоуральск	19,5±2,44	138,4±14,11	1,8±0,17	7,6±1,74
3. Новоуткинск	13,4±1,99	71,4±11,01	1,1±0,13	10,2±1,97
F	5,64	6,64	6,56	0,69
p	<0,005	<0,002	<0,002	>0,500

Достоверность различий при попарных сравнениях:

1-2	+	+	+	-
1-3	-	-	-	-
2-3	-	+	+	-

*Примечания: \*выборка из Советского состояла из 28 мышей, отловленных в 1991г.*

“+” - разница достоверна при 5% уровне значимости;

“-” - разница недостоверна при 5% уровне значимости.

Таблица 5

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена  
между двумя цитогенетическими показателями  
и содержанием тяжёлых металлов  
в печени домашних мышей

Место отлова	Частота клеток	
	с хромосомными абберациями	анеуплоидных и полиплоидных
<b>Медь</b>		
Советский	-0,390 $p = 0,051$	-0,141 $p = 0,480$
Первоуральск	0,043 $p = 0,827$	-0,203 $p = 0,302$
Новоуткинск	0,136 $p = 0,555$	-0,036 $p = 0,872$
<b>Цинк</b>		
Советский	0,258 $p = 0,197$	-0,138 $p = 0,489$
Первоуральск	0,408 $p = 0,028$	0,014 $p = 0,941$
Новоуткинск	0,282 $p = 0,219$	-0,100 $p = 0,663$
<b>Кадмий</b>		
Советский	0,261 $p = 0,192$	0,083 $p = 0,680$
Первоуральск	0,138 $p = 0,459$	0,255 $p = 0,171$
Новоуткинск	0,417 $p = 0,069$	-0,467 $p = 0,042$
<b>Свинец</b>		
Советский	0,081 $p = 0,685$	0,268 $p = 0,180$
Первоуральск	-0,047 $p = 0,796$	0,088 $p = 0,628$
Новоуткинск	0,078 $p = 0,735$	-0,194 $p = 0,398$

Для оценки связи между содержанием четырех металлов в печени и двумя основными цитогенетическими показателями (частотой клеток с хромосомными aberrациями и суммарной частотой анеуплоидии и полиплоидии) был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ). В подавляющем большинстве случаев значения  $R_s$  не отличались достоверно от 0, к тому же для всех металлов наблюдались как положительные, так и отрицательные значения (Таблица 5). Можно заключить, что вклад меди, цинка, кадмия и свинца в генотоксический эффект среды в Первоуральске и Новоуткинске не является определяющим. Этот вывод подтверждается и тем обстоятельством, что у новоуткинских мышей, имеющих наиболее высокие средние показатели генотоксического поражения, содержание всех четырех металлов было не выше, чем у животных из Советского.

По-видимому, повышенные концентрации тяжелых металлов в организмах домашних мышей из Первоуральска и Новоуткинска следует рассматривать, в первую очередь, как показатель общего антропогенного загрязнения среды в этих населенных пунктах. В Первоуральске, в частности, наблюдается постоянное превышение ПДК бенз(а)пирена в воздухе, значительны выбросы сернистого ангидрида, двуокси азота и фторидов (*Государственные доклады о состоянии окружающей природной среды и влиянии факторов среды обитания на здоровье населения Свердловской области, 1995, 1996*); все эти вещества хорошо известны как мутагены. Кроме того, нам не удалось проконтролировать содержание в организмах животных таких металлов, как хром, никель, мышьяк и ртуть, которые присутствуют в среде Первоуральска в значительных количествах. Их концентрации в почвах Первоуральска весьма велики; по всей вероятности, кумулятивное действие этих и других (пока неидентифицированных) генотоксикантов и определяет повышенный мутагенный потенциал среды в этом городе.

Для Новоуткинска скорее всего основную опасность представляет комплекс органических загрязнителей, содержащийся в атмосферных выбросах двух размещенных там предприятий. О кумулятивном эффекте комплекса геноток-

сикантов в Первоуральске и Новоуткинске свидетельствует и отсутствие корреляции между частотой клеток с хромосомными aberrациями и суммарной частотой анеуплоидии и полиплоидии у разных особей. Для изученных выборок коэффициент ранговой корреляции Спирмена колебался от -0,37 до 0,14, не отличаясь достоверно от 0 ( $p = 0,11-0,49$ ); если бы структурные aberrации, анеуплоидия и полиплоидия индуцировались одним и тем же мутагеном, такая корреляция была бы неизбежной.

#### II.1.4. О генотоксическом эффекте среды по отношению к населению Первоуральска и Новоуткинска

Приведенные выше данные не оставляют сомнения в том, что в Первоуральске и Новоуткинске домовые мыши подвергаются достаточно сильному мутагенному воздействию. В какой мере это справедливо по отношению к проживающим там людям? Количественная оценка генетического риска для людей на основании лишь наших данных вряд ли возможна (по крайней мере, в настоящее время), однако в первом приближении представление об уровне генетической опасности можно получить, сравнивая степень цитогенетического поражения исследованных нами мышей с величинами соответствующих параметров у грызунов из районов, где такая опасность неоспорима. Оказалось, что наблюдавшиеся в Первоуральске и Новоуткинске частоты хромосомных повреждений близки к оценкам, полученным для грызунов из зон, загрязненных радионуклидами в результате Чернобыльской аварии. Так, у полевок-экономок из 30-километровой зоны Чернобыля в сентябре 1986 г. наблюдалось 2,47-3,23% клеток костного мозга с хромосомными aberrациями (Зайнуллин и др., 1988). В костном мозге потомков лабораторных крыс, перевезенных в 30-километровую зону в 1988 г., было обнаружено 0,03-0,07 хромосомных aberrаций на клетку (Индык и др., 1991), что достаточно близко к оценкам, приведенным нами в таблице 1. В 1995 г. были изучены цитогенетические повреждения у диких грызунов, отловленных в 10-километро-

вой зоне отчуждения ЧАЭС. У домовых мышей в костном мозге наблюдалось в среднем 5,7% клеток с хромосомными aberrациями и 3% полиплоидных клеток, у лесной мыши *Apodemus sylvaticus* - соответственно 2,7% и 3%, а у единственной рыжей полевки *Clethrionomys glareolus* - 3% и 1% (Глазко и др., 1996). Хромосомные нарушения выявлены и у людей из районов, пострадавших от аварии на ЧАЭС (Stephan, Oestreicher, 1989; Pohl-Ruling et al., 1991; Пилинская и др., 1992). Таким образом, у грызунов и человека в зоне радиационной аварии наблюдается параллелизм в реакции хромосомного аппарата на повышенный мутагенный потенциал среды, что еще раз подтверждает правомерность использования домовой мыши как индикаторного вида при эколого-генетическом мониторинге.

Итак, можно утверждать, что население Первоуральска и Новоуткинска подвергается повышенной опасности врожденных генетических дефектов и злокачественных заболеваний. Кроме того, не следует забывать, что в этиологии большинства болезней наследственное предрасположение играет существенную роль, поэтому повреждения генетического аппарата могут иметь своим результатом не только грубые врожденные дефекты, связанные с хромосомными перестройками (такие, как синдром “кошачьего крика”, синдром Вольфа-Хиршхорна и т.д.) или генными мутациями (фенилкетонурия, муковисцидоз и т.д.), но и повышение заболеваемости болезнями практически всех групп. Результатом загрязнения Первоуральска и Новоуткинска должно стать и снижение рождаемости в этих городах, т.к. хромосомные нарушения являются одной из основных причин спонтанных аборт. В Новоуткинске, где у домовых мышей значительно повышена частота анеуплоидии, особую опасность представляют врожденные заболевания типа синдромов Дауна, Патау, Тернера и т.д., причиной которых является наличие лишней хромосомы, или, напротив, отсутствие одной из хромосом.

## ***II.2. Оценка мутагенного эффекта загрязнений среды в Каменске-Уральском и Каменском районе Свердловской области***

### **II.2.1. Химическое и радиоактивное загрязнение среды в Каменске-Уральском и Каменском районе**

Как и Первоуральск, Каменск-Уральский насыщен промышленностью. Состояние атмосферного воздуха в городе определяют, главным образом, предприятия электроэнергетики, а также черной и цветной металлургии. Выбросы в атмосферу осуществляют 40 промышленных предприятий и организаций, среди которых, в первую очередь, следует назвать Уральский алюминиевый завод. В выбросах присутствуют такие мутагены, как диоксиды серы и азота, бенз(а)пирен, фтор, легколетучие органические соединения. Так, в 1995 г. среднегодовая концентрация бенз(а)пирена в Каменске-Уральском составила 5,9 ПДК (*Государственные доклады о состоянии окружающей природной среды и влиянии факторов среды обитания на здоровье населения Свердловской области, 1995, 1996*).

Экологическая обстановка в Каменске-Уральском и Каменском районе серьезно осложнена последствиями радиационной аварии на химическом комбинате "Маяк" (1957 год), приведшей к формированию Восточноуральского радиоактивного следа (ВУРС), к которому позже присоединился вынос радиоактивности из озера Карачай. Радиоактивными выпадениями в 1957 г. были задеты, в первую очередь, деревня Рыбниковское на границе с Челябинской областью (первоначальное загрязнение - не менее 5 Ки/км<sup>2</sup> по Sr-90) и западная часть Каменска-Уральского (первоначальное загрязнение - не менее 4 Ки/км<sup>2</sup> по Sr-90). Кроме того, надо иметь в виду, что в момент аварии на Sr-90 приходилось лишь 5,4% суммарного радиоактивного загрязнения, которое в основном включало короткоживущие радионуклиды. К настоящему времени уровень радиоактивности снизился до 3% от первоначального и на 99,3% обусловлен Sr-90. (*Некипелов и др., 1989; Баженов и*

др., 1995). Можно ожидать, что в популяциях грызунов, обитающих на этих территориях, сохранились генетические повреждения, аккумулярованные за время существования ВУРСа. С 1957 года здесь сменилось 70-80 поколений грызунов.

### II.2.2. Частоты хромосомных нарушений у домашних мышей

Хромосомные нарушения были исследованы в 1992-1993 годах у домашних мышей из 3 районов Каменска-Уральского - поселках Чкаловском, Ленинском и Октябрьском. Чкаловский поселок расположен вблизи Уральского алюминиевого завода и подвержен сильному химическому загрязнению; поселок Ленинский, находящийся в западной части города, был задет радиоактивными выпадениями в 1957 г.; поселок Октябрьский территориально занимает промежуточное положение между Ленинским и Чкаловским и рассматривается как наиболее благополучный в экологическом отношении. Кроме того, были изучены хромосомные повреждения у мышей из Рыбниковского и еще трех деревень Каменского района (Сосновки, Пирогова и Большой Грязнухи), которые предположительно должны были служить контрольными пунктами. Результаты цитогенетического анализа представлены в *Таблицах 6-8*.

С помощью  $G$ -критерия было показано, что по частоте клеток с хромосомными аберрациями, суммарной частоте анеуплоидных и полиплоидных клеток и частоте клеток с хромосомными пробелами все выборки были однородны, за исключением частоты анеуплоидии и полиплоидии у мышей из Большой Грязнухи ( $G = 41,236, p < 0,001$ ). Поэтому частоты поврежденных клеток у мышей из разных населенных пунктов сравнивались на суммированном для всех животных из каждой группы материале с помощью  $G$ -критерия, за исключением частоты анеуплоидных и полиплоидных клеток у зверьков из Большой Грязнухи, которая была сравнена с контрольной с помощью  $t$ -критерия (различия оказались недостоверными,  $p > 0,05$ ).

Таблица 6

Средняя частота хромосомных нарушений  
у домовых мышей из Каменска-Уральского  
и Каменского района

	Каменск- Уральский							
	Советский (контроль)	Октябрьский	Ленинский	Чкаловский	Пирогово	Большая Грязнуха	Рыбниковское	Сосновка
Число животных	56	18	17	22	15	20	30	20
Число проанализированных клеток	5550	900	850	100	850	1000	1500	1200
Средняя частота клеток, %								
– с хромосомными абберациями	1,30	1,89	3,41	2,64	2,71	1,70	3,40	2,67
– анеуплоидных	0,49	0,44	1,42	1,45	1,18	1,20	1,45	1,08
– полиплоидных	0,07	0,33	0,12	0,45	0,47	0,10	0,28	0,25
– анеуплоидных и полиплоидных суммарно	0,56	0,77	1,54	1,90	1,65	1,30	1,73	1,33
– с пробелами	2,68	5,11	3,88	4,54	3,41	2,70	4,80	2,83
Среднее число на клетку (x100)								
– хромосомных аббераций	1,39	2,33	3,53	2,91	3,52	1,70	3,67	2,67
– пробелов	2,76	5,11	3,88	5,18	3,41	3,10	5,07	2,92
– разрывов хромосом	1,57	2,77	4,47	3,63	4,24	1,80	4,40	2,80

Результаты статистического анализа данных Таблицы 6  
с помощью G-критерия

	Значения G-критерия и p для частоты клеток		
	с хромосомными абберациями	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами
$G_H$			
1. Советский (контроль), $df=55$	71,992 $p > 0,05$	70,298 $p > 0,05$	68,778 $p > 0,05$
2. Октябрьский $df=17$	15,883 $p > 0,50$	11,100 $p > 0,50$	17,950 $p > 0,10$
3. Ленинский $df=16$	12,873 $p > 0,50$	13,496 $p > 0,50$	14,935 $p > 0,50$
4. Чкаловский $df=21$	16,537 $p > 0,50$	24,920 $p > 0,10$	26,097 $p > 0,10$
5. Пирогово $df=14$	14,276 $p > 0,10$	19,344 $p > 0,10$	10,310 $p > 0,50$
6. Большая Грязнуха $df=19$	20,427 $p > 0,10$	41,236 $p < 0,005$	21,678 $p > 0,10$
7. Рыбниковское $df=29$	31,824 $p > 0,10$	30,593 $p > 0,10$	32,550 $p > 0,10$
8. Сосновка $df=19$	19,438 $p > 0,10$	25,167 $p > 0,10$	18,660 $p > 0,10$
$G_P$	41,744 $p < 0,001$ $df=7$	32,313 $p < 0,001$ $df=6$	30,150 $p < 0,001$ $df=7$
$G_R (k=7)$			
2-1	1,796 $p > 0,05$	0,569 $p > 0,05$	13,303 $p < 0,01$
4-1	9,458 $p < 0,05$	16,469 $p < 0,01$	9,736 $p < 0,05$
5-1	8,258 $p < 0,05$	9,384 $p < 0,05$	1,351 $p > 0,05$
6-1	0,952 $p > 0,05$	- -	0,526 $p > 0,05$
7-1	25,749 $p < 0,01$	16,035 $p < 0,01$	15,656 $p < 0,01$
8-1	10,434 $p < 0,01$	7,037 $p > 0,05$	0,081 $p > 0,05$

Примечание:  $G_H$  - оценки внутренней однородности выборок;  $df$  - число степеней свободы;  $G_P$  - оценка достоверности различий между выборками из всех населенных пунктов;  $G_R$  - оценка попарных различий между выборками;  $k$  - общее число попарных сравнений; значения  $p$  определены по Сидаку; при вычислении  $G_P$  для частоты анеуплоидных и полиплоидных клеток исключена выборка из Большой Грязнухи, оказавшаяся внутренне неоднородной.

Таблица 8

Общее количество хромосомных нарушений разного типа, обнаруженных у домашних мышей из Каменск-Уральского и Каменского районов

	Советский (контроль)	Каменск- Уральский			Пирогово	Большая Грязнуха	Рыбниковское	Сосновка
		Октябрьский	Ленинский	Чкаловский				
Число животных	56	18	17	22	15	20	30	20
Число проанализированных клеток	5550	900	850	1100	850	1000	1500	1200
Одиночные фрагменты	61	13	21	22	22	14	39	29
Парные фрагменты	6	4	1	2	2	2	5	2
Хроматидные транслокации	3	-	2	-	-	-	3	-
Кольца	5	3	1	1	1	-	3	-
Перицентрические инверсии	-	-	1	1	2	1	-	-
Хромосомные транслокации, в т.ч.								
робертсоновские	2	1	4	6	3	-	5	1
Общее число аберраций	77	21	30	32	30	17	55	32
Анеуплоидные клетки с:								
$2n=36,38,39$	6	-	5	4	2	3	13	5
$2n=41-44$	21	4	7	12	8	9	8	8
Полиплоидные клетки	4	3	1	5	4	1	4	3
Пробелы	153	46	33	57	29	31	76	35

Из *Таблиц 6-7* видно, что по основным показателям цитогенетического повреждения - частоте клеток с хромосомными абберациями и частоте анеуплоидии и полиплоидии - животные из Октябрьского поселка Каменска-Уральского и Большой Грязнухи не отличаются достоверно от контроля. В то же время у мышей из Ленинского и Чкаловского поселков (Каменск-Уральский), Рыбниковского и Пирогова наблюдается статистически значимое повышение этих показателей в 2-2,5 (частота абберантных клеток) и 3-3,5 раза (частота анеуплоидных и полиплоидных клеток) по сравнению с контрольными животными. У мышей из Сосновки достоверно повышена лишь частота абберантных клеток. Наиболее высокая частота клеток с хромосомными абберациями обнаружена в Ленинском поселке и Рыбниковском, а наибольшая частота клеток с изменением числа хромосом (анеуплоидных и полиплоидных) - в Чкаловском поселке Каменска-Уральского и Рыбниковском. Частоты клеток с пробелами наиболее высоки у мышей из Каменска-Уральского и Рыбниковского; в Октябрьском и Ленинском поселках, как и в Рыбниковском, они достоверно превышают контроль. Как было указано выше, пробелы не относятся к числу бесспорных показателей цитогенетического повреждения, однако часть исследователей считает их таковыми, поэтому частоту пробелов принято оценивать и приводить при анализе кластогенных эффектов. Возможно, часть пробелов все же представляет собой истинные разрывы хромосом (*Brogger, 1982*), поэтому следует подчеркнуть, что у изученных нами животных наблюдается явный параллелизм частоты пробелов с двумя основными показателями цитогенетического повреждения.

В *Таблице 8* приведено число хромосомных нарушений разного типа, обнаруженных у домовых мышей. Во всех популяциях преобладали хромосомные абберации хроматидного типа, в основном одиночные фрагменты, изредка встречались хроматидные транслокации. Среди парных фрагментов и колец имеются скорее всего перестройки как хроматидного (изохроматидного), так и хромосомного типа, но мы включили в группу аббераций хромосомного типа только перичентрические инверсии и транслокации (робертсоновские метацентрики и дицентрики). Доля кле-

---

ток с такими абберациями у животных из исследованных локалитетов была достоверно различна ( $\chi^2 = 39,81, p < 0,001$ ). Статистически значимое превышение доли аббераций хромосомного типа по сравнению с контролем наблюдалось у мышей из Ленинского и Чкаловского поселков (Каменск-Уральский), а также из Рыбниковского и Пирогова ( $\chi^2 = 10,40-24,29, p < 0,05-0,01; p$  для попарных сравнений определялась с помощью неравенства Сидака). Следует напомнить, что повышенная частота перестроек хромосомного типа обычно связана с воздействием радиационного фактора; в связи с этим Н.П.Бочков (1993) недавно снова обратил внимание на важность контроля за соотношением перестроек разного типа при генетическом мониторинге. Повышенная частота анеуплоидных и полиплоидных клеток наблюдается в основном за счет анеуплоидии. Возможно, она несколько занижена, т.к. часть гипоплоидных метафазных пластинок, которые не имели округлых очертаний и плотно расположенных хромосом, могла быть не учтена, поскольку их нельзя отличить от клеток, потерявших одну или несколько хромосом в процессе приготовления препаратов. Таким образом, наши оценки частоты числовых изменений хромосом нужно рассматривать как консервативные; тем не менее, они оказались достаточно высокими, что свидетельствует о наличии в среде анеугенных факторов.

### II.2.3. Наследуемая хромосомная мутация в Рыбниковском

Особый интерес представляет обнаруженный у одной из мышей в деревне Рыбниковское необычный вариант хромосомы № 1. Часть животных в этой деревне (как и в некоторых других исследованных районах) имела в хромосоме № 1 двойную гетерохроматиновую вставку (*HSR*). Распространению *HSR* в местностях с различным уровнем загрязнения будет посвящена специальная глава; здесь следует лишь отметить, что у всех носителей *HSR*, за исключением самца № 4799 из Рыбниковского, наблюдался стандартный вариант гетерохроматиновых вставок, описанный во многих популяциях домовых мышей от Швеции до

Дальнего Востока (Якименко, Коробицына, 1988; Agulnik et al., 1993). Для этого варианта характерен примерно одинаковый размер обеих вставок, но у самца № 4799 во всех исследованных клетках костного мозга дистальная вставка (т.е. более удаленная от центрального участка) была достоверно меньшего размера, чем проксимальная (т.е. более близкая к центростре). Сходный (но не идентичный!) вариант был обнаружен однажды только в Китайской Джунгарии, т.е. на расстоянии примерно 2500 км от Рыбниковского. Есть все основания считать, что необычный вариант HSR-хромосомы появился у *Mus musculus* из Рыбниковского в результате независимой мутации. Следует подчеркнуть, что этот случай представляет собой наследуемое изменение кариотипа, возникшее у одного из предков исследованного нами животного, возможно, под влиянием повышенного фона ионизирующей радиации.

#### II.2.4. Факторы, ответственные за хромосомные нарушения у домашних мышей в Каменске-Уральском и Каменском районе

Стремясь выявить агенты, ответственные за повреждение генетических структур у исследованных мышей, мы сопоставили цитогенетические данные с содержанием радионуклидов, тяжелых металлов и фтора в организмах изученных нами животных. Результаты радиологического и химического анализа представлены в *Таблицах 9-11*.

Определение содержания радионуклидов в организме мышей было затруднено их низкими концентрациями и малым весом проб даже после объединения всех животных в каждой выборке, поэтому полученные результаты следует считать ориентировочными. Можно лишь заключить, что во всех обследованных пунктах Каменского района и в самом Каменске-Уральском содержание Sr-90 в костно-мышечной ткани домашних мышей заметно выше, чем в контрольной популяции поселка Советского, где уровень загрязнения стронцием-90 соответствует глобальному, который приведен для домашних мышей в обзоре Соколова и др. (1989). Эти данные свидетельствуют о выносе радио-

активности за первоначальные пределы ВУРСа, что согласуется с результатами анализа почв и растительности из окрестностей Пирогова, проведенного в 1992 г. на кафедре радиохимии Уральского политехнического института и показавшего повышенные концентрации стронция-90. По всей вероятности, радиоактивное загрязнение является одной из причин повышенной частоты хромосомных нарушений у мышей, по крайней мере, в Ленинском и Чкаловском поселках Каменска-Уральского, Рыбниковском и Пирогове, где наблюдалась повышенная доля aberrаций хромосомного типа.

*Таблица 9*

Содержание радионуклидов в костной и мышечной  
тканях домашних мышей  
из Каменска-Уральского и Каменского районов

Место отлова	Сухой вес, г	Зола, г	Концентрация в Бк/кг сухого веса	
			<i>Sr-90</i>	<i>Cs-137</i>
Советский (контроль)	58,5	8,9	22,1	<9
Каменск-Уральский				
Октябрьский	29,7	5,6	158,4 + 79,2*	3 + 2
Ленинский	27,7	4,8	112,2 + 19,8	4 + 1
Чкаловский	24,4	4,8	132,0 + 39,6	7 + 1
Пирогово	24,7	4,1	112,2 + 26,4	5 + 1
Рыбниковское	67,9	13,2	158,4 + 19,8	<4
Сосновка	42,9	7,9	59,9	<5

*Примечание: \* - здесь и далее ошибка счета*

Таблица 10

Содержание фтора в костной ткани домашних мышей из 5 популяций Каменска-Уральского и Каменского районов

Место отлова	Число животных	Содержание <i>F</i> в бедренной кости, мкг/г сухого веса ( <i>M</i> + <i>m</i> )	
Контроль (юг Екатеринбурга)	5	280	+ 25,3
Каменск-Уральский			
Октябрьский	8	1484	+ 472,8
Ленинский	8	768	+ 119,0
Чкаловский	7	1918	+ 352,3
Пирогово	7	625	+ 85,8
Большая Грязнуха	12	821	+ 74,9
Рыбниковское	8	851	+ 97,9
<i>H</i> (критерий Крускала-Уоллиса)		30,42	
<i>p</i>		<0,001	

Таблица 11

Содержание тяжелых металлов в печени домашних мышей из трех районов Каменска-Уральского и деревни Пирогово

Место отлова		Содержание металлов в печени, мкг/г сухого веса ( <i>M</i> + <i>m</i> )			
		медь	никель	свинец	кадмий
Советский (контроль)	26	10,5+1,39	-	7,6+1,18	1,3+0,11
Каменск-Уральский					
Октябрьский	18	11,3+1,20	5,9+2,05	9,8+1,91	0,6+0,13
Ленинский	7	8,5+1,00	7,7+3,31	10,8+1,84	0,6+0,13
Чкаловский	22	9,2+0,85	5,9+1,25	11,6+1,84	0,7+0,08
Пирогово	15	11,6+0,70	3,5+1,34	10,9+1,35	0,3+0,05
		<i>n</i> = 14			
<i>F</i>		1,15	0,685	1,06	14,27
<i>p</i>		0,34	0,56	0,38	<0,001

Таблица 12

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между цитогенетическими показателями и содержанием тяжелых металлов в печени домашних мышей

Место отлова	Частота клеток с хромосомными aberrациями	Частота полиплоидных и анеуплоидных клеток	Частота клеток с пробелами
1	2	3	4
<b>Медь</b>			
Советский (контроль)	-0,390 p=0,051	-0,141 p=0,480	-0,119 p=0,554
Каменск-Уральский			
– Октябрьский	0,228 p=0,347	-0,266 p=0,273	-0,281 p=0,247
– Ленинский	0,076 p=0,760	-0,003 p=0,991	0,316 p=0,206
– Чкаловский	-0,137 p=0,532	-0,138 p=0,527	0,024 p=0,914
Пирогово	0,213 p=0,425	-0,071 p=0,791	0,361 p=0,177
<b>Никель</b>			
Каменск-Уральский			
– Октябрьский	-0,329 p=0,175	0,111 p=0,647	0,038 p=0,875
– Ленинский	0,146 p=0,560	-0,083 p=0,739	0,189 p=0,450
– Чкаловский	0,261 p=0,232	0,261 p=0,232	-0,026 p=0,906
Пирогово	-0,308 p=0,250	-0,292 p=0,275	0,165 p=0,536

1	2	3	4	5
<b>Свинец</b>				
Советский (контроль)	0,081 p=0,685	0,268 p=0,180	-0,236 0,237	
Каменск-Уральский				
- Октябрьский	0,213 p=0,380	-0,131 p=0,589	-0,081 p=0,737	
- Ленинский	0,042 p=0,867	-0,190 p=0,446	0,148 p=0,555	
- Чкаловский	-0,027 p=0,901	-0,070 p=0,750	0,188 p=0,388	
Пирогово	-0,250 p=0,349	0,476 p=0,075	0,338 p=0,206	

**Кадмий**

Советский (контроль)	0,261 p=0,192	0,083 p=0,680	0,482 p=0,016	
Каменск-Уральский				
- Октябрьский	-0,034 p=0,888	0,127 p=0,600	-0,410 p=0,091	
- Ленинский	-0,215 p=0,389	0,037 p=0,882	-0,007 p=0,979	
- Чкаловский	-0,173 p=0,429	-0,028 p=0,899	0,211 p=0,334	
Пирогово	0,304 p=0,255	0,065 p=0,808	0,400 p=0,135	

Содержание четырех тяжелых металлов было определено в печени каждой мыши индивидуально, за исключением зверьков из Большой Грязнухи. Средняя концентрация меди, никеля и свинца значимо не различалась в пяти популяциях, в том числе в контроле (Таблица 11). В то же время концентрация кадмия была достоверно выше у контрольных животных, чем у зверьков из Каменска-Уральского и Пирогова. Впрочем, концентрация кадмия, как и

других металлов, в организмах мышей находится в пределах нормы для грызунов (McBee, Bickham, 1990). Таким образом, нет оснований считать, что медь, никель, свинец и кадмий вносят существенный вклад в мутагенный потенциал среды изученных районов. Об этом свидетельствует и отсутствие на индивидуальном уровне связи между содержанием металлов в печени и тремя цитогенетическими показателями: коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, вычисленные для оценки этой связи, во всех случаях, кроме одного, не отличаются значимо от 0 (Таблица 12).

Как видно из Таблицы 10, во всех исследованных локалитетах Каменска-Уральского и Каменского района костная ткань домовых мышей содержит повышенное количество фтора по сравнению с контролем, в качестве которого были использованы мыши из южной части Екатеринбурга, где загрязнение фтором крайне маловероятно. Загрязненность фтором Каменского района и особенно самого Каменска-Уральского не вызывает сомнений. Ее источником является Уральский алюминиевый завод. Хотя по этому поводу между цитогенетиками существуют разногласия, по всей вероятности, фтор представляет собой слабый мутаген (Li et al., 1988; Aardema et al., 1989; Kishi et al., 1992) и в определенной степени ответственен за наблюдаемые генетические эффекты.

Медь, никель, свинец, кадмий и фтор далеко не исчерпывают перечень возможных мутагенных веществ, попадающих в среду в результате функционирования автотранспорта и промышленности Каменска-Уральского. Выше было указано, что промышленные предприятия этого города являются источником ряда химических веществ, обладающих значительной мутагенной активностью. Другими словами, в среде Каменска-Уральского и по крайней мере части деревень Каменского района содержится целый комплекс агентов, повреждающих генетический аппарат млекопитающих, в том числе и человека. Об этом свидетельствует и отсутствие во всех выборках изученных нами мышей параллелизма между частотой клеток с хромосомными aberrациями и частотами анеуплоидии и полиплоидии при сравнении их на индивидуальном уровне (коэффициент ранговой корреляции Спирмена варьировал от -0,134

до 0,303,  $p=0,165-0,581$ ). Скорее всего отсутствие корреляций связано с наличием в среде агентов, одни из которых обладают кластогенной, а другие - анеугенной активностью.

### II.2.5. Генетическая опасность, существующая для населения Каменска-Уральского и Каменского района

Результаты анализа хромосомных нарушений у домашних мышей, продемонстрировали, что в среде обитания Каменска-Уральского и трех из четырех обследованных деревень Каменского района (Рыбниковское, Сосновка и Пирогово) присутствуют мутагенные и анеугенные агенты, как радиоактивной, так и химической природы. Судя по характеру хромосомных нарушений и содержанию некоторых потенциальных мутагенов в организмах мышей, химические поллютанты вносят в мутагенный эффект, по крайней мере, не меньший вклад, чем ионизирующая радиация, влияние которой проявляется вполне четко, особенно в Рыбниковском, Пирогове, а также Ленинском и Чкаловском поселках Каменска-Уральского.

Наиболее опасная обстановка наблюдается в двух поселках Каменска-Уральского и Рыбниковском. Частота клеток с хромосомными аберрациями у домашних мышей в Ленинском поселке и Рыбниковском одинакова и в три с половиной раза превышает контроль; в Чкаловском это превышение примерно двукратно. По суммарной частоте анеуплоидных и полиплоидных клеток лидируют мыши из Чкаловского поселка, где она в три с половиной раза выше контрольной, в то время как в Рыбниковском соответствующая оценка превышает контрольный уровень трехкратно. Таким образом, в двух поселках города Каменска-Уральского мутагенный эффект среды не ниже, а по частоте числовых изменений хромосом несколько выше, чем в Рыбниковском, находящемся на территории ВУРСа. В *Разделе II.1.4* были приведены частоты хромосомных нарушений у грызунов из 10-километровой и 30-километровой зон Чернобыльской АЭС после аварии. Они близки к оценкам, наблюдавшимся у домашних мышей из наиболее

угрожаемых в генетическом отношении локалитетов в Каменске-Уральском и Каменском районе. Исходя из представлений о генетической опасности удваивающей дозы и параллелизме реакций грызунов и человека на мутагенные воздействия, следует заключить, что население Каменска-Уральского подвергается повышенному генетическому риску. Как и у жителей районов, прилегающих к ЧАЭС, для людей, проживающих в Каменске-Уральском, увеличена вероятность врожденных пороков развития, дефектов обмена веществ и других наследственных заболеваний, спонтанных аборт, злокачественных новообразований и ухудшения общего состояния здоровья. Повышение заболеваемости и частоты патологий беременности в зоне ВУРСа на территории Свердловской области показаны достаточно убедительно (*Кацнельсон и др., 1995; Петрушкина и др., 1995*); наши данные позволили предположить, что в ухудшение здоровья жителей Каменска-Уральского немалый вклад вносят наследственные факторы, и это предположение было подтверждено рядом исследователей. Так, *Макеев и др. (1995)* обнаружили повышенную частоту мутаций в митохондриальной ДНК у жителей Ленинского района Каменска-Уральского. О повышенном генетическом риске свидетельствует и увеличение вероятности заболевания раком легких и раком молочной железы у женщин, проживающих в зоне ВУРСа длительное время (*Ползик и др., 1995*). С помощью математического метода распознавания образов было убедительно продемонстрировано существование наследственной компоненты среди факторов, определяющих повышенную заболеваемость респираторными болезнями детей дошкольного возраста, проживающих в поселке Ленинском Каменска-Уральского (*Рябова и др., 1996*). Таким образом, имеет место хорошее соответствие между уровнями хромосомных нарушений у синантропных домашних мышей и генетической опасностью для людей, обитающих в одних и тех же загрязненных мутагенами местностях.

Заканчивая рассмотрение ситуации в Каменске-Уральском, следует отметить, что проведенное нами исследование было одним из оснований для рекомендации о присвоении этому городу статуса территории с чрезвычай-

---

ной экологической ситуацией, которую дал Экспертный совет Министерства охраны окружающей среды и природных ресурсов Российской Федерации, в результате чего 15 апреля 1996 г. Правительство Российской Федерации приняло постановление № 436 “О первоочередных мерах по оздоровлению окружающей среды и населения города Каменска-Уральского на период до 1998 г.”

### ***II.3. Оценка мутагенного влияния среды в районе Тоцкого полигона (Красногвардейский район Оренбургской области)***

#### **II.3.1. Экологическая ситуация в исследуемом районе**

В сентябре 1954 г. на Тоцком полигоне была взорвана в воздухе атомная бомба с плутониевым зарядом мощностью 40 килотонн. Взрыв привел к формированию радиоактивного следа, протянувшегося в направлении на северо-восток примерно на 200 км.

В настоящее время в Оренбургской области, особенно в сельских районах, прилегающих к Тоцкому, наблюдается явное ухудшение состояния здоровья населения, в частности, резко повышена по сравнению с соседними регионами онкозаболеваемость. Есть основания полагать, что рост заболеваемости и перинатальной патологии в значительной степени вызван повреждением генофонда жителей этих районов (*Боев и др., 1996-а*). По-видимому, основную опасность для здоровья людей здесь представляло и представляет до сих пор радиоактивное загрязнение среды. Анализ загрязнения снежного покрова и питьевой воды показал, что без учета радиационного фактора экологическая обстановка в населенных пунктах, находящихся в зоне влияния Тоцкого ядерного взрыва, может рассматриваться как относительно благополучная (*Боев и др., 1996-б*). Лишь концентрации некоторых химических элементов в продуктах питания и питьевой воде оказались несколько повышенными. В то же время содержание токсичных и

потенциально токсичных органических соединений было ниже фонового уровня (Боев и др., 1996-а).

Ясно, что здесь требуется изучение ныне существующего мутагенного потенциала среды и - что не менее важно - ретроспективное исследование мутагенных воздействий, в первую очередь, радиационного фактора. К сожалению, судя по имеющейся в нашем распоряжении информации, до последнего времени контроль за судьбой радиоактивных загрязнений в интересующем нас регионе должным образом не проводился. Остается неизвестным, как в течение 40 лет после взрыва изменялся в качественном и количественном отношении комплекс радиополлютантов на пораженной территории, каково содержание  $Sr-90$  в природных средах в настоящее время и в прошлом, в какой мере радионуклиды выносились за первоначальные пределы следа, какой вклад в радиоактивное загрязнение внесли подземные ядерные взрывы, проведенные в Оренбургской области. Лишь в начале 90-х годов был проведен гамма-спектрометрический анализ на содержание  $Cs-137$ ,  $U-238$ ,  $Th-232$  и  $K-40$  в почвах. Авторы пришли к выводу, что по их данным нельзя объективно восстановить дозу облучения населения, полученную в результате взрыва 1954 г. (*Исследование радиационной обстановки территории районов и городов Оренбургской области, 1993*). В настоящее время содержание цезия-137 в ряде местностей существенно превышает фоновые показатели.

В этой ситуации на первый план выступают методы биологической индикации мутагенных эффектов. Как указывалось ранее, изучение последствий мутагенного воздействия загрязнений на человека требует значительных затрат и связано с методологическими сложностями, особенно в случае небольших городов и деревень, где исследуемые группы населения настолько малы, что даже при наличии заметного повреждающего эффекта его оценки, полученные с помощью медико-демографического подхода, оказываются статистически незначимыми. Именно такова ситуация в районе Тоцкого полигона, где проживает в основном сельское население, и для первичного скрининга уровней генетической опасности в этом районе удобным тест-объектом являются грызуны.

### II.3.2. Выбор тест-объектов для эколого-генетического мониторинга

Принимая во внимание специфику ситуации в исследуемой местности, мы решили использовать для эколого-генетического мониторинга два вида грызунов: синантропный - домовую мышь *Mus musculus* и дикий - восточноевропейскую полевку *Microtus rossiaemeridionalis* ( $2n=54$ ). Синантропные домовые мыши, обитающие рядом с человеком, являются адекватной моделью для выявления существующего в настоящее время мутагенного потенциала среды, поскольку в основном подвергаются воздействию мутагенов за счет тех же источников, что и человек (воздух, вода, пища). Домовые мыши повсеместно многочисленны, что делает возможным изучение больших выборок, достаточных для выявления даже слабых эффектов с высокой достоверностью. Однако популяции домовых мышей не вполне автохтонны - они могут периодически пополняться за счет завоза зверьков из других регионов, что вносит изменения в исторически сложившийся генофонд. Аборигенные популяции диких грызунов должны лучше сохранять изменения генома, аккумулярованные за весь период мутагенного воздействия. Некоторые из таких изменений могут быть особенно опасными с точки зрения генетического и канцерогенного риска, поскольку они генерируют все новые и новые мутации (*Герасимова и др., 1984*). В районе Тоцкого полигона можно ожидать их выявления, в первую очередь, у диких грызунов.

Исследования проводились в 1994 г. в двух поселках Красногвардейского района Оренбургской области - Старобогдановке, находящейся на территории радиоактивного следа, и Кристалке, расположенной вне первоначальных границ следа. Домовые мыши отлавливались в жилых и административных постройках, на огородах и в окрестностях деревень; полевки были пойманы в окрестностях деревень и на их территории в зарослях кустарников и древесных насаждениях. В качестве контроля были использованы домовые мыши из поселка Советский Тюменской области, находящегося вдали от промышленных предприятий и крупных автомагистралей, а также восточноевропейские

полевки, отловленные на территории Ботанического сада УрО РАН, расположенного на южной окраине Екатеринбурга, где, по нашим данным, уровень антропогенного загрязнения невысок (Гилева и др., 1992).

### II.3.3. Частоты хромосомных нарушений у двух видов грызунов

Результаты цитогенетического анализа представлены в *Таблицах 13-16*. Из *Таблицы 14* видно, что по частоте клеток с хромосомными aberrациями, суммарной частоте анеуплоидных и полиплоидных клеток и частоте клеток с хромосомными пробелами все изученные выборки домовых мышей и восточноевропейских полевков были однородны, поэтому частоты поврежденных клеток у мышей из разных населенных пунктов сравнивались с помощью *G*-критерия на суммированном для всех животных из каждой выборки материале.

Прежде всего следует отметить, что у обоих изученных видов наблюдается в целом сходная картина хромосомных нарушений. Важно подчеркнуть, что у обоих видов выборки из двух обследованных поселков Красногвардейского района не различаются достоверно ни по одной из исследованных характеристик. Как у домашней мыши, так и у восточноевропейской полевки из Кристалки и Старобогдановки достоверно повышена частота клеток с хромосомными aberrациями, являющаяся одним из двух основных показателей цитогенетического поражения. У обоих видов из района Тоцкого полигона частота геномных мутаций (анеуплоидии и полиплоидии) не превышает достоверно контроля. Однако у восточноевропейской полевки, особенно в Старобогдановке, процент анеуплоидных клеток заметно выше, чем в Ботаническом саду Екатеринбурга; по всей вероятности, недостоверность различий по этому признаку объясняется небольшими размерами контрольной выборки. По частоте клеток с пробелами ситуации у мыши и полевки различны: у мыши из Кристалки и Старобогдановки наблюдается значительное и достоверное повышение этого показателя по сравнению с контролем, в то время как у трех групп восточноевропейской полевки различия по частоте клеток с пробелами невелики и статистически незначимы. Однако, как было указано выше,

значение пробелов как индикаторов мутагенного воздействия остается спорным.

Частота клеток со структурными абберациями хромосом у домовых мышей из двух поселков Красногвардейского района повышена по сравнению с контролем в 1,7-2,0 раза. У восточноевропейской полевки частота абберантных клеток заметно выше: она превышает спонтанный уровень примерно в 8 раз в Кристалке и более чем в 15 раз в Старобогдановке.

Таблица 13

Средняя частота хромосомных нарушений у грызунов из Красногвардейского района Оренбургской области

	Домовая мышь			Восточноевропейская полевка		
	Советский (контроль)	Кристалка	Старобогдановка	Советский (контроль)	Кристалка	Старобогдановка
Число животных	56	23	26	5	13	10
Число проанализированных клеток	5550	1191	1411	250	635	500
Средняя частота клеток, %						
– с хромосомными абберациями	1,30	2,52	2,27	0,40	3,46	6,20
– анеуплоидных	0,49	0,76	0,64	1,20	1,73	2,60
– полиплоидных	0,07	-	0,21	-	0,16	0,40
– анеуплоидных и полиплоидных суммарно	0,56	0,76	0,85	1,20	1,89	3,00
– с пробелами	2,68	5,21	4,61	3,60	4,25	4,20
Среднее число на клетку ( x100)						
– хромосомных аббераций	1,39	2,69	2,41	0,40	3,78	7,00
– пробелов	2,76	5,21	4,68	3,60	4,72	4,20
– разрывов хромосом	1,57	2,94	3,12	0,40	3,94	7,40

Таблица 14

Результаты статистического анализа данных  
Таблицы 13 с помощью G-критерия

Значения G-критерия и $p$ для частоты клеток с хромосомными аберрациями				
		2	3	4
		анеуплоидных и полиплоидных с пробелами		
1	2	3	4	
<i>Домовая мышь</i>				
$G_H$				
1. Советский (контроль) $df = 55$	71,992 $p > 0,05$	70,298 $p > 0,05$	68,778 $p > 0,05$	
2. Кристалка $df = 22$	25,763 $p > 0,20$	20,446 $p > 0,50$	22,014 $p > 0,40$	
3. Старобогдановка $df = 24$	28,784 $p > 0,20$	25,766 $p > 0,40$	33,748 $p > 0,10$	
$G_P$	$df = 2$	12,339 $p < 0,001$	1,732 $p > 0,40$	28,144 $p < 0,001$
$G_R$ ( $k = 3$ )				
1-2	8,567 $p < 0,05$	0,606 $p > 0,05$	19,952 $p < 0,01$	
1-3	6,487 $p < 0,05$	1,441 $p > 0,05$	14,377 $p < 0,01$	
2-3	0,175 $p > 0,05$	0,080 $p > 0,05$	0,498 $p > 0,05$	
<i>Восточноевропейская полевка</i>				
$G_H$				
1. Ботсад, Екатеринбург (контроль) $df = 4$	3,235 $p > 0,60$	3,089 $p > 0,60$	3,425 $p > 0,50$	
2. Кристалка $df = 12$	11,893 $p > 0,50$	18,183 $p > 0,10$	3,265 $p > 0,99$	
3. Старобогдановка $df = 9$	8,891 $p > 0,40$	8,466 $p > 0,50$	11,911 $p > 0,20$	
$G_P$	$df = 2$	19,613 $p < 0,001$	3,017 $p > 0,40$	0,214 $p > 0,99$

1	2	3	4
$G_R$ ( $k = 3$ )			
1-2	9,080 $p < 0,01$	0,548 $p > 0,05$	0,200 $p > 0,05$
1-3	19,018 $p < 0,01$	2,591 $p > 0,05$	0,159 $p > 0,05$
2-3	4,662 $p > 0,05$	1,471 $p > 0,05$	0,002 $p > 0,05$

Примечание:  $G_H$  - оценка внутренней однородности выборок;  $df$  - число степеней свободы;  $G_p$  - оценка достоверности различий между выборками из всех населенных пунктов;  $G_R$  - оценка попарных различий между выборками;  $k$  - общее число попарных сравнений; значения  $p$  определены по Сидаку.

Таблица 15

Общее количество хромосомных нарушений разного типа, обнаруженных у домовых мышей из Красногвардейского района и контроля

	Советский (контроль)	Кристалка	Старо- богдановка
Число животных	56	23	26
Число проанализированных клеток	5550	1191	1411
Одиночные фрагменты	61	26	21
Парные фрагменты	6	1	3
Изохроматидные разрывы	-	2	-
Кольца	5	1	-
Хроматидные транслокации	3	-	-
Хромосомные транслокации, в т.ч. робертсоновские	2	2	10
Общее число аберраций	77	32	34
Анеуплоидные клетки с:			
$2n = 38, 39$	6	4	-
$2n = 41 - 44,56$	21	5	9
Полиплоидные клетки	4	-	3
Пробелы	153	62	66

Таблица 16

Общее количество хромосомных нарушений разного типа, обнаруженных у восточноевропейских полевок из Красногвардейского района и контроля

	Ботсад, Екатеринбург (контроль)	Кристалка	Старо- богдановка
Число животных	5	13	10
Число проанализированных клеток	250	635	500
Одиночные фрагменты	1	21	29
Парные фрагменты	-	2	4
Перицентрические инверсии	-	1	1
Хромосомные транслокации, в т.ч. робертсоновские	-	-	1
Общее число аберраций	1	24	35
Анеуплоидные клетки с:			
$2n = 52, 53$	-	2	2
$2n = 55$	3	9	11
Полиплоидные клетки	-	1	2
Пробелы	9	30	21

Важнейшим индикатором природы мутагенных агентов является соотношение аберраций хромосомного и хроматидного типов. Выше упоминалось, что повышенная частота перестроек хромосомного типа обычно связана с воздействием радиационного фактора. Как видно из *Таблиц 15 и 16*, у мышей из Кристалки и полевок из обоих поселков явно преобладают аберрации хроматидного типа, что характерно для спонтанного мутагенеза и мутагенеза, индуцированного химическими агентами. Однако мыши из Старобогдановки характеризуются довольно высокой долей аберраций хромосомного типа. Эту долю можно определять двояким образом. Некоторые авторы относят к хромосомным аберрациям транслокации, инверсии, парные фрагменты и кольца. Если последовать их примеру, доля аберраций хромосомного типа у мышей из Советского составит 16,9%, у мышей из Кристалки - 12,5% и у мышей из Старобогдановки - 35,2%. Достовер-

ность различий в этом случае достаточно велика ( $\chi^2$  равен 8,27,  $p = 0,02$ ). Для полевок картина выглядит иным образом: хотя в Старобогдановке aberrаций хромосомного типа несколько больше (17,1%, в то время как в Кристалке их 12,5%), эти различия недостоверны ( $\chi^2$  равен 0,24,  $p = 0,63$ ). Однако, по нашему мнению, более корректно рассматривать в качестве перестроек хромосомного типа только транслокации и инверсии, т.к. парные фрагменты и кольца могут возникать и в результате изохроматидных разрывов. При таком подходе частота aberrаций хромосомного типа у мышей из Старобогдановки составляет 29,4%, в то время как у мышей из Кристалки соответствующая оценка равна лишь 6,3%, а у контрольных зверьков -2,6%. Различия между выборками высоко достоверны ( $\chi^2$  равняется 19,78,  $p < 0,001$ , при попарных сравнениях недостоверны лишь различия между животными из Кристалки и контрольной популяции). Столь значительная доля перестроек хромосомного типа, как у домовых мышей в Старобогдановке, является сильным аргументом в пользу существенной роли ионизирующей радиации в индукции хромосомных нарушений у исследованных животных.

Как указывалось выше, частота изменений числа хромосом (анеуплоидия и полиплоидия) у обоих видов из района Тоцкого полигона достоверно не отличалась от контрольной. По-видимому, набор мутагенов, загрязняющих эту территорию, значительно отличается от того комплекса мутагенных агентов, с которым мы сталкивались при проведении эколого-генетического мониторинга на Среднем Урале, где имеется мощная металлургическая и химическая промышленность. Как показано в *Разделах II.1 и II.2*, там у домовых мышей наряду с кластогенным эффектом, всегда наблюдался и анеугенный, что обусловлено скорее всего присутствием в среде химических анеугенов, которых нет в обследуемом районе Оренбургской области. В случае ионизирующей радиации анеугенная активность наблюдается далеко не всегда, поэтому отсутствие анеугенного эффекта при наличии кластогенного в Кристалке и Старобогдановке можно рассматривать как свидетельство в пользу радиационной природы цитогенетического поражения у изученных животных. Впрочем, нельзя исключить и возможность загрязнения района Тоцкого полигона хи-

мическими генотоксикантами, обладающими лишь класто-генным потенциалом.

Поскольку можно допустить, что часть пробелов все же представляет собой истинные разрывы хромосом, следует подчеркнуть, что у домово́й мыши в Кристалке и Старобогдановке частота клеток с пробелами заметно повышена по сравнению с контролем. В целом у изученных нами животных наблюдается параллелизм средней частоты пробелов с важнейшим показателем цитогенетического повреждения - средней частотой клеток с хромосомными аберрациями.

#### II.3.4. Наследуемые изменения генома у восточноевропейской полевки

Следует обратить особое внимание на наследуемые изменения генома, являющиеся индикатором мутагенного воздействия на предшествующие поколения. Такие изменения были обнаружены у восточноевропейской полевки из окрестностей Кристалки. Две из шести кариотипированных самок этого вида имели мужской набор хромосом, т.е. половые хромосомы X и Y, вместо двух X-хромосом, как у всех самок млекопитающих в норме. Наличие Y-хромосом у этих самок было подтверждено с помощью дифференциального окрашивания хромосом C-методом, который позволяет однозначно отличить Y-хромосому от делетированной X-хромосомы: у X интенсивно окрашивается только дистальная половина, а Y-хромосома окрашивается таким образом по всей длине. Важно подчеркнуть, что восточноевропейская полевка является одним из популярных объектов цитогенетиков зоологической ориентации, и ее хромосомные характеристики изучались более чем в сотне популяций по всей Европе (*Малыгин, 1983; Воронцов и др., 1984; Малыгин, Башенина, 1994; Барановский и др., 1994*). Ни в одном случае самки с мужским кариотипом не были обнаружены, несмотря на довольно широкую внутри- и межпопуляционную изменчивость кариотипа у этого вида (*Зима и др., 1991; Малыгин, Саблина, 1994*).

На примере двух других видов грызунов (лесного и копытного леммингов, близких к восточноевропейской

полевке в систематическом отношении) было продемонстрировано, что появление самок ХУ имеет генетическую основу. Эти самки несут в Х-хромосоме мутацию, которая индуцирует развитие особей с мужским кариотипом по женскому пути, и самки ХУ многочисленны в большинстве исследованных популяций лесного и копытного леммингов (*Fredga et al., 1977; Gileva, Chebotar, 1979*). Скорее всего гомологичная мутация возникла и у восточноевропейской полевки в результате длительного воздействия мощного мутагенного фактора, каким является ионизирующая радиация. Эту мутацию следует считать маркером отдаленного генетического эффекта загрязнения радиоактивностью изучаемой территории. Появление сразу двух самок ХУ подтверждает наследственную природу этого феномена у восточноевропейской полевки в районе Кристалки.

Наряду с повышенной частотой хромосомных аберраций у мышей и полевок, наличие наследуемых изменений генома у животных из Кристалки, заставляет предполагать, что этот поселок находится в зоне повышенной генетической опасности, несмотря на то, что он расположен вне первоначальных пределов радиоактивного следа, сформировавшегося после ядерного взрыва 1954 г. Полученные нами в 1994 г. данные дали основание предполагать, что в течение 40 лет, последовавших за взрывом, радиоактивные поллютанты выносились за границы следа в значительных количествах. Как будет показано далее, это предположение оказалось верным.

### II.3.5. О природе мутагенных факторов в районе Тоцкого полигона

Обсуждая природу мутагенных факторов, ответственных за неблагоприятную генетическую ситуацию, нужно прежде всего рассмотреть данные по содержанию радионуклидов в организмах кариотипированных животных. Как видно из *Таблицы 17*, уровни средней суммарной бета-активности практически одинаковы у грызунов из Кристалки, Старобогдановки и контрольных населенных пунктов. Этот показатель был исследован для каждого животного, поэтому оказалось возможным проверить, есть ли

связь между содержанием бета-излучателей и цитогенетическими характеристиками. Из приведенных в *Таблице 18* коэффициентов ранговой корреляции следует, что такая связь отсутствует (они не отличаются значимо от 0). По-видимому, уровень бета-активности определяется в основном *K-40*, количество которого сходно во всех изученных населенных пунктах. Содержание *Sr-90* и *Cs-137* в тканях животных невелико и находится в пределах, известных для глобального загрязнения (*Соколов и др., 1989*). Таким образом, наблюдаемая картина цитогенетического поражения не может быть объяснена лишь воздействием ионизирующего излучения за счет бета-излучателей, хотя они скорее всего вносят некоторый вклад в общий эффект.

*Таблица 17*

Содержание радиоактивности в организмах грызунов из Красногвардейского района и контроля

Место отлова	Средняя суммарная бета-активность в Бк/ кг сухого веса (в пересчете на стронциевый эталон)* ( $M \pm m$ )	Содержание в Бк/ сухого веса**	
		<i>Sr-90</i>	<i>Cs-137</i>
<i>Домовая мышь</i>			
Советский (контроль)	—	22,1	< 9
Кристалка	250,6 ± 8,31	4,9 ± 0,9	15 ± 5
Старобогдановка	257,1 ± 6,92	12,0 ± 1,2	18 ± 5
<i>t</i>	0,61		
<i>p</i>	0,54		
<i>Восточноевропейская полевка</i>			
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	240,9 ± 14,53	—	—
Кристалка	257,5 ± 5,35	6,3 ± 0,6	16 ± 7
Старобогдановка	232,2 ± 11,34	11,7 ± 0,2	15 ± 4
<i>F</i>	1,81		
<i>p</i>	0,18		

Примечание: \* - показатели, приведенные в таблице, вычислены на основании оценок, полученных для каждого животного индивидуально ; \*\* - приведены оценки, полученные для объединенного по каждой выборке материала, и ошибки счета

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена  
между цитогенетическими показателями  
и суммарной бета-активностью в организмах грызунов

Место отлова	Частота клеток с хромосомными абберациями	Частота анеуплоидных и полиплоидных клеток	Частота клеток с пробелами
<i>Домовая мышь</i>			
Кристалка	-0,147 $p = 0,462$	0,087 $p = 0,664$	0,23 $p = 0,905$
Старобогдановка	-0,107 $p = 0,615$	-0,183 $p = 0,391$	0,230 $p = 0,282$
<i>Восточноевропейская полевка</i>			
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	0,725 $p = 0,147$	-0,148 $p = 0,767$	-0,516 $p = 0,302$
Кристалка	0,206 $p = 0,476$	0,132 $p = 0,647$	-0,106 $p = 0,713$
Старобогдановка	0,301 $p = 0,367$	0,220 $p = 0,509$	0,310 $p = 0,352$

В поисках причин обнаруженных эффектов мы рассмотрели содержание ряда химических элементов в организмах грызунов. Пробное определение содержания в костной ткани фтора, являющегося слабым мутагеном (*Li et al., 1988*), показало, что оно находится в пределах нормы, и от дальнейшего анализа фтора было решено отказаться. Более подробно было изучено содержание тяжелых металлов, известных как мутагены, в скелете (бедренные кости) и печени, представленное в *Таблицах 19 и 20*. Следует подчеркнуть, что оно находится в пределах известной для грызунов нормы (*McVee, Vickham, 1990*), а немногие различия между выборками из Кристалки, Старобогдановки и контроля, оказавшиеся статистически достоверными, носят случайный характер. Об отсутствии причинной связи меж-

ду содержанием меди, цинка, свинца и кадмия в печени грызунов и частотой хромосомных нарушений свидетельствует и то обстоятельство, что коэффициенты ранговой корреляции, вычисленные для оценки этой связи на индивидуальном уровне, практически во всех случаях не отличаются значимо от 0 (Таблицы 21 и 22). Нельзя, однако, исключить, что среда обитания кариотипированных грызунов загрязнена химическими мутагенами неизвестной пока природы.

Таблица 19

Содержание тяжелых металлов в печени грызунов  
из Красногвардейского района и контроля

Место отлова	Число животных	Содержание металлов в печени, мкг/ г сухого веса			
		медь	цинк	свинец	кадмий
<i>Домовая мышь</i>					
Советский (контроль)	26	10,5 ± 1,39	92,5 ± 13,07	7,6 ± 1,18	1,3 ± 0,11
Кристалка	23	10,2 ± 0,62	73,6 ± 5,86	13,9 ± 4,70	0,9 ± 0,16
Старо-богдановка	21	12,5 ± 0,76	111,0 ± 4,80	6,7 ± 3,54	0,6 ± 0,24
<i>F</i>		1,370	3,722	1,348	5,387
<i>p</i>		0,261	0,029	0,267	0,007
<i>Восточноевропейская полевка</i>					
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	5	14,4 ± 3,04	106,5 ± 19,2	3,3 ± 2,98	0,3 ± 0,13
Кристалка	12	10,6 ± 1,37	75,0 ± 5,66	4,2 ± 2,28	0,5 ± 0,15
Старо-богдановка	9	9,4 ± 0,60	106,5 ± 15,9	2,9 ± 1,47	0,1 ± 0,07
<i>F</i>		2,043	2,451	0,112	3,316
<i>p</i>		0,153	0,108	0,895	0,054

Таблица 20

Содержание тяжелых металлов  
в костной ткани грызунов  
из Красногвардейского района и контроля

Место отлова	Число животных	Содержание металлов в бедренной кости, мкг/ г сухого веса			
		медь	цинк	свинец	кадмий
<i>Домовая мышь</i>					
Кристалка	21	2,7 ± 0,25	130,2 ± 3,24	28,5 ± 4,59	1,6 ± 0,68
Старо-богдановка	24	2,6 ± 0,46	122,6 ± 2,38	19,1 ± 5,65	2,5 ± 0,39
<i>t</i>		0,117	1,904	1,271	0,037
<i>p</i>		0,907	0,064	0,211	0,971
<i>Восточноевропейская полевка</i>					
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	5	7,1 ± 0,89	101,4 ± 9,53	47,1 ± 22,23	2,6 ± 0,58
Кристалка	13	5,3 ± 1,25	128,6 ± 8,25	50,3 ± 11,22	2,5 ± 0,53
Старо-богдановка	10	4,3 ± 0,60	123,5 ± 4,66	4,8 ± 3,17	0,5 ± 0,21
<i>F</i>		0,952	2,349	5,281	6,029
<i>p</i>		0,400	0,116	0,012	0,076

Таблица 21

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между цитогенетическими показателями и содержанием тяжелых металлов в печени домашних мышей

Место отлова	Частота клеток с хромосомными aberrациями	Частота полиплоидных и анеуплоидных клеток	Частота клеток с пробелами
<b>Медь</b>			
Советский (контроль)	-0,390 $p = 0,051$	-0,141 $p = 0,480$	-0,119 $p = 0,554$
Кристалка	-0,148 $p = 0,487$	0,177 $p = 0,408$	0,095 $p = 0,656$
Старобогдановка	-0,238 $p = 0,287$	-0,208 $p = 0,352$	-0,305 $p = 0,173$
<b>Цинк</b>			
Советский (контроль)	-	-	-
Кристалка	-0,336 $p = 0,115$	-0,533 $p = 0,012$	0,051 $p = 0,812$
Старобогдановка	-0,080 $p = 0,720$	0,064 $p = 0,774$	-0,127 $p = 0,571$
<b>Свинец</b>			
Советский (контроль)	0,081 $p = 0,685$	0,268 $p = 0,180$	-0,236 $p = 0,237$
Кристалка	-0,111 $p = 0,604$	0,321 $p = 0,132$	-0,344 $p = 0,106$
Старобогдановка	-0,360 $p = 0,107$	0,197 $p = 0,379$	-0,042 $p = 0,851$
<b>Кадмий</b>			
Советский (контроль)	0,261 $p = 0,192$	0,083 $p = 0,680$	0,482 $p = 0,016$
Кристалка	-0,048 $p = 0,822$	0,394 $p = 0,064$	-0,097 $p = 0,648$
Старобогдановка	0,131 $p = 0,559$	0,228 $p = 0,307$	0,052 $p = 0,818$

Таблица 22

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между цитогенетическими показателями и содержанием тяжелых металлов в печени восточноевропейских полевков

Место отлова	Частота клеток с хромосомными aberrациями	Частота полиплоидных и анеуплоидных клеток	Частота клеток с пробелами
<b>Медь</b>			
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	0,354 $p = 0,480$	-0,289 $p = 0,564$	0,447 $p = 0,371$
Кристалка	-0,349 $p = 0,247$	-0,139 $p = 0,646$	-0,034 $p = 0,910$
Старобогдановка	0,386 $p = 0,308$	0,772 $p = 0,041$	-0,076 $p = 0,840$
<b>Цинк</b>			
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	0,000 $p = 1,000$	-0,289 $p = 0,564$	0,783 $p = 0,118$
Кристалка	0,091 $p = 0,763$	0,088 $p = 0,772$	0,068 $p = 0,821$
Старобогдановка	0,265 $p = 0,483$	0,617 $p = 0,103$	0,292 $p = 0,440$
<b>Свинец</b>			
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	0,395 $p = 0,429$	-0,968 $p = 0,053$	0,500 $p = 0,317$
Кристалка	0,181 $p = 0,548$	-0,378 $p = 0,210$	0,177 $p = 0,557$
Старобогдановка	-0,456 $p = 0,228$	-0,324 $p = 0,391$	0,421 $p = 0,265$
<b>Кадмий</b>			
Ботсад, Екатеринбург (контроль)	0,363 $p = 0,468$	-0,889 $p = 0,076$	0,344 $p = 0,491$
Кристалка	-0,152 $p = 0,614$	0,033 $p = 0,912$	-0,122 $p = 0,687$
Старобогдановка	-0,538 $p = 0,154$	-0,471 $p = 0,212$	0,451 $p = 0,233$

Итак, анализ содержания суммарных  $\beta$ -излучателей, стронция-90, цезия-137, меди, цинка, свинца и кадмия в организмах животных не позволил идентифицировать мутагенные воздействия, ответственные за цитогенетические нарушения у грызунов из двух поселков Красногвардейского района. По-видимому, причины этих нарушений следовало искать по меньшей мере в двух направлениях.

1. Большое количество aberrаций хромосомного типа у мышей из Старобогдановки убедительно свидетельствует о существовании в настоящее время радиационного воздействия на грызунов. В этой связи нужно вспомнить о реальной возможности загрязнения обследуемой территории плутонием, который обладает чрезвычайно высокой кластогенной активностью. Даже в количествах, недостаточных для выявления аналитическими методами, он оказывает существенный цитогенетический эффект, вызывая преимущественно aberrации хромосомного типа (*Окладникова и др., 1994*). Кроме того, обнаружение в почвах исследованного района заметных количеств бериллия-7 сотрудниками Отдела континентальной радиозологии ИЭРиЖ УрО РАН позволяет предполагать, что он также вносит вклад в цитогенетический эффект. Дело в том, что у млекопитающих бериллий-7 аккумулируется в основном в скелете, и может оказывать мутагенное влияние прежде всего на костный мозг, в котором мы учитывали хромосомные повреждения.

2. Второй вероятной причиной неблагоприятной генетической ситуации в Кристалке и Старобогдановке являются отдаленные последствия хронического облучения, которому подвергались как популяции грызунов, так и население, в течение длительного периода после ядерного взрыва. Известно, что генетические эффекты облучения с течением времени аккумулируются, и некоторые мутации, возникающие сначала как единичные, постепенно распространяются в популяциях. Мутация, вызывающая появление самок ХУ у восточноевропейской полевки, должна рассматриваться как индикатор, свидетельствующий о наличии других наследуемых изменений генома. Некоторые из этих изменений с достаточно высокой вероятностью могли привести к формированию систем нестабильности генома, которые поддерживают на высоком уровне частоту хромосомных нарушений и

повышают вероятность злокачественных новообразований (Woodruff, Thompson, 1982; Герасимова и др., 1984; Kelly et al., 1989). Система наследуемой генетической нестабильности существует, по-видимому, у обыкновенной полевки (вида-двойника восточноевропейской полевки) на территории, прилегающей к Восточноуральскому радиоактивному следу (север Челябинской области) (Гилева и др., 1996). Появление подобной системы в районе Тоцкого полигона представляется вполне вероятным. Аналогичные процессы скорее всего происходят и в популяциях человека.

Первое из этих предположений получило свое подтверждение в 1995 г., когда сотрудниками Отдела континентальной радиоэкологии ИЭРиЖ УрО РАН было проведено исследование наземных экосистем в зоне Тоцкого радиоактивного следа. Было подтверждено предположение о выносе радиоактивности за первоначальные пределы следа. В местностях, избранных в качестве контрольных, было обнаружено повышенное содержание цезия-137 в почвенно-растительном покрове - от 4 до 9 кБк/м<sup>2</sup>, что в 1,5-3,0 раза выше глобального уровня для 50-60° с.ш. Особенно важно, что концентрация плутония в почвенно-растительном покрове оказалась в 1,5-5 раза выше уровня глобальных выпадений, что находится в пределах значений, отмеченных для населенных пунктов, расположенных на расстоянии 3-500 км от аварийной зоны ЧАЭС (Молчанова и др., 1996). Нужно подчеркнуть, что повышенная концентрация плутония была обнаружена и в местностях, которые считались не задетыми радиоактивными выпадениями после испытания 1954 г., в том числе, в районе деревни Кристалка (*Определение содержания плутония в пробах почв, отобранных на территории Тоцкого радиоактивного следа, 1995*), которую мы первоначально избрали в качестве контроля и в которой у грызунов были выявлены четкие признаки цитогенетического поражения.

### II.3.6. Генетическая опасность, существующая для населения в районе Тоцкого полигона

Итак, в двух деревнях, расположенных в зоне влияния Тоцкого радиоактивного следа, обнаружены частоты хромосомных аберраций (до 2,52% у домашней мыши и до 6,20%

у восточноевропейской полевки) и суммарные частоты анеуплоидии и полиплоидии (до 3% у восточноевропейской полевки), соизмеримые с уровнями, наблюдаемыми у грызунов в 10-километровой и 30-километровой зонах Чернобыльской АЭС после аварии (эти уровни приведены в *Разделе II.1.4.*). Стало известно, что увеличенный мутагенный потенциал среды оказывает заметное влияние на состояние здоровья людей, проживающих в районе Тоцкого полигона. Медико-демографическими исследованиями было убедительно показано, что в этом районе имеет место повышенная заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей (*Лебедькова и др., 1996*) и всего населения в целом (*Скачков и др., 1996*). Рост онкозаболеваемости несомненно свидетельствует о повышенной генетической опасности, наблюдающейся на этой территории. Прямым доказательством существования такой опасности является информация о частотах хромосомных aberrаций в лимфоцитах детей и взрослых, живущих в районе Тоцкого следа. Кулешов и др. (*1996*) сообщили, что доля aberrантных лимфоцитов у них выше контрольной (правда, недостоверно) и имеются цитогенетические маркеры радиационного воздействия (aberrации хромосомного типа), причем их частота статистически значимо превышает контрольную. Таким образом, еще раз подтверждена эффективность грызунов как тест-объектов для выявления генетической опасности техногенных загрязнений среды по отношению к человеку.

Мы не считаем завершенной нашу работу по анализу мутагенного эффекта среды в районе Тоцкого полигона. Представляется необходимым территориальное расширение эколого-генетического мониторинга на западе Оренбургской области. На примере Кристалки видно, что поселок, расположенный вне первоначальных пределов радиоактивного следа, сейчас может находиться в зоне увеличенного генетического риска.

### **Глава III. ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ У ГРЫЗУНОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ**

---

В *Главе I* были упомянуты факторы, которые могут индуцировать индивидуальную изменчивость частоты хромосомных нарушений у грызунов даже при постоянной интенсивности мутагенного воздействия. К таким факторам относятся, в частности, пол, возраст и колебания популяционной численности, которым часто сопутствуют стрессорирующие воздействия. Кроме того, роль генетической компоненты в реакции генома на мутагены неоспорима, и нельзя исключить, что имеют место флуктуации генетической структуры популяций, в результате которых соотношение относительно устойчивых и относительно чувствительных к кластогенным и анеугенным агентам генотипов может изменяться, тем самым модифицируя среднепопуляционную частоту хромосомных нарушений. Отсюда возникают опасения, что однократная выборка из популяции, имеющая ограниченный несколькими десятками особей объем, не отражает в достаточной степени реально существующую степень цитогенетического поражения популяции. В этой связи необходимо помнить и о субъективном факторе - неосознанных (а иногда и сознательных!) действиях и решениях исследователя при анализе хромосомных препаратов.

Исходя из этих соображений, сравним результаты, полученные при исследовании животных из одной и той же местности, но отловленных в разное время, причем ни в одном случае не было оснований считать, что мутагенный потенциал среды существенно изменился за период между отловами. Анализ препаратов в большинстве случаев проводили разные исследователи - в дальнейшем они будут

---

именоваться “анализаторами” (в алфавитном порядке:  
 анализатор А - Э.А.Гилева;  
 анализатор Б - Н.Л.Косарева;  
 анализатор В - Д.Ю.Нохрин). Анализом хромосомных нарушений занимались и другие члены нашей исследовательской группы, но полученный ими материал был невелик и вошел только в обобщенные данные, приведенные в *Главах II, IV и V*.

Результаты, полученные для трех видов грызунов, представлены в *Таблицах 23-28*. В большинстве случаев выборки были внутренне однородны (это устанавливалось с помощью *G*-критерия), и поэтому частоты поврежденных клеток у зверьков из разных хроновыборок сравнивались на суммированном для всех животных из каждой группы материале, также с помощью *G*-критерия. В случае внутренней неоднородности групп сравнения производились с помощью *t*-критерия с применением  $\Phi$ -преобразования долей.

Таблица 23

Средняя частота хромосомных нарушений у домовых мышей, отловленных в Советском в разные годы

Год отлова	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток, %			Анализатор
			с аберрациями хромосом	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами	
1991	28	1400	1,71	0,71	2,50	Б
1992	28	2750	1,02	0,58	1,60	Б
<i>G</i> ( <i>df</i> = 1)			3,47	0,26	3,52	
<i>p</i>			>0,05	>0,50	>0,05	

Таблица 24

Средняя частота хромосомных нарушений  
у домовых мышей, отловленных в разные годы  
в Ботаническом саду УрО РАН (юг Екатеринбурга)

Год отлова	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток, %			Анализатор
			с аберрациями хромосом	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами	
1992	19	1900	2,00	0,95	4,63	А
1994	7	700	1,71	0,86	4,14	Б
$G (df = 1)$			0,23	0,05	0,29	
$p$			>0,50	>0,50	>0,50	

Таблица 25

Средняя частота хромосомных нарушений  
у восточноевропейских полевков,  
отловленных в разные сезоны 1994 г.  
в Ботаническом саду УрО РАН (юг Екатеринбурга)

Месяц отлова	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток, %			Анализатор
			с аберрациями хромосом	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами	
Апрель	5	250	1,20	1,20	3,60	В
Октябрь	5	250	0,40	1,20	3,60	А
$G (df = 1)$			1,06	0,00	0,00	
$p$			>0,10	>0,99	>0,99	

Таблица 26

Средняя частота хромосомных нарушений  
у восточноевропейских полевков,  
отловленных в разные годы в деревне Кристалка

Год отлова	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток, %			Анализатор
			с аберрациями хромосом	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами	
1994	13	635	3,46	1,89	4,25	А
1995	22	1125	3,55	1,16	5,51	В
$G (df = 1)$				1,51 ( $p > 0,10$ )	1,77 ( $p > 0,10$ )	
$t (df = 33)$			0,24 ( $p > 0,80$ )			

Таблица 27

Средняя частота хромосомных нарушений  
у обыкновенных полевков, отловленных в разные годы  
вблизи Восточноуральского радиоактивного следа

Год отлова	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток, %			Анализатор
			с аберрациями хромосом	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами	
1992	10	514	2,96	0,40*	1,60*	А
1994	22	2050	2,39	0,73	3,22	В
$G (df = 1)$				0,83 ( $p > 0,10$ )	4,67 ( $p < 0,05$ )	
$t (df = 30)$			0,59 ( $p > 0,50$ )			

\* В опубликованной ранее статье (Гилева и др., 1996) ошибочно приведены другие значения, не меняющие, впрочем, сути дела.

Средняя частота хромосомных нарушений  
у обыкновенных полевок, отловленных в разные годы  
в районе биостанции Уральского Госуниверситета  
(вблизи г. Двуреченска Свердловской области)

Год отлова	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток, %			Анализатор
			с аберрациями хромосом	анеуплоидных и полиплоидных	с пробелами	
1995	13	1250	3,85	0,96	2,56	В
1996	20	1079	3,61	2,22	1,95	А (829 клеток) В (250 клеток)
$G (df = 1)$				6,13 ( $p < 0,025$ )	0,99 ( $p > 0,10$ )	
$t (df = 31)$			0,04 ( $p > 0,95$ )			

Итак, при сравнении животных из одной местности, но отловленных в разные периоды времени, лишь в двух случаях из 18 имели место достоверные различия: по частоте пробелов у *M. arvalis* с территории, прилегающей к Восточноуральскому радиоактивному следу, и по суммарной частоте анеуплоидных и полиплоидных клеток у представителей того же вида из окрестностей биостанции Уральского Госуниверситета, причем абсолютная величина различий между средними оценками не слишком велика.

Следует подчеркнуть, что в обоих случаях различия наблюдались у диких грызунов из природных популяций, подверженных резким изменениям численности. Численность синантропных видов, типичным представителем которых является домовая мышь, обычно не обнаруживает столь резких колебаний. Восточноевропейская полевка также имеет повышенную склонность к синантропности (Карасева и др., 1994), и животные, использованные для цитогенетического анализа, были отловлены в населенных

пунктах. Как видно из *Таблиц 23-26*, ни у домашней мыши, ни у восточноевропейской полевки не были обнаружены статистически значимые колебания изученных показателей цитогенетического поражения. В то же время численность обыкновенной полевки вблизи биостанции резко упала в период с 1995 по 1996 г., и именно за это время произошло достоверное возрастание доли клеток с измененным числом хромосом (*Таблица 28*). Разумеется, было бы преждевременным утверждать, что между этими двумя событиями имеется причинная связь, однако ясно, что такая возможность не исключена и заслуживает специального исследования.

В целом приведенные в настоящей главе данные свидетельствуют о достаточно хорошей воспроизводимости - и, следовательно, надежности - цитогенетических оценок мутагенного потенциала среды, особенно при использовании в качестве тест-объектов синантропных грызунов. Приятно также отметить хорошую сходимость данных, полученных тремя разными исследователями.

## **Глава IV. ЕЩЕ ОДИН МАРКЕР РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ?**

---

### **IV.1. Район HSR в хромосоме № 1 домашней мыши**

Особенности кариотипа домашней мыши дают возможность проследить в местностях с различным уровнем техногенного загрязнения судьбу своеобразного маркера, о котором уже упоминалось в Разделе II.2.3. У *Mus musculus* этот маркер представляет собой двойную С-гетерохроматинную вставку в хромосоме №1. После G-окрашивания эта вставка выглядит как две относительно слабо и однородно окрашенные полосы (*homogeneously stained region*, сокращенно - HSR). На окрашенных С-методом препаратах эти полосы выделяются как два чрезвычайно темных участка на гораздо более бледном фоне остальной части хромосомы 1. При стандартном окрашивании хромосома 1 с HSR однозначно идентифицируется благодаря ее резко увеличенному размеру. У *Mus domesticus* (европейских представителей надвида домашних мышей) HSR представлен лишь одной С-позитивной вставкой, которая была впервые описана Траутом и Винкингом (*Traut, Winking, 1983*). У *Mus musculus* с Дальнего Востока Якименко и Коробицына (1988) обнаружили в хромосоме 1 вариант HSR в виде двойной С-гетерохроматинной вставки. Позже было показано, что этот вариант типичен для *M. musculus* - его нашли во многих популяциях домашних мышей Азии и в нескольких европейских популяциях (*Agulnik et al., 1993-a; Булатова, 1994*).

HSR-хромосома № 1 обнаружена в разных частях ареалов *M. musculus* и *M. domesticus*, где ее частота варьирует от 4 до 81% (*Agulnik et al., 1993-a*), но какой-либо закономерности в ее географическом распространении пока выявить не удалось. Во многих популяциях она отсутствует. Сабанцев и др. (1992) высказали предположение о том, что распространение аберрантного варианта хромосомы 1 в популяциях домашней мыши определяется случайными факторами, поскольку присутствие HSR в геноме не имеет

---

селективного значения. Однако несколько позже те же авторы убедительно продемонстрировали существенное уменьшение плодовитости и жизнеспособности самок мышей, гомозиготных по *HSR*-хромосоме. На популяционном уровне пониженная приспособленность этих мышей компенсируется мейотическим драйвом *HSR*-хромосомы у гетерозиготных самок, причем сегрегационное отношение достигает 0,85 (Agulnik et al., 1993-b, -c).

По всей вероятности, *HSR* могут оказывать влияние на экзо- и эндофенотип их носителей благодаря тому, что состоят из структурного гетерохроматина. Известно, что изменения количества и локализации гетерохроматина в геноме модифицируют многие характеристики, в частности, жизнеспособность и плодовитость, в том числе, у человека (Каретникова, 1981; Цветкова, 1981), а также частоту разрывов хромосом и формирование некоторых типов структурных хромосомных aberrаций (Прокофьева-Бельговская, 1986), что особенно важно в связи с анализом хромосомных нарушений при эколого-генетическом мониторинге. Кроме того, *HSR*-сегменты состоят из амплифицированных нуклеотидных последовательностей, которые содержат транскрибируемые гены (Eckert et al., 1991; Plass et al., 1995). Вполне вероятно, что амплифицированные участки ДНК способны вызывать определенные физиологические эффекты, подобные тем, которые наблюдаются в некоторых культурах клеток млекопитающих, где *HSR* повышают устойчивость клеток к метаболическим ядам (Milbrandt et al., 1981). Если подобные феномены имеют место у домового мыши, *HSR* могут оказывать влияние на распространение их носителей, особенно в тех районах, где требуются высокие адаптационные способности, например, в условиях интенсивного загрязнения среды. Такие условия типичны для Среднего и Южного Урала, поэтому именно здесь могла оказаться плодотворной попытка выявления связи между частотой *HSR* в популяциях домового мыши, уровнем цитогенетического поражения животных и содержанием техногенных поллютантов в среде. Хотя частоты хромосомных мутаций отражают, в первую очередь, содержание мутагенов в среде, они являются и индикатором общего загрязнения, поскольку мутагенные поллютанты

обычно эмитируются вместе с веществами, не обладающими мутагенным эффектом.

#### ***IV.2. HSR и частота хромосомных нарушений***

Кариотипы домовых мышей были исследованы в 14 местностях Среднего и Южного Урала и поселке Советском. Носители *HSR* были обнаружены в девяти уральских популяциях, но частоты хромосомных нарушений к настоящему времени проанализированы лишь в семи из них; поэтому в *Таблице 29* представлены данные только по 13 локалитетам, для которых имеется информация о цитогенетических нарушениях. В *Таблице 29* для каждой местности приведены, помимо общего размера выборки, число мышей без *HSR* (+ /+), гомозигот по *HSR* (*HSR /HSR*) и гетерозигот (*HSR* /+), а также вычисленные на основании этих данных частоты *HSR* в популяциях.

В *Таблице 29* представлены также частоты клеток с двумя типами хромосомных нарушений (структурными и числовыми) не только для тех местностей, о которых шла речь в *Главе II* (данные по трем районам Каменска-Уральского объединены), но и для Среднеуральска и двух районов Екатеринбурга, один из которых был вкратце упомянут в *Главе III* (*Таблица 24*). На первый взгляд кажется странной значительная разница по обоим цитогенетическим показателям между мышами из двух районов Екатеринбурга, хотя они разделены расстоянием около 20 км и скорее всего принадлежат к разным популяциям. Дело в том, что северная точка отлова в этом городе соответствует району "третьего километра" (мышей ловили в здании Свердловского педагогического института), где находятся крупнейшие заводы и автомагистрали. Кроме того, как видно из *Таблицы 31*, у животных из педагогического института было обнаружено повышенное содержание стронция-90 и цезия-137 в костно-мышечной ткани (к сожалению, этот факт пока не получил объяснения). Локалитет "юг Екатеринбурга" расположен в Ботаническом саду УрО РАН, который находится в стороне от промышленных предприятий и благодаря преимущественному направлению ветров не подвергается заметному загрязнению. Пре-

вышение частот клеток с хромосомными абберациями и нарушениями числа хромосом у мышей с юга Екатеринбургa по сравнению с контрольными уровнями (поселок Советский) оказалось недостоверным ( $G = 4,92$  и  $0,36$  соответственно; сравнение проводилось в рамках всего комплекса при  $k = 12$ ;  $p > 0,05$ ). Относительное экологическое благополучие этого локалитета подтверждается и низким уровнем цитогенетических повреждений у восточноевропейских полевых, также отловленных в Ботаническом саду (Таблица 25). В то же время у животных из северного района Екатеринбургa отличия от контроля высоко достоверны для обоих видов хромосомных нарушений ( $G = 105,86$  и  $24,75$  соответственно;  $k = 12$ ;  $p < 0,01$ ). Зверьки из Среднеуралья близки к контрольным по обоим цитогенетическим показателям ( $G = 0,04$  и  $0,41$  соответственно;  $p > 0,05$ ); по-видимому, дело в том, что район их отлова мало подвержен влиянию немногочисленных промышленных предприятий, размещенных в этом населенном пункте.

На основании данных, приведенных в Таблице 29, с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ) было исследовано соотношение между частотой *HSR* и средними частотами хромосомных мутаций в 13 популяциях. Величины  $R_s$  оказались равными  $0,217$  ( $p = 0,452$ ) для *HSR* и хромосомных аббераций и  $0,385$  ( $p = 0,182$ ) для *HSR* и суммарной частоты анеуплоидных и полиплоидных клеток. Однако представляется не вполне корректным включать в рассмотрение те популяции, в которых мыши с *HSR* не были обнаружены, т.к. их нулевая частота может быть вызвана не только пониженной приспособленностью носителей *HSR*, но и случайными обстоятельствами, например, отсутствием мигрантов, которые должны были занести *HSR* в ту или другую местность. Поэтому была оценена корреляция между частотой *HSR* и хромосомными нарушениями лишь для тех семи популяций, где *HSR* присутствуют. Величины  $R_s$  для пар: частота *HSR* - процент клеток с хромосомными абберациями и частота *HSR* - процент анеуплоидных и полиплоидных клеток - были равны  $0,306$  ( $p = 0,453$ ) и  $0,883$  ( $p = 0,031$ ), соответственно. Другими словами, частота *HSR* обнаруживает связь с долей клеток с измененным числом хромосом. Возникает вопрос, носит

ли эта связь причинный характер, или она представляет собой коррелированную популяционную реакцию на загрязнение среды? Если второе предположение верно, в каждой популяции мыши без *HSR* и носители *HSR* не должны различаться по частоте клеток с измененным числом хромосом. Для проверки этого предположения с помощью логлинейной модели были сравнены частоты анеуплоидных и полиплоидных клеток у мышей, гетерозиготных по *HSR* (*HSR*/+), и мышей без *HSR* (+/+). В модели рассматривались факторы *A* (место отлова), *B* (генотип, т.е. присутствие или отсутствие *HSR*) и *C* (частота хромосомных мутаций). В качестве фактора *C* были поочередно рассмотрены частота клеток с хромосомными aberrациями, частота анеуплоидных клеток и суммарная частота анеуплоидии и полиплоидии.

В Таблице 30 представлены средние оценки частоты мутаций и значения *G* для взаимозависимости факторов *B* и *C*. Из Таблицы 30 ясно, что мыши с и без *HSR* не различались статистически значимо по доле клеток с хромосомными aberrациями, но суммарная частота анеуплоидных и полиплоидных клеток у мышей *HSR* / + была достоверно выше, чем у зверьков без *HSR* - в среднем в 2,35 раза. Нужно подчеркнуть, что повышенная частота клеток с измененным числом хромосом наблюдалась у носителей *HSR* во всех популяциях. Если рассматривать только анеуплоидные клетки, результат оказывается примерно таким же (только в Старобогдановке частота анеуплоидии была несколько меньше у мышей без *HSR*), что вполне естественно, т.к. основной причиной нарушений числа хромосом была именно анеуплоидия. Среди 142 клеток с измененным числом хромосом, зарегистрированных у всех животных из семи *HSR*-популяций, 113 были анеуплоидными (78 клеток с 41-44 хромосомами, 1 клетка с 56 хромосомами, 31 клетка с 38-39 хромосомами и 3 клетки с 36 хромосомами). Как было указано в Разделе I.4, число гипоплоидных клеток может быть несколько заниженным, но, поскольку принципы идентификации клеток как гипоплоидных сохранялись неизменными во всех случаях, можно полагать, что смещение оценок частот анеуплоидии было одинаковым для всех изученных популяций.

Частота HSR-хромосомы № 1, хромосомных aberrаций, анеуплоидии и полиплоидии у домашних мышей

Место отлова	Общее число животных	Число клеток животных	Число животных		Частота HSR	Средняя частота клеток, %
			+/-	HSR/+		
Советский	56	5550	56	-	0,0	1,30
Новоуткинск	20	1050	20	-	0,0	4,38
Среднеуральск	10	502	10	-	0,0	1,20
Первоуральск	31	2700	29	2	3,2	3,03
Екатеринбург, север	18 <sup>1)</sup>	1300	18	-	0,0	6,77
Екатеринбург, юг	35 <sup>2)</sup>	2380	35	-	0,0	1,97
Сосновка	20	1200	18	2	5,0	2,67
Большая Грязнуха	20	1000	18	2	5,0	1,70
Каменск-Уральский	57	2850	48	7	9,6	2,63
Рыбниковское	50 <sup>3)</sup>	1500	35	12	18,0	3,40
Пирогово	15	850	11	4	13,3	2,71
Кристалка	23	1191	23	-	0,0	2,52
Старобогдановка	26	1411	22	4	7,7	2,27

<sup>1), 2), 3)</sup> - Частоты хромосомных aberrаций, анеуплоидии и полиплоидии были определены соответственно у 13, 28 и 30 животных.

Таблица 30

Частота хромосомных нарушений у домашних мышей  
с разным *HSR*-генотипом  
*A, B* и *C* - факторы в лог-линейной модели,  
*HSR/+* – гетерозиготные носители *HSR*, *+/+* – мыши без *HSR*

Место отлова (A)	Генотип (B)	Число животных	Число клеток	Средняя частота клеток в % (C)		
				с хромосомными аберрациями	анеуплоидных	анеуплоидных и полиплоидных
Первоуральск	<i>HSR/+</i>	2	150	2,67	2,00	2,00
	<i>+/+</i>	29	2550	3,06	0,51	0,71
Сосновка	<i>HSR/+</i>	2	100	2,00	4,00	6,00
	<i>+/+</i>	18	1100	2,73	0,82	0,91
Большая Грязнуха	<i>HSR/+</i>	2	100	2,00	2,00	2,00
	<i>+/+</i>	18	900	1,67	1,11	1,22
Каменск-Уральский	<i>HSR/+</i>	7	350	2,00	1,71	2,00
	<i>+/+</i>	48	2400	2,79	1,08	1,42
Рыбниковское	<i>HSR/+</i>	8	400	2,50	2,75	2,75
	<i>+/+</i>	22	1100	3,73	0,91	1,27
Пирогово	<i>HSR/+</i>	4	200	4,00	2,00	2,50
	<i>+/+</i>	11	650	2,31	0,92	1,38
Старо-богдановка	<i>HSR/+</i>	4	200	2,00	0,50	1,00
	<i>+/+</i>	22	1211	2,31	0,66	0,83
Средняя для всех местностей частота	<i>HSR/+</i>			2,45	2,14	2,61
	<i>+/+</i>			2,66	0,86	1,11
$G_{BC} (df = 7)$				4,161	18,109	18,512
$p$				>0,70	<0,025	<0,01

Нужно подчеркнуть, что, если сравнивать гетерозиготных по *HSR* мышей с животными без *HSR* из всех 13 популяций, различия по суммарной частоте анеуплоидных и полиплоидных клеток остаются высоко достоверными ( $p = 0,005$ ; сравнение было произведено для среднепопуляционных значений с помощью критерия Манна-Уитни). Частоты, усредненные для всех местностей, равны 2,61% (*HSR* /+) и 1,13% (+/+).

Таким образом, мыши, обитающие в одной и той же местности при одинаковой интенсивности загрязнения, обнаруживают различные частоты числовых хромосомных мутаций в зависимости от того, присутствует ли в их геноме *HSR*. Можно предполагать, что гетерозиготность по *HSR* нарушает расхождение хроматид во время митотического деления; возможно, это побочный эффект генетической системы, контролирующей мейотический драйв у гетерозиготных по *HSR*-хромосоме самок (*Agulnik et al., 1993-b, -c*).

#### ***IV.3. HSR и загрязнение среды***

Следует отметить, что все *HSR*-популяции, кроме первоуральской, находятся вблизи от зон радиационных инцидентов. Кроме того, пять местностей, в которых были обнаружены мыши, несущие *HSR*, подвергаются влиянию выбросов Уральского алюминиевого завода, содержащих большое количество фтора. Поэтому представлялось интересным оценить возможную связь между частотой *HSR* в популяциях домового мыши и загрязнением среды радионуклидами и фтором. В *Таблице 31* приведены все имеющиеся данные по содержанию вышеуказанных поллютантов в организмах кариотипированных животных. Как видно из таблицы, содержание цезия-137 в большинстве случаев находится на пределе разрешающей способности метода, поэтому разумно сосредоточить внимание на стронции-90, который является основным радиоактивным загрязнителем в Уральском регионе.

Концентрация радионуклидов  
в костно-мышечной ткани (Бк /кг с.в.) и фтора  
в бедренной кости (мкг /г с.в.) у домашних мышей

Место отлова	Sr - 90	Cs - 137	F-
Советский	22.,1	<9	нет данных
Екатеринбург, север	53,0	85	нет данных
Екатеринбург, юг	16,0	6	280 ± 25,3
Сосновка	59,9	<5	нет данных
Большая Грязнуха	112,2	11	821 ± 74,9
Каменск-Уральский	134,2	5	1367 ± 216,2
Рыбниковское	158,4	<4	851 ± 97,9
Пирогово	112,2	5	625 ± 85,8
Кристалка	4,9	15	нет данных
Старобогдановка	12,0	18	нет данных

Возможное влияние стронция-90 и фтора на распространение *HSR*-хромосомы № 1 у мышей на Урале было оценено с помощью регрессионного анализа. Во всех случаях была применена линейная модель. Оказалось, что частота *HSR* не обнаруживает достоверной связи с содержанием фтора в костной ткани животных ( $b = 0,0003$ ,  $p = 0,424$ ,  $R^2 = 22,16\%$ ), но она статистически значимо связана с загрязнением стронцием-90 ( $b = 0,0032$ ,  $p = 0,005$ ,  $R^2 = 64,05\%$ ).

Разумеется, для понимания характера взаимосвязи между распространением *HSR*-хромосомы на Урале и загрязнением среды требуется более продолжительное и детальное исследование, но пока складывается впечатление, что в местностях, загрязненных радионуклидами, носители *HSR* имеют более высокую приспособленность, чем в тех районах, где существует лишь глобальное радиоактивное загрязнение. Это впечатление подтверждается результатами регрессионного анализа связи между концентрацией

стронция-90 в костной ткани и суммарной частотой анеуплоидии и полиплоидии у животных, гетерозиготных по *HSR* (*HSR* /+), и зверьков, гомозиготных по стандартному варианту хромосомы № 1 (+ / +). Значения *b* были равны 0,0004 ( $p = 0,018$ ,  $R^2 = 79,00\%$ ) у стандартных гомозигот и 0,0002 ( $p = 0,841$ ,  $R^2 = 1,13\%$ ) у гетерозиготных носителей *HSR*. Другими словами, у мышей со стандартным кариотипом частота числовых хромосомных мутаций возрастала по мере увеличения содержания стронция-90 в костях, а носители *HSR* из тех же самых популяций не обнаруживали повышенного уровня мутаций при росте дозы облучения. Возможно, мне возразят, что концентрации радионуклида были слишком малы, чтобы вызвать статистически достоверную цитогенетическую реакцию у мышей без *HSR*. В этой связи нужно отметить, что, будучи ярко выраженным остеотропным элементом, стронций аккумулируется преимущественно в костях, и костный мозг может страдать от облучения значительно сильнее, чем другие ткани.

Таким образом, можно предположить, что домовые мыши-носители *HSR* имеют повышенную радиорезистентность. Подтверждение этого предположения было получено недавно, во время летнего полевого сезона 1996 г., когда *HSR*-хромосома 1 была обнаружена еще в двух местностях, и обе эти местности расположены в зонах с повышенной радиационной опасностью. Одна из популяций находится в Двуреченске (Сысертский район Свердловской области), который загрязнен отходами производства Ключевского ферросплавного завода, содержащими торий (*Экологический бюллетень правительства Свердловской области, 1994*), а другая в Шалинском районе, где в почвенном воздухе отмечена высокая концентрация природного радона.

Результаты изучения распространения *HSR* на Урале можно коротко суммировать следующим образом:

1. *HSR*-хромосома 1 обнаружена в восьми из девяти популяций домовых мышей, находящихся под воздействием повышенного уровня ионизирующей радиации, в то время как среди остальных шести изученных популяций она наблюдается лишь в одной;

2. Частота *HSR* достоверно связана с загрязнением стронцием-90;

3. Судя по цитогенетическим показателям, гетерозиготные носители *HSR* более устойчивы к облучению, чем мыши, в кариотипах которых *HSR* отсутствует. Можно ожидать, таким образом, что у домовых мышей имеет место тенденция к распространению хромосомы 1 с двойной гетерохроматиновой вставкой (*HSR*) на облучаемых территориях. Для подтверждения этого вывода требуются радиобиологические эксперименты, но в целом полученные данные вселяют надежду на то, что *HSR*-вариант хромосомы № 1 может быть в будущем использован как маркер радиационной опасности при эколого-генетическом мониторинге с помощью домовых мышей.

## **Глава V. ФЛУКТУИРУЮЩАЯ АСИММЕТРИЯ У ДОМОВЫХ МЫШЕЙ НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ МУТАГЕНАМИ ТЕРРИТОРИЯХ**

---

В последние десятилетия внимание генетиков и зоологов все чаще привлекает флуктуирующая асимметрия морфологических признаков (ненаправленные отклонения от билатеральной симметрии). Этот феномен рассматривается многими исследователями как показатель стабильности развития, возрастающий по мере нарушения онтогенетического гомеостаза. Предполагается, что геномные и средовые стрессы, вызывающие подобные нарушения, могут быть идентифицированы в природных популяциях по увеличению флуктуирующей асимметрии морфологических структур. Этот относительно простой метод рекомендован рядом авторов (*Захаров, 1987; Parsons, 1990, 1992*) для использования как в эволюционных и популяционно-генетических исследованиях, так и при мониторинге загрязнений среды. Для некоторых видов, особенно пойкилотермных животных, продемонстрирована несомненная ценность феномена флуктуирующей асимметрии как маркера реакции популяции на экстремальные воздействия (*Захаров, 1985*).

Оценка флуктуирующей асимметрии предложена в качестве одного из основных подходов при мониторинге состояния среды программой Международного Фонда "Биотест" (*Биотест, 1993*). В качестве тест-объектов для биомониторинга перспективны мелкие млекопитающие, однако исследование флуктуирующей асимметрии в их природных и лабораторных популяциях дало неоднозначные результаты. К такому выводу пришли авторы авторитетного обзора, опубликованного в 1986 г. (*Palmer, Strobeck, 1986*). В последние годы появились новые сведения, которые не согласуются с представлением о том, что у млекопитающих флуктуирующая асимметрия отрицательно коррелирует с уровнем генетического разнообразия,

---

обеспечивающего достаточную стабильность развития (например, *Suchentrunk, 1993; Alibert et al., 1994; Hartl et al., 1995*). Не увенчалась успехом попытка Оуэна и Макби (*Owen, McBee, 1990*) обнаружить предполагаемое увеличение флуктуирующей асимметрии у *Peromyscus leucopus* и *Sigmodon hispidus* из загрязненного нефтепродуктами района Техаса, имевших повышенную частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, т.е. в популяции, где можно было ожидать нарушений онтогенетического гомеостаза.

Как было показано в предыдущих главах, одним из наиболее удобных для биологического мониторинга объектов является домовая мышь, но информация о характере связи флуктуирующей асимметрии у этого вида с популяционно-генетическими и средовыми факторами противоречива (*Leamy, 1986; Wooten, Smith, 1986; Parker, Leamy, 1991*). Поэтому представляется интересным изучение флуктуирующей асимметрии в популяциях мыши, находящихся под давлением сильного стресса, причем наличие популяционной реакции на стресс может быть продемонстрировано с помощью независимого критерия - частоты хромосомных нарушений. Совместно с Н.Л.Косаревой (*Гилева, Косарева, 1994*) мы сравнили уровни флуктуирующей асимметрии краниологических промеров у домашних мышей из семи локалитетов с разным уровнем техногенного загрязнения. В качестве меры техногенного стресса были использованы показатели цитогенетического поражения. Анализ флуктуирующей асимметрии был выполнен для четырех билатерально-симметричных краниометрических признаков: ширины теменных костей, длины лобных костей, длины носовых костей и длины резцового отверстия. Промеры сделаны с помощью МБС-9 с окуляр-микрометром.

Оценки асимметрии, независимые от абсолютных размеров, получали делением разницы между сторонами на усредненное для правой и левой сторон значение признака. Их независимость от размера была подтверждена путем вычисления коэффициентов ранговой корреляции Спирмена  $R_s$  между оценками асимметрии и кондилобазальной длиной черепа. В семи изученных выборках  $R_s$  для разных признаков колебались от -0,39 до 0,48 и не отли-

чались статистически значимо от нуля, хотя выборки были представлены животными разного возраста - от неполовозрелых до старых. Можно заключить, что уровни асимметрии исследованных признаков не зависят от возраста мышей. Распределения самцов и самок по значениям асимметрии были сходны для всех признаков ( $\chi^2 = 0,2,082$ ,  $df = 1$ ,  $p > 0,05$ ). Средние значения асимметрии также не обнаруживали половых различий ( $t = 0,08-1,81$ ,  $df = 13-28$ ,  $p > 0,05$ ), за исключением длины лобных костей у мышей из пос. Советского в 1992 г. ( $t = 2,15$ ,  $df = 24$ ,  $p < 0,05$ ). Поэтому данные по животным разного пола и возраста были объединены.

Поскольку средние значения асимметрии для всех групп и признаков отличались от нуля (в 4 из 28 выборок достоверно,  $t = 2,35-4,25$ ,  $p < 0,05-0,01$ ), была введена поправка на направленную асимметрию: из индивидуальных оценок асимметрии вычитали групповые средние, в результате чего получили распределения со средним, равным нулю, т.е. по определению распределения значений флуктуирующей асимметрии. Дисперсии этих распределений являются популяционными оценками флуктуирующей асимметрии. Их сравнивали с помощью  $F$ -критерия. С учетом того, что этот критерий чувствителен к отклонениям от нормальности, для анализа гетерогенности дисперсий был применен метод Шеффе-Бокса с нормализующим преобразованием Бокса-Кокса (*Sokal, Rohlf, 1981*).

Результаты анализа представлены в *Таблице 32*. Как было показано выше, во всех уральских выборках, кроме мышей из южной части Екатеринбурга, наблюдалась достоверно повышенная по сравнению с контролем частота хромосомных нарушений в костном мозге. В то же время в большинстве случаев уровни флуктуирующей симметрии у контрольных мышей (пос. Советский) были выше, чем у животных из популяций, подвергающихся мутагенному воздействию разной интенсивности. Лишь значения флуктуирующей асимметрии ширины теменных костей у зверьков из г.Первоуральска и дер.Сосновки несколько выше, чем у мышей, отловленных в пос.Советском в 1992г. Неравномерность внутривнутрипопуляционных дисперсий оказалась высоко достоверной только для длины лобных костей, но

по ширине теменных костей и длине резцового отверстия уровень значимости различий между дисперсиями также близок к 5%. Вполне вероятно, что недостаточно высокий уровень статистической достоверности в этих случаях связан с небольшими объемами выборок. Связь между флуктуирующей асимметрией и частотой индуцированных хромосомных нарушений была оценена еще одним способом - с помощью коэффициента ранговой корреляции  $R_s$ . Она оказалась отрицательной для всех признаков, но достоверной - лишь для длины носовых костей. Значения  $R_s$  достаточно высоки и в большинстве остальных случаев; возможно, недостоверность их отличий от нуля снова объясняется малым числом сравниваемых групп.

Таким образом, ни один из изученных краниологических признаков у мышей с загрязненных территорий не обнаруживает роста флуктуирующей асимметрии, который по общепринятым представлениям должен сопутствовать нарушениям стабильности развития под влиянием среднего стресса. Следует подчеркнуть, что во всех популяциях корреляция между индивидуальными значениями асимметрии разных признаков отсутствует ( $R_s = -0,34-0,38, p > 0,05$ ), поэтому флуктуирующую асимметрию отдельных признаков можно рассматривать как независимые друг от друга показатели онтогенетического гомеостаза. Несколько неожиданным оказалось уменьшение флуктуирующей асимметрии длин лобных и носовых костей при возрастании стрессирующего воздействия. Насколько нам известно, подобная зависимость еще не была описана; по крайней мере, в последних обзорах таких сведений нет (Parsons, 1990, 1992). В ряде случаев влияние среднего стресса не было обнаружено, и Парсонс (Parsons, 1992) предположил, что для его выявления необходимы достаточно большие стрессовые нагрузки. В изученных нами местностях уровень техногенного загрязнения настолько высок (особенно в северной части Екатеринбурга, Первоуральске и Новоуткинском), что их можно рекомендовать в качестве полигонов для определения эффективности любого метода экологического мониторинга, и полученные здесь данные представляют особый интерес при определении диапазона популяционных реакций на стресс.

Дисперсии флуктуирующей асимметрии и частота клеток костного мозга с хромосомными нарушениями у домашних мышей из населенных пунктов с разной степенью загрязненности.

Место отлова	Число животных	Средняя частота клеток, %		Дисперсии флуктуирующей асимметрии, $\times 10$			
		с хромосомными aberrациями	анеуплоидных и полиплоидных	ширины теменных костей	длины лобных костей	длины носовых костей	длины резцового отверстия
Советский, 1991г.	23 (28)	1,57	0,58	6,861	4,287	0,390	0,391
Советский, 1992г.	29 (28)	1,01	0,51	2,786	2,724	0,245	0,277
Екатеринбург, юг	20 (19)	2,00	0,68	2,262	0,239	0,110	0,117
Екатеринбург, север	15 (10)	7,60	1,90	2,318	1,284	0,071	0,101
Первоуральск	29 (27)	3,03	0,78	3,135	1,711	0,100	0,083
Новоуткинск	20 (20)	4,38	2,00	1,139	0,791	0,089	0,172
Рыбниковское	30 (30)	3,40	1,73	1,733	0,795	0,066	0,161
Сосновка	23 (20)	2,67	1,33	3,016	0,995	0,139	0,172
<i>F</i>			2,22	5,80	1,11	2,00	
( <i>df</i> = 7,29)			<i>p</i> = 0,07	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> = 0,42	<i>p</i> = 0,09	
<i>R<sub>s</sub>I</i>			-0,524	-0,429	-0,881	-0,548	
			<i>p</i> = 0,17	<i>p</i> = 0,26	<i>p</i> = 0,02	<i>p</i> = 0,15	
<i>R<sub>s</sub>II</i>			-0,619	-0,548	-0,810	-0,358	
			<i>p</i> = 0,10	<i>p</i> = 0,15	<i>p</i> = 0,03	<i>p</i> = 0,35	

Примечание. В скобках приведено число мышей, подвергнутых цитогенетическому анализу; *R<sub>s</sub>I* - оценка коэффициента ранговой корреляции Спирмена для частоты клеток с хромосомными aberrациями и дисперсии флуктуирующей асимметрии; *R<sub>s</sub>II* - оценка коэффициента ранговой корреляции Спирмена для частоты анеуплоидных и полиплоидных клеток и дисперсии флуктуирующей асимметрии; для длины носовых костей *df*=7,27.

В поисках возможных причин уменьшения флуктуирующей асимметрии у мышей с повышенной частотой хромосомных нарушений следует остановиться на двух предположениях.

1. Исходя из традиционных представлений следовало ожидать, что хромосомные мутации, вызванные поллютантами, должны приводить к разрушению коадаптированных генных комплексов, дестабилизации онтогенеза и как следствие - к увеличению флуктуирующей асимметрии. Однако, если эти эффекты и имели место в изученных нами популяциях домового мыши, они оказались заметно слабее, чем влияние других процессов с противоположной по отношению к онтогенетическому гомеостазу направленностью. Одним из таких процессов могло быть повышение аллельного разнообразия и гетерозиготности в результате длительного существования популяций в условиях сильного мутационного давления. Как известно, большинство мутагенных факторов вызывает не только хромосомные, но и генные мутации. Отрицательная связь между флуктуирующей асимметрией и генетическим разнообразием продемонстрирована многократно (*Palmer, Strobeck, 1986*).

2. Уровень хромосомных повреждений может рассматриваться лишь как маркер интенсивности антропогенного воздействия на популяции мышей. Ранее неоднократно упоминалось, что техногенное загрязнение Среднего Урала носит комплексный характер: здесь присутствуют тяжелые металлы, окислы серы, азота и углерода, полиароматические углеводы и другие органические соединения, а в некоторых случаях радионуклиды в концентрациях, превышающих глобальные. Помимо мутагенного эффекта, эти агенты оказывают сильное физиологическое, эмбриотоксическое и тератогенное влияние, которое может иметь серьезные последствия для онтогенетического гомеостаза. Понижение уровня флуктуирующей асимметрии в таких условиях может быть вызвано жесткими ограничениями по отношению к онтогенезу, отсекающими маргинальные варианты индивидуального развития, которые в отсутствие стресса находятся в пределах популяционной нормы и увеличивают дисперсию флуктуирующей асимметрии.

Два предполагаемых сценария не исключают друг друга; возможны и другие объяснения наблюдаемой у уральских домовых мышей картины. В любом случае эта ситуация свидетельствует о том, что флуктуирующая асимметрия может реагировать на средовые стрессы разнонаправленно и должна использоваться в экологическом мониторинге с большой осторожностью, по крайней мере, когда тест-объектами являются грызуны.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

---

Итак, в предыдущих главах были изложены результаты использования грызунов в качестве тест-объектов при анализе мутагенных эффектов химического и радиоактивного загрязнения среды на Среднем и Южном Урале. Несмотря на целый ряд проблем, возникших в ходе работы и частично оставшихся нерешенными, можно констатировать, что этот подход оказался весьма плодотворным. Следует упомянуть два обстоятельства, позволяющие с оптимизмом относиться к применению диких и синантропных грызунов в эколого-генетическом мониторинге, основной целью которого несомненно является оценка генетической опасности техногенных загрязнений среды для человека.

Первым из этих обстоятельств нужно назвать явный параллелизм между частотой хромосомных нарушений у грызунов и заболеваемостью людей, обитающих на одних и тех же территориях, причем в ряде случаев речь идет о заболеваниях, бесспорно имеющих генетическую обусловленность - другими словами, о злокачественных новообразованиях, в основе которых преимущественно лежат повреждения генетического аппарата клеток. Более того, на примере обитателей деревень, прилегающих к Тоцкому полигону, был показан параллелизм между прямыми показателями цитогенетического поражения у людей и грызунов. Сходство геномной реакции человека и индикаторных видов мелких млекопитающих на мутагенные воздействия в натуральных условиях (не в лаборатории!) подтверждают адекватность грызунов как тест-объектов для определения мутагенного потенциала среды. Нужно особо подчеркнуть относительную быстроту получения оценок состояния среды с помощью этого метода, благодаря чему он может быть использован для экспресс-анализа эколого-генетической ситуации после аварий, связанных с возможным выбросом в среду мутагенов. Кроме того, его использование позволит достаточно быстро картировать большие территории по степени генетического и канцерогенного риска

---

для населения, а затем осуществлять контроль за обстановкой.

Вторым обнадеживающим обстоятельством является прогностическая ценность апробированного нами подхода к эколого-генетическому мониторингу. Она была подтверждена неоднократно: мы наблюдали повышенную частоту хромосомных нарушений у мышей за пределами Восточноуральского радиоактивного следа до того, как был обнаружен вынос стронция-90 за первоначальные границы ВУРСа; вывод об увеличенном мутагенном потенциале среды в Кристалке (район Тоцкого ядерного взрыва) был сделан за год до того, как радиоэкологи сообщили о повышенном содержании плутония в почвах вблизи этой деревни, которая была сначала предложена нам в качестве контрольного населенного пункта; наконец, высокая частота цитогенетических нарушений у домовых мышей из северной части Екатеринбурга послужила стимулом для анализа содержания радионуклидов в организмах животных, и результаты этого анализа продемонстрировали наличие заметного количества радиополлютантов.

Вместе с тем, рекомендуя использование грызунов в качестве биоиндикаторов мутагенного эффекта загрязнений среды, надо помнить, что получение количественных оценок генетической опасности, грозящей людям на загрязненных мутагенами территориях, на основании уровней цитогенетического поражения грызунов пока невозможно. Эта чрезвычайно сложная проблема станет основным предметом наших будущих исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

---

*Асатиани В.С.* Биологические таблицы. Часть 1. Тбилиси: Изд-во АН Грузинской ССР. 1960. 424 с.

*Баженов А.В., Коробицын Б.А., Седельникова Н.А., Чуканов В.Н.* Радиоактивное загрязнение территории г. Каменск-Уральского в результате аварии 1957 г.// Радиационный фактор и здоровье человека на Урале. Екатеринбург. 1995. С.59-62.

*Барановский П.М., Богомолов П.Л., Карасева Е.В., Демидова Т.Н.* Распространение восточноевропейской и обыкновенной полевки// Синантропия грызунов. М.:Изд-во ИЭМЭЖ. 1994. С.77-87.

*Бигалиев А.Б.* Аберрации хромосом в культуре лимфоцитов лиц, контактирующих с хромом// Цитология и генетика. 1981. Т.15, N 6. С.63-69.

*Бигалиев А.Б.* Генетический эффект солей тяжелых металлов как загрязнителей окружающей среды// Успехи современной генетики. Т.10. М.: Наука. 1982. С.104-113.

Биотест. Интегральная оценка здоровья экосистем и отдельных видов. Под ред. *В.М.Захарова, Д.М.Кларка*. М. 1993. 67 с.

*Боев В.М., Тюрин Е.Н., Осадчая Н.Д. и др.* Гигиеническая характеристика антропогенных условий проживания населения в зоне Тоцкого радиоактивного следа// Медико-экологические аспекты последствий Тоцкого ядерного взрыва. Оренбург: ОГАУ. 1996-а. С.8-10.

*Боев В.М., Верещагин Н.Н., Лебедькова С.Е. и др.* Проблемы оценки радиационной обстановки и состояния здоровья населения в зоне Тоцкого ядерного взрыва// Медико-экологические аспекты последствий Тоцкого ядерного взрыва. Оренбург: ОГАУ. 1996-б. С.11-14.

*Бочков Н.П.* Анализ типов аберрантных клеток - необходимый элемент биологической индикации облучения// Мед. радиология. 1993. Т.38,Т 3. С.32-35.

*Бочков Н.П., Чеботарев А.Н.* Наследственность человека и мутагены внешней среды. М.: Медицина, 1989. 270 с.

Булатова Н.Ш. Кариологическое разнообразие и родственные связи азиатских *Mus*// Домовая мышь. М.: Наука. 1994. С.154-171.

Быковская Н.В., Дюжикова Н.А., Вайдо А.И. и др. Частота хромосомных aberrаций, индуцированных стрессорным воздействием и циклофосфаном в клетках костного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы// Генетика. 1994. Т.30, N 9. С.1224-1229.

Воронцов Н.Н., Ляпунова Е.А., Белянин А.Н. и др. Сравнительно-генетические методы диагностики и оценки степени дивергенции видов-двойников обыкновенных полевков *Microtus arvalis* и *M.epiroticus*// Зоол.ж. 1984. Т.63, № 10. С.1555-1565

Герасимова Т.И., Мизрохи Л.Ю., Георгиев Г.П. "Транспозиционные взрывы" в генетически дестабилизированных линиях *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. 1984. Т.274, N 6. С.1743-1746.

Гилева Э.А., Большаков В.Н., Косарева А.Т., Габитова А.Т. Частота хромосомных нарушений у синантропных домашних мышей как показатель генотоксического эффекта загрязнения среды // ДАН СССР. 1992. Т.325, N 5. С.1058-1061.

Гилева Э.А., Косарева Н.Л. Уменьшение флуктуирующей асимметрии у домашних мышей на территориях, загрязненных химическими и радиоактивными мутагенами// Экология. 1994. N 3. С.94-97.

Гилева Э.А., Любашевский Н.М., Стариченко В.И. и др. Наследуемая хромосомная нестабильность у обыкновенной полевки (*Microtus arvalis*) из района Кыштымской ядерной аварии - факт или гипотеза?//Генетика. 1996. Т.32, N 1. С.114-119.

Глазко Т.Т., Сафонова Н.А., Бунтова Е.Г. и др. Гетерогенность цитогенетической изменчивости в клетках костного мозга лабораторных и диких грызунов в условиях зоны отчуждения Чернобыльской АЭС//Цитология и генетика. 1996. Т.30, N 4. С.25-34.

Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. Биометрия. Л.: Изд-во ЛГУ. 1982. 262 с.

Гончарова Р.И., Рябоконт Н.И., Слуквин А.М. Динамика мутабельности соматических и половых клеток животных, населяющих районы выпадения радиоактивных осадков// Цитология и генетика. 1996. т.30, N 4. С.35-41.

Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды и влиянии факторов среды обитания на здоровье населения Свердловской области (1994 год). Екатеринбург. 1995. 252 с.

Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды и влиянии факторов среды обитания на здоровье населения Свердловской области в 1995 году. Екатеринбург. 1996. 212 с.

*Елисеева К.Г., Картель Н.А., Войтович А.М. и др.* Хромосомные аберрации в различных тканях мышевидных грызунов и амфибий из загрязненных радионуклидами районов Белоруссии // Цитология и генетика. 1996. т.30, N 4. С.20-25.

*Зайнуллин В.Г., Таскаев А.И., Башлыкова Л.А. и др.* Генетические последствия аварии на Чернобыльской АЭС для природных популяций мышевидных грызунов и дрозофилы. Серия препринтов "Научные доклады", Коми научный центр УрО АН СССР, 1988. 24 с.

*Захаров В.М.* Анализ гомеореза как метод биомониторинга и моделирования экосистем // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Л. 1985. С.72-77.

*Захаров В.М.* Асимметрия животных (популяционно-фенетический подход). М.: Наука. 1987. 216 с.

*Зима Я., Загороднюк И.В., Гайченко В.А., Жежжерина Т.О.* Полиморфизм и хромосомная изменчивость *Microtus rossiaemerdionalis* // Вестник зоологии. 1991, N 4. С.48-53.

*Индык В.М., Парновская Р.В., Серкиз Я.И., Драган Ю.М.* Биологические эффекты у животных в связи с аварией на Чернобыльской АЭС. Сообщение 6. Физиологическое развитие и цитогенетические показатели у потомства крыс // Радиобиология, 1991. Т.31, N 5. С.663-667.

Исследование радиационной обстановки территории районов и городов Оренбургской области. Отчет научно-производственного объединения "Тайфун" (Институт экспериментальной метеорологии, Обнинск), 1993. 10 с.

*Карасева Е.В., Степанова Н.В., Телицына А.Ю. и др.* Экологические различия двух близких видов - обыкновенной и восточноевропейской полевок // Синантропия грызунов. Материалы 2-го совещания, состоявшегося 25-28 февраля 1993 г. в г. Иваново. Москва. 1994. С.60-76.

*Каретникова Н.А.* Клинико-цитогенетические и дерматоглифические параллели у супружеских пар с первичными выкидышами и детьми с врожденными пороками развития// Полиморфизм хромосом у человека. М.,1981. С.176-185.

*Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Ползик Е.В. и др.* Основные результаты изучения отдаленных эффектов радиационного воздействия на состояние здоровья жителей зоны ВУРС и их потомков на территории Свердловской области//III Международный симпозиум "Урал атомный: наука, промышленность, жизнь". 29 мая-2 июня 1995 г. Тезисы докладов. Часть 1. Екатеринбург. 1995. С.121-122.

*Корогодина Ю.В., Лильп И.Г.* Мутабельность соматических клеток мышечных разных линий//Цитология и генетика. 1977. Т.12, N 6. С.509-512.

*Корогодина Ю.В., Сьякте Т.Г.* Мыши линии 101/Н - возможная модель заболеваний человека с хромосомной нестабильностью// Генетика. 1981. Т.17, N 5. С.913-919.

*Косарева Н.Л.* Домовая мышь (*Mus musculus L.*) как индикатор мутагенного загрязнения среды. Автореф.дис...канд.биол.наук. Екатеринбург, 1995. 24 с.

*Крюков В.И., Толстой В.А., Долгополова Г.В.* Влияние химического загрязнения экосистем долины реки Вахш на частоту хромосомных нарушений у грызунов// Экология. 1993. N 1. С.92-94.

*Кузнецова С.М., Зарицкая М.Ю.* Хромосомы, старение, долголетие// Цитология и генетика. 1986. Т.20, N 4. С.304-312.

*Кулешов Н.П., Корнеев А.Г., Тюрин Е.Н. и др.* Сравнительный анализ хромосомных aberrаций у населения, проживающего в зоне Тоцкого ядерного взрыва// Медико-экологические аспекты последствий Тоцкого ядерного взрыва. Оренбург: ОГАУ. 1996. С.79-81.

*Кучерук В.В.* Ареал домовых мышей надвидового комплекса *Mus musculus s.latol*// Домовая мышь. М.: Наука. 1994. С.56-80

*Лебедькова С.Е., Кацова Г.Б., Афанасьева Е.И. и др.* Анализ заболеваемости новообразованиями, болезнями крови и кроветворных органов у детей, проживающих в районах Тоцкого ядерного взрыва в сравнении с другими регионами области// Медико-экологические аспекты последствий Тоцкого ядерного взрыва. Оренбург: ОГАУ. 1996. С.33-35.

*Лильн И.Г.* Нестабильность хромосом у мышей линий 101/н и с57BL/6 при старении// Генетика. 1982. Т.18, N 12. С.1976-1982.

*Лильн И.Г., Корогодина Ю.В.* Спонтанные и индуцированные абберрации хромосом в клетках костного мозга мышей разных линий при старении// Цитология. 1981. Т.23, N 10. С.1174-1179.

*Макгрегор Г., Варли Дж.* Методы работы с хромосомами животных: Пер. с англ. М.: Мир, 1986. 286 с.

*Макеев О.Г., Коротков А.Г., Шалаев В.А. и др.* Мутационные эффекты факторов окружающей среды у потомков переселенцев из наиболее пострадавших в результате аварии 1957 г. районов Свердловской области// III Международный симпозиум "Урал атомный: наука, промышленность, жизнь". 29 мая-2 июня 1995 г. Тезисы докладов. Часть 1. Екатеринбург. 1995. С.131-133.

*Малыгин В.М.* Систематика обыкновенных полевков. М.: Наука. 1983. 205 с.

*Малыгин В.М., Башенина Н.В.* Ареалы обыкновенной и восточноевропейской полевков // Обыкновенные полевки: виды-двойники. М.: Наука. 1994. С.33-42.

*Малыгин В.М., Саблина С.В.* Кариотипы видов-двойников/ / Обыкновенные полевки: виды-двойники. М.: Наука. 1994. С.7-25.

*Межжерин С.В.* Таксономия и современный взгляд на систематику домовых мышей Палеарктики// Домовая мышь. М.: Наука. 1994. С.15-26.

*Мовчан О.Т., Косиченко Л.П., Маркарян Д.С., Авджиан М.В.* Сравнительный анализ частоты спонтанных хромосомных аббераций у обезьян и мелких лабораторных животных//Цитология. 1967. Т.9, N 7. С.864-870.

*Молчанова И.В., Каравеева Е.Н., Михайловская Л.Р.* Радиоэкологическое исследование почвенно-растительного покрова в зоне Тоцкого радиоактивного следа// Медико-экологические аспекты последствий Тоцкого ядерного взрыва. Оренбург: ОГАУ. 1996. С.42-44.

*Некипелов Б.В., Романов Г.Н., Булдаков Л.А. и др.* Радиационная авария на Южном Урале в 1957 г.// Атомная энергия. 1989. Т.67, N 2. С.74-80.

*Никифорова В.Я., Воронин С.А.* Мутагенное действие бериллия на животных// Цитология и генетика. 1989. Т.23, N 4. С.27-30.

*Окладникова Н.Д., Токарская З.Б., Мусаткова О.Б.* Цитогенетический эффект длительного воздействия инкорпорированного плутония-239 и внешнего гамма-облучения у профессионалов (клиническое исследование)// Мед.радиология и радиационная безопасность. 1994. N 5. С.48-52.

Определение содержания плутония в пробах почв, отобранных на территории Тоцкого радиоактивного следа. Информационный отчет. Научный руководитель - *И.В.Молчанова*. Екатеринбург, ИЭРиЖ УрО РАН. 1995. 10 с.

*Орлов В.Н., Булатова Н.Ш.* Сравнительная цитогенетика и карисистематика млекопитающих. М.: Наука. 1983. 406 с.

*Пашин Ю.В., Козаченко В.И., Зацепилова Т.А., Соболева Л.С.* Комплексное испытание генетической активности шестивалентного хрома *in vivo* и *in vitro*// Цитология и генетика. 1981. Т.15, N 5. С.66-69.

*Петрушкина Н.П., Русанова Н.Н., Волосников Д.К. и др.* Состояние здоровья и пути реабилитации облученных детей и детей, родившихся от облученных родителей// III Международный симпозиум "Урал атомный: наука, промышленность, жизнь". 29 мая-2 июня 1995 г. Тезисы докладов. Часть 1. Екатеринбург. 1995. С.126-129.

*Пилинская М.А., Шигаева М.Х., Касинова Г.В. и др.* К вопросу о мутагенной активности фунгицида каптана// Цитология и генетика. 1984. Т.18, N 2. С.123-128.

*Пилинская М.А., Дыбский С.С., Дыбская О.Б.* Цитогенетический анализ периферической крови детей, проживающих в загрязненных радионуклидами населенных пунктах Овруцкого района Житомирской области Украины// Цитология и генетика. 1992. Т.26, N 4. С.10-14.

*Ползик Е.В., Кузьмин С.В., Кацнельсон Б.А. и др.* Оценка влияния радиоактивного фактора на заболевание раком легких и раком молочной железы среди жителей г.Каменска-Уральского//III Международный симпозиум "Урал атомный: наука, промышленность, жизнь". 29 мая-2 июня 1995 г. Тезисы докладов. Часть 1. Екатеринбург. 1995. С.143-144.

*Померанцева М.Д., Рамайя Л.К., Чехович А.В.* Генетический мониторинг популяции домовых мышей из районов, загрязнен-

ных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС// Цитология и генетика. 1996. Т.30, N 4. С.42-48.

*Прокофьева-Бельговская А.А.* Гетерохроматические районы хромосом. М.: Наука. 1986. 431 с.

*Пушкарь И.Г., Борисова Т.А., Воронова Л.Д., Денисова А.В.* Загрязнение кадмием фауны природных экосистем (по мировым данным)// Мониторинг фоновго загрязнения природных сред. Выпуск 17. Л.: Гидрометеониздат. 1991. С.100-111.

*Пшеничнов Р.А., Демаков В.А., Колотов В.М.* Каталог химических мутагенов. Свердловск: Изд. УрО АН СССР, 1990.

Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. Женева: ВОЗ, 1989. 212 с.

*Рябова Н.В., Насыбуллина Г.М., Ползик Е.В. и др.* Оценка радиоактивного облучения жителей г.Каменска-Уральского и его влияние на состояние здоровья их потомков//Гигиена и санитария. 1996. N 2. С.28-31.

*Сабанцев И.Д., Спицын Щ.А., Агульник С.И., Рувинский А.О.* Популяционная динамика 1 хромосомы с инсерцией у мышей// Генетика. 1992. Т.28, N 1. С.163-173.

*Севаньякаев А.В., Козлов В.М., Гузеев Г.Г., Измайлова Н.Н.* Частота спонтанных хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов человека// Генетика. 1974. Т.10, N 6. С.114-119.

*Скачков М.В., Шамишурин М.Г., Боев В.М. и др.* Эпидемиологический анализ заболеваемости новообразованиями в районе Тоцкого ядерного взрыва// Медико-экологические аспекты последствий Тоцкого ядерного взрыва. Оренбург: ОГАУ. 1996. С.58-60.

*Скорова С.В., Назарова Г.Г., Герлинская Л.А.* Влияние стресса на частоту нарушений хромосом у водяной полевки// Известия СО АН СССР. 1986. Т.18, N 3. С.91-94.

*Соколов В.Е., Кривоуцкий Д.А., Усачев В.А.* Дикие животные в глобальном радиоэкологическом мониторинге. М.: Наука, 1989. 148 с.

*Суркова Н.И., Малашенко А.М.* Мутагенный эффект тГЭФ у лабораторных мышей. Сообщение IV. Влияние генотипа

и пола на частоту индуцированных хромосомных aberrаций в клетках костного мозга// Генетика. 1975. Т.11, N 1. С.66-72.

*Урбах В.Ю.* Биометрические методы. М.: Наука, 1964. 415 с.

*Халиков П.И.* О генетической защищенности диких мышей/ Экспериментальный мутагенез и клиническая генетика. Ташкент, 1990. С.75-76.

*Чопикашвили Л.В., Бобылева Л.А., Золотарева Т.Н.* Генотоксические эффекты тяжелых металлов и их солей в эксперименте на дрозофиле и млекопитающих// Цитология и генетика. 1989. Т.23, N 3. С.35-38.

*Чопикашвили Л.В., Бобылева Л.А., Золотарева Г.Н.* Генотоксические эффекты молибдена и его производных в эксперименте на дрозофиле и млекопитающих// Цитология и генетика. 1991, Т.25, N 5. С.45-49.

*Цветкова Т.Г.* С-полиморфизм хромосом в группе супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом// Полиморфизм хромосом у человека. М. 1981. С.163-175.

*Шевченко В.А., Померанцева М.Д.* Генетические последствия действия ионизирующих излучений. М.: Наука, 1985. 279 с.

*Шилов В.А.* Эколого-физиологические основы популяционных отношений у животных. М.: Изд-во МГУ. 1977. 262 с.

Экологический бюллетень правительства Свердловской области. 1994. N 8.

*Яблоков А.В., Остроумов С.А.* Уровни охраны живой природы. М.: Наука, 1985. 175 с.

*Якименко Л.В., Коробицына К.В.* Редкий вариант хромосомы 1 у домового мыши: наличие двух дополнительных гетерохроматиновых сегментов// Генетика. 1988. Т.24, N 2. С.376-378.

*Ярмоненко С.П., Филюшкин И.В.* Чернобыль. Трагедия народа, амбиции ученых, спекуляции политиков// Мед. радиология. 1992. Т.37, N 1. С.13-20.

*Aardema M.J., Gibson D.P., LeBoeuf R.A.* Sodium fluoride induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycle: a proposed mechanism// Mutation Research. 1989. V.223, N 2. P.191-203.

*Agulnik S., Adolph S., Winking H., Traut W.* Zoogeography of the chromosome 1 HSR in natural populations of the house mouse (*Mus musculus*)// Hereditas. 1993a. V.119, N 1. P.35-46.

*Agulnik S.I., Sabantsev I.D., Orlova G.V., Ruvinsky A.O.* Meiotic drive on aberrant chromosome 1 in the mouse is determined by a linked distorter//Genetical Research. 1993b. V.61,N 1. P.91-96.

*Agulnik S.I., Sabantsev I.D., Ruvinsky A.O.* Effect of sperm genotype on chromatid segregation in female mice heterozygous for aberrant chromosome 1// Ibid. 1993c. V.61, N 1. P.97-100.

*Alibert P., Renaud S., Dod B. et al.* Fluctuating asymmetry in the *Mus musculus* hybrid zone: A heterotic effect in disrupted co-adapted genomes//Proceedings of Royal Society of London. B.1994. V.258, N 1351. P.53-59.

*Bardwell L.* The mutagenic and carcinogenic effects of gene transfer//Mutagenesis. 1989. Vol.4, N 4. P.245-253.

*Bender M.A., Preston R.J., Leonard R.C. et al.* Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. II. Extension of age range// Mutation Research. 1989. V.212, N 2. P.149-154.

*Bochkov N.P., Kuleshov N.P.* Age sensitivity of human chromosomes to alkylating agents// Mutation Research. 1972. V.14, N 3. P.345-343.

*Brogger A.* The chromatid gap - a useful parameter in genotoxicology// Cytogenetics and Cell Genetics. 1982. Vol.33, N 1-2. P.14-19

*Brusick D.* Principles of genetic toxicology. 2nd ed. New York-London: Plenum Press, 1987. 284 p.

*Eckert W.A., Plass C., Weith A. et al.* Transcripts from amplified sequences of an inherited homogeneously staining region in chromosome 1 of the house mouse (*Mus musculus*)// Molecular and Cellular Biology. 1991. V.11. P. 2229-2235.

*Fredga K.,Gropp A.,Winking H.,Frank F.* A hypothesis explaining the exceptional sex ratio in the wood lemming (*Myopus schisticolor*)// Hereditas. 1977. V.85, N 1. P.101-104.

*Galloway S.M., Berry K., Nichols W.W. et al.* Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population// Mutation Research. 1986. V.170, T 1. P.55-74.

*Gebhart E., Rossman T.G.* Mutagenicity, carcinogenicity, teratogenicity// Metals and their compounds environmental occurrence, analysis, and biological relevance. Weinheim etc. 1991. P.617-640.

*Ghosh A., Sharma A., Talukder G.* Clastogenic effects of caesium chloride on mouse bone marrow cells in vivo// Mutation Research. 1990. V.244, N 4. P.295-298.

*Ghosh A., Sharma A., Talukder G.* Cytogenetic damage induced in vivo to mice by single exposure to cesium chloride// Environmental and Molecular Mutagenesis. 1991. V.18, N 2. P.87-91.

*Gileva E.A., Chebotar N.A.* Fertile XO males and females in the varying lemming, *Dicrostonyx torquatus* Pall.(1779)// Heredity. 1979. V.42, N 1. P.67-77.

*Hartl G.B., Suchentrink F., Willing R., Petznek R.* Allozyme heterozygosity and fluctuating asymmetry in the brown hare (*Lepus europaeus*): A test of the developmental homeostasis hypothesis// Philosophical Transactions of Royal Society of London. B. 1995. V.350, N 1334. P.313-323.

*Itoh S., Hattori C., Matsura Y., Shimada H.* Micronucleus induction by metal compounds// Mutation Research. 1992. V.272, N 3. P.264.

*Ivanov V., Praskova L., Mileva M. et al.* Spontaneous chromosomal aberrations levels in human peripheral lymphocytes// Mutation Research. 1978. V.52, N 3. P.421-426.

*Joardar M., Sharma A.* Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms in vivo// Mutation Research. 1990. V.240, N 3. P.159-163.

*Kelly G., Kerkof P.R., Brooks A.L., Haley P.J.* Oncogene activation in radiation induced lung tumours// Low Dose Radiation. Biological Bases of Risk Assessment. London-New York, 1989. P.209-295.

*Kishi K., Sekizawa K., Ishida T., Suzuki G.* Chromosomal sensitivity of various primate lymphocytes to sodium fluoride// Mutation Research. 1992. V.272, N3. P.268.

*Leamy L.* Directional selection and developmental stability: evidence from fluctuating asymmetry of dental characters in mice// Heredity. 1986. V.57, N 4. P.381-388.

*Leonard A., Lauwerys R.* Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metal and cobalt compounds// Mutation Research. 1990. V.239, N 1. P.17-27.

*Li Y., Dunipace A.J., Stookey G.* Genotoxic effects of fluoride: a controversial issue// Mutation Research. 1988. Vol.95, N 2. P.127-136.

*Littlefield L.G., Goh K.-O.* Cytogenetic studies in control men and women. V. Variation in aberrant frequencies in 29709 metaphases from 305 cultures obtained over a three-year period// *Cytogenetics and Cell Genetics*. 1973. V.12, N 1. P.17-34.

*Mavournin K.H., Blakey D.H., Cimino M.C. et al.* The in vivo micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program// *Mutation Research*. 1990. V.239, N 1. P.29-80.

*McBee K., Bickham J.W.* Mammals as bioindicators of environmental toxicity// *Current Mammalogy*. Vol.2. New York, London, 1990. P.37-88.

*McBee K., Bickham J.W., Brown K.W., Donnelly K.C.* Chromosomal aberrations in native small mammals (*Peromyscus leucopus* and *Sigmodon hispidus*) at a petrochemical waste disposal site: I. Standard karyology// *Archives of Environmental and Contamination Toxicology*. 1987. V.16, N 6. P.681-688.

*Milbrandt J.D., Heintz N.H., White W.C. et al.* Methotrexate-resistant Chinese hamster ovary cells have amplified a 135-kilobase-pair region that includes the hydrofolate reductase gene// *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*. 1981. V.78, N 12. P.6043-6047.

*Morris D.L., Ward J.B.* Coumarin inhibits micronuclei formation induced by benzo(a)pyrene in male but not female ICR mice// *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1992. V.19, N 2. P.132-138.

*Nishitani S., Hosokawa M., Sasaki M.S. et al.* Acceleration of chromosome aberrations in senescence-accelerated strains of mice// *Mutation Research*. 1990. V.237. P.221-228.

*Owen R.D., McBee K.* Analysis of asymmetry and morphometric variation in natural populations of chromosome-damaged mice// *Texas Journal of Science*. 1990. V.42, N 4. P.319-332.

*Palmer A.R., Strobeck C.* Fluctuating asymmetry: measurement, analysis, patterns// *Annual Review of Ecology and Systematics*. 1986. V.17. P.391-421.

*Parker L.T., Leamy L.* Fluctuating asymmetry of morphometric characters in house mice: The effects of age, sex and phenotypical extremeness in a randombred population// *Journal of Heredity*. 1991. V.82, N 2. P.145-150.

*Parsons P.A.* Fluctuating asymmetry: an epigenetic measure of stress// *Biological Review*. 1990. V.65, N 2. P.131-145.

*Parsons P.A.* Fluctuating asymmetry: a biological monitor of environmental and genomic stress// *Heredity*. 1992. V.68, N 3. P.361-364.

*Plass C., Weichenhan D., Kunze B. et al.* A member of the mouse LRR transcript family with homology to the human Sp100 gene// *Hereditas*. 1995. V.122, N 2. P.245-256.

*Pohl-Ruling J., Haas O., Brogger A. et al.* The effect on lymphocyte chromosomes of additional radiation burden due to the fallout in Salzburg (Austria) from the Chernobyl accident// *Mutation Research*. 1991. Vol.262, N 2. P.209-217.

*Roberts G.T., Rand M.J.* Effects of some ergot derivatives in bone marrow of mice// *Mutation Research*. 1977. V.56, N 1. P.59-68.

*Sato S., Takizawa H., Inui N.* Mouse strain differences in induction of micronuclei by base analogues and nucleosides// *Mutation Research*. 1993. V.301, N 1. P.45-49.

*Snedecor G.W., Cochran W.G.* Statistical methods. 6th ed. Ames: Iowa State University Press. 1967. 356 p.

*Sokal R.R., Rohlf F.J.* Biometry. 2nd edition. New York: Freeman and Co., 1981. 859 p.

*Stephan G., Oestreicher U.* An increased frequency of structural chromosome aberrations in persons present in the vicinity of Chernobyl during and after the reactor accident. Is this effect caused by radiation exposure?// *Mutation Research*. 1989. Vol.223, N 1. P.17-12.

*Suchentrunk F.* Variability of minor tooth traits and allozymic diversity in brown hare *Lepus europaeus* populations// *Acta Theriologica*. 1993. V.38, Suppl. N 2. P.59-69.

*Szollar J.* Cytogenetic analysis of X-ray induced chromosome aberrations in spontaneously leukaemic AKR mice// *Mutation Research*. 1975. V.29, N 3. P.423-432.

*Traut A., Winking H.* Characterization of a new type of heterochromatin in the mouse// *Hereditas*. 1983. V.98, Suppl. P.157.

*Urlando C., Heddle J.A.* On the differential responsiveness of males and females in the micronucleus assay// *Mutation Research*. 1990. V.234, N 3-4. P.199-204.

*Wobus A.M., Schoneich J., Thieme R.* The effect of the mode of administration of nitrogen mustard and cytosine arabinoside on the production of chromosomal aberrations in mouse bone marrow and ascites tumour cells//Mutation Research. 1978. V.58, N 1. P.67-77.

*Woodruff R.C., Thompson J.N.* Genetic factors that affect rates of spontaneous mutations and chromosome aberrations in *Drosophila melanogaster*//Cytogenetics and Cell Genetics. 1982. Vol.33. N 1/2. P.151-159.

*Wooten M.C.,Smith M.H.* Fluctuating asymmetry and genetic variability in a natural population of *Mus musculus*// Journal of Mammalogy. 1986. V.67,N 4. P.725-732.

*Wu D., Deng X., Xu Y.* Standing crops of elements and atomic ratios for a small mammal community captured by snap-traps in the Ailao Mountains//Zoological Research. V.12 N 2. P.187-192.

Эмилия Абрамовна Гилева

Эколого-генетический мониторинг  
с помощью грызунов  
(уральский опыт)

Технический редактор Е.Ф.Тамплон  
Верстка Е.В.Кузьмина

ЛР № 020227

Формат 84 x108  $\frac{1}{32}$ . Бумага Copy Seven. Гарнитура Таймс.  
Печать Riso. Усл.печ.л. 6,2. Тираж 300.

Издательство Уральского Университета,  
г.Екатеринбург, пр.Ленина, 13а