

Российская Академия наук

ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК

1992

ТОМ 325 № 5



Издательство «Наука»

© Э.А. ГИЛЕВА, академик В.Н. БОЛЫШАКОВ,
Н.Л. КОСАРЕВА, А.Т. ГАБИТОВА

**ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ
У СИНАНТРОПНЫХ ДОМОВЫХ МЫШЕЙ
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЗАГРЯЗНЕНИЙ СРЕДЫ**

Загрязнение среды обитания человека большим числом химических соединений, обладающих генотоксической активностью, влечет за собой возрастание генетического риска для населения больших городов, промышленных зон и многих сельскохозяйственных районов. Между тем уровень генетической опасности для широкого населения, не связанного по роду работы с генотоксикантами, практически остается неизвестным, так как выявление генотоксического эффекта среды непосредственно по отношению к человеку затруднено рядом обстоятельств (сложности, связанные с выбором адекватного контроля в результате миграций и этнической неоднородности популяций человека, высокая стоимость массовых обследований и т.д.). Ясно, что для оценки генотоксического потенциала среды нужно использовать индикаторные организмы, максимально близкие к человеку по организации генома, физиологическим особенностям и реакции на мутагенные факторы. Такими организмами являются, в первую очередь, млекопитающие, а среди них особого внимания заслуживают домовые мыши, которые обитают рядом с человеком, и мутагены поступают в их ткани теми же путями, что в ткани человека. Хотя прямая экстраполяция степени генетической опасности от мыши к человеку затруднительна, с помощью синантропных мышей можно оценивать суммарное мутагенное воздействие среды различных регионов и населенных пунктов и сопоставлять его с оценками, полученными для районов с известной степенью генетического риска (например, для Чернобыльской зоны).

Одним из наиболее валидных тестов на генотоксичность в натуральных условиях является частота хромосомных нарушений в костном мозге грызунов. Известно, что кластогенная активность химических веществ в высокой степени коррелирует с их мутагенным в узком смысле слова (т.е. индукцией генных мутаций) и канцерогенными эффектами [1]. Исследование частоты хромосомных aberrаций *in vivo* рекомендуется в качестве одного из самых надежных тестов на генотоксичность химических соединений [2].

В настоящей работе изложены результаты изучения частоты хромосомных aberrаций и анеуплоидии у домовых мышей из пос. Советский Тюменской области и г. Екатеринбурга. В силу глобальности антропогенного загрязнения биосферы при выборе контроля речь может идти лишь об использовании районов с минимальными уровнями загрязнений. Исходя из этого, мы рассматривали в качестве возможного контроля прежде всего популяцию пос. Советский (вариант I), где источники промышленных загрязнений отсутствуют, а движение автотранспорта ограничено. В Екатеринбурге мыши были отловлены в двух районах – северном, где имеет место высокая концентрация промышленных предприятий и автотранспорта (ва-

Таблица 1

Хромосомные нарушения у домовых мышей из пос. Советский и Екатеринбург

Вариант	Место отлова	Число животных	Средняя частота клеток, %				Среднее число	
			с хромосомными aberrациями	с пробелами	анеуплоидных	полиплоидных	хромосомных aberrаций на клетку	пробелов на клетку
I	пос. Советский	28	1,57	4,00	0,54	—	0,017	0,041
II	Екатеринбург, север	10	7,60	11,80	1,90	0,60	0,082	0,134
IIIa	Екатеринбург, юг (строение 1)	4	5,00	7,00	1,00	—	0,053	0,073
IIIб	Екатеринбург, юг (строения 2–7)	19	2,00	4,63	0,68	0,29	0,021	0,049

риант II), и южном — на территории Института экологии растений и животных (ИЭРиЖ), который находится в стороне от промышленных предприятий и крупных автомагистралей. На территории ИЭРиЖ мыши отлавливались в 7 строениях; в строении 1 в течение ряда лет велись работы, связанные с применением ртути, поэтому животные из этого помещения были рассмотрены отдельно (вариант IIIa). В остальных строениях, насколько нам известно, генотоксиканты не использовались, так что данные по пойманым там мышам были объединены (вариант IIIб). Препараты хромосом были приготовлены из костного мозга стандартным методом. Для каждого животного проанализировано по 100 метафазных клеток. Данные по животным разного поля были объединены, так как самцы и самки не различались по частоте хромосомных нарушений.

В табл. 1 представлены результаты анализа цитогенетических нарушений у животных из 4 исследованных групп. Применение G-теста [3] позволило оценить как меж-, так и внутригрупповую гетерогенность мышей по изученным показателям. Внутри всех 4 групп наблюдалась однородность животных по частоте клеток с хромосомными aberrациями ($G = 62,572$; $df = 57$; $p > 0,5$), в то время как межгрупповые различия по этому признаку были достоверны ($G = 87,028$; $df = 3$; $p < 0,001$). Парные сравнения групп показали, что частоты клеток с aberrациями у мышей групп II и IIIa достоверно превышают соответствующие показатели у животных из вариантов I и IIIб ($G = 10,070-51,000$; $k = 6$; $p < 0,01$). Остальные парные различия между группами по этому признаку недостоверны.

Самая низкая частота поврежденных клеток обнаружена у мышей из пос. Советский — 1,57%; лишь немногим выше этот показатель у зверьков с большей части территории ИЭРиЖ (вариант IIIб). Эти уровни слегка превышают верхние пределы оценок, которые приводятся рядом авторов для лабораторных мышей, не подвергавшихся мутагенным воздействиям. Так, частота клеток с хромосомными aberrациями (без пробелов) составляла в разных экспериментах 0,3% [4], 0,5% [5], 0,67% [6], 0,91% [7], 1,4% [8] и т.д. По всей вероятности, пос. Советский и территория ИЭРиЖ в южном районе Екатеринбурга загрязнены кластогенными поллютантами в небольшой степени, и частоты хромосомных aberrаций у домовых мышей из этих местностей можно считать близкими к фоновым для Среднего Урала и Зауралья.

Из табл. 1 видно, что у мышей из строения 1 на территории ИЭРиЖ частота поврежденных клеток в 2,5–3 раза превышает фоновую, по-видимому, в результате

загрязнения этого строения ртутью, которая обладает выраженным кластогенным эффектом, в том числе *in vivo* [9]. Наибольшее число хромосомных aberrаций обнаружено у животных из чрезвычайно насыщенного промышленностью и автотранспортом северного района Екатеринбурга. Частота aberrаций у них примерно такая же, как у лабораторных крыс, перевезенных в Чернобыльскую 30-километровую зону в 1988 г. [10], и заметно выше, чем у полевки-экономки из той же зоны в сентябре 1986 г. [11].

Основным видом хромосомных aberrаций во всех вариантах были одиночные фрагменты, изредка встречались хроматидные транслокации, кольца и центрические слияния. В подавляющем большинстве случаев в каждой поврежденной клетке было лишь по одному повреждению, что легко увидеть, сопоставляя частоты клеток с aberrациями и средние числа aberrаций на 1 клетку (табл. 1). Такая же ситуация — в случае пробелов.

Доля клеток с пробелами была достоверно выше у мышей из северного района Екатеринбурга, чем у животных остальных групп ($G = 7,564-69,621$; $k = 6$; $p < 0,05-0,01$), которые не различались статистически значимо между собой по этому признаку. В вариантах II и IIIб наблюдалась внутрigrупповая гетерогенность по частоте клеток с пробелами ($G = 17,936$ и $34,916$; $df = 9$ и 18 ; $p < 0,05$ и $0,01$ соответственно). Хотя до сих пор нет единого мнения о природе пробелов, нельзя не отметить, что их частота у исследованных животных обнаруживает параллелизм с частотой истинных aberrаций; не исключено, что ее можно использовать как индикатор кластогенного эффекта среды.

Частота анеуплоидных клеток достоверно повышена по сравнению с двумя фоновыми значениями (варианты I и IIIб), только у мышей из промышленного северного района Екатеринбурга ($G = 13,372$ и $8,320$; $k = 6$; $p < 0,01$ и $0,05$ соответственно). Надо, однако, иметь в виду, что в качестве анеуплоидных учитывались в основном гиперплоидные клетки ($2n = 41-43$). Клетки с 39 хромосомами регистрировались как гипоплоидные лишь в тех случаях, когда метафазные пластинки были идеально округлыми и хромосомы лежали достаточно близко друг к другу, так как в противном случае не исключается возможность потери одной из хромосом из-за разрыва клеточной оболочки при приготовлении препаратов. В результате из 51 анеуплоидной клетки, зарегистрированной во всех вариантах, лишь 11 были гипоплоидными. Можно предполагать, что при нашем подходе частота гипоплоидии оказалась несколько заниженной. Нужно также отметить, что у мышей из пос. Советский (I) и из северного района Екатеринбурга (II) наблюдается неоднородность по доле анеуплоидных клеток в костном мозге ($G = 46,190$ и $21,530$; $df = 27$ и 9 соответственно; $p < 0,025$). Неоднородность связана в основном с тем, что в группе I имела мышшь с 6% анеуплоидных клеток, а в группе II — животное с 8% таких клеток при средних значениях, равных соответственно 0,54 и 1,90%. Возможно, у этих животных возникли клоны анеуплоидных клеток с $2n = 41$ в первом случае и с $2n = 43$ во втором.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. По крайней мере в одном из промышленных районов Екатеринбурга мутагенный эффект среды, оцененный по частоте цитогенетических нарушений у грызунов, достигает уровня, наблюдаемого в 30-километровой зоне Чернобыльской АЭС. Загрязнение среды носит, по всей вероятности, комплексный характер, в результате чего среди поллютантов присутствуют как кластогенные, так и анеугенные факторы.

2. Уровень мутагенного воздействия среды может сильно варьировать в пределах одного населенного пункта, по-видимому, в зависимости от степени и качественного состава локальных загрязнений.

3. Частота хромосомных нарушений в костном мозге домашних мышей является достаточно чувствительным индикатором генотоксического эффекта среды.

Домовая мышь может быть использована как тест-объект для картирования территорий по степени мутагенной опасности.

Наше исследование нельзя признать законченным. Требуется повторный отлов мышей во всех районах для подтверждения постоянного характера наблюдаемых эффектов, проверка возможной роли привозной пищи, оценка влияния возраста животных на частоту хромосомных нарушений и т.д. Вместе с тем полученные данные вызывают серьезную тревогу относительно генетической опасности, существующей для жителей крупных городов и промышленных регионов. Они свидетельствуют о настоятельной необходимости тщательного генотоксического мониторинга таких городов и регионов с последующей идентификацией наиболее активных мутагенных поллютантов.

Институт экологии растений Уральского отделения
Российской Академии наук, Екатеринбург

Поступило
3 VI 1992

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brusick D.* Principles of genetic toxicology. N.Y.: L.: Plenum Press, 1987. 284 p.
2. 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.
3. *Sokal R.R., Rohlf F.J.* Biometry. N.Y.: Freeman and Co., 1981. 859 p.
4. *Nair N.D., Vogel R.* – *Mutat. Res.*, 1989, vol. 227, p. 237.
5. *Wobus A.M., Schoneich J., Thieme B.* – *Ibid.*, 1978, vol. 58, p. 67.
6. *Chaurasia O.P., Sinha S.P.* – *Cytologia*, 1990, vol. 55, p. 87.
7. *Пуллинская М.А., Шузаева М.Х., Касинова Г.В. и др.* – *Цитол. и генет.*, 1984, т. 18, № 2, с. 123.
8. *Roberts G.T., Rand M.J.* – *Mutat. Res.*, 1977, vol. 56, p. 59.
9. *Léonard A., Jacquet P., Lauwerys R.R.* – *Ibid.*, 1983, vol. 114, p. 1.
10. *Индык В.М., Парновская Н.В., Серкиз Я.И., Драган Ю.И.* – *Радиобиология*, 1991, т. 31, № 5, с. 663.
11. 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.