

თბილისის ივანე ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით.

ბიჭიკაშვილი ნატა ვარლამის ას.

აზოტოვანი სასუქების (ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას) და
პესტიციდების (ტოპაზის და სპილენძის ქლორჟანგის) მუტაგენური
მოქმედების შესწავლა თეთრი თაგვების ძვლის ტენის
ქრომოსომებზე

03.00.15. გენეტიკა.

დისერტაცია

ბიოლოგიურ მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი ა. ფირცხელანი

თბილისი 2003

სარჩევი

შესავალი	5
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა	8
1.1. გარემოს დაბინძურების თანამედროვე მდგომარეობა	8
1.2. ქიმიური მუტაგენეზი	11
1.2.1. აზოტის შემცველი ნაერთები	13
1.3. ქიმიური მუტაგენეზის მოქმედების მექანიზმები	15
მინერალური სასუქები	23
პესტიციდები	28
ანტიმუტაგენეზი	34
ანტიმუტაგენეზის მოქმედების მექანიზმები	48
თავი II. მასალა და მეთოდები	57
თავი III. სოფლის მეურნეობაში გამოყენებული აზოტოვანი სასუქების მუტაგენური მოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტში	68
3.1. ამონიუმის გეარჯილას მუტაგენური მოქმედება თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებზე	69
3.2. ამონიუმის გეარჯილას გავლენის შესწავლა პათოლოგიური მიტოზების წარმოქმნის სიხშირეზე	71
3.3. ამონიუმის გეარჯილას ემბრიოტოქსიკური მოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტში	74
3.4. აზოტოვანი სასუქის – შარდოვანას – ტოქსიკური მოქმედების შესწავლა ლაბორატორიულ თაგვებზე	76
3.5. ქრომოსომული ანომალიების შესწავლა სასუქ შარდოვანას ზემოქმედების დროს	76
3.6. პათოლოგიური მიტოზების შესწავლა ექსპერიმენტში შარდოვანას ზემოქმედების დროს	79
3.7. ცხოველებზე ამონიუმის გეარჯილასა და შარდოვანას ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად გამოწვეული მუტაციების სიხშირის შესწავლა	81
თავი IV. სოფლის მეურნეობაში გამოყენებული პესტიციდების მუტაგენური მოქმედების შესწავლა ლაბორატორიულ თაგვებზე	84

4.1. ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციების შესწავლა ტოპაზითა და სპილენძის ქლორჟანგით ზემოქმედების დროს	84
4.2. პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე ლაბორატორიული თავგების უჯრედებში ტოპაზითა და სპილენძის ქლორჟანგით ზემოქმედების დროს	88
4.3. ტოპაზისა და სპილენძის ქლორჟანგის ცხოველებზე 5-და 10-დღიანი ზემოქმედების ციტოგენური შედეგები	92
4.4. ლაბორატორიულ თავგებში ქრომოსომა ცენტრომერული ასოციაციების შესწავლა ზოგიერთი პესტიციდების და აზოტოვანი სასუქების ზემოქმედების დროს	95
თავი V. ლეიკოციტარული ინტერფერონის, α -ტოკოფეროლის და ვიტამინების კომპლექსების – „უნდევიტისა“ და „პიკოვიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედება	97
5.1. ლაბორატორიულ თავგებზე α -ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა აზოტოვანი სასუქებით გამოწვეული ციტოგენური დარღვევების სიხშირეზე.	98
5.2. ექსპერიმენტში α -ტოკოფეროლისა და ინტერფერონის ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა ამონიუმს გვარჯილით და ბორდოს სითხით მუტაციების შემთხვევაში	103
5.3. უხაზო თავგებში ვიტამინების კომპლექსის „უნდევიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა აზოტოვანი სასუქებით მუტაციების ინდუქციის დროს	107
5.4. ექსპერიმენტში ვიტამინების კომპლექსის „პიკოვიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა ზოგიერი პესტიციდით მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაში	110
5.5 ტოპაზითა და სპილენძის ქლორჟანგით ინდუცირებული პათოლოგიური მიტოზების შესწავლა ცალკე და პრეპარატ „პიკოვიტის“ ფონზე	112
განხილვა	114
გამოყენებული ლიტერატურის სია	127

შესავალი

თანამედროვე გენეტიკის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემა არის გარემოს დაბინძურება. მისი გადაწყვეტა მოითხოვს ბუნებაში საშიში მუტაგენების ცირკულაციის, მათი მოქმედების მექანიზმების და მოსალოდნელი გენეტიკური ცვლილებების საფუძვლიან ცოდნას.

ამჟამად კაცობრიობა ეკოლოგიური კრიზისის პირას იმყოფება. საარსებო გარემო იმდენადაა შეცვლილი, რომ შემდგომი ზემოქმედების შედეგად იგი საზოგადოებისათვის გამოუსადეგარი აღმოჩნდება. სამეცნიერო-ტექნიკურმა პროგრესმა კაცობრიობის წინაშე წამოჭრა გარემოს დაცვის პრობლემა. ადამიანის საქმიანობამ გამოიწვია ბუნებრივი ლანდშაფტების მკვეთრი შემცირება და აგრეთვე მდინარეების, ზღვების, ოკეანეების, ატმოსფეროს და ნიადაგის გაჭუჭყიანება. ბოლო ათწლეულებში ამ პროცესებმა გლობალური მასშტაბები შეიძინა (ა. შათირიშვილი, მ. ცარციძე, ს. ცაგარელი 1999წ.). ქიმიური მრეწველობისა და, საერთოდ, სინთეზური ქიმიის სწრაფმა განვითარებამ, გამოიწვია ქიმიური ნაერთების დიდი რაოდენობით წარმოქმნა – ისეთი ნაერთებისა, რომლებიც ბუნებაში ადრე არ გვხვდებოდა. ამ ნივთიერებების დიდი უმრავლესობა ცოცხალ ორგანიზმებზე და მათ შორის, ადამიანზე უარყოფითად მოქმედებენ (Смоцарев А.А. 1979).

სინთეზირებული და სახალხო მეურნეობაში გამოიყენება 4 მილიონზე მეტი ორგანული ნაერთი, რომელსაც სხვადასხვა მიზნებისათვის იყენებენ. ბევრი მათგანი ევოლუციის პროცესის განმავლობაში ბიოსფეროში არასოდეს ყოფილა. ამდენად, მათი დაშლა (მინერალიზაცია) არ ხდება და ისინი დიდხანს რჩებიან გარემოში. ნაერთთა გარკვეული ნაწილი სხვადასხვა გზით ვრცელდება გარემოში, უშუალოდ ან კვებითი ჯაჭვების გზით ხვდებიან ორგანიზმში, რასაც თან სდევს გაუთვალისწინებელი შედეგები (Nagoo M. 1999, Conn W.J. 1979).

დღეისთვის უკვე ცნობილია, რომ დამაბინძურებლების დიდი უმრავლესობა გენეტიკური აპარატის დაზიანებას იწვევს, რასთანაც დაკავშირებულია არა მარტო მემკვიდრული დაავადებები, თანდაყოლილი სიმახინჯეები, ავთვისებიანი სიმსივნეები და ნაადრევი დაბერება, არამედ ისეთი დაავადებების წარმოქმნა, როგორცაა: გულ-სისხლძარღვთა, ნერვული, საჭმლის მომნელებელი სისტემების და სხვა (Кайдашев И.П. 2000, Craun G.F. 1981).

გააჩნია რა მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა, ზოგიერთი ნივთიერება გამოიჩინა გარემოში მდგრადობით, მიგრაციით და კვებით ჯაჭვებში აკუმულაციით, რის გამოც იქმნება ადამიანისა და სხვა ორგანიზმების გენეტიკური აპარატის შეცვლის საშიშროება.

სადღეისოდ, სოფლის მეურნეობაში ფართოდ იყენებენ სასუქებს და პესტიციდებს, რომელთა უკონტროლო მოხმარება იწვევს ნიადაგის გაჯერებას სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერებებით, რომელთა უმრავლესობაც საშიშ მუტაგენებს წარმოადგენს. ამ მხრივ განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევენ პესტიციდები, რომლებიც გარემოს დამაბინძურებელ ქიმიურ ნივთიერებათა შორის საერთაშორისო რეგისტრში პირველ ადგილზე დგანან (Пригориенко И.В. 1999, 2000)

მთავარი პრობლემა მანც ის არის, რომ ხშირად შხამ-ქიმიკატების მცირე დოზებით ორგანიზმზე მოქმედება იწვევს მრავალი სომატური დაავადების განვითარებას და, ბოლოს, ნაადრევი სიბერისა და სიკვდილის მიზეზი ხდება.

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, საჭიროა დაბინძურების პროცესებისადმი კონტროლის გაძლიერება. დამაბინძურებლებს შორის მუტაგენური თვისებების მქონე ნივთიერებების გამოვლენა, მათი მოქმედების მექანიზმებისა და გენეტიკური შედეგების ცოდნა და ამ ფაქტორების ორგანიზმზე მათზე გავლენისაგან თავდაცვის საშუალებების გამოხატვა.

სხვადასხვა ფაქტორების მუტაგენური მოქმედების მასალების შესწავლის დროს, ლიტერატურულ წყაროებში ჩვენ ვერ ვნახეთ მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა გავლენას მოახდენდნენ აზოტოვანი სასუქები (ამონიუმის გვარჯილა, შარდოვანა), პესტიციდები (ტოპაზი, სპილენძის ქლორჟანგი) ლაბორატორიული თაგვებისა და მათი ნაყოფების გენეტიკურ აპარატზე. მეორეს მხრივ, ლიტერატურიდან არ იყო ცნობილი შეამცირებდა თუ არა ზემოთ აღნიშული ნივთიერებების მუტაგენურ მოქმედებას ლეიკოციტური ინტერფერონი, α -ტოკოფეროლი, ვიტამინების კომპლექსები – „უნდევიტი“ და „პიკოვიტი“.

მოცემული სამუშაოს ძირითადი მიზანი იყო ანტიმუტაგენური თვისების მქონე ნივთიერებების გამოვლენა და გამოყენება დამაზიანებელი აგენტებისაგან გენეტიკური აპარატის დაცვის მიზნით.

ამ მიზნის მისაღწევად გადაწყვეტილი იყო შემდეგი კონკრეტული საკითხები: შესწავლილ იქნა აზოტოვანი სასუქების – ამონიუმის გვარჯილისა და შარდოვანას, პესტიციდების – სპილენძის ქლორჟანგის, ტოპაზისა და ბორდოს სითხის მუტაგენური და ციტოტოქსიკური მოქმედება თაგვებისა და მათი ნაყოფების სომატური უჯრედების გენეტიკურ აპარატზე. გამოვლენილ იქნა პლაცენტარული ინტერფერონის, α -ტოკოფეროლის, ვიტამინების კომპლექსების – „უნდევიტისა“ და „პიკოვიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედება.

1.1. გარემოს დაბინძურების თანამედროვე მდგომარეობა

ბუნება რთული კომპლექსური სისტემაა. ის ევოლუციის გზით საუკუნეების მანძილზე ყალიბდებოდა, რის შედეგადაც დამყარდა ისეთი წონასწორობა, რომლის ხელყოფა ძალზე სახიფათოა. ბუნებისადმი ბარბაროსულმა დამოკიდებულებამ და მისი ძირითადი კანონების უცოდინრობამ, თუ ხშირმა იგნორირებამ, საზოგადოებას მძიმე შედეგები მოუტანა: გაფართოვდა უდაბნოების საზღვრები, შემცირდა ტყის მასივები, გაჭუჭყიანდა ჰაერი, ნიადაგი, მდინარეები, ტბები, ზღვები და სხვა. უკვე აშკარად გამოიკვეთა ურბანიზაციის უარყოფითი გავლენა გარემოზე. საგრძნობლად გაიზარდა წარმოებისა და საყოფაცხოვრებო ნარჩენების რაოდენობა, რომელთა გადამუშავებას ბუნება ვერ ახერხებს. ბუნება თავად არის უნარჩენო წარმოების კლასიკური მაგალითი, რამაც პრაქტიკულად, განაპირობა დედამიწაზე სიცოცხლის შენარჩუნება. მაგრამ მდგომარეობა შეიცვალა, შეიქმნა ბუნების დეგრადაციის საშიშროება, ეკოლოგიური გაჭუჭყიანების ძლიერი კერები, რაც მრავალი დაავადების მიზეზი გახდა. დღეს უკვე არავის ეპარება ეჭვი იმაში, რომ მანქანების გამონაბოლქვი, სოფლის მეურნეობის პროდუქტებში ნიტრატების შემცველობა და მრავალი პოტენციურად კანცეროგენული ქიმიური ნაერთი ხშირ შემთხვევაში ხდება ავთვისებიანი ზრდის მიზეზი. სამწუხაროდ, ასეთი გლობალური პრობლემების გადაჭრაში ადამიანი უძლური აღმოჩნდა. პირიქით, როგორც საერთაშორისო ორგანიზაციების მიერ გამოქვეყნებული მასალებიდან ირკვევა, 1965-1985 წლებში სოფლის მეურნეობაში გამოყენებული პესტიციდების რაოდენობა 3-ჯერ გაიზარდა, სასუქების გამოყენება კი 10-ჯერ. უკა-

ნასკნელ წლებში მსოფლიოში ყოველწლიურად 85 მილიონი ტონა სინთეზური მასალა მზადდება, რომლის გაუენებლება ვერ ხერხდება ბუნებრივი შესაძლებლობებით: მცენარეებითა და მიკროორგანიზმებით, ვინაიდან მათი დიდი ნაწილი უცხოა და მეტაბოლიზმს არ ექვემდებარება.

ბევრი ნივთიერება თვალსაჩინოდ მავნე არ არის, მაგრამ გარემოში მათი დაგროვება ცოცხალ ორგანიზმებზე ძლიერ ზემოქმედებას ახდენს. ჩანასახოვანი უჯრედების და სასქესო უჯრედების დაზიანებისას იმ მუტაგენებით, რომლებიც გენურ ან ქრომოსომულ მუტაციებს იწვევენ, მოცემულ ორგანიზმებში არ ვლინდებიან უარყოფითად. ასეთ შემთხვევაში დარღვევები მემკვიდრული დაავადების სახით გადაეცემა შემდგომ თაობებს. მოცემული ინდივიდის სომატურ უჯრედებში კი შეიძლება უამრავი დაავადება გამოიწვიოს, კერძოდ, ავთვისებიანი სიმსივნე, სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირება, სხვადასხვა დაავადებები (Дубинин И.К. 1977).

გარემოში გავრცელებული სხვადასხვა დამაბინძურებლების განსაკუთრებულ საშიშროების შეფასებისათვის არსებობს რამოდენიმე მიდგომა. მათ შორის საინტერესოა სტრეს-ინდექსების სახელწოდებით შემუშავებული სისტემა. ქვემოთ წარმოდგენილია გარემოს სხვადასხვა კატეგორიის დამაბინძურებლების სტრეს-ინდექსები (Korte, 1986).

1. პესტიციდები 140
2. მძიმე მეტალები 90
3. ნახშირბადის ოქსიდი 75
4. გოგირდის ოქსიდი და მისი დაჟანგვის პროდუქტები 72
5. დაღვრილი ნავთობი 48
6. საწარმოებიდან ჩადენილი წყლები 48
7. ქიმიური სასუქები 30
8. ორგანული ნარჩენები 24

9. აზოტის ოქსიდები 24
10. რადიოაქტიული ნარჩენები 20
11. ქალაქის ნაგავი 16
12. ატომური ელექტროსადგურების რადიაციული ნარჩენები 16
13. ფოტოქიმიური ნივთიერებები 12
14. ჰაერის ნახშირწყალბადები 10
15. ნახშირუანი 9
16. ქალაქის ხმაური 4

ჩამონათვალი გვიჩვენებს, თუ რარიგ მრავალფეროვანია ადამიანის ზემოქმედება ბუნებაზე.

აზრი, თითქოს გარემოს დაბინძურება აზარალებს მხოლოდ ინდუსტრიული ქვეყნების მოსახლეობას, მცდარი აღმოჩნდა. სადღეისოდ დედამიწაზე არ არსებობს არც ერთი კუთხე, სადაც მოსახლეობას არ ექნება კონტაქტი სინთეზურ ქიმიურ ნივთიერებებთან და ზემოთ აღნიშულ სტრეს-ფაქტორებთან.

ნაერთები, მაგ. პესტიციდები, მძიმე მეტალების მარილები და სხვა, აღმოჩენილი მარადიული გამყინვარების ზონაშიც კი. ამ ნივთიერებების ასეთ შორ მანძილზე გადატანა ატმოსფერული მოვლენების შედეგად ხორციელდება (Дубинин Н.П. Пашинин Ю.В. 1977).

ბუნებრივი მუტაციური პროცესების ანალიზმა აჩვენა, რომ მუტაციების სიხშირეს აძლიერებს ფაქტორების ფართო წრე. მათ შორისაა: მრეწველობაში, სოფლის მეურნეობასა და ყოფა-ცხოვრებაში გამოყენებული ქიმიური ნივთიერებები, ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატი, კვების განსაზღვრული პროდუქტები და მათი დანამატები, რადიაცია, ტემპერატურა, ვირუსები და სხვა (Бочков Н.П. 1973; Журков В.С. 1975).

მუტაციური პროცესები კარგად არის შესწავლილი ადამიანში. ყველა მემკვიდრული დაავადება გენეტიკური აპარტის დარღვევასთანაა დაკავშირებული. მუტაციების წარმოშობის სიხშირე ადამიანის

გამეტებში საშუალოდ არის 1-10000-ზე განსაკუთრებული მდგომარეობა იქმნება იმის გამო, რომ ადამიანი არღვევს ბიოსფერს, შეჰყავს მასში ახალი ნივთიერებები, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში მუტაგენური თვისებების არიან. ამიტომ არის, რომ ბუნებრივ და ინდუცირებულ მუტაციებს დაემატა ერთი ახალი – შეფარდებითი ბუნებრივი მუტაციები, რომელთაც იწვევს შეცვლილი გარემო – ადამიანის მოქმედების შედეგი (ლეკავა თ. „ადამიანის გენეტიკა“, თბილი 1998წ.).

1.2. ქიმიური მუტაგენები

ბუნებაზე ადამიანის გაძლიერებულმა მოქმედებამ ჩვენი პლანეტა შედარებით მოკლე დროში დააბინძურა რადიაციითა და ისეთი ქიმიური ნივთიერებებით, რომლებიც არ არიან დამახასიათებელი ბიოსფეროს ბუნებრივი შემადგენლობისათვის. მეცნიერების, მრეწველობისა და სოფლის მეურნეობის მძლავრი განვითარება იწვევს გარემოში ისეთი ნარჩენების გამოყოფას და დაგროვებას, რომელთა მოქმედების შედეგად ორგანიზმში ირღვევა მეტაბოლური პროცესები, რასაც თან ახლავს ცვლილებები უჯრედის გენეტიკურ სტრუქტურებში. ამ გარემოებამ შეიძლება საბოლოოდ სავალალო შედეგებამდე მიგვიყვანოს (Керкин Ю.Я. 1977).

გარემოს გამაჯუჭყიანებელ მრავალ ფაქტორს აღმოაჩნდა გენეტიკური აქტიურობა, გარემოში მანვე ქიმიური ნივთიერებების გავრცელება ხშირ შემთხვევაში მუტაციების სისტემის გაზრდას იწვევს. წარმოქმნილი მუტაციები მეტწილად რეცესიული და საზიანოა (იზრდება გენეტიკური ტვირთი). იგი არღვევს ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბებული ორგანიზმების ერთიან გენეტიკურ სისტემას. საფრთხე ემუქრება როგორც ადამიანის ამჟამინდელ და მომდევნო

თაობებს, ისე მთელ ბიოსფეროს. ამ საფრთხემ განაპირობა ახალი დარგის, გენეტიკური ტოქსიკოლოგიის ჩამოყალიბება. იგი იკვლევს ანტროპოგენური ფაქტორების მუტაგენურ აქტიურობას, სადაც უმთავრესად შეისწავლება ქიმიური ნივთიერებების გენეტიკური აქტიურობის შეფასება, რაც მიზნად ისახავს მინიმუმამდე დაიყვანოს მუტაგენური ზემოქმედების რისკი, უკიდურესად შეზღუდოს ადამიანის ისეთი საქმიანობა, რომელიც გენეტიკურ საშიშროებას იწვევს (შათირიშვილი ა; ცარციძე მ; ცაგარელი ს. 1999).

ნათელია, რომ ერთ-ერთი ყველაზე აქტუალური პრობლემა არის ადამიანისა და მისი შთამომავლობის დაცვა ქიმიური მუტაგენების გავლენისაგან. სოფლის მეურნეობაში, მედიცინაში, მრეწველობაში და ყოფა-ცხოვრებაში ქიმიური პრეპარატებოს ფართო გამოყენება, აგრეთვე ნიადაგში, წყალსა და ატმოსფეროში უზარმაზარი რაოდენობის ქიმიური დამაბინძურებლების არსებობა საშუალებას გვაძლევს ვთქვათ, რომ ადგილი აქვს მთელ რიგ ეკოლოგიურ ცვლილებებს. (Дубинин Н.П. 1977, 1982).

პოტენციური მუტაგენური თვისებებით ხასიათდებიან მთელი რიგი ნივთიერებები, რომლებიც გამოიყენება მედიცინაში, მრეწველობაში, შობადობის რეგულაციაში, კონსერვირებაში და ა.შ. შესაძლებელია, რომ ამ ნაერთთა საერთო ეფექტი, რომლებიც მოქმედებენ ცალკე ან ერთად, უფრო დიდ გენეტიკურ საშიშროებას წარმოადგენდნენ, ვიდრე რადიაცია (Ауэрбах Ш. 1978).

ცნობილია, რომ ქიმიური აგენტების ზემოქმედება სასქესო უჯრედების გენეტიკურ აპარატზე, ავთვისებიანი სიმსივნეების, ანომალური განვითარების, სხვადასხვა ფორმის თანდაყოლილი სიმახინჯეების, სპონტანური აბორტების, მკვდრადშობადობისა და უნაყოფობის გაზრდის ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზია (Исхаков А.М. 1983; Заева Е.Г. и др. 1985; De Serres 1985).

ჰიგიენის პოზიციებიდან საკითხის იდეალური გადაწყვეტისათვის ყველა კარგი იქნებოდა იმ ნივთიერებების ხმარებიდან ამოღება, რომელთაც ახასიათებს მუტაგენური, ბლასტოგენური, ემბრიოტოქსიკური, ტერატოგენური და სხვა მსგავსი მოქმედებები (Летавет 1982). გასაგებია, რომ ეს შეუძლებელია, შექმნილი სიტუაციიდან გამოსავალი შეიძლება იყოს ქიმიური მუტაგენების ჰიგიენური ნორმირება მათი სპეციფიკური მოქმედების გათვალისწინებით. (Сидоренко М.А. и др; Санюцкий М.Г. 1975).

მუტაგენები შეიძლება აღმოჩენილი იქნას ქიმიური ნაერთების სხვადასხვა კლასებში: კერძოდ, სამკურნალო პრეპარატებში, პესტიციდებში, მინერალურ სასუქებში, მრეწველობაში და ყოფა-ცხოვრებაში გამოყენებულ ქიმიურ საგნებში, საკვებ პროდუქტებში და საკვებ დანამატებში და ა.შ. (Fishbein 1987; Kusakabev, yamakage K et al 2002).

12.1. აზოტის შემცველი ნაერთები

გასული საუკუნის 60-იანი წლებიდან ქიმიური მუტაგენების პრობლემამ დიდი ყურადღება მიიქცია, ვინაიდან სულ უფრო გროვდებოდა მონაცემები იმის შესახებ, რომ განსაკუთრებით არატოქსიკურ ქიმიურ ნივთიერებებს ჰქონდათ მუტაციების გამოწვევის უნარი. ლიტერატურაში შემოვიდა ტერმინი სუპერმუტაგენები, რომელშიც შედის ნივთიერებები, რომელთაც ახასიათებთ უდიდესი მუტაგენურობა, მაშინ, როცა ისინი ხშირ შემთხვევაში შესამჩნევად არ მოქმედებენ უჯრედებისა და ორგანიზმების სიცოცხლისუნარიანობაზე (Рапопорт И.А 1966).

სუპერმუტაგენები ხასიათდებიან ათჯერ და ასჯერ უფრო მაღალი მუტაგენური აქტივობით, ვიდრე რადიაცია. ძირითადად ნიტროზონაერთებს ახასიათებთ სუპერმუტაგენური თვისებები. განსაკუთრებით იპ-

რიტს, N-ნიტროსო-N-მეთილშარდოვანას; N-ნიტროსომეთილურეთანს და სხვა.

საშიშ დამაბინძურებლად გვევლინება მთელი რიგი ნიტროსონაერთებისა: აზოტის ოქსიდი, ნიტრატები, ნიტრიტები, ნიტროსომინები და სხვა. ნიტრონაერთების მუტაგენური და კანცეროგენული აქტივობა გამოვლინდება სხვადასხვა ტესტ-სისტემებზე: ბაქტერიებზე, მცენარეებზე, მწერებზე და ძუძუმწოვართა უჯრედებზე (Pasternak 1974; Montesano et al 1976).

ნიტრონაერთები ორგანიზმში წარმოქმნება ნიტრატების ან ნიტრიტების ურთიერთმოქმედებით მეორეულ ან მესამეულ ამინებთან (Sander 1987, Spelhard 1985).

ნიტრატების და ნიტრიტების ძირითად წყაროს საკვებში წარმოადგენს ბოსტნეული და ხორცის პროდუქტები (Phillips 1988; Bonnell 1995, Corru 1979).

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მოხვედრისას, ნიტრატები და ნიტრიტები გარდაიქმნებიან და ძირითადად წვრილ ნაწლავებში ილექებიან, ნაწილი კი კუჭშივე იწყებს გარდაქმნას და ხელს უწყობს მუცლის ტკივილს და ქუჩივით (Muiller et al 1983, 1986; Colbers et al 1995) კუჭში ნიტრატების და ნიტრიტების დიდი რაოდენობით არსებობა (6მგ/ლ) წარმოადგენს რისკ-ფაქტორს კუჭის კიბის განვითარებისათვის (Montes et al 1979; Rudell et al 1976, 1978; Dolby et al 1984)

In vivo და in vitro ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა უჩვენეს, რომ ნიტრატებს შეუძლიათ ნიტრიტებად გარდაქმნა ძუძუმწოვრებში მეტაბოლიზმის შედეგად (Gangolli et al 1994). ორგანიზმში მოხვედრილი ნიტრატების დაახლოებით 5% ნიტრიტებად გარდაიქმნება (Spiegelhandler et al 1976; Eisenbrand et al 1980; Walters and Smith 1981).

შეწოვის გზით ნაწლავებიდან ნიტრიტები ხვდება სისხლში. ნიტრიტები ძლიერ მუანგავებს წარმოადგენენ და აქვთ ჰემოგლობინთან

შეერთების უნარი, რის შედეგადაც ნორმალური Hb გარდაიქმნება met Hb-ედ და ვითარდება მეტემოგლობინემია. ნორმის შემთხვევაში met Hb-ს რაოდენობა სისხლში არ აღემატება 2%-ს, ხოლო ნიტრიტების ზემოქმედებისას ეს მაჩვენებელი 10%-მდე იზრდება. ეს პროცესები განსაკუთრებით მწვავედ მოზარდებში მიმდინარეობს. ნიტრატების და ნიტრიტების მაღალი შემცველობა საკვებში ახალშობილებში წარმოადგენს რისკს კუჭ-ნაწლავის ინფექციებისათვის (Muller 1995, Schuddeboom 1995). ნიტრიტებს აქვთ აგრეთვე პლაცენტაში შეღწევის უნარიც, რის შედეგადაც ნაყოფის მეტემოგლობინემია და სიკვდილი ვითარდება (Jaffu 1981).

როგორც უკვე აღნიშნეთ, ორგანიზმში ნიტრატები წარმოქმნიან აგრეთვე ნიტროზონაერთებს, ხოლო მათ ახასიათებთ კანცეროგენური მოქმედებაც, რაც დადასტურებულია ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით (Kuper F. 1995).

1.3. ქიმიური მუტაგენების მოქმედების მექანიზმები

მიტოზი უჯრედთა რეპროდუქციის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. მისი არსი მდგომარეობს შვილეულ უჯრედებში გენეტიკური მასალის თანაბარ გადანაწილებაში. სწორედ მიტოზის დროს ელინდება სინთეზური პროცესების ძირითადი დარღვევები, რომლებიც წარმოიქმნიან ინტერფაზაში ქიმიური და სხვა ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად. ექსპერიმენტული გამოკვლევები უჩვენებს, რომ ქიმიური აგენტები, და მათ შორის უმრავლესობა პესტიციდებისა, მიუხედავად სტრუქტურული შემადგენლობის სხვადასხვაობისა, მსგავსი ბიოლოგიური მოქმედებით ხასიათდებიან და ძირითადად იწვევენ ინტოქსიკაციასა და მსგავს მორფოლოგიურ ცვლილებებს. ეს მიუთითებს

იმაზე, რომ სხვადასხვა ექსტრემალური ფაქტორები იწვევენ უჯრედთა არასპეციფიურ რეაქციას (Наносов, Александров 1940). ეს კონცეფცია შემდგომში მრავალი გამოკვლევებით დადასტურდა (Браун и соавт 1967, 1974; Тарасов 1999).

რეაქციის სტერეოტიულობა უჯრედის უნივერსალურ თვისებას წარმოადგენს, იმიტომ, რომ, თითქმის შეუძლებელია იმის წარმოდგენა, რომ მრავალრიცხოვან გამაღიზიანებლებზე უჯრედს შეეძლოს უპასუხოს სპეციფიური სტრუქტურულ-ფუნქციონალური კომპონენტების ცვლილებით (Арутюнян Р.1985. Серов 1975)

მაგრამ არსებობს მრავალი მონაცემი იმის შესახებაც, რომ არასპეციფიური გამოვლინებების ფონზე უჯრედი ზოგიერთ შემთხვევაში სპეციფიურად რეაგირებს. ამის ნათელი მაგალითია დნმ-ის სინთეზის არჩევითად დაზიანება ძლიერი მუტაგენებით. უჯრედები სპეციფიურად რეაგირებენ მრავალი ციტოსტატიკის და მთელი რიგი სამკურნალო პრეპარატების მიმართ (Альберт 1971; Walton 1975)

ვარაუდობენ, რომ ქრომოსომათა აბერაციების წარმოქმნაში გადამწყვეტ როლს თამაშობს მუტაგენის მოქმედების მომენტი დნმ-ის სინთეზის დროსთან მიმართებაში. ეს განისაზღვრება ქრომოსომული აბერაციების წარმოქმნით G_1 სტადიაში და ქრომატიდული ტიპის G_2 სტადიაში. S სტადიაში ვლინდება ორივე ტიპის აბერაციები. ეს ჰიპოთეზა სამართლიანია მაიონიზებული რადიაციის შემთხვევაში. ქიმიური მუტაგენების დროს ქრომოსომული აბერაციების სიხშირის დამოკიდებულება უჯრედულ ციკლზე არაერთგვაროვანია. ეს დაკავშირებულია იმასთან, რომ სხვადასხვა ქიმიურ ნაერთს ახასიათებს განსხვავებული ეფექტურობა ქრომოსომული აბერაციების ინდუქციისა და უჯრედული ციკლის განმავლობაში.

რადიაციისაგან განსხვავებით, რომლის მოქმედებაც წყდება გამოსხივების წყაროს მოცილების შედეგად, ქიმიური მუტაგენების შემ-

თხვევაში ეს ნივთიერებები რჩება ხანგრძლივად. გარდა ამისა, მუტაგენის მოქმედების ეფექტი განპირობებულია ამ ზემოქმედების ხანგრძლივობით და ნივთიერების მდგრადობით მოქმედების განმავლობაში. ზოგიერთი ნაერთის ეფექტურობა დამოკიდებულია გარემოს Ph-ზე, ტემპერატურაზე და სხვა. სხვაგვარად რომ ვთქვათ, მუტაგენური თვისების გამოვლენა დამოკიდებულია აგრეთვე პირობებზე, რომლებიც ქიმიური მუტაგენებისათვის ძლიერ ვარირებს.

ქიმიური მუტაგენი მოქმედებს როგორც მთელი უჯრედული ციკლის განმავლობაში, ასევე მის ცალკეულ ფაზებზეც (ნოიკოვ 1980)

ქიმიური ნაერთების განსაკუთრებულ კლასს შეადგენენ ნივთიერებები, რომლებიც უშუალოდ არ მოქმედებენ დნმ-ზე, მაგრამ თავისი მუტაგენური ფუნქციის რეალიზაციას ახდენენ უჯრედის ფერმენტული სისტემის დაზიანებით, რომლებიც დნმ-ის მეტაბოლიზმს აკონტროლებენ (Аблиев С. 1986)

მუტაგენის ზემოქმედების შედეგად ქრომოსომაში ხდება პირველადი მოლეკულური დაზიანება, (Сойффер 1969) რაც იწვევს დნმ-ის მოლეკულაში ადგზნებას, იონიზაციას, ატომის ან რადიკალის მოწყვეტას. ეს დარღვევები შესაძლოა მაშინვე აღდგნენ რეპარაციული სისტემის გააქტიურების შედეგად. შემდეგი ეტაპია ე.წ. მუტაციისწინა მდგომარეობა, ეს მდგომარეობა მეტასტაბილურია და შეიძლება დაუბრუნდეს საწყის მდგომარეობას. ამ მდგომარეობაში დარღვევა შესაძლოა შენარჩუნდეს დნმ-ის რეპლიკაციის რამდენიმე თაობაში.

მუტაციის წინარე დაზიანებები შესაძლოა ორ კლასად დაიყოს: 1. აზოტოვანი ფუძის მოდიფიკაცია, რომელიც არ უშლის ხელს წყალბადური ბმების წარმოქმნას და 2. ე.წ. არაკოდირებადი დაზიანებები, რომლებიც იმდენად ცვლიან ფუძეთა სტრუქტურას, რომ კომპლემენტარული შეწყვილება შეუძლებელი ხდება.

არაკოდირებადი დაზიანებები გარკვეულწილად ახდენენ დნმ-ის სინთეზის ბლოკირებას, რაც რთულ უჯრედულ პასუხს იწვევს (Иванов 1991)

ამგვარად, ზემოთქმულიდან ნათლად ჩანს, რომ ამ კლასის ნაერთები, რომლებიც მრეწველობაში და სოფლის მეურნეობაში ფართოდ გამოიყენება დიდ საშიშროებას წარმოადგენენ როგორც მუტაგენების, ასევე კანცეროგენურობის თვალსაზრისით.

გარემო ფაქტორების გაელენის შედეგად შეიძლება წარმოიქმნას მუტაციის ორი კატეგორია: წერტილოვანი და ქრომოსომული. წერტილოვანი მუტაციის დროს ადგილი აქვს დნმ მოლეკულის სტრუქტურის ცვლილებას, ხოლო ქრომოსომული მუტაციის დროს უჯრედში იცვლება ქრომოსომთა სტრუქტურა ან რაოდენობა. (Рапопорт И.А. и др 1980)

წერტილოვანი მუტაციების დროს დნმ-ის მოლეკულაში შეცვლილია წყვილი აზოტოვანი ფუძეები, (ტრანზიცია ან ტრანსვერსია) სოკ შემთხვევაში ხდება დამატებითი ნუკლეოტიდური წყვილების ჩართვა (დუბლიკაცია). არის შემთხვევები, როცა ადგილი აქვს დნმ მოლეკულის შემადგენლობიდან წყვილი ნუკლეოტიდის ამოვარდნას (დელეცია) ხდება აგრეთვე ერთი ან რამოდენიმე წყვილი ნუკლეოტიდის შემობრუნება 180⁰-ით (ინვერსია). შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ორი ან რამოდენიმე წყვილი ნუკლეოტიდის ამოვარდნას გენის ერთი მონაკვეთიდან და ამავე გენის სხვა წერტილში ჩართვას (ტრანსპოზიცია).

დნმ-ის დაზიანება, რომელიც იწვევს ქრომონების დაზიანებას, განაპირობებს ქრომოსომთა სტრუქტურული მუტაციის წარმოქმნას, რასაც მიეკუთვნება დელეცია, დუბლიკაცია, ინვერსია, ტრანსლოკაცია, ფრაგმენტაცია, ლიზისი.

დნმ-ის პირველადი დაზიანება შეიძლება დასრულდეს ქრომოსომთა გაწყვეტით. ქრომოსომული ძაფების გახსნილ ბოლოებს უნარი

აქეთ ისევ შეერთდნენ და აღდგნენ თავდაპირველ მდგომარეობაში. ამავე დროს შესაძლებელია მათი ახალ კომბინაციაში შეერთებაც, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ქრომოსომული მუტაციები, რომლებიც ხასიათდება მრავალფეროვნებით.

თუ ქრომოსომული ძაფის გაწყვეტა ხდება G₁-სტადიაში, მაშინ ქრომოსომული ტიპის მუტაცია წარმოიქმნება, ხოლო თუ გაწყვეტა მოხდა G₂-ფაზაში, მაშინ ასეთი დაზიანება ეხება ორიდან მხოლოდ ერთ ქრომატიდს და წარმოიქმნება ქრომატიდული ტიპის მუტაცია. რაც შეეხება S-ფაზას, რომელიც უფრო მგრძობიარეა ექსტრემალური პირობებისადმი, აქ შეიძლება წარმოიქმნას ზემოთ ნაჩვენები შემთხვევებიდან ერთ-ერთი.

წერტილოვანი მუტაციების წარმოქმნის შესახებ ჩვენ შეგვიძლია ორგანიზმში ბიოქიმიური ცვლილებებიდან გამომდინარე ვიმსჯელოთ. ქრომოსომული მუტაციების აღრიცხვა კი შესაძლებელია მიკროსკოპული ანალიზის მეშვეობით.

ქრომოსომთა დარღვევები მოიცავს, როგორც პათოლოგიურ მიტოზებს, აგრეთვე ქრომოსომთა ანომალიებს.

პათოლოგიური მიტოზი წარმოადგენს მუტაციათა წარმოქმნის ერთ-ერთ გზას. მიტოზის პათოლოგიასთან დაკავშირებული მრავალი დაავადების წარმოქმნა.

მიტოზის პათოლოგია შეიძლება იყოს ფუნქციური ან ორგანული ხასიათის. უჯრედის დაყოფის ფუნქციური დარღვევები შესაძლოა გამოიხატოს, მაგალითად, მიტოზში შემაველი უჯრედების ჰიპერრეპროდუქციული უჯრედების აღმოჩენილია სიმსივნურ უჯრედებში (Анон Н.А. 1955, 1966), რომლის დროსაც ადგილი აქვს ნორმალური უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულაციას.

მიტოზის ორგანული დარღვევები წარმოიქმნება უჯრედების დაყოფაში მონაწილე სტრუქტურების (ქრომოსომები, მიტოზური აპარატი)

და ამ სტრუქტურებთან დაკავშირებული პროცესების (დმნ-ის რედუპლიკაცია, გაყოფადი უჯრედის პოლარიზაცია, ქრომოსომა მოძრაობა, ციტოტომია და სხვა) დაზიანების შემთხვევაში.

ალოვის (1962წ.) მიხედვით მიტოზის პათოლოგიას მიეკუთვნება შემდეგი დარღვევები: I. მიტოზის პათოლოგია, რომელიც დაკავშირებულია ქრომოსომების დაზიანებასთან: 1) მიტოზის დაყოვნება პროფაზაში; 2) ქრომოსომების სპირალიზაციისა და დესპირალიზაციის დარღვევები; 3) ქრომატიდების ადრეული გათიშვა; 4) ქრომოსომა ფრაგმენტაცია და პულვერიზაცია; 5) ქრომოსომული და ქრომატიდული ხიდეები; 6) მეტაკინეზში ქრომოსომების ჩამორჩენა პოლუსებისაკენ გათიშვის დროს; 7) მიკრობირთვების წარმოქმნა; 8) ქრომოსომა გაუთიშებლობა; 9) ქრომოსომა გაჯირჯება და შეწყება. II. მიტოზის პათოლოგია, რომელიც დაკავშირებულია მიტოზური აპარატის დაზიანებასთან: 10) მეტაკინეზში მიტოზის დაყოვნება; 11) კ-მიტოზი; 12) მეტაფაზაში ქრომოსომების გაფანტვა; 13) მრავალპოლუსიანი მიტოზი; 14) მონოცენტრული მიტოზი; 15) ასიმეტრიული მიტოზი; 16) სამჯგუფიანი მეტაფაზა და მეტაფაზა პოლარული ქრომოსომებით; 17) დრუიანი მეტაფაზა; III. ციტოტომიის დარღვევა: 18) ციტოტომიის დაგვიანება ან ჩამორჩენა; 19) ნაადრევი ციტოტომია.

განხილულ კლასიფიკაციაში ძირითადად შეტანილი იყო მიტოზის ანომალიის შედარებით ტიპური ფორმები. საჭიროა აღინიშნოს, რომ პათოლოგიური მიტოზები შეინიშნება არა მარტო პათოლოგიური მდგომარეობის დროს, არამედ ადამიანისა და ცხოველთა უჯრედების ნორმალურ ქსოვილებში და აგრეთვე უჯრედულ კულტურაში, მაგრამ ადამიანში და მოზრდილ ცხოველებში დაყოფის ანომალიური ფორმების სპონტანური დონე არ აღემატება 2-4% (Василюс А. 1979)

ქრომოსომათა ფრაგმენტაცია და აცენტრული ფრაგმენტების წარმოქმნა ხშირად ხდება სიმსივნეების, ვირუსული ინფექციების, აგრეთვე

ნორმალურ უჯრედებზე სხვადასხვა მუტაგენების ზემოქმედების დროს. ფრაგმენტები, რომლებსაც ვხვდებით ამ შემთხვევაში, შეიძლება იყოს ერთეული, წყვილი და მრავლობითი. წყვილი ფრაგმენტები წარმოიქმნება მათში რედუქლიკაციის უნარის შენარჩუნების შედეგად. უმრავლეს ფრაგმენტებს არა აქვთ ცენტრომერო, რომელიც იღებს მონაწილეობას ქრომოსომა მოძრაობაში. ამიტომ აცენტრული ფრაგმენტები რჩებიან უმოძრაოდ და ჩამორჩებიან ქრომოსომის მოძრაობის დროს. ქრომოსომა მასიური ფრაგმენტაციის (პულვერიზაცია) დროს ფრაგმენტები უწყსრიგოდ არიან გაფანტული ციტოპლაზმაში და არ ღებულობენ მონაწილეობას ქრომოსომათა საერთო მოძრაობაში. მალიგნიზაციის დროს ორგანიზმის გარეთ უჯრედების ხანგრძლივი კულტივირების პირობებში პათოლოგიური მიტოზების დაახლოებით 44%-მდე აცენტრული ფრაგმენტებითაა წარმოდგენილი (Леван А; Бицелс Дж. 1975)

ფრაგმენტების ბედი განსხვავებულია. ისინი შეიძლება მოხვდნენ ერთ შეიღვეულ ბირთვში, დაიშალონ ან წარმოქმნან დამატებითი მიკრობირთვი. ფრაგმენტებს ახასიათებთ უნარი შეუერთდნენ ერთმანეთს თავიანთი ბოლოებით, რომელიც შემთხვევით ხასიათს ატარებს, რასაც მივეყვართ აბერანტული ქრომოსომების წარმოქმნამდე – ინვერსია, დუბლიკაცია და ტრანსლოკაცია.

ფრაგმენტაციის წარმოქმნა დაკავშირებულია ან დნმ-ის მოლეკულის, ან ქრომოსომული ცილების, ანდა ქრომოსომის ორივე კომპონენტის დაზიანებასთან. ნუკლეინის მუკების ბიოსინთეზის დარღვევა იწვევს ქრომოსომული აბერაციების სიხშირის გაზრდას (Бицелс 1967)

ქრომოსომაში ნაწილის გამოვარდნა ხდება ნაწილებს შორის გაწყვეტის შემდეგ. თუ გაწყვეტა ხდება ქრომოსომების ერთ-ერთ მხარეში, ამ შემთხვევაში ქრომოსომა მოკლდება. ასეთ ქრომოსომულ

დანაკარგებს დელეცია ეწოდება. მოწვევტილი ფრაგმენტი კი შესაძლოა ელინიმირდეს ანდა განიცადოს სხვა ქრომოსომაზე ტრანსპოზიცია.

K-მიტოზი – პათოლოგიური მიტოზის ერთ ერთ ფორმას წარმოადგენს, რომელიც წარმოიქმნება მეტაფაზაში მიტოზური აპარატის დარღვევის შედეგად. მეტაფაზაში მიტოზის გაჩერებას სტატმოკინეტიკური შხამების (კოლხიცინი, კოლცემიდი, ვინბლასტინი, ვინკრისტინი, აცენაფტენი, მეთანოლი და სხვა) იწვევენ. K-მეტაფაზები სხვადასხვა სახისაა, მაგრამ ყოველთვის პათოლოგიურ ხასიათს ატარებენ.

მიტოზის მეტაფაზაში გაჩერება დაკავშირებულია მიტოზური აპარატის სხვადასხვა კომპონენტების (ცენტრიოლები, დაყოფის თითისტარა, კინეტოქორი) დაზიანებასა და დეზორგანიზაციასთან (Barber, Callan 1943)

კოლხიცინის ზემოქმედების შედეგად ხდება ცენტრიოლების მოძრაობა და ისინი რჩებიან ეკვატორული ფირფიტის ცენტრში და არ ახდენენ მიტოზური აპარატის პოლარიზებას (de Harven, Dustin 1960, Brikley, Stubblefield, Hsu 1967, Страросветская H.A. 1970)

კოლხიცინით მიტოზური აპარატის დეზორგანიზაცია დაკავშირებულია მიტოზური აპარატის მიკრომილაკების ფორმირებაში მონაწილე ცილოვანი მაკრომოლეკულების მოლეკულათშორის დარღვევებთან. კოლხიცინი იწვევს აგრეთვე კინეტოქორების გაყოფის შეფერხებას.

K-მიტოზის შემთხვევაში იცვლება ქრომოსომების ფორმაც, ქრომოსომები ძლიერ არის დამოკლებული (ხდება ქრომოსომთა პიპერსპირალიზაცია).

K-მიტოზში მიტოზური აპარატის დეზორგანიზაციის გარდა იცვლება ქრომოსომთა ფორმაც. მიტოზის ეს პათოლოგია დაკავშირებულია ორი მექანიზმის მიტოზის თიოლური მექანიზმის და უჯრედის ნუკლეოპროტეიდული ცვლის დარღვევასთან.

ქრომოსომების გაჯირჯება და შეწება საკმაოდ ხშირად შეინიშნება სიმსივნურ უჯრედებში და სხვადასხვა ტოქსიური ნივთიერებების ზეგავლენის დროს. ამ შემთხვევაში ქრომოსომები კარგავენ თავიანთ მკვეთრ მოხაზულობას, ეწებებიან ერთმანეთს ზედაპირებით და წარმოქმნიან გროვებს. ასეთ მდგომარეობაში ქრომოსომთა დაცილება არ ხდება და უჯრედები ხშირად იღუპება.

დრუიან მეტაფაზას პერიფერიაზე განლაგებულ ქრომოსომთა ფართე რგოლის სახე აქვს. ვარაუდობენ, რომ -ეს პათოლოგია წარმოიქმნება ან თითისტარას გაჯირჯების, ან ცენტრალური თითისტარას მოშორებით ფორმირებული ქრომოსომული ძაფების არასწორად განლაგების შემთხვევაში.

მიტოზის მიმდინარეობის დარღვევა, რომელსაც კარიოტიპის ცვლილებასთან მიეყვართ, შეიძლება გახდეს მიზეზი სხვა პათოლოგიების განვითარების, მიტოზის პათოლოგიის წარმოქმნა შესაძლოა აღმოჩნდეს ჯაჭური რეაქციის მასტიმულირებელი, რომლის შედეგადაც დაირღვევა მიტოზის ნორმალური მიმდინარეობა უჯრედთა შემდგომ თაობებში. ამ დროს ხდება ქრომოსომთა რიცხვის შემცირება (ჰიპლოიდურზე ნაკლები რაოდენობა), რასაც მიეყვართ ციტოტომიის დარღვევამდე, ხოლო ქრომოსომული ხიდები შესაძლოა უჯრედების მრავალ თაობებში შენარჩუნდნენ და შეცვლილი კარიოტიპის მქონე უჯრედული პოპულაცია მოგვცენ.

მინერალური სასუქები

სინთეზური მარილებიდან განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა მინერალურ სასუქებს. მათში შემავალი ელემენტები ხელს უწყობენ მცენარეთა ზრდა-განვითარებას და მოსავლიანობის გაზრდას.

მცენარეთა მინერალურ კვებაზე დამოკიდებულია მასში არსებული ფერმენტების მოქმედება და, აქედან გამომდინარე, მცენარის ნივთიერებათა ცვლა, ზრდა და განვითარება.

სოფლის მეურნეობაში უხვი მოსავლის მისაღებად საჭიროა მინერალური მარილებისადმი მოთხოვნილებების ცოდნა და, შესაბამისად, დაკმაყოფილება. ამ მიზნით გამოიყენება მინერალური სასუქები, რომლებიც მცენარეებისათვის აუცილებელ საკვებ კომპონენტებს შეიცავენ (Соколовский А.А. Яшко Е.В 1971).

მინერალური სასუქები იყოფა სამ ჯგუფად: 1) აზოტოვანი; 2) ფოსფოროვანი; 3) კალიუმისანი (Sidenko A 1989).

გამოკვლეული იქნა ფოსფოროვანი სასუქის წარმოებაში მომუშავე 40 მუშა. აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული სასუქი იწვევდა ქრომოსომთა აბერაციებისა და მიკრობირთვების წარმოქმნას. ქრომოსომული აბერაციებიდან უფრო ხშირად იყო ქრომოსომული ხიდაკები, ტრანსლოკაციები და დიცენტრული ქრომოსომები და შეადგენდა 0,91% (კონტროლში – 0,24%) ($P < 0,01$), ხოლო მიკრობირთვების რაოდენობა აღმოჩნდა 1,55% (კონტროლში – 0,62%) ($P < 0,01$) (Meng Z, Zhang B 1997).

შესწავლილ იქნა აგრეთვე ნიტრატების მოქმედების მუტაგენური ეფექტი ბარდაზე – *Pasium Sativum*-ის. აღნიშნული ნივთიერების გაელენის შედეგად წარმოიქმნებოდა ქრომოსომული დარღვევები, ანაფაზური ხიდეები და სხვა აბერაციები (Sengupta R.K, Chosh P. 1995).

აზოტოვანი სასუქები

მცენარის ცხოველქმედებისათვის აზოტს განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა აქვს, თუმცა მისი საშუალო შემცველობა მცენარის წონის 1,5%-ს არ აღემატება. აზოტის გარეშე მცენარის არსებობა და

განვითარება შეუძლებელია. სწორედ ამ ფაქტმა განაპირობა სოფლის მეურნეობაში აზოტოვანი სასუქების გამოყენება.

სასუქებში აზოტი შეიძლება იყოს სხვადასხვა ფორმით: ამიაკის NH_3 , ამონიუმ იონის – NH_4^+ , ნიტრატ-იონის NO_3^- , ამინოჯგუფის NH_2 და სხვა სახით. ზოგიერთი სასუქი ერთდროულად შეიცავს NH_4^+ -ისა და NO_3^- იონებს.

აზოტოვან სასუქებს მიეკუთვნება: ამონიუმის გვარჯილა, კარბამიდი, ამონიუმის სულფატი, კალციუმის გვარჯილა, ნატრიუმის გვარჯილა და სხვა.

ქიმიურ დამაბინძურებლებს შორის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ნაერთებს წარმოადგენენ აზოტოვანი სასუქები, ვინაიდან ისინი ფართოდ გამოიყენება სოფლის მეურნეობაში. (Bartsch N. 1993).

არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ აზოტის ნაერთები, ნიტროზონაერთები, ხასიათდებიან ციტოტოქსიკური, მუტაგენური და კანცეროგენური მოქმედებით. გააჩნიათ რა მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა ისინი გამოირჩევიან ბუნებაში მდგრადობით, მიგრაციით და კვებით ჯაჭვებში აკუმულაციით, რაც ქმნის ადამიანში და, საერთოდ, ცოცხალ ორგანიზმებში ინდუცირებული მუტაციების გაზრდის საშიშროებას, რამაც, თავის მხრივ, შეიძლება გამოიწვიოს ავთვისებიანი სიმსივნეების, ნერვული და გულსისხლძარღვთა და სხვა დაავადებების წარმოქმნას (Leec, 1970; Jahreis 1986, Negesh S. 1982).

მცენარეები პირდაპირი ან ნიადაგიდან ჩარეცხვის გზით დიდი რაოდენობით ითვისებენ ნიტრატებს. ზოგიერთ მათგანს ახასიათებს ნიტრატების დაგროვების უნარი.

ნიტრატების და ნიტრიტების ძირითად წყაროს საკვებ პროდუქტებში ბოსტნეული და ხორცი წარმოადგენს, ხოლო თევზსა და რძის პროდუქტებში მათი შემცველობა შედარებით მცირეა.

ზოგიერთი ხილი და ბოსტნეული დიდი რაოდენობით შეიცავს ნიტრატებს 200-2500მგ/კგ (Van Duijvenboden, Matthijsen 1989). ნიტრატების ასეთი მაღალი შემცველობა გამოწვეულია აზოტოვანი სასუქების უკონტროლო მოხმარებით (Gangolli et al 1994).

ნიტრატების დიდი რაოდენობით შემცველობა აღინიშნება აგრეთვე სათბურში მოყვანილი ხილისა და ბოსტნეულის შემთხვევაში (Jacks Ce et al 1983).

ორგანიზმში ნიტრატები ბიოქიმიური გზით გარდაიქმნიებიან ნიტრიტებად. ადამიანის კუჭის მუკე არეში ნიტრიტებისა და ამინონაერთებისაგან წარმოიქმნება ძლიერი მუტაგენები (ე.წ. სუპერმუტაგენები) – ნიტროზონაერთები (Wishnokj et al 1994; Shephara 1994; Green L. 1982, Colbers E 1995).

ნიტრიტების შეწოვისას კი ისინი უერთდებიან ჰემოგლობინს და ხდება ნორმალური Hb ჰემოგლობინის Met Hb გარდაქმნა, რაც მეტ-ჰემოგლობინემიის განვითარებას იწვევს, ხოლო ორსულ ქალებში მსგავსი ზემოქმედების შედეგად შეიძლება ნაყოფის სიკვდილი განვითარდეს (Walton C. 1951).

ნიადაგიდან ჩარეცხვის გზით სასუქები შეიძლება მოხვდნენ გრუნტის წყლებში და გამოიწვიონ სასმელი წყლის დაბინძურება (Van Maanen et al. 1994; Young C 1994).

იმ წყალსატევებში, რომლებიც ახლოს არიან სოფლის მეურნეობის ნათესებთან, სადაც გამოიყენება მინერალური სასუქები, ამონიუმის გვარჯილას მაღალ კონცენტრაციას ვხვდებით. გარკვეულ დრომდე ამ ფაქტს სათანადო ყურადღება არ ექცეოდა, ვიდრე არ გაირკვა, რომ ამ ნაერთთა კონცენტრაციები ამერიკის ზოგიერთ შტატებში იმდენად გაიზარდა, რომ გაჩნდა მეტჰემოგლობინემიის შემთხვევები ბავშვებსა და მოზარდებში, განსაკუთრებულ საშიშროებას წარმოადგენს

სოფლის მეურნეობის ის რაიონები, სადაც ინტენსიურად გამოიყენება აზოტოვანი სასუქები (Bartholomew B.A. 1984).

დათვლილია, რომ ამერიკაში, სისტემაში წყალი-ნიადაგი შეიტანება 2 მლრდ. ტონა მეცხოველეობის ფერმების ნარჩენები, რომლებიც დაახლოებით 10 მლნ ტ. აზოტს შეიცავენ და აზოტის ასეთივე რაოდენობა შედის ხელოვნური სასუქების მეშვეობით.

მოსავლის აღებისას და ბოსტნეულის შენახვისას მიკრობიოლოგიური პროცესების მეშვეობით ნიტრატების გარკვეული რაოდენობა შესაძლოა ნიტრიტებად გარდაიქმნას. შენახვის პირობებიდან გამომდინარე, ამ ნაერთთა კონცენტრაცია შესაძლოა აღმზიანისათვის საშიშ დონემდე გაიზარდოს. ზოგჯერ ამგვარი გარდაქმნები ბოსტნეულის მაცივარში შენახვისასაც კი ხდება (Alexander 1973, Walter S. 1973; Munoz-Centeno M.C. 1996).

კვლევები ცხადყოფენ, რომ სასუქების და პესტიციდების ის რაოდენობა, რომელიც მეურნეობაში მოიხმარება, ბევრად ჭარბობს რეალურ, მეცნიერულად დასაბუთებულ ნორმებს. ამის შედეგად სასუქების ჭარბი რაოდენობა ჩაირეცხება წყლებში და იწვევს წყლის მცენარეებისა და ცხოველების განადგურებას (Jacks Ce. 1983, Hogdom L. 2001; Monarca S. 2001).

აქედან გამომდინარე, საჭიროა სასუქების გამოყენებაზე გარკვეული ზედამხედველობის დაწესება და მათი შეზღუდვა წყალგაყვანილობებთან და პარკებთან. გარდა ამისა, მათი წარმოების დროს უსაფრთხოების მიზნით საჭიროა მკაცრი ზომების მიღება (Montesano, Bartsch 1976).

პესტიციდები

გარემოს დამაბინძურებელ ქიმიურ ფაქტორებს შორის ყველაზე საშიშად პესტიციდებია მიჩნეული. ყველა პესტიციდი წარმოადგენს შხამს მწერებისათვის, მიკროროგანიზმებისა და უმაღლესი მცენარეებისათვის, გარკვეული დოზით კი ისინი შეიძლება სახიფათო აღმოჩნდნენ ადამიანისა და შინაური ცხოველებისათვის (Кирилова Г А, Тихонович И.А и др 1982)

პესტიციდების გამოყენებით შესაძლებელია უხვი მოსავლის მიღება, ვინაიდან ისინი მცენარეების პარაზიტების წინააღმდეგ საბრძოლველად კარგ შედეგებს იძლევიან. პესტიციდების უკონტროლო გამოყენებას თან სდევს მრავალი ნეგატიური შედეგი. პესტიციდები აზიანებენ ბუნებრივი ეკოსისტემის ნაირგვარ კომპონენტებს: ამცირებენ ფიტოცენოზის ბიოლოგიურ პროდუქტიულობას, ცხოველთა სამყაროს სახეობრივ ნაირფეროვნებას, მცირდება სასარგებლო ფრინველებისა და მწერების რაოდენობა. პესტიციდების გაველების შედეგად ზოგჯერ წარმოიქმნება მუტანტური ფორმები, რომლებიც მდგრადია ამ ნაერთთა მიმართ, განსაკუთრებით მწერებს შორის.

წარმატებასთან ერთად, რომლებიც მიღწეული იქნა პესტიციდების გამოყენებით, ამ ნაერთებმა ადამიანისა და სხვა ორგანიზმების ჯანმრთელობისათვის უაღრესად უარყოფითი შედეგები გამოიღო, რაც ცხადი გახდა მას შემდეგ, როცა გარემო არეში შეტანილი იქნა ათეულ-ათასობით ტონა ქიმიური ნივთიერება (Лекхвичос Р. 1983). პესტიციდების ხანგრძლივი გამოყენების შემდეგ ნათელი გახდა, რომ მათი დიდი ნაწილი ქიმიური და ბიოლოგიური გამსხნელების მიმართ მაღალი მდგრადობით გამოირჩევა. ამჟამად მრავალი ეს ნივთიერება ცირკულირებს გარემოში და არ იშლება რამოდენიმე ათეული წლის განმავ-

ლობაში, ამდენად მათი მინერალიზაცია არ ხდება და ისინი დიდხანს რჩებიან გარემოში მათი გამოყენების შეწყვეტის შემდეგაც კი.

როგორც უკვე ავლინდნენ, პესტიციდები ძლიერ მავნე ნივთიერებებს წარმოადგენენ და ადამიანზე მავნე ფაქტორთა ზემოქმედების რეგისტრში პირველი ადგილი უკავიათ. თუ თავდაპირველად მავნებელთა წინააღმდეგ ბრძოლის ქიმიური მეთოდი დიდ მიღწევად ითვლებოდა, ამჟამად ეს რთულ პრობლემად იქცა. კარგადაა შესწავლილი ქლორ-შემცველი ნახშირბადის DDT-ს (4-დიქლორდიფენილტრიქლორეტანი) გენეტიკური აქტიურობა. მას ფართოდ იყენებდნენ 40-70-იან წლებში (სინთეზირებული იყო 1,8 მილიონი ტონა ნივთიერება, რომლის 80% სოფლის მეურნეობაში გამოიყენეს, ხოლო 20% დაავადებათა გამაფრცხვლებელი კოლოების წინააღმდეგ). იგი მთელ დედამიწაზე გავრცელებული ანტარქტიდის ჩათვლით. ეს ნაერთი კვებით ჯაჭვებში დიდი კუმულაციის უნართა და მაღალი გენეტიკური აქტიურობით გამოირჩევა. მოვიყვანოთ გაუთვალისწინებლობის კლასიკური მაგალითი: ტბა კლირლეიკში (კალიფორნია, აშშ) კოლოების წინააღმდეგ გამოიყენეს დდტ. წყალში მისი რაოდენობა აღმოჩნდა 0,02 ·წილი, პლანქტონში – 10, პლანქტონის მჭამელ თევზებში – 909, მტაცებელ თევზებში – 2690, თევზიჭამია ფრინველებში – 2134. კვებით ჯაჭვებში დონის ამადლების კვალობაზე მატულობდა დდტ-ს შემცველობა. დდტ-ს კონცენტრაცია იმდენად მაღალი აღმოჩნდა, რომ გამოიწვია ფრინველთა რაოდენობის შემცირება. მნიშვნელოვნად შემცირდა აგრეთვე თევზების რაოდენობა ტბაში. პესტიციდები ასევე რეალურ საშიშროებას წარმოადგენენ ადამიანის მიმართაც. (Kelly – Garvert 1973; Vogel G. 1972)

უკანასკნელ წლებში მრავალ პესტიციდს აღმოაჩნდა ციტოგენეტიკური აქტიურობა. საქართველოში გამოკვლეული 30 პესტიციდიდან 16 (55,2%) მუტაგენურად აქტიური აღმოჩნდა (შათირიშვილი ა. ცარციძე მ. ცაგარელი ს. 1999)

კურინის და პილინსკაიას მიერ გამოკვლეული 126 პესტიციდიდან მუტაგენური ეფექტით ხასიათდებოდა 90 (71.5%). ე.ი. შესწავლილი პესტიციდთა უმრავლესობა (Куриний А.И. Пилинская М.А. 1974)

აღინიშნა, რომ დღე და მისი ანალოგები იწვევენ, როგორც გენურ, ასევე ქრომოსომულ და გენომურ მუტაციებს (Almer 1972; Маркарян Д.С. 1976; Vogel, Jagek 1983) აღნიშნული აგტორების აზრით ეს ნივთიერებები რადიაციასთან და მაალკილირებელ ნაერთებთან შედარებით სუსტ მუტაგენებს წარმოადგენენ.

ლაბორატორიულ ცხოველებზე პესტიციდების მუტაგენური აქტივობა შესწავლილია აგრეთვე მრავალი აგტორის მიერ (В.А. Кирюшин 1975, 1987; В.И. Вашакидзе 1976, 1979; А.Е. Куликов 1980, 1984; О.В. Курлова и др 1984; Р.А. Бязанова, Г.В. Гафурова 1984, В.Г. Матвеева и др. 1987; Larsen 1983; Halstein 1988; Dean, Dhrope 1990; ა. ფირცხელანი 1994).

დაგროვილი მასალები უჩვენებენ, რომ ძუძუმწოვარ ცხოველებში ქიმიური ნაერთების მუტაგენური აქტივობის განსაზღვრის შედეგებზე დაყრდნობით შეიძლება გაკეთდეს ექსტრაპოლირება ადამიანზე, იმიტომ, რომ, ერთის მხრივ, ძუძუმწოვარ ცხოველებში მიმდინარე ტოქსიკოდინამიკური პროცესები მსგავსია ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე პროცესებისა; მეორეს მხრივ, ამჟამად არ მოგვეპოვება არავითარი საბუთი იმის შესახებ, რომ ადამიანის ქრომოსომებს ცხოველის ქრომოსომებთან შედარებით ახასიათებს რაიმე განსაკუთრებული მგრძობელობა ან ტოლერანტობა ქიმიური მუტაგენების მიმართ. (Бочков Н.М. и др. 1982)

გარდა ამისა, მუტაგენობაზე ქიმიური ნივთიერებების ტესტირების დროს ფართოდ გამოიყენება ადამიანის ლიმფოციტური კულტურები. ადამიანის ლიმფოციტურ კულტურაზე დადგენილი იქნა რიგი ქლორორგანული და ფოსფორორგანული პესტიციდების მუტაგენური აქტივობა (Neher et al 1986; Казарновская А.М.1987; Alam Kasat iya 1990).

ბოლო წლების კვლევის შედეგები მიუთითებენ იმაზე, რომ ქიმიური ნივთიერებების მიმართ სასქესო უჯრედები იჩენენ მაღალ მგრძობელობას, რაც ხშირად ორგანიზმის გენერაციული ფუნქციის მოშლის, მემკვიდრული დაავადებების, სიმახინჯეებისა და სხვა რთული პათოლოგიის განვითარებას განაპირობებს. ცნობილია აგრეთვე ისიც, რომ ადამიანის იმუნოლოგიური სისტემა ერთ-ერთ მგრძობიარე სისტემას წარმოადგენს, რომელიც რეაგირებს ქიმიური ფაქტორების მინიმალურ დოზებზეც კი, რაც მრავალი არასპეციფიკური დაავადების განვითარების მიზეზი ხდება.

პესტიციდები ძირითადად ორ ჯგუფად იყოფა: ქლორორგანულ და ფოსფორორგანულ პესტიციდებად. ქლორის შემცველი პესტიციდები წარმოადგენენ ნახშირბადის მრავალბირთვულ ქლორწარმოებულებს, დიენური რიგის ნაერთებს და ალიფატურ კარბონის მჟავებს.

ქლორის შემცველი პესტიციდები (ჰექსაქლორანი, დიოქსინი, დიბენზოფურანი, დღტ და სხვა) განსხვავებიან არა მარტო მაღალი ტოქსიკურობით, არამედ განსაკუთრებული ბიოლოგიური აქტიურობით. მათი უმცირესი კონცენტრაციაც კი აქვეითებს ორგანიზმის იმუნურ სისტემას, იზრდება ორგანიზმის მგრძობელობა ინფექციური დაავადებების მიმართ. გარდა ამისა, ეს ნაერთები ადამიანის ორგანიზმზე მუტაგენური და კანცეროგენული ეფექტიტაც ხასიათდებიან.

ქლორორგანული პესტიციდების ძირითად ჯანმასხვევებელ ნიშანს წარმოადგენს მათი მდგრადობა გარემო ფაქტორების მიმართ (ტემპერატურა, მზის გამოსხივება, ტენიანობა და სხვა).

ამიტომ, ზოგიერთ ქვეყნებში (აშშ, საფრანგეთი, გერმანია), პესტიციდების მოხმარება ძლიერ შეზღუდულია ან მათ საერთოდ არ იყენებენ. ხმარებიდან ამოღებულია ისეთი ქლორორგანული პესტიციდები, როგორცაა ქლორდანი, დღტ და სხვები. აკრძალულია ადრე ფართოდ

გამოყენებული ფუნგიციდებიც, რომლებიც მარცვლეულის შესანახად გამოიყენებოდა.

უკანასკნელ წლებში დამუშავებულია და ხმარებაში შემოსულია პესტიციდები, რომლებიც არ წარმოადგენენ საშიშროებას ცოცხალი ორგანიზმებისათვის (ადამიანებისათვის), ამ პესტიციდებს ახასიათებთ გარემოში სწრაფი დაშლის უნარი.

ფოსფორორგანული პესტიციდები წარმოადგენენ რთულ ეთერებს: ფოსფორის მჟავას, თიოფოსფორის მჟავას, დითიოფოსფორის მჟავას და სხვა. ფოსფორორგანული პესტიციდების უპირატესობას წარმოადგენს მათი შედარებით მცირე ბიოლოგიური და ქიმიური მდგრადობა. მათი უმეტესობა იშლება მცენარეებში, ნიადაგში და წყლებში ერთი თვის განმავლობაში, მაგრამ ცალკეულ შემთხვევებზე შესაძლოა ერთი წლის განმავლობაში შენარჩუნდნენ.

მიუხედავად ფოსფორორგანული პესტიციდების ბუნებაში ქლორორგანულთან შედარებით ნაკლები მდგრადობისა, მრავალი მათგანი გამოხატული მუტაგენური და კანცეროგენული მოქმედებით ხასიათდება. ასეთი აღმოჩნდა შემდეგი პესტიციდები: ჰემპა (ჰექსამეთილტრიამტრიამიდფოსფატი), დილონი, იმიდანი, ფოსფამიდი და სხვა.

აღნიშნული ნივთიერების გარდა პესტიციდები ხშირად შეიცავენ გოგირდს, სპილენძს ან ვერცხლისწყალს. გოგირდშემცველი ნაერთები ძალიან ეფექტური ფუნგიციდებია და დღესაც ფართოდ გამოიყენება.

დადგენილია, რომ სპილენძის შემცველი პესტიციდების გამოყენებისას (ისევე, როგორც ზოგადად პესტიციდების მოხმარებისას) შესაძლოა ნაყოფის დაბინძურება. მოსალოდნელია, აგრეთვე, ნიადაგის მიკროფლორის დათრგუნვა და ორგანული ნივთიერებების მინერალიზაციის პროცესების დარღვევა.

სპილენძი მიკროელემენტია, რომელიც ცოცხალ ბუნებაში ფართოდაა გავრცელებული და შედის მცენარეების, ცხოველების და

ადამიანის შემადგენლობაში. იგი არეგულირებს ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ პროცესებს.

სპილენძის ფრაქციას ადვილად ითვისებს ქსოვილები, მაგრამ მისი სიჭარბე იწვევს მრავალი პათოლოგიური პროცესის განვითარებას. კერძოდ, მემბრანის ატფ-ის დათრგუნვას, ზოგიერთი ფერმენტისა და კოფერმენტის (რომლებიც შეიცავენ სულფჰიდრილურ ჯგუფებს), აქტიურობის დაქვეითებას, ქსოვილებში პიროყურძნის მუცვას დაუანგვის პროცესების მოშლას და სხვა ნახშირწყლების ცვლის დარღვევას. სპილენძის მარილები ზლიერ აღიზიანებს კუჭ-ნაწლავის ღორწოვან გარსს და სასუნთქ გზებს. 10 გრ. Cu სასიკვდილოა ადამიანისათვის.

გოგირდმუცა სპილენძის ქრონიკული მოქმედება ცხოველებში (ბოცვრებში) იწვევს გულის დაავადებას, უმადობას, ჰემოლიზურ ანემიას, სიყვითლეს, შარდში ჰემოგლობინის გაჩენას და სიკვდილს. ამ ნივთიერების ფხენილის ხშირად შესუნთქვისას შეინიშნება ფილტვების დაზიანება. სპილენძის ნაერთები ადგილობრივი გამადიზიანებელი მოქმედებითაც ხასიათდება.

სპილენძის ნაერთები გარდა ტოქსიკურობისა, მუტაგენური მოქმედებითაც ხასიათდებიან. (თ. ჯოხაძე. 1995) ძლიერი მუტაგენური და გენოტოქსიკური ეფექტი გამოავლინა სპილენძის სულფატმა და სხვა. (აფირცხელანი; 1994) პესტიციდების მუტაგენობის შესახებ ზემოთ წარმოდგენილი მონაცემები მოწმობენ მათ პოტენციურ გენეტიკურ საშიშროებაზე, რადგანაც სოფლის მეურნეობაში ფართოდ მიმდინარეობს პესტიციდების გამოყენება, მათი მოქმედების შორეული შედეგების შემცირების მიზნით რ. ლეკიავიჩუსი (1983 წ.) მიზანშეწონილად მიიჩნევს შემდეგი ღონისძიებების გატარებას:

1. სოფლის მეურნეობაში დაუნერგავი ახალი პესტიციდები შემოწმებული უნდა იყოს მუტაგენურობაზე. უნდა ხდებოდეს გენეტიკურად

არააქტიური თვისებების მქონე ახალი ეფექტური პესტიციდების სინთეზი.

2. გენეტიკურად აქტიური პესტიციდების წარმოებიდან ამოღება და შედარებით სუსტი ანალოგებით შეცვლა.

3. გენეტიკური გამოკვლევების მიხედვით პესტიციდების და მათი მეტაბოლიტების მკაცრი რეგლამენტირება, წყალში, ნიადაგში, ჰაერში და საკვებში მათი ნარჩენების კონტროლი.

4. უკვე გავრცელებული მდგრადი მუტაგენური თვისებების მქონე პესტიციდების ნიადაგიდან, წყლიდან და ჰაერიდან ამოღების ღონისძიებების შემუშავება.

5. პესტიციდების მიღებით ზიანმიყენებული პოპულაციებისა და სახეობების რიცხოვნობის აღდგენისათვის აქტიური ზომების მიღება.

ამდენად, ქიმიური ნივთიერებების ორგანიზმზე მოქმედების თავისებურებების ცოდნა, მათ მიერ ორგანიზმის დაზიანების ნაადრევი დიაგნოსტიკა და პროფილაქტიკა საშუალებას მოგვცემს გარკვეულწილად თავიდან ავიცილოთ ამ ნაერთთა მათგან ზეგავლენა და ღვიცვათ ჩვენი საარსებო გარემო ეკოლოგიური ცვლილებებისაგან.

ანტიმუტაგენეზი

როგორც უკვე ავღნიშნეთ, სამეცნიერო-ტექნიკურმა პროგრესმა გამოიწვია გარემოში „უცხო“ ქიმიურ ნივთიერებათა გამოყოფა და დაგროვება, რომელთა ზემოქმედებას ბიოსფერო დაექვემდებარა. ამდენად, გარემოს დაცვა უარყოფითი ანთროპოგენური ფაქტორებისაგან ერთ-ერთ საჭირობო პირობად იქცა. ბიოსფეროზე ამ ნაერთთა მოქმედების ყველა ასპექტის გათვალისწინებას უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება.

გარემოს მუტაგენებით დაბინძურების ძირითადი საფრთხე იმაში მდგომარეობს, რომ ახლად წარმოქმნილი მუტაციების უმრავლესობა, უარყოფითად მოქმედებს ორგანიზმთა ცხოველქმედებაზე. ჩანასახოვანი უჯრედების გენეტიკური აპარატის დაზიანების უარყოფითი შედეგები გამოვლინდება პოპულაციებში მუტაციური ტვირთის გაზრდით, რაც მომავალ თაობებში გამოიწვევს თანდაყოლილი ფიზიკური და გონებრივი განვითარების მანკებს, უშვილო ქორწინებებს, ბავშვთა სიკვდილიანობას, მძიმე დაავადებების მიმართ გენეტიკურად დეტერმინირებულ განწყობას, ინფექციებისადმი იმუნიტეტის დაქვეითებას და სხვა (Дубинин Н.П. Алтухов Ю.П. 1982).

კლინიკურმა და ექსპერიმენტულმა გამოკვლევებმა უჩვენეს, რომ მრავალი ბიოლოგიური და ქიმიური ფაქტორი მუტაგენური და კანცეროგენური აქტივობით ხასიათდება. ამ ნივთიერებებს გააჩნიათ უნარი შეაღწიონ ცოცხალ ორგანიზმთა სომატურ და სასქესო უჯრედებში და დააზიანონ მათი გენეტიკური სტრუქტურები.

ამდენად, ქიმიურ ნაერთთა ორგანიზმზე მოქმედების თავისებურებების ცოდნა და მათ მიერ ორგანიზმის დაზიანების ნაადრევი დიაგნოსტიკა ის საფუძველია, რომელიც საშუალებას მოგვცემს დაეიცვათ ადამიანი გარემოს მავნე ზეგავლენისაგან. აუცილებელია შემუშავდეს პროფილაქტიკური ღონისძიებები, რომლებიც მიმართული იქნება მავნე ნივთიერებების მოქმედების უარყოფითი გენეტიკური შედეგების აცილებისაკენ. ასეთები შეიძლება იყოს: 1. საშიში მუტაგენების გამოვლენა და ხმარებიდან ამოღება, ან შეცვლა უსაფრთხო ანალოგებით; 2. იმ პრეპარატების უსაფრთხო დოზების განსაზღვრა, რომელთა დიდი დოზებს ახასიათებთ გენეტიკური აქტივობა; 3. ეფექტური ანტიმუტაგენების მოძებნა და გამოყენება, რომლებიც მინიმუმამდე შეამცირებენ ბუნებრივი და ინდუცირებული მუტაციების სიხშირეს.

ლიტერატურულმა მონაცემებმა გვიჩვენა, რომ რიგ ბუნებრივ და სინთეტიკურ ნაერთებს ახასიათებთ მუტაციების სიხშირის შემცირების უნარი. ამ მოვლენას პირველად ყურადღება ნოვიკმა და სცილარდმა მიაქციეს (Novick, Szilard 1952). რომელთაც ნაწლავის ჩხირის გასაზრდელ არეს დაამატეს პურიანი ნუკლეოტიდები. ექსპერიმენტატორებმა აღმოაჩინეს, რომ სპონტანური მუტაციების სიხშირე მცირდებოდა 60-70%-ით. შემდგომში ამ პრობლემით მრავალი მკვლევარი დაინტერესდა (Алекперов У.К. 1979,1984; Kramer 1983, Shamberger 1986, Kopsidas G 1996; Кричкова Л 1999)

ნივთიერებებს, რომლებიც ამცირებენ მუტაციების წარმოქმნის სიხშირეს, ანტიმუტაგენები ეწოდათ.

ანტიმუტაგენების პრაქტიკული მოხმარების არე შეიძლება გავრცელდეს მრავალ ობიექტზე, მთავარ ობიექტს თვით ადამიანი წარმოადგენს.

ამ მიზნისათვის შემოთავაზებული ანტიმუტაგენები უნდა აკმაყოფილებდნენ შემდეგ მოთხოვნებს:

1. მაღალი ანტიმუტაგენური ეფექტურობა მუტაციური პროცესის სხვადასხვა ინდუქტორების და მათი კომბინაციების მიმართ.

2. ანტიმუტაგენური მოქმედების უნივერსალობა სხვადასხვა გამოყენებულ ტესტ-სისტემებზე.

3. კუმულაციური თვისებების არ არსებობა, რაც მოგვცემს მათი ხანგრძლივად გამოყენების შესაძლებლობას.

4. ამ ნივთიერებების კვებით რაციონში შეტანის შესაძლებლობას ნატურალური კვებითი პროდუქტების ანდა დანამატების სახით, ანტიმუტაგენების წამლისმიერი ფორმით ხანგრძლივად მიღების სოციალურ-ფსიქოლოგიური ადაპტაციის აუცილებლობის გამოსარიცხად. (Серединин С. 1992; Беер. 1966).

ზემოთ ხსენებული პირობები ორ ძირითად მოთხოვნამდე შეიძლება დაიყვანოს: ანტიმუტაგენების მაღალი ეფექტურობა და მათი ფსიქოლოგიურობა.

კადას მიხედვით ანტიმუტაგენები შეიძლება დაიყოს შემდეგ ჯგუფებად: 1. ანტიმუტაგენები, როგორც დნმ რეპლიკაციისა და რეპარაციის შეცდომების შემამცირებელი ფაქტორები; 2. დისმუტაგენები – ნივთიერებები, რომლებიც ეგზოგენური ფაქტორების გავლენით გამოწვეულ დნმ-ის დაზიანებას უშლიან ხელს; 3. მეტაბოლიტური აქტივაციის გამომწვევი არაპირდაპირი მუტაგენების ინჰიბიტორები; 4. უცნობი მექანიზმის დახმარებით სპონტანური და ინდუცირებული მუტაბილურობის შემამცირებელი აგენტები (Kada 1982).

ანტიმუტაგენებზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა გამოავლინეს ნივთიერებების ფართო წრე, რომლებიც გვევლინებიან სპონტანური და ინდუცირებული მუტაბილურობის შემამცირებლად. ეს მოდიფიკატორები თავისი ფიზიკო-ქიმიური მახასიათებლებით, ბიოლოგიური თვისებებით და ფუნქციონალური დანიშნულებით ძლიან განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, რაც ართულებს მათ კლასიფიკაციას. ამდენად, მათი ჯგუფებად დაყოფა პირობითია. ანტიმუტაგენების კლასიფიკაციის პირველი ცდა ეკუთვნის რიგერსა და მიხაელისს (Rieger, Michaeliss 1976), რომლებმაც დააღაგეს ანტიმუტაგენური ნაერთები პროტექტორებთან ანალოგიის გზით და ისინი მიაკუთვნეს სულფიჰიდრილური ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) ნივთიერების ოთხ ჯგუფს. სხვა მიმოხილვებში ანტიმუტაგენების კლასიფიკაცია იყო ობიექტების (მიკროორგანიზმები, მცენარეები, ცხოველები) მიხედვით, რომელზეც მათი ეფექტი იქნა შესწავლილი (Гончарова P. 1974). ანტიმუტაგენების კლასიფიკაცია ხდებოდა აგრეთვე ნივთიერების ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებების მსგავსებით (Алекперов Y.K. 1979, 1984). მათი კლასიფიკაცია აქაც პირობითია, ვინაიდან

ზოგიერთი მათგანი თავისი თვისებებით შეიძლება მივაკუთვნოთ არა მარტო ერთ ჯგუფს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პირველად ანტიმუტაგენეზის მოვლენა ნანახი იყო პურინის შემცველ ნუკლეოტიდებში. ექსპერიმენტებში დადგენილი იქნა, რომ პურინული ნუკლეოტიდებიდან (ადენოზინი, გუანოზინი), შედარებით ძლიერი ანტიმუტაგენური თვისება აღმოაჩნდა ადენოზინს. ნოვიკისა და სცილარდის ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული რიჟოვის (1963) მიერ. აღმოჩნდა, რომ ადენოზინს (0,05% კონცენტრაცია) ახასიათებს მკაფიოდ გამოხატული ანტიმუტაგენური თვისება უმაღლეს მცენარეებშიც. ადენოზინის და თიმიდინის ანტიმუტაგენური თვისება შესწავლილი იქნა უმაღლეს მცენარეებზე, სადაც ქრომოსომული აბერაციები ინდუცირებული იყო რადიაციისა და ქიმიური მუტაგენების ზეგავლენით (Азаман И М. Т др 1983, 1985).

შესწავლილი იქნა კოფეინის ანტიმუტაგენური თვისებები, აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული ნივთიერება არ ავლენდა ანტიმუტაგენურ მოქმედებას მცენარეულ ობიექტებზე (Shimizu M. 1987, Kuhlman W. 1977), ხოლო დროზოფილზე და ნაწლავის ჩხირზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში აღნიშნული ეფექტი მკვეთრად იყო გამოხატული (Clarke, Shankel 1975). კოფეინის ანტიმუტაგენური თვისებები სხვა ტესტ-სისტემებზეც დადასტურდა. ცდები ჩატარებული იქნა თავის ძელის ტვინის უჯრედებზე და გამოყენებულ იქნა მიკრობირთვების ტესტი (Шевченко В. 1983).

კოფეინის ანტიმუტაგენურ თვისებებს სწავლობდნენ სხვადასხვა ნივთიერებების მიმართ: ციკლოფოსფამიდი, N-მეთილ-ნიტრო-N-ნიტროზოგუანინი (MNNCI), ურეთანი, მიტომიცინი C.

კოფეინი ავლენდა ანტიმუტაგენურ მოქმედებას აღნიშნული ნივთიერების მიმართ (Abraham S.K 1996)

ამგვარად, აღმოჩნდა, რომ ანტიმუტაგენებს მთელი რიგი თვისებები გააჩნიათ, დადგინდა, რომ ანტიმუტაგენებს შეიძლება ახასიათებდეთ უნივერსალური და სპეციფიური მოქმედება, ე.ი. ანტიმუტაგენური თვისებები გამოვლინდება სხვადასხვა ობიექტების გამოყენების დროს. ამასთანავე ანტიმუტაგენური თვისებების გამოვლენა შეიძლება იყოს სპეციფიური, ე.ი. მან შეიძლება იმოქმედოს ერთ მუტაციურ ინდიკატორზე და არ იმოქმედოს სხვა მუტაგენების შემთხვევაში.

მეორე თავისებურება იყო ის, რომ ანტიმუტაგენები, რომლებიც გვევლინებიან სპონტანური და ინდუცირებული მუტაციური პროცესების სტაბილიზატორებად, არ იწვევენ მუტირების პროცესის მთლიან დაქვეითებას.

დადგინდა აგრეთვე, რომ ანტიმუტაგენურ ეფექტსა და დნმ-ის რეპლიკაციურ და რეპარაციულ სინთეზს შორის არსებობს კავშირი, რომელიც დამტკიცდა ექსპერიმენტული გამოკვლევებით. აღმოჩნდა, რომ პურიინიან ნუკლეოტიდებს ახასიათებთ დამცველობითი მოქმედება დნმ-ის რეპარაციულ და რეპლიკაციურ სინთეზზე (Clarke 1985; Iroue T. 1981; Tapacov B. 1982).

ანტიმუტაგენური თვისებები აღმოაჩნდათ აკრიდინს და მის წარმოებულებს (10-მეთილაკრიდინი, 3-მეთილაკრიდინი, ბეზაკრიდინი და სხვა), რომლებიც აქვეითებდნენ სპონტანური მუტაციების სიხშირეს სხვადასხვა მიკროორგანიზმებში (Naghi et al 1974).

ანტიმუტაგენური მოქმედება გამოავლინა სპერმინმა, რომლის გავლენითაც E-coli-ში 2-4-ჯერ შემცირდა მუტაციების სიხშირე.

დროზოფილაში და ნაწლავის ჩხირში ნაჩვენები იქნა ცილის სინთეზის ინჰიბიტორების – ქლორამფენიკოლის, S-ჰიდროურილანის, 6-აზოტურაცილის და პირიმიდინის ანტიმუტაგენური თვისებები (Ryan et al 1979; Witkin 1981; Doudney et al 1982)

ანტიმუტაგენური თვისებების მქონე ნივთიერებები აღმოჩენილია ხახვში, ბოსტნეულში, საკვებ პროდუქტებში, წყალმცენარეებში (Zhang Y. 1989; Jain D. 1987; Sato T. 1987, Morita K. 1984; Лукаш Д. 1997, Peryt B. 1988; Sutton H. 1991). ანტიმუტაგენური ეფექტი გამოავლინა აგრეთვე ზოგიერთმა ანტიბიოტიკმა (Pillai Sp 1998).

ზემოთ აღნიშნული ანტიმუტაგენები მუტაბილურობას ამცირებდნენ დნმ-ისა და ცილის სინთეზის მოდიფიკაციის შედეგად, ანტიმუტაგენების მიერ მუტაციური პროცესის დაქვეითება დაკავშირებულია დნმ-ის სინთეზის ფერმენტატული პროცესების გაველენასთან (Калинина и др. 1981; Shimal 1988).

უკანასკნელ წლებში ანტიმუტაგენური თვისებები აღმოაჩნდათ ზოგიერთ სამკურნალო პრეპარატებს. ამას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, რადგანაც ცნობილია, რომ მედიკამენტების გარკვეულ რაოდენობას ახასიათებს მუტაგენური და კანცეროგენური მოქმედება (Raw K. 1986; Агабећлир 1980; Unni E. 1984).

ანტიბიოტიკური საშუალებების ანტიმუტაგენური თვისებების შესახებ პირველი გამოკვლევები ეკუთვნის დუბინინს და მის მოწაფეებს (Дубинин 1964; Череканова 1971). ეს ექსპერიმენტები ჩატარებული იქნა სტრუპტომიცინზე, რომელიც 60%-ით ამცირებდა ქრომოსომული აბერაციების სიხშირეს მცენარეულ ობიექტზე *Vicia faba*. ეს შეეხებოდა პრეპარატის მცირე დოზებს (0,005; 0,001 მკგ/მლ), ხოლო მაღალ დოზებს (0,1 მკგ/ლ) პირიქით, მუტაგენური ეფექტი ახასიათებდა.

ანტიმუტაგენური მოქმედება გამოავლინეს აგრეთვე ზოგიერთმა სულფანილამიდურმა პრეპარატებმაც (Гончарова И. 1974). ასეთებია: სტრუპტოციდი, ნორსულფაროლი, ეტაზოლი, ფტალაზოლი და სხვა.

ანტიმუტაგენური მოქმედება სამკურნალო პრეპარატებს შორის ახასიათებს აგრეთვე კოფეინს, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევებში იგი

გვევლინება, როგორც მუტაგენი (Abram 1992). ნაჩვენებია, რომ კოფეინის მოქმედების შედეგად ხდება რეპარაციული სისტემის სტიმულირება.

ცნობილია აგრეთვე, რომ რეპარაციის სტიმულირებას ახდენს პრეპარატი ინტერფერონი (Mochizuki N. 1981).

ინტერფერონის ბიოლოგიური აქტივობის ძირითადი თვისებებია მისი ანტივირუსული აქტივობა, უჯრედული ზრდისა და ლიფერენციაციის რეგულაცია, იმუნური პასუხის მოდიფიკაცია და ანტიისიმიუნური აქტივობა (De Mayer, Schellekens 1983, Suzuki M. 1988, Кухар Г. 1993).

შეეცოვამ და ზასუხინამ (1983) შეისწავლეს ინტერფერონის ანტი-მუტაგენური მოქმედება ქათმის ემბრიონის უჯრედებზე, რომლებიც ულტრაიისფერი სხივებით იყო დასხივებული: ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა უჩვენა ქრომოსომული აბერაციების შემცირება ხუთჯერ.

ნიტროზოგუანოლინით ინდუცირებული დნმ-ის დაზიანების სიხშირე მნიშვნელოვნად შემცირდა იმ უჯრედებში, რომლებიც დამუშავებული იყო ლეიკოციტარული და რეკომბინანტური ინტერფერონით (Васильев И.М. 1986).

ინტერფერონის ანტიმუტაგენური თვისებები გამოვლინდა გრიპის ვირუსებით და ზოგიერთი პესტიციდებით გამოწვეული ქრომოსომა დარღვევების შემთხვევაშიც (ფირცხელანი ა. 1994).

აღსანიშნავია, რომ ანტიმუტაგენური თვისებების მქონე სამკურნალო პრეპარატები ყველაზე უფრო ხელსაყრელია მათი გამოყენების თვალსაზრისით, რადგანაც მათი პრაქტიკული მოხმარების საკითხი ფარმაკოლოგიური პოზიციებიდან არ შეხედება სერიოზულ დაბრკოლებებს (Morre M. 1981; Giri A. 1998).

საინტერესო მონაცემები იქნა წარმოდგენილი Kada-ს (1988) მიერ. ნაჩვენებია იყო, რომ მცენარეული წარმოშობის სხვადასხვა ექსტრაქტებს ანტიმუტაგენური მოქმედება ახასიათებთ, აღმოჩნდა, რომ გარე-

მოს მუტაგენების მავნე გავლენის შემცირება შეიძლება განეიტრალებული იქნას ზოგიერთი ბოსტნეულის ექსტრაქტებით. ავტორებმა შეისწავლეს ხილისა და ბოსტნეულის 59 სახეობის ექსტრაქტების მოქმედება პიროლიზინის, ციტრულინის, ლიზინის და სხვა პროდუქტებით მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაში (Roberbon A. 1991).

გამოკვლევების შედეგებმა უჩვენა, რომ მაღალი ანტიმუტაგენური მოქმედება გამოვლინეს 10 პროდუქტის ექსტრაქტებმა: კომბოსტოს, მწვანე წიწაკის, ბადრიჯანის, ვაშლის, ხახვის, იმბირის, ანანასის, პიტნის და ნიორის ექსტრაქტებმა. შედარებით დაბალი ეფექტურობით ხასიათდებოდნენ ბოლოკის, ყურძნის, ყვავილოვანი კომბოსტოს და სხვა ექსტრაქტები.

ანტიმუტაგენური მოქმედება გამოავლინა აგრეთვე ჩაის მწვანე ფოთლების ექსტრაქტმა (Saih, Shimoik 1989; Darroudi F. 1988).

ჩატარებული იქნა ექსპერიმენტები ზოგიერთი ანტიმუტაგენების ერთობლივი მოქმედების შესახებ. კოფეინის ცალკე და ჩაისთან ერთად ცხოველეში შეყვანა იწვევს აფლატოქსინით ინდუცირებული ქრომოსომული აბერაციების სიხშირის მნიშვნელოვან შემცირებას (Onishi 1987).

აღმოჩნდა, რომ კოფეინის და სხვა რომელიმე ანტიმუტაგენის ერთობლივი მოქმედებისას ანტიგენოტოქსიკური ეფექტი უფრო ძლიერი იყო, ვიდრე ცალ-ცალკე შეყვანისას (Abraham Sk 1996).

ანტიმუტაგენური თვისებები აღმოაჩნდათ აგრეთვე ვიტამინებს. დღეისთვის ანტიმუტაგენური მოქმედების უნარი დადგენილია 26 ვიტამინისა და მათი ანალოგებისათვის (Edenharder R, Decker M et al 1999). მათ შორისაა: ასკორბინის მჟავა, ვიტამინი K-1, ვიტამინი K-2 და სხვა.

პროვიტამინი A (β-კაროტინი) ერთ-ერთი პირველი ვიტამინური პრეპარატია, რომელზეც იქნა შესწავლილი ანტიმუტაგენური აქტივობა.

ბიოლოგიურ პროცესებში კაროტინი, როგორც მეტაბოლიტი აქტიურად მონაწილეობს უჯრედის დაცვის ბუნებრივ სისტემებში. ამაზე მეტყველებს უი და რენტგენის სხივებით გამოწვეული ექსტრემალური მოქმედების დროს β -კაროტინის რაოდენობის გაზრდა. მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ β -კაროტინის ბუნებრივი ნაერთი შედის მთელი რიგი საკვები პროდუქტების შემადგენლობაში. აქედან გამომდინარე, მისი ანტიმუტაგენური თვისებების გამო საკვებში მისი სამკურნალო-პროფილაქტიკური რაციონის სახით შეტანა ადვილია და ხელს შეუწყობს გენეტიკური ცვლილებების გამოწვევის აცილებას, რომელიც წარმოიქმნება გარემოში მუტაგენური ფაქტორების გაზრდის შედეგად (Guevara A. 1990; Wall M. 1988; Yashikova K. 1996).

გამოკვლევებმა უჩვენეს, რომ β -კაროტინის 1,125 მკგ/მლ და 2,250 მკგ/მლ კონცენტრაციები ავლენენ ანტიმუტაგენურ მოქმედებას, რის შედეგადაც ქრომოსომთა აბერაციების დონე ხახვის უჯრედებში მცირდება 2-ჯერ. (Алекперов У.К. 1967). შესწავლილია β -კაროტინის გაელენა თაგების უჯრედების მიკრობირთვების ინდუქციაზე. საკვებთან ერთად კაროტინით (100 მგ/კგ) კვებადნენ თაგებს ერთი კვირის განმავლობაში. შემდეგ მათ უკეთებდნენ ინეცირებას ბენზ-ა-პირენით და მიტომიცინით. სხვადასხვა ინტერვალში ტარდებოდა მიკრობირთვების ანალიზი. β -კაროტინის არსებობის დროს ბენზ-ა-პირენითა და მიტომიცინ-С-თი ინდუცირებული მიკრობირთვების სიხშირე მცირდებოდა (Rajkatz 1985).

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული, როდესაც შეისწავლეს β -კაროტინის და ყავის ექსტრაქტის ანტიმუტაგენური გაელენა, მიკრობირთვების ტესტის გამოყენებით, ზოგიერთი მუტაგენების მიმართ: ციკლოფისფამიდი, N-მეთილ-ნიტრო-N-ნიტროზოგუანიდინი, ურეთანი, მიტომიცინი C. სადაც აღმოჩნდა, რომ β -კაროტინის და ყავის ექს-

ტრაქტის ერთობლივი მოქმედება უფრო ეფექტური იყო, ვიდრე ცალ-ცალკე (Abraham 1996).

β-კაროტინის ანტიმუტაგენური ეფექტი დადასტურდა აგრეთვე *Salmonella tiphimurium*-სა და *Saccharomyces cerevisiae*-ში 8-მეთოქსიპრორა-ლენით მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაშიც. β-კაროტინს აქვს აგრეთვე სპონტანური მუტაგენურობის ინჰიბირების უნარი (Bianchis et al 1996).

ანტიმუტაგენური აქტივობა დამახასიათებელია აგრეთვე უშუ-ალოდ რეტინოლისათვის. ნაჩვენები იქნა, რომ ვიტამინ A-ს (დოზა 150 ერთეული) ზემოქმედებიდან ერთი საათის შემდეგ თავგების ბენზინა-პირენით დამუშავებისას მიკრობირთვების ინდუქცია მთლიანად აცილუ-ბულია. თვით ვიტამინი არ მოქმედებს მიკრობირთვიანი უჯრედების გაზრდაზე (Rau et al 1986).

რეტინოლის ანტიმუტაგენური მოქმედება დადგინდა ბაქტერიულ და ცხოველურ უჯრედებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში. მუტაგენად გამოყენებული იქნა 2-ამინოატრაცენი, 2-ნიტროფლუორენი და ნიტრო-ფენი (Cabrera G 2000).

ვიტამინი A ეფექტური აღმოჩნდა მეთილაზოქსიმეთანოლით *Salmo-nella tiphimurium* TA 100 შტამში მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაშიც (Tavan E et al 1997, Morre M 1981).

რეტინოლს ახასიათებს აგრეთვე თავისუფალრადიკალური პროცე-სების ინჰიბირება (Ahtunes et al 1998).

ვიტამინი C-ს ანტიმუტაგენური მოქმედება დადგინდა იქნა სხვა-დასხვა ტესტ-ობიექტებზე სხვადასხვა მუტაგენების გამოყენების შემ-თხვევაში (Shamberger et al 1986, Kuroda 1986).

ვიტამინ C-ს აქვს უნარი მოახდინოს სხვადასხვა ნივთიერებებით ორგანიზმში წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალების საწინააღმდეგო მოქმედება (Giri A.1998).

პრეპარატი დოქსირუბიცინი წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ანტითუმორულ აგენტს, რომელიც კლინიკაში გამოიყენება. იგი ორგანიზმში წარმოქმნის თავისუფალ რადიკალებს და ზემოქმედებას ახდენს დნმ-ის მოლეკულაზე. C და A ვიტამინებს უნარი აქვთ დაიცვან ნორმალური უჯრედები ამ რადიკალების ციტოტოქსიკური მოქმედებისაგან. შეისწავლეს C და A ვიტამინების დამცავი ეფექტი in vivo ცხოველებში. ცხოველებს აძლევდნენ C და A ვიტამინების დაბალ დოზებს და შემდეგ უმატებდნენ DxR და აღრიცხავდნენ ქრომოსომულ აბერაციებს. აღნიშნული ვიტამინები მკვეთრად ამცირებდნენ ქრომოსომა დარღვევების სიხშირეს (Artunes L.M, Takahashi C.S. 1998).

უნივერსალური ანტიმუტაგენური მოქმედება აღმოაჩნდა ვიტამინ E-ს (α-ტოკოფეროლი). α-ტოკოფეროლი ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. მას იყენებენ ათეროსკლეროზის, დიაბეტის, ოსტეოართრიტის, იმუნური ფუნქციის დარღვევის დროს (Kaul, Devaraj et al 2001). იგი ორგანიზმში აღდგენით პროცესებს აძლიერებს.

ვიტამინი E ცხოველთა და ადამიანის გამრავლებისათვის აუცილებელი ფაქტორია. ტოკოფეროლებს შეიცავს ბუნებრივი ნედლეული, მცენარის მწვანე ნაწილები, ცხიმი, კვერცხის გული, ხორცი და სხვა (Rimm E. 1999).

რადგანაც α-ტოკოფეროლი ნაკლებად მდგრადია, პრაქტიკაში გამოიყენება ბიოლოგიურად აქტიური α-ტოკოფეროლის აცეტატი (ჭუმბურიძე 1992)

α-ტოკოფეროლის ციტოგენეტიკური ეფექტი ვლინდებოდა მისი დაბალი კონცენტრაციების შემთხვევაში (10^{-5} მკგ/მლ ხახვში), რაც იწვევდა მუტაციების სიხშირის დაქვეითებას.

მიტოზური აქტივობის ანალიზმა უჩვენა, რომ α-ტოკოფეროლი მოდიფიცირებდა უჯრედთა მიტოზურ აქტივობას, მაგრამ კორლაცია მუტაციების რიცხვის შემცირებასა და მიტოზური ციკლის ხანგრძლი-

ვობას შორის არ შეინიშნებოდა. ეს მონაცემები ცხადყოფდნენ, რომ α -ტოკოფეროლის მიერ აბერაციების დონის შემცირება არ არის დამოკიდებული მიტოზის სიჩქარეზე.

α -ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური ეფექტი ვლინდება სხვადასხვა ტესტ-ობიექტებზე, როგორც სპონტანური, ისე ინდუცირებული მუტაგენების შემთხვევაში, რაც ამ პრეპარატის უნივერსალურ მოქმედებაზე მიუთითებს. უნდა აღვნიშნოთ, რომ α -ტოკოფეროლს ახასიათებს მაღალი ანტიმუტაგენური აქტივობა დაბალ კონცენტრაციებში, რაც მის პრაქტიკულ გამოყენებას უფრო აადვილებს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, α -ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური მოქმედება დადგენილია სხვადასხვა ტესტ-სისტემებზე. მაგ. α -ტოკოფეროლის ზემოქმედებით შემცირდა ქრომოსომთა აბერაციები, რომლებიც ინდუცირებული იყო 8-მეტოქსიპრორაღენით *Salmonella tiphimurium*-ის TA-102 და *Saccharomyces cerevisiae*-ს 07 შტამებში (Bianchis, Melli R et al 1996).

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული *Salmonella tiphimurium* TA-100 შტამში მეთილზოქსიმეთანოლით ინდუცირებული მუტაციების შემთხვევაშიც. α -ტოკოფეროლის ზემოქმედებით მკვეთრად შემცირდა ქრომოსომული აბერაციების სიხშირე (Tavan E, Mariere S, et al 1997).

გარდა უნივერსალური მოქმედებისა, ზოგიერთ ვიტამინებს ახასიათებთ გარკვეული სპეციფიურობა და ინდივიდუალურად მოქმედებენ მუტაგენებზე ან კანცეროგენებზე.

გამოიკვლიეს ანტიმუტაგენების α -ტოკოფეროლის, β -კაროტინის, C და A ვიტამინების და ქლოროფილის ანტიმუტაგენური მოქმედება ბაქტერიულ და ცხოველთა უჯრედების ტესტ-სისტემებზე.

მუტაგენებად გამოყენებული იქნა 2-ამინოანტრაცენი, ბენზ-*a*-პირენი, 2-ნიტროფლუორენი, აღმოჩნდა, რომ ქლოროფილინი, β -კაროტინი და α -ტოკოფეროლი ახდენდნენ გენოტოქსიკური მოქმედების ინჰიბი-

რებას ყველა ამ მუტაგენის მიმართ. C და A ვიტამინები კი ინჰიბირებდნენ ბენზ-ა-პირენის, 2-ამინოანტრაცენის, 2-ნიტროფლუორენის და ნიტროფენის მუტაგენურ აქტივობას (Cabrera G 2000)

C და A ვიტამინების ანტიმუტაგენური თვისებები გამოვლინდა აგრეთვე სამკურნალო პრეპარატებით ინდუცირებული მუტაგენეზის შემთხვევაშიც. აღნიშნული ვიტამინები ამცირებენ ანტიტუბერკულოზური აგენტით, რიფამპიციინით, გამოწვეული მუტაციების სიხშირეს (Aly F A., Donya S M 2002).

ვიტამინი E აღმოჩნდა ეფექტური ანტიმუტაგენი პროსტატილენით გამოწვეული ქრომოსომული აბერაციების ინდუქციის შემთხვევაშიც. ვიტამინის ზემოქმედებით ქრომოსომა აბერაციებს და სპერმიების თავის ანომალიების სიხშირე მკვეთრად შემცირდა (Болонина В, Михеев В. 1993).

გარდა ვიტამინებისა, ანტიმუტაგენური მოქმედებით ხასიათდებიან ზოგიერთი მცენარეული ექსტრაქტები. მაგ.: მწვანე ჩაის შემადგენლობაში შემავალმა ფლავონიდებმა (ეპიკატეხინებმა) გამოავლინეს ანტიმუტაგენური მოქმედება. (Drawan et al 2002). კატეხინები შედის აგრეთვე შავი ჩაის შემადგენლობაშიც და მათი ანტიმუტაგენური აქტივობა გამოვლინდა ჰეტეროციკლური ნაერთებით ინდუცირებული ქრომოსომული აბერაციების სიხშირის შემცირებით (Krul C, Luiten et al 2002, Imanjshi N. 1991)

ანტიმუტაგენური თვისებებით ხასიათდება აგრეთვე პიტნას ექსტრაქტი (Villaseno IM, Echegoyen De et al 2002); ოსპანახი (Rojanpo W. 1993).

ანტიმუტაგენური თვისებებით ხასიათდება აგრეთვე ვიტამინი K (ფილოკინონი). მას ძლიერი ვანგვა-აღდგენითი თვისებები ახასიათებს და მონაწილეობს უჯრედთა ენერგეტიკულ ცვლაში (Березовский В. 1973).

ექსპერიმენტების შედეგად დადგინდა, რომ K ვიტამინი ამცირებს სპონტანური და ინდუცირებული მუტაციების სიხშირეს. მისი ანტი-მუტაგენური თვისებები გამოვლინდა ეთილენამინით ინდუცირებული მუტაციების შემთხვევაში.

ამგვარად, დადგენილი იყო ფილოქინონის ანტიმუტაგენური აქტივობა და მისი უნარი შეამციროს როგორც სპონტანური, ასევე ინდუცირებული აბერაციების რიცხვი (Агабеџии P. 1980).

მაღალი ანტიმუტაგენური აქტივობა ახასიათებს ლიეკოციტარულ ინტერფერონს. იგი ახდენს რეპარაციული სისტემების სტიმულირებას და ეფექტურია ისეთი დაავადების დროს, როგორიცაა პიგმენტური ქსეროდერმა. ინტერფერონის შეყვანიდან 1-3 კვირის განმავლობაში ავადმყოფებში ხდებოდა ინჰიბირებული რეპარაციული სისტემის სტიმულირება ჯანმრთელი ადამიანის დონემდე (Засухина Г; Лъвова Г. 1993)

როგორც უკვე ვნახეთ, გამოვლენილია ანტიმუტაგენური თვისებების მქონე ნივთიერებების ფართო წრე. ეს დამტკიცდა მრავალი *in vivo* და *in vitro* ექსპერიმენტებით. კანცეროგენების და მუტაგენების მიმართ მაღალი აქტიურობა გამოავლინეს ვიტამინებმა. ისინი იცავენ უჯრედის გენეტიკურ მასალას და მის სხვა კომპონენტებს მანეჟ ზემოქმედებისაგან (Odin AP 1997).

ანტიმუტაგენების მოქმედების მექანიზმები

ანტიმუტაგენების ექსპერიმენტულმა კვლევებმა გამოავლინეს ნივთიერებათა ფართო წრე, რომლებიც ახდენდნენ სპონტანური და ინდუცირებული მუტაბილურობის შემცირებას. ეს მოდიფიკატორები ძლიერ განსხვავდებიან თავისი ფიზიკო-ქიმიური, ბიოლოგიური და ფუნქციონალური თვისებებით.

ამ მიმართულებით ერთ-ერთი პირველი გამოკვლევები ეკუთვნით ტურბინსა და გონჩაროვს (Турбин, Гончаров 1974), რომლებიც სწავლობდნენ ანტიმუტაგენურ ეფექტურობასა და ქიმიური ნაერთების სტრუქტურას შორის შესაძლო კავშირებს. ავტორები იკვლევდნენ სტრუქტოციდის, სულცემიდის, ნორსულფაზოლის, სულფადიმეზინის, სულგინისა და ფერადიზოლის ანტიმუტაგენურ ეფექტებს. გამოკვლევების შედეგად ეს პრეპარატები დაიყო სამ ჯგუფად: 1. მაღალი ანტიმუტაგენური ეფექტის მქონე პრეპარატები (სტრუქტოციდი და სულცემიდი). 2. შედარებით სუსტი (ნოსრსულფაზოლი და სულფადიმეზინი) და 3. პრეპარატები, რომლებსაც არ გააჩნდათ ანტიმუტაგენური აქტივობა.

მათი მოქმედების განსხვავება ახსნილი იყო ნაერთების ქიმიური აღნაგობის თავისებურებებით და მათში შემავალი რადიკალების სტრუქტურის ხასიათით. კერძოდ, თვლიდნენ, რომ სტრუქტოციდისა და სულცემიდის მაღალი ეფექტურობა გამოწვეულია მათი პარა-ამინობენზონის მჟავასთან ქიმიური მსგავსებით, რომელიც მეტაბოლურადაა დაკავშირებული რნმ-ისა და დნმ-ის სინთეზთან. აღნიშნული ვარაუდი დადასტურდა ვასილევას მიერ (Васильева и др. 1979), რომელმაც დადგინა, რომ პარამინობენზონის მჟავა ხასიათდება ანტიმუტაგენური თვისებებით მიკროორგანიზმებში უ.ი. დასხივების შემთხვევაში.

სხვა სულფანილამიდურ პრეპარატებში ანტიმუტაგენური მოქმედების დაქვეითება ან არარსებობა დაკავშირებულია სულფანილამიდის ამინოჯგუფის წყალბადური რადიკალის სხვა რადიკალით შეცვლასთან, რაც იწვევს ნივთიერების მსგავსების დაკარგვას პარამინობენზონის მჟავასთან.

ამგვარად, პირველმა შრომებმა ქიმიური ნაერთების სტრუქტურასთან ანტიმუტაგენური მოქმედების დამოკიდებულების შესახებ გამოავლინა მიზეზობრივი კავშირი.

მუტაგენების აქტიურობასა და მათ ქიმიურ სტრუქტურას შორის კავშირის არსებობა დადასტურდა ლუბიმოვასა და აბლიევის ექსპერიმენტებშიც (Любимов И; Аблиев С. 1995). ავტორების მიერ შესწავლილი იქნა ბიფენილის (ორგანული დამჟანგველი) წარმოებულების მუტაგენური ეფექტი. ბიფენილს გააჩნია ატმოსფეროში არსებული აზოტის ჟანგის შედეგად გარდაიქმნას მუტაგენურ ნიტროწარმოებულებად. ნიტრო- და ამინო- ჯგუფებით ჩანაცვლებული ბიფენილის მუტაგენური მოქმედება დადგენილი იყო სხვა ავტორების მიერ. აღნიშნულმა ავტორებმა შეისწავლეს კარბოქსილური; ამიდური, ალდეჰიდური და ეთერული ჯგუფების პოზიციური ეფექტი.

გამოკვლევული ნივთიერებების მოლეკულებში პარა-პოზიციაში ჩანაცვლება იყო პასუხისმგებელი მუტაგენურ აქტივობაზე, თანაც ეს ეფექტი უფრო ძლიერი იყო თუ ერთ-ერთი ჩანაცვლებული ჯგუფი ამინოჯგუფს წარმოადგენდა. ბიფენილის ის წარმომადგენლები, რომელთაც ჩანაცვლება არ ქონდათ პარა-მდგომარეობაში, არ იყვნენ აქტიურნი. ბიფენილის მუტაგენური წარმოებულების ეფექტი ძირითად წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილებით ვლინდებოდა.

როგორც უკვე ავღნიშნეთ, ანტიმუტაგენური მოქმედების მქონე ნივთიერებები აღმოჩენილია ქიმიურ ნაერთთა სხვადასხვა ჯგუფებში. ანტიმუტაგენებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია თავისუფალ-რადიკალური რეაქციების ინჰიბიტორებს. მათ მიეკუთვნება ფენოლური ნაერთები, დიჰიდროპირიდინები, 3-ოქსიპირიდინები და სხვა.

საინტერესოა მონაცემები, რომლებიც ახასიათებენ დამოკიდებულებას ანტიმუტაგენების მოქმედებასა და ანტიდამჟანგველურ აქტიურობას შორის (Алекперов и др. 1972). მოდელური ნაერთების სახით გამოყენებული იქნა 3-ოქსიპირიდინი და მათი წარმოებულები შესწავლილ იქნა 3-ოქსიპირიდინიჰიდროქლორატი და სხვა ნაერთები, რომელთა სტრუქტურაში შეყვანილი იქნა ეთილური და მეთილური ჯგუფები,

შესაბამისად ფენოლოური ჯგუფის მეორე და მეექვსე მდგომარეობაში. ამ პრეპარატების მოქმედების შედეგად : შესწავლილი იქნა ქრომოსომული აბერაციების სიხშირე *Alium Cepa*-ს მერისტემულ უჯრედებზე. დადგენილი იქნა, რომ პრეპარატებმა დიდი ეფექტი გამოაქვლინეს სხვადასხვა კონცენტრაციაზე ანტიდამუანგველ აქტიურობასთან დამოკიდებულებით. აბერაციების სიხშირის მაქსიმალური დაქვეითება შეინიშნებოდა ანტიდამუანგველ პროცესების დაბალი კონცენტრაციების დროს (18 მკგ/მლ). მაგრამ ეს დამოკიდებულება არ ატარებდა ხაზობრივ ხასიათს. ანტიდამუანგველ აქტიურობის შემდგომი გადიდებისას ეფექტი ნაკლებად იყო გამოხატული.

გამოკვლევებმა უჩვენეს ანტიდამუანგველ და ანტიმუტაგენურ ეფექტებს შორის კორელაციის შესახებ ურთიერთდამოკიდებულება, სადაც ანტიდამუანგველ აქტიურობის გაზრდა გარკვეულ ზღვრამდე უზრუნველყოფდა პრეპარატის ეფექტურობის გაზრდას, ხოლო შემდეგ ეფექტი მცირდებოდა.

სხვადასხვა პათოლოგიების შემთხვევაში თავისუფალ-რადიკალური პროცესების დაკვირვებას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება რეპარაციულ სისტემაზე ანტიმუტაგენების მოქმედების შემთხვევაში.

მუტაბილურობის სიხშირის დაქვეითების შესაძლებლობა რეპარაციის აქტივიზაციის გზით ნაჩვენებია იქნა რიგ შრომებში.

ახუნდოვას მიერ (Ахундова 1988) ჩატარებული იყო რიგი ექსპერიმენტები ნაწლავის ჩხირის სხვადასხვა შტამებზე. აღმოჩნდა, რომ ბუნებრივი ნაერთი პარა-ამინობენზონის მჟავა (პაბ. მ), რომელიც ფოლიუმის მჟავას წინამორბედს წარმოადგენს, ამცირებს N-ნიტროზომეთილშარდოვანას (ნმშ), უი სხივებისა და γ-სხივების მუტაგენურ ეფექტს.

ნაწლავის ჩხირის სხვადასხვა შტამებზე, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდებოდნენ დნმ-ის რეპარაციის ფერმენტული სისტემის

დაზიანებით, პამბ-ის ანტიმუტაგენური აქტივობა დაკავშირებულია იმასთან, რომ ეს მჟავა გაუაქმებს ახდენს ფერმენტულ პროცესებზე. ნმშ-თი მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაში მუტაგენური ეფექტი მცირდება 2,5-ჯერ. პამბ-ს ეფექტი შეინიშნებოდა უჯრედში მისი არსებობის შემთხვევაში იმ დროს, როცა ხდებოდა ნმშ-თი ზემოქმედება. გარკვეულწილად ექსპერიმენტულად გამორიცხული იყო მისი პირდაპირი მოქმედება. პამბ-ს ეფექტურობა მაღალი იყო აგრეთვე იმ შემთხვევაში, როცა მუტაციები გამოწვეული იყო უი სხივებით და γ-სხივებით (Васильева и др 1989).

რეპარაციული სისტემის აქტივაციის უნარი აღმოაჩნდა ლეიკოციტარულ ინტერფერონს. როგორც უკვე ცნობილია, პიგმენტური ქსეროდერმით დაავადებულ პაციენტებს დათრგუნული აქვთ რეპარაციული სისტემის ფუნქციონირება. ბუნებრივი ლეიკოციტარული ინტერფერონის შეყვანის (1-3 კვირის განმავლობაში) შედეგად, ხდებოდა დნმ-ის რეპარაციული სისტემის სტიმულირება და უახლოვდებოდა ჯანმრთელი ადამიანის დონეს. (Засухина Г, Львова Г. 1993).

Drosophila melanogaster-ის მდებარე და მამრ ინდივიდებზე შეისწავლეს რეპარაციული პროცესების მოდიფიკაცია ქიმიური მუტაგენების შემთხვევაში. მუტაგენად გამოიყენეს ეთილმეთანსულფატი. იკვლევდნენ რეცესიულ სქესთან ჭდომილი ლეტალური მუტაციების სიხშირეს სპერმატოზოიდებში 1,4-დიჰიდროზონიკოტინის მჟავას (გლუტაპირონის) ზემოქმედების შედეგად.

აღნიშნული ტესტი გამოიყენეს რეპარაციული პროცესების ანალიზისათვის.

აღმოჩნდა, რომ გლუტაპირონი ხელს უწყობდა ეთილმეთანსულფატის რეპარაციაზე პასუხისმგებელი ფერმენტების პროდუქციას ან ფუნქციონირებას, რის შედეგადაც იზრდებოდა მშობლების პროდუქციულობა.

ეს გახლავთ ანტიმუტაგენების მოქმედების შუამავლური მექანიზმის მაგალითი.

ზოგიერთი ანტიმუტაგენის უნარი მოახდინოს ზემოქმედება რეპარაციულ სისტემებზე, ნაჩვენებია იქნა α -ტოკოფეროლის შემთხვევაში, რომლის ზემოქმედების შედეგადაც ნაწლავის ჩხირში და სალმონელაში მცირდებოდა გენური მუტაციების სიხშირე (Калинина и др. 1989) აღკვეთადი ნაერთებით ინდუცირების შემთხვევაში. ეს ფაქტი ახსნილი იყო α -ტოკოფეროლის მიერ რეპარაციული სისტემის აქტივაციით (Simic P, Vicovic et al 1998).

ჩატარებული გამოკვლევებიდან გამომდინარე დადგინდა, რომ ანტიმუტაგენებს შესაძლოა ქონდეთ სპეციფიური ან უნივერსალური მოქმედება. ანტიმუტაგენის უნივერსალური ეფექტი ვლინდება სხვადასხვა ობიექტების გამოყენებისას. ამავე დროს ზოგიერთ ანტიმუტაგენს ახასიათებს სპეციფიური თვისებები და მათი ეფექტი გამოვლინდება ერთი ინდუქტორების შემთხვევაში და არ გამოვლინდება სხვა შემთხვევებში.

მეორე თავისებურება იყო ის, რომ ანტიმუტაგენები გვევლინებიან რა სპონტანური და ინდუცირებული მუტაციური პროცესების სტაბილიზატორებად, არ იწვევენ მუტაბილობის სრულ დათრგუნვას. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგანაც ანტიმუტაგენების გამოყენების პერსპექტივების განხილვისას გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ მოხდებოდა მუტაციური პროცესის სრული დათრგუნვა, რასაც ნეგატიური შედეგები მოყვებოდა (Бочков 1981).

მესამე თავისებურება მდგომარეობს იმაში, რომ არსებობს კავშირი ანტიმუტაგენურ ეფექტსა და დნმ-ის რეპლიკაციურ და რეპარაციულ სისტემებს შორის.

გარდა რეპარაციული სისტემის აქტივატორებისა ანტიმუტაგენებს შორის საკმაოდ დიდი რაოდენობითაა ნივთიერებები, რომლებიც გავ-

ლენას ახდენენ დნმ-ის სინთეზზე. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება აკრიდინები და მათი წარმოებულები. მათი მოქმედების მექანიზმები გარკვეულწილად განპირობებულია დნმ-ის სტრუქტურის ეკრანირებით და მისი სტაბილიზაციით, გარდა ამისა, პოლიამინებს აქვთ დნმ-ის მეთილირების უნარი *in vitro*. ექსპერიმენტებში გამოყენებული E-coli-ს შტამები, ორმლებშიც დარღვეული იყო დნმ-ის მეთილირებაზე დამოკიდებული ჰეტეროზიგოტა კორექციის პროცესები, გამოვლინდა პოლიამინების უნარი, მაოხდინონ მოლეკულური ჰეტეროზიგოტების კორექციის პროცესების სტიმულირება (Танибергов 1979).

გამოკვლევული იქნა აგრეთვე სპერმინის ანტიმუტაგენური მოქმედება (Jonson, Bach 1966). ბიოქიმიური მონაცემების საფუძველზე დადგინდა, რომ სპერმინის ანტიმუტაგენური ეფექტი ვლინდება დნმ-პოლიმერაზის ეგზონუკლეოტომური ფუნქციის სტიმულირებაში (Clarke, Shankei 1975); თუმცა აღნიშნული ეფექტი არ ვლინდებოდა უი დასახივების შემთხვევაში, თუმცა ვლინდებოდა ზოგიერთი ქიმიური მუტაგენის მოქმედების შემთხვევაში.

ზოგიერთ ანტიმუტაგენს აქვს ცილის სინთეზის ინჰიბირების უნარი. მაგ. ქლორამფენიკოლი, 5-პიდროურიდინი, 6-აზოურაცილი და სხვა. არსებობს მონაცემები, რომ ცილის სინთეზის დროებითი ინჰიბირება უზრუნველყოფს საფუარებს ანტიმუტაგენურ ეფექტს (Sarachek, Bish 1963; Kozmin SG. 1998).

გარდა სპეციფიური მოქმედების ანტიმუტაგენებისა, გარკვეულ ანტიმუტაგენებს ახასიათებთ უნივერსალური მოქმედება (Cabrera 2000).

უნივერსალური ანტიმუტაგენური თვისებებით ხასიათდება α -ტოკოფეროლი. მისი ანტიმუტაგენური ეფექტი დაკავშირებულია, როგორც რეპარაციის პროცესებთან, აგრეთვე დნმ-ის რეპლიკაციასთან. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ α -ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური მოქმედება ძირითადად დაკავშირებულია დნმ-პოლიმერაზა-III-ის ფუნქცი-

ასთან (Калинина Л. и др 1989). გარდა ამისა α -ტოკოფეროლს აქვს თავისუფალი რადიკალების ინჰიბირების უნარიც (Claycombe K, Meydani Sh 2001).

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევენ ის ნივთიერებები, რომლებიც გარკვეულ დოზებში ავლენენ ანტიმუტაგენურ ეფექტს, ხოლო სხვა დოზებში მუტაგენურობით ხასიათდებიან. მაგ. შეგვიძლია მოვიყვანოთ კოფეინი, ფუტკრის რძე და სხვა (Барилаяк Н. 1996).

დადგენილია, რომ კოფეინი კონცენტრაციით 500 მკგ/მლ და 1000 მკგ/მლ ავლენდა ანტიმუტაგენურ მოქმედებას E-coli-ს უჯრედებში უ.ი. გამოსხივებით ინდუცირებული მუტაგენეზის შემთხვევაში.

კოფეინს გააჩნია უკუმუტაციების გამოწვევის უნარი, აგრეთვე გარკვეულ ეტაპზე ახდენს რეკომბინაციური სისტემის ინჰიბირებას, არც ამცირებს უი სხივებით გამოწვეული მუტაციების სიხშირეს, რადგანაც ამ სისტემის აქტურობა აუცილებელია ნიტროზოგუანიდინით ინდუცირებული მუტაგენეზისთვის (Abraham 1992).

კოფეინის გააჩნია მუტაგენური ეფექტი მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევაში. ეს შედეგები განიხილება, როგორც დასტური ეფექტების ურთიერთკომპენსაციისა.

კოფეინი სწრაფად მეტაბოლიზდება ორგანიზმში და წარმოიქმნება 1,7-დიმეთილქსანტინი. კოფეინი და ადენინი თავისი სტრუქტურით მსგავსია დენატურირებული ანდა ნახევრადდენატურირებული დნმ-ის. კოფეინის მუტაგენური თვისებები გამოიხატება დნმ-ის სინთეზის შემცირებაში და ქრომოსომა მოძრაობის შეფერხებაში G₁-დან S ფაზაში და G₂-დან მიტოზში.

საინტერესო შედეგები მიიღეს სხვადასხვა ანტიმუტაგენების ერთობლივი მოქმედების შესწავლისას. კვლევები ცატარებული იყო თავის ძვლის ტვინის უჯრედებზე. მუტაგენებად გამოყენებული იყო ციკლოფოსფატამილი, N-მეთილ-N-ნიტროზოგუანიდინი, ურეთანი და

მიტომიცინი C. ანტიმუტაგენებად აიღეს კოფეინი და მასთან კომბინაციაში α -ტოკოფეროლი და β -კაროტინი. აღმოჩნდა, რომ კოფეინის და α -ტოკოფეროლის, ან კოფეინის და β -კაროტინის ერთობლივი მოქმედება უფრო ძლიერი იყო, ვიდრე ცალ-ცალკე კოფეინის, β -კაროტინის ან α -ტოკოფეროლის (Abraham SK 1996).

ანალოგიური შედეგები მიიღეს სხვა ავტორებმაც ანტიმუტაგენების კომბინაციების შესწავლისას (Vaglenov A, Carbonell E. et al 1998).

ამრიგად, გარემოს დაბინძურების შესაძლო შედეგების გათვალისწინებით, და ამ შედეგების თავიდან აცილების მიზნით ანტიმუტაგენების გამოყენებას დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა ენიჭება.

თავი 2.
მასალა და მეთოდები

გამოკვლევები ჩატარებული იქნას ზრდასრულ უხაზო თეთრ ლაბორატორიულ თაგვებზე და მათ ემბრიონებზე.

აზოტოვანი სასუქები.

ამონიუმის გვარჯილა NN_4NO_3

ამონიუმის გვარჯილა უფერული კრისტალური ნივთიერებაა. ლღობის ტემპერატურა – $169,6^\circ\text{C}$, იშლება 210°C . სიმკვრივე $1,725$ (25°C), წყალში სხნადობა – $214,4\text{გ}/100\text{გ}$ (25 c) და $845\text{გ}/100\text{გ}$. (100°C) ძლიერ პიგროსკოპიულია. სუფთა გვარჯილა დარტყმებისადმი არ არის მგრძობიარე, მაგრამ იგი ფეთქდება დეტონატორისაგან და დახურულ სათავსოში შენახვისას დაგროვილი დაშლის პროდუქტებისაგან. (NO_2 და H_2O -ს ორთქლი).

დახურულ სათავსოში წვისას თითქმის ყოველთვის იწვევს აფეთქებას. ნესტიანი გვარჯილა (3%-ზე მეტი წყლის შემცველობით) არ ფეთქდება დეტონატორითაც კი.

ამონიუმის გვარჯილა შეიცავს 34% აზოტს. ამონიუმის გვარჯილაში ადვილად მოძრავი ნიტრატული აზოტი შეერთებულია ნაკლებად მოძრავ ამონიუმის აზოტთან. იგი ფიზიოლოგიურად მჟავე სასუქია.

ამონიუმის გვარჯილას ახასიათებს გარკვეული ტოქსიკოლოგიური ეფექტები. მისი ზემოქმედებით შესაძლებელია ქრონიკული გასტრიტისა და ქოლეცისტიტის განვითარება (Кривоглаз Б. Н. др. 1970). აღწერილია ფილტვების ტოქსიკო-ალერგიული შეშუპება, მიოკარდიტი და პეპტიტი იმ ქალებში, რომელთაც ხანგრძლივი კონტაქტი ჰქონდათ სასუქთან. (Камога В. П ; Яременко З. М. 1966).

ამონიუმის გვარჯილა იწვევს აგრეთვე კანის გაღიზიანებას, ქაეილს, შეწითლებას, კანის გამკერიეებას და შეწითლებას ხელის ზურგის და იდაყვის არეში. მცირე ჭრილობებში ან ნახეთქებში მოხვედრისას იწვევს მწვავე ტკივილს.

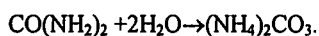
მისი გამოყენება შესაძლებელია ნებისმიერ ნიადაგებზე ნებისმიერ სასოფლო-სამეურნეო მცენარეებისათვის, რადგანაც იგი თავისუფალია ბალასტისაგან.

Ld₅₀ თაგვებისათვის უდრის 350 მგ/კგ.

შარდოვანა (კარბამიდი)

CO(NH₂)₂ (კარბამიდის მჟავას ამიდი). შარდოვანაში აზოტის შემცველობა აღწევს 46%. იგი ყველაზე კონცენტრირებული მყარი აზოტოვანი სასუქია.

კარგად იხსნება წყალში 119,3გ/100სმ³. (25°C). იგი ამონიუმის გვარჯილაზე ნაკლებ ჰიგროსკოპიულია. ნიადაგში მიკროორგანიზმების მიერ გამოყოფილ ფერმენტ ურეაზას მიერ შარდოვანა სწრაფად იშლება (2-3 დღეში) და გარდაიქმნება ნახშირმჟავა ამონიუმად



ამ ნივთიერების წარმოქმნის შედეგად სასუქი, შეტანიდან პირველ დღეებში ამცირებს ნიადაგის მჟავიანობას. შარდოვანადან წარმოქმნილი ამონიუმის აზოტი თანდათან ნიტრიფიცირდება და ნიადაგს მატებს მჟავიანობას. აქედან გამომდინარე, შარდოვანა ბიოლოგიურად მჟავე სასუქია.

შარდოვანა გამოიყენება ხილისა და ბოსტნეულისათვის, ასევე მარცვლოვანი კულტურებისათვის ცილების შემცველობის მოსამატებლად.

Ld₅₀ თაგვებისათვის უდრის 14207მგ/კგ.

ხარჯვის ნორმის დადგენა აზოტოვანი სასუქებისათვის ხდება აზოტის რაოდენობის მიხედვით. იგი ამონიუმის გვარჯილასა და შარ-

დოვანასთვის საშუალოდ შეადგენს: ვენახისათვის – 90კგN/ჰა, ბოსტნისათვის – 70-80 კგ N/ჰა.

ე.ი. ამონიუმის გვარჯილას შემთხვევაში ხარჯვის ნორმა საშუალოდ არის 290 კგ/ჰა ვენახისათვის და 232კგ/ჰა ბოსტნისათვის, ხოლო შარდოვანას შემთხვევაში – 195 კგ/ჰა და 174 კგ/ჰა, შესაბამისად.

პესტიციდები.

ბორდოს სითხე $CuSO_4 \cdot 3Cu(OH)_2$.

გამჭვირვალე სითხეა, მოთეთრო-მომწვანო ფერის. სამუშაო ზონის პაერში ზ.დ.კ. შეადგენს 0,3 მგ/მ³. LD_{50} თაგვებისთვის ტოლია 43 მგ/კგ. მიეკუთვნება მაღალტოქსიურ პესტიციდთა რიცხვს.

მასთან კონტაქტის დროს დიდი სიფრთხილეა საჭირო, რათა არ მოხვდეს კანზე ან თვალში არ შეგვესხას.

ბორდოს სითხე მასიურად გამოიყენება ვენახების შესაწამლად. მას იყენებენ აგრეთვე ხილის (ვაშლი, მსხალი, ატამი, კომში, უოლო, მაცვალი, ტყის მაწყვი), ციტრუსების, ბოსტნეულის (კარტოფილი, პომიდორი, კიტრი, ხახვი, შაქრის ჭარხალი) და სხვა კულტურების შესაწამლად.

სპილენძის ქლორჟანგი.

ბლიტოქსი, ზოლტოზანი, კუპრიტოქსი, კუპრიკოლი.

$3Cu(OH)_2 \cdot CuCl_2 \cdot H_2O$.

მომწვანო-მოცისფრო უსუნო ფხვნილია. არ იხსნება წყალში და ორგანულ გამსხნელებში, იხსნება დაშლით სიმჟავეებში. გამოშვებულია 90% ფხვნილის სახით.

გამოიყენება როგორც ფუნგიციდი ბაღების, ვენახების, ტექნიკური და ბოსტნეული კულტურების შესაწამლად. ხარჯვის ნორმაა 3-8 მგ/ჰა.

სპილენძის ქლორჟანგი საშუალო ტოქსიურობის შხამია LD_{50} თაგვებისათვის უდრის 470მგ/კგ. კუმულაციური თვისებები გამოხატულია სუსტად. კუჭში მოხვედრისას იწვევს დებინებას, ფაღარათს, კრუნ-

ჩხეებს და კიდურების დამბლას. ინჰალაციური გზით მოხვედრისას იწვევს სუნთქვის მოშლას, ფილტვებიდან და ცხვირიდან აღინიშნება სისხლიანი ქაფი, სიკვდილის წინ ვითარდება მკვეთრი ადგუნება.

წყლიანი სუსპენზიით (0,5% და 1,5%) კანის დამუშავებისას როგორც ერთჯერადად, ისე მრავალჯერადად ინტოქსიკაციის ხილული სიმპტომები არ ვლინდება. თვალში მოხვედრისას იწვევს კონიუნქტივიტს.

ქრონიკული ზემოქმედებისას ცხოველებს აღენიშნებოდათ ზემო სასუნთქი გზების ანთება, ჰემოგლობინის რაოდენობის შემცირება, ლეიკოციტოზი, ედრ-ის აჩქარება, ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობის დათრგუნვა.

პროფილაქტიკისთვის საჭიროა თავდაცვის საშუალებების გამოყენება (ნიღბების სახით). ბაღების, ვენახების, ბოსტნეული და ტექნიკური კულტურების შეწამვლა უნდა შეწყდეს მოსაფლის აღებამდე 20 დღით ადრე. ზღვრული დასაშვები კონცენტრაცია სამუშაო ზონის ჰაერში -0,1 მგ/მ³. წყალში და წყალსაცავებში - 0,1 მგ/ლ.

ტოპაზი.

$C_{13}H_{15}Cl_2N_3$ მოლ. წონა 284,19.

1 - [2,4 დიქლორფენოლ, პენტილ] - 1H - 1,2,4 - ტრიაზოლი.

თეთრი კლისტარული ფხვნილია. ღაღობის ტემპერატურა უდრის 60°C. წყალში ხსნადობა - 70 მგ/ლ. იხსნება უმეტეს ორგანულ გამხსნელებში.

Ld₅₀ თაგვებისათვის შეადგენს 2125 მგ/კგ.

სუსტად აღიზიანებს კანს და თვალის ლორწოვან გარსს ბოცვრებში. ნაკლებად ტოქსიკურია თევზების სხვადასხვა სახეობებისათვის.

ტოპაზი წარმოადგენს ახალ სისტემურ ფუნგიციდს, მას ახასიათებს როგორც დამცავი, ასევე აღმომფხვრელი მოქმედება, გამო-

იყენება ეენახების, ბაღების, გოგრისნაირთა, პარკოსანთა და დეკორატიული მცენარეების შესაწამლად. ხარჯვის ნორმა წარმოადგენს 25-50 გ/ჰა. კაპტანთან ერთად აქტიურია ნაცრის, ლპობის, უანგს წინააღმდეგ. გამოდის 10% ხსნარის სახით (ტოპაზ 100) და 50% ხსნარის სახით კაპტანთან ერთად. (2,5%) – პტეპარატი ტოპაზ k 50. ხარჯვის ნორმა ტოპაზ-100-თვის უდრის 150-750 მლ/ჰა, ტოპაზ k 50-ისათვის კი 2 კგ/ჰა.

ა ნ ტ ი მ უ ტ ა გ ე ნ ე ბ ი.

ლეიკოციტარული ინტერფერონი.

ადამიანის უჯრედებში აღმოჩენილია სამი სახის ინტერფერონი: α -ინტერფერონი (ლეიკოციტარული ინტერფერონი), რომელსაც აინდუცირებს ვირუსები; β -ინტერფერონი, რომელსაც აინდუცირებს სინთეტიკური პოლირიბონუკლეოტიდები და γ -ინტერფერონი, რომელსაც აინდუცირებს მიტოგენი.

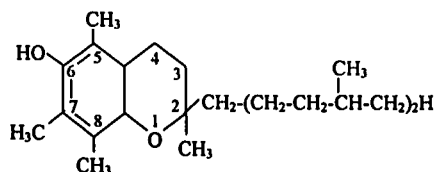
ცნობილია ინტერფერონის ბიოლოგიური აქტოვობის რამდენიმე მახასიათებელი: 1. ვირუსების გამრავლების დაქვეითება, 2. ნორმალური და ავთვისებიანი უჯრედების გამრავლების დაქვეითება. 3. მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების აქტიურობის, განსაკუთრებით კიდურული უჯრედების აქტიურობის სტიმულაცია 4. რადიოდამცველობითი მოქმედება. 5. ადამიანის ინტერფერონის სხვადასხვა ხაზები 5-17 ჯერ აძლიერებენ ანტიგენების (ABC) ექსპრესიას (Revel etal 1981, Засухина Г Д. 1987; 1993).

ცნობილია აგრეთვე, რომ ინტერფერონს ახასიათებს ზოგიერთი პესტიციდებით გამოწვეული მუტაგენური და გენოტოქსიკური ეფექტის დაქვეითების უნარი. (ფირცხელანია. 1994.)

აქედან გამომდინარე, ჩვენ მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა ლეიკოციტარული ინტერფერონის ანტიმუტაგენური მოქმედება სასუქებით ინდუცირებული მუტაციების შემთხვევაში.

α-ტოკოფეროლი. (E – ვიტამინი)

6-ა ცეტოქსი-2-მეთილ-2-(4, 8, 12-ტრიმეთილტრიდეცილ) ქრომინი
C₂₉ H₅₀ O₂



მოყვითალო გამჭვირვალე ზეთოვანი სითხეა. სუსტი სუნით. სინათ-
ლეზე იჟანგება და მუქდება. ტოკოფეროლების დიდი რაოდენობა აღმო-
ჩენილია მცენარეულ ზეთებში (მზესუმზირაში, სიმინდში, არახისში).
ის შედის აგრეთვე ცხიმის, კვერცხისა და რძის შემადგენლობაში.

ორგანიზმისთვის E ვიტამინს დიდი მნიშვნელობა აქვს და წამყვან
როლს თამაშობს ორგანიზმის ზრდაში. ექსპერიმენტულ ცხოველებში E
ვიტამინის არ არსებობა იწვევს დეგენერაციულ ცვლილებებს ჩონჩხისა
და გულის კუნთებში. დეგენერაციული ცვლილებები შეინიშნება
აგრეთვე ნერვულ უჯრედებშიც. იზრდება კაპილარების მსხვრევალობა
და სისხლის გამავლობა. ემბრონებში ვითარდება სისხლჩაქცევები და
სიკვდილი.

ვიტამინ E-ს ღებულობენ კუნთების დისტროფიის, დერმატოზების,
მენსტრუალური ციკლის დარღვევის დროს.

ლიტერატურიდან ცნობილია ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური
მოქმედება ზოგიერთი პესტიციდებით ინდუცირებული მუტაციების შემ-
თხვევაში.

ვიტამინთა კომპლექსი „უნდვეიტი“.

პრეპარატი „უნდვეიტი“ წარმოადგენს ვიტამინთა კომპლექსს. იგი ფარ-
თოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. აღნიშნული პრეპარატი შე-
იცავს ვიტამინების ნაკრებს და პოლივიტამინების ჯგუფს მიეკუთვნება.

პრეპარატი გამოიყენება: ჰოპოვიტამინოზის, ხანდაზმულებში გონებრივი და ფიზიკური გამოფიტვის, ინფექციური დაავადებების შემდგომ, რეკონვალესენციის პერიოდის, პოსტოპერაციული პერიოდის, ხანგრძლივი ანტიბიოტიკოთერაპიის შემთხვევაში.

პრეპარატის მიღება ხდება პერორალურად ჭამის შემდეგ. პროფილაქტიკური მიზნით – 1 აბი 3-ჯერ დღეში, ხოლო სამკურნალო – 2 აბი 3-ჯერ დღეში. მკურნალობის კურსი შეადგენს 20-30 დღეს.

შემადგენლობა.

რეტინოლის პალმიტი (A ვიტ) 0,001817გ. (3300 ME)

ან რეტინოლის აცეტატი (A ვიტ). 0,001135გ. (3300 ME)

თიამინის ქლორიდი (ვიტ. B₁). 0,002გ.

ან თიამიდის ბრომიდი (ვიტ. B₁) 0,00258გ.

ჰიდროქსინის ჰიდროქლორიდი (ვიტ. B₆) – 0,003გ.

რიბოფლავინი. (ვიტ. B₂) – 0,002გ.

ციანკობალამინი (ვიტ. B₁₂) – 0,000002გ.

ნიკოტინამიდი – 0,02გ

რუტინი (ვიტ. P) – 0,01გ.

α-ტოკოფეროლის აცეტატი. (ვიტ. E) – 0,01გ.

ფოლიუმის მჟავა – 0,00007გ.

კალციუმის პანტოტენი – 0,003გ.

ასკორბინის მჟავა (ვიტ. C) – 0,075გ.

ვიტამინთა და მინერალთა კომპლექსი „პიკოვიტი“

რადგანაც პოლივიტამინთა კომპლექსების უმრავლესობა ვიტამინების გარდა გარკვეულ მინერალებსაც შეიცავს, გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა ვიტამინთა და მინერალთა კომპლექსი „პიკოვიტი.“

აღნიშნული პრეპარატი ასევე ხშირად გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში და მისი ჩვენებები დაახლოვებით იგივეა, რაც უნდევიტის შემთხვევაში. გარდა ამისა, პიკოვიტი რეკომენდირებულია მადის

დაქვეითებისას და სასკოლო ასაკის ბავშვების გადაღლის შემთხვევაში.

ჩვენს მიერ გამოყენებული პრეპარატი შეესაბამება 2-14 წლის ბავშვებისთვის განსაზღვრულ დოზას (პრეპარატი გამოდის სხვადასხვა ასაკის ინდივიდუალური სხვადასხვა ფორმით).

დოზირება. 2-6 წლამდე ბავშვებისთვის 4-5 აბი დღეში. 7-14 წლამდე – 5-7 აბი დღეში.

მკურნალობის კურსი შეადგენს 1-2 თვეს.

შემადგენლობა.

Retinolum (ვიტ. A) 600 ME

Cholecalcierolum (ვიტ. D) 80 ME

Acidum ascorbicum (ვიტ. C) 10 მგ.

amini nitras (ვიტ. B₁) 0,25 მგ.

Riboflavinum (ვიტ. B₂) 0,3 მგ.

Piridoxini chloridum (ვიტ. B₆) 0,3 მგ.

Ciancobalamidum (ვიტ. B₁₂) 0,2 მკგ.

Nicotinamidum (ვიტ. PP) 3 მგ.

Calcii pantothenas (ვიტ. B₅) 1,2 მგ.

Acidum folicum – 0,4 მგ.

Calcium (Ca²⁺) – 12,5 მგ.

Phosphorus (P⁵⁺) – 10 მგ.

მეთოდები.

1. ქრომოსომური პრეპარატების დამზადება ზრდასრული თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებიდან.

(Ford, Wollam. 1963).

მოზრდილ თაგვებში შეგვაქვს კოლხიციინი 0,3-0,2მლ ოდენობით კანქვეშა ინერციის სახით. I სათის შემდეგ ხდება ძვლის ტვინის გამო-

ყოფა, რომელსაც 1 საათით ვათავსებთ ჰიპოტონურ ხსნარში. (KCl 200 მგ X 40 მლ. გამოსხვილი წყალი 37°-38°C). ჰიპოტონურ ხსნარში ყოფნის შემდეგ ხდება ცენტრიფუგირება 10 წუთის განმავლობაში, ნალექზედა სითხეს ვასხავთ, ნალექს კი ეუმატებთ ცივ ფიქსატორს, (3 წილი მეთილის სპირტი + 1 წილი ეინულოვანი ძმარმევა), ვდგამთ მაცივარში და ვაყოვნებთ 30 წუთის განმავლობაში. ფიქსატორის გამოცვლა ხდება 3-ჯერ. ბოლოს კვლავ დავაცენტრფუგირებთ და დავეუმატებთ 1 მლ. ფიქსატორს, რის შემდეგც სინჯარას კარგად შევანჯღრევთ და სითხეს მიკროპიპეტით გადავიტანთ სასაგნე მინაზე და მოვწვავთ სპიტქურის ალზე. შემდგომში ხდება დაფიქსირებული პრეპარატების შეღებვა ორგანული საღებავით. (ორსეინით ან აზურ-ეოზინით).

დროებითი და მუდმივი ქრომოსომული პრეპარატების დამზადება.

დაფიქსირებულ მასალას აწვეთებენ 1-2 წვეთ აცეტორსეინს და აფარებენ საფარ მინას. რამდენიმე წუთში შესაძლებელია შეღებილი პრეპარატის ანალიზი მიკროსკოპის ქვეშ.

მუდმივი პრეპარატების მისაღებად დროებითი პრეპარატები გადაგვაქვს 70° სპირტში. როდესაც საფარი მინა მოეხსნება, პრეპარატს ათავსებენ მშრალ ადგილას და აშრობენ. შემდეგ აწვეთებენ 2 წვეთ კანადის ბალზამს და აფარებენ სუფთა საფარ მინას.

ქრომოსომული პრეპარატის ანალიზი ხდებოდა სინათლის მიკროსკოპის ქვეშ (МБН₃ და МБН₆ 90 X 1,5 X 10 = 1350 გადიდებაზე).

2. დაზიანებული ინტერფაზური ბირთვების („ღრუიანი ბირთვები“) აღრიცხვა ხდებოდა ა. ფირცხელანის (1994) მეთოდით.

3. ნივთიერების ტოქსიურობის დადგენა – სანოცკის (1965) მეთოდით. ამ მიზნით ცხოველები იყოფოდა ჯგუფებად. თითოეული ჯგუფის ცხოველები იღებდნენ ნივთიერების სხვადასხვა დოზას. ლდ₅₀ დოზად ითვლებოდა ნივთიერების ის კონცენტრაცია, რომლის შეყვანაც იწვევდა საექსპერიმენტო ცხოველების 50% დაღუპვას.

4. დამზადებული აგენტის ემბრიოტოქსიკური მოქმედების განსაზღვრა. (კნორეს მეთდი)

ამ მეთოდის თანახმად, (კნოსეს მეთოდი) მაკეობის სხეულის სხვადასხვა პერიოდში (1, 5; 15 დღეების) ერჯერადად ხდებოდა დამზადებული აგენტის შეყვანა. შედეგების აღრიცხვა ტარდებოდა მაკეობის მე-18-19 დღეს.

მაკე თაგვების დაკვლის შემდეგ ხდებოდა საშეილოსნოს რქების გამოთავისუფლება; მათი გაკვეთის შემდეგ ითვლებოდა იმპლამენტაციის ადგილები, ცოცხალი და დაღუპული ნაყოფების რაოდენობა. ამასთანავე საკვერცხეებში ითვლებოდა ყვითელი სხეულის რაოდენობა. პოსტიმპლანტაციური სიკვდილიანობა დგინდებოდა საშეილოსნოს რქებზე ნაწიბურების მიხედვით, ხოლო იმპლანტაციამდე სიკვდილიანობა – ორივე საკვერცხეში ყვითელი სხეულების და იმპლანტირებული ემბრიონების სხვაობით.

საკვერცხეებში ყვითელი სხეულის დათვლა ხდებოდა MBC-2 ბინოკულარული ლუპის ქვეშ.

ყველა მასალა დამუშავებული იქნა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, რომელიც ფიშერის მიერ იქნა შემუშავებული და შემდეგი ფორმულით გამოიხატება:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad \text{სადაც } M_1 \text{ არის ექსპერიმენტში მიღებული \%}$$

$$m = \pm \sqrt{\frac{100 - p}{n}} p \quad M_2 - \text{კონტროლში მიღებული \%}$$

m – საშუალო ცთომილება.

p არის ცდაში მიღებული %.

$$m_1 = \sqrt{\frac{100 - p}{n}} p \quad n - \text{გაანალიზებული მეტაფაზების რიცხვი ცდაში.}$$

$$m_2 = \sqrt{\frac{100-p}{n} p} \quad \text{კონტროლში.}$$

t არის კრიტერიუმის აღმნიშვნელი და მისი მნიშვნელობა განისაზღვრება სტიუდენტის ცხრილით.

თავი 3

სოფლის მეურნეობაში გამოყენებული აზოტოვანი სასუქების მუშაბენური მოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტში

გარემოს დამაბინძურებელ ფაქტორებს შორის დიდი ადგილი უჭირავს სოფლის მეურნეობაში გამოყენებულ ქიმიურ ნივთიერებებს, კერძოდ, პესტიციდებსა და მინერალურ სასუქებს. ზღამიანებს ხშირად აქვთ მათთან კონტაქტი, რაც ხდება მიზეზი იმისა, რომ დღითი-დღე იზრდება როგორც მემკვიდრული, ასევე სხვადასხვა დაავადებების სიხშირე. გარდა უკვე ცნობილი პრეპარატებისა, ინტენსიურად მიმდინარეობს ახალი ნაერთების სინთეზი, რომელთა მანე მოქმედება ორგანიზმებზე და კერძოდ გენეტიკურ აპარატზე, არ არის შესწავლილი.

იმის გასარკვევად, ხასიათდება თუ არა ესა თუ ის ნივთიერება ორგანიზმზე დამაზიანებელი მოქმედებით, საჭიროა შესწავლილი იქნას მათი გავლენა ცხოველთა გენეტიკურ აპარატზე.

ამ თავში განხილულია აზოტოვანი სასუქების: ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას მუტაგენური მოქმედება ლაბორატორიული თაგვების ძელის ტეინის უჯრედებზე. გარდა ამისა, შესწავლილი იქნა ზემოთ აღნიშნული სასუქების გავლენის შედეგად გამოწვეული პათოლოგიური მიტოზები, რაც საშუალებას მოგვცემს ვიმსჯელოთ ნივთიერების ციტოტოქსიკურ მოქმედებაზე.

3.1. ამონიუმის გვარჯილას მუტაგენური მოქმედება თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებზე.

ამონიუმის გვარჯილას შეყვანა ლაბორატორიულ თაგვებში იწვევს ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციების სიხშირის მომატებას (ცხრილი 1). აღნიშნული ნივთიერებით ზემოქმედებისას (1/2 ლდსი დოზა) ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების საერთო რაოდენობა შეადგენს 5,96% (კონტროლში - 0,8%). ძირითადად შეინიშნება ქრომოსომთა ფრაგმენტაცია და ლიზისი. ქრომოსომთა ფრაგმენტაციების შემთხვევაში გვხვდებოდა როგორც ერთეული, ასევე წყვილი ფრაგმენტები.

ფრაგმენტების სიხშირემ 1/2 ლდსი დოზის შემთხვევაში 2,77% შეადგინა (კონტროლში - 0,6), ლიზისმა - 3,19% (კონტროლში - 0,2). გაზრდილი იყო აგრეთვე გენომური მუტაციების საერთო რიცხვიც - 2,84% (კონტროლში - 0,2) გენომური მუტაციებიდან ტრიპლოიდის სიხშირე შეადგენდა 2,33% (კონტროლში - 0,2), ტეტრაპლოიდის - 0,51% (კონტროლში - 0,1).

გვარჯილას (1/5 ლდსი დოზა) ზემოქმედებისას ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციების სიხშირემ, შესაბამისად, შეადგინა 4,06% და 1,67%, სადაც ფრაგმენტაციის სიხშირე აღწევდა 1,6%, ტრიპლოიდის - 1,52%, ხოლო ტეტრაპლოიდის - 0,15%.

შემდგომში, დოზის შემცირებისას (1/10 ლდსი) შევისწავლეთ აგრეთვე ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციების რაოდენობა. სტრუქტურული დარღვევებიდან ფრაგმენტაციამ შეადგინა 0,9%, ლიზისმა - 1%. გენომური მუტაციებიდან შეინიშნებოდა სტრიპლოიდია - 1% და ტეტრაპლოიდია - 0,4%.

ამონიუმის გეარჯილას მუტაბენური მოქმედება თეთრი თაბების ძვლის ტენიის უჯრედებზე

ვარიანტები	ცხოველების რაოდენობა	მეტაფაზის რიცხვი	დოზა (მგ/კგ)	ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების რაოდენობა (%+სტ.ცთ)	ფრაგმენტაცია		სისხლში	გენომური მუტაციების საერთო რიცხვი (%+სტ.ცთ)	ტრანსპოზიციის	P
					ერთ. და წყვილი ფრაგ.	მრავლობ. ფრაგმენტ.				
ამონიუმის გეარჯილა (1/2ლდჟი)	5	419	175	5,96±1,16	2,21	0,56	3,19	2,84±0,8	0,51	<0,001
ამონიუმის გეარჯილა (1/5ლდჟი)	4	400	70	4,06±0,98	1,4	0,2	2,46	1,67±0,64	0,65	<0,001
ამონიუმის გეარჯილა (1/10ლდჟი)	5	500	35	2,9±0,37	0,9	-	2,0	1,4±0,28	0,4	<0,02
ამონიუმის გეარჯილა (1/20ლდჟი)	5	500	17,5	1,1±0,22	0,6	-	0,5	0,7±0,14	0,3	70,5
კონტროლი	5	500	-	0,8±0,39	0,6	-	0,2	0,2±0,19	0,1	-

ამონიუმის გვარჯილას 1/20 ლდჷ დოზით ზემოქმედების შემთხვევეში აგერეთვე გაიზარდა სტრუქტურული დარღვევებისა (1,7%) და გენომური მუტაციების (0,7%) რაოდენობა (კონტროლში შესაბამისად 0,8% და 0,2%), მაგრამ აღნიშნული მონაცემები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტროლისაგან ($p > 0,5$).

ექსპერიმენტის შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ ამონიუმის გვარჯილას დიდი დოზები ხასიათდება მუტაგენური მოქმედებით და იწვევს როგორც ქრომოსომული აბერაციების, ასევე გენომური მუტაციების რიცხვის მომატებას ($p < 0,001$). დოზების შემცირებისას ზემოთ აღნიშნული დარღვევები თანდათან მცირდება და 1/20 ლდჷ დოზის შემთხვევაში სარწმუნოდ არ განსხვავდება კონტროლისაგან ($p > 0,5$).

3.2. ამონიუმის გვარჯილას გაელენის შესწავლა პათოლოგიური მიტოზების წარმოქმნის სიხშირეზე.

ექსპერიმენტები ჩატარებული იქნა ლაბორატორიულ თაგებზე, რომლებიც ჯგუფებად იქნა დაყოფილი. I ჯგუფის ცხოველები დებულობენ ამონიუმის გვარჯილას 1/2 ლდჷ დოზას. II-ე ჯგუფის ცხოველებში შეგვეყვება ამონიუმის გვარჯილას 1/5 ლდჷ დოზა. III-ე ჯგუფის ცხოველებში – გვარჯილას 1/10 ლდჷ დოზა, ხოლო IV-ე ჯგუფში – 1/20 ლდჷ. მე-V ჯგუფში შედიოდნენ ინტაქტური ცხოველები, რომლებიც საკონტროლო ჯგუფს წარმოადგენდნენ. ნივთიერების შეყვანიდან 24 საათის შემდეგ ხდებოდა ცხოველთა დაკვლა და ძვლის ტვინის უჯრედებიდან მზადდებოდა ქრომოსომული პრეპარატები.

მიღებული შედეგებიდან, რომლებიც №2 ცხრილშია წარმოდგენილი ჩანს, რომ ამონიუმის გვარჯილას ზემოქმედების შედეგად მკვეთ-

ცხრილი №2

პათოლოგიური მოტოზების სიხშირე ამონიუმის გვარჯილას (დოზა 1/2 Ld₅₀; 1/5 Ld₅₀; 1/10 Ld₅₀ და 1/20

Ld₅₀) ზემოქმედების დროს.

გარანტი	ცხოველ- ლების რაოდენობა	მეტაფა- ზების რიცხვი	დოზა (მგ/კგ)	პათოლოგიური მოტოზების საერთო რიცხვი (%± სტ. ცთ).	ქრონიკული ლიმფო- ციტოზი	მეტაფა- ზის სიხშირე	მეტაფა- ზის სიხშირე	K-მიტოზი	P
ამონიუმის გვარჯილა 1/2 Ld ₅₀	5	419	175	21,4±2,004	2,3	3,6	3,5	11,9	<0,001
ამონიუმის გვარჯილა 1/5 Ld ₅₀	4	400	70	15,3±1,79	1,7	2,4	2,6	8,6	<0,001
ამონიუმის გვარჯილა 1/10 Ld ₅₀	5	500	35	8,9±1,62	0,7	1,9	2,1	4,2	<0,001
ამონიუმის გვარჯილა 1/20 Ld ₅₀	5	500	17,5	4,9±0,93	0,4	1,7	1,5	1,3	>0,5
კონტროლი	5	500	-	3,7±0,6	-	1,5	1,25	0,7	-

რად იზრდებოდა პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე. მაგალითად, გვარჯილას 1/2 ლდსო დოზით ცხოველებზე მოქმედებისას პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი 21/4% აღწევდა (კონტროლი - 3,7%). აღსანიშნავია, რომ ამ დოზის მოქმედებისას შეინიშნებოდა შემდეგი სახის დარღვევები: დესპირალიზაცია - 2,3%, ღრუიანი მეტაფაზები - 3,6%, შეწებება - 3,5%, k - მიტოზები - 11,9%.

გვარჯილას სხვადასხვა დოზების შესწავლისას გამოვლინდა დოზა-უფექტი, რაც გამოხატება იმაში, რომ დოზის შემცირებისას მცირდებოდა ზემოთ აღნიშნული დარღვევების სიხშირე. მაგალითად, ამონიუმის გვარჯილას 1/5 ლდსო (70 მგ/კგ) დოზის ზემოქმედებისას, პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე 1/2 ლდსო დოზასთან შედარებით მცირეა, მაგრამ კონტროლთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალია და შეადგენს 15,3%. დარღვევებიდან აღსანიშნავია დესპირალიზაციის - 1,7%, ღრუიანი მეტაფაზების - 2,4%, შეწებების - 2,6% და k-მიტოზების - 8,6% რაოდენობის ზრდა.

ზემოთ აღნიშნული დარღვევები კიდევ უფრო შემცირებული იყო 1/10 ლდსო დოზის გამოყენების დროს. ამ შემთხვევაში პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი შეადგენდა 8,9% (კონტროლში - 3,7%).

ცდების შემდგომ სერიაში შევისწავლეთ ამონიუმის გვარჯილას 1/20 ლდსო დოზის გავლენა ცხოველების გენეტიკურ აპარატზე. ამ შემთხვევაში პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვმა 4,9% შეადგინა, რაც კონტროლისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა. ($p > 0,5$).

ამრიგად, ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა უჩვენა, რომ ამონიუმის გვარჯილა ხასიათდება როგორც ქრომოსომული ანომალიების, ასევე პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის სარწმუნო მომატებით. დოზის თანდათან შემცირებისას მცირდება აღნიშნული დარღვევების სიხშირეც და, 1/20 ლდსო დოზის გამოყენებისას უახლოვდება კონტროლს.

3.3. ამონიუმის გვარჯილას ემბრიოტოქსიკური მოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტში.

ცდების სერიებში თეთრ თაგვებზე შესწავლილი იქნა ამონიუმის გვარჯილას (1/2 ლდჟი დოზა) გავლენა ემბრიონალურ განვითარებაზე. აღნიშნული ნივთიერების მაკობის პირველ დღეზე შეყვანისას საერთო ემბრიონალური სიკვდილიანობა აღწევდა 51,7% (კონტროლში – 19,7%).

შემდგომში გვარჯილას შეყვანა ხდებოდა მაკობის მე-5 დღეს. ამ შემთხვევაში ემბრიონალურმა სიკვდილიანობამ 38,8% შეადგინა (ცხრილი №3), ხოლო მე-15 დღეზე შეყვანისას 24,5%.

ამდენად, აღნიშნული ნივთიერება მაკობის ადრეული სტადიაზე (იმპლანტაციამდე) იწვევს ემბრიონალური სიკვდილიანობის სარწმუნო გაზრდას ($p < 0.001$). მე-5 დღეზე ემბრიოტოქსიკური ეფექტი მცირდება, მაგრამ კონტროლთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი რჩება ($p < 0,001$), ხოლო მაკობის მე-15 დღეზე შეყვანისას, აღნიშნული მანკენებელი კონტროლისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება ($p > 0,2$).

შესწავლილი იქნა, აგრეთვე, ამონიუმის გვარჯილას 1/5 ლდჟი დოზის გავლენა თეთი თაგვების ემბრიონალურ განვითარებაზე. ამ შემთხვევაში, ნივთიერების იმპლანტაციამდე (1 დღე) შეყვანამ გამოიწვია ემბრიონების 35,6%-ის სიკვდილიანობა იმპლანტაციის პერიოდში (მე-5 დღე), გვარჯილას ზეგავლენით დაიდუპა ემბრიონთა 24,6%, ხოლო ნაყოფის სტადიაში – 20,4%.

ამრიგად ამონიუმის გვარჯილას ზემოქმედებისას ემბრიონალური სიკვდილიანობის საერთო დონე მაღალი იყო განვითარების ადრეულ სტადიებზე. ამასთანავე, გამოიხატა დოზა-ეფექტიც: 1/2 ლდჟი დოზა უფრო ძლიერი ემბრიოტოქსიკური ეფექტით ხასიათდებოდა, ვირე გვარჯილას 1/5 ლდჟი დოზა.

ცხრილი №3

ამონიუმის გვარჯილას ებრიოტოქსიკური მოქმედება. (1/2 და 1/5 ლდ50 დოზა)

მაკობის ვადა (დღე)	ცხოველთა რაოდენობა	ჰოზ (მ/კმ)	საკვებ(ებ)ებში ყვითელი სხეულებების რაოდენობა	საერთო ლური აბს.	ემბრიონა სიკვდილიანობა		P
					%±სტ.ცთ		
1	6	175	58	30	51,7±3,26		<0,001
5	5	"	49	19	38,8±3,96		<0,001
15	5	"	52	12	24,5±4,8		>0,2
1	6	70	59	21	35,6±2,24		<0,001
5	6	"	57	14	24,6±4,02		>0,5
15	5	"	49	10	20,4±4,9		>0,5
კონტროლი	7	-	71	14	19,7±5,7		-

3.4. აზოტოვანი სასუქის – შარდოვანას – ტოქსიკური მოქმედების შესწავლა ლაბორატორიულ თავგებზე.

სასუქ შარდოვანას ლდჟი დადგენის მიზნით, ლაბორატორიული თავგები დაყოფილი იქნა ჯგუფებად (თითოეულში – 8 ცხოველი). ცხოველებში პეროლარულად, ერთჯერადად, ზონდის მეშვეობით, შეგვავადა სასუქის (წყალხსნარი) სხვადასხვა კონცენტრაცია: 18000 მგ/კგ; 16000 მგ/კგ; 14500 მგ/კგ; 14500მგ/კგ; 14200 მგ/კგ; 14000 მგ/კგ; 12000 მგ/კგ.

ლდჟი ჩაითვალა ნივთიერების ის დოზა, რომლის შემოქმედების შედეგადაც დაიღუპა ცხოველების ნახევარი, ანუ 50%.

ამჟამად, დადგენილი იქნა, რომ თავგებისათვის შარდოვანას ლდჟი დოზას შეადგენს 14 200 მგ/კგ.

3.5. ქრომოსომული ანომალიების შესწავლა სასუქ შარდოვანას შემოქმედების დროს. . .

აზოტოვანი სასუქებიდან შარდოვანა გამოირჩევა აზოტის მაღალი შემცველობით, თუმცა იგი შედარებით ნაკლები ინტუნსიურობით გამოიყენება, ვიდრე ამონიუმის გვარჯილა.

ჩვენს ექსპერიმენტებში შევისწავლეთ შარდოვანას სხვადასხვა კონცენტრაციების (1/2; 1/5; 1/10 და 1/20 ლდჟი) გავლენა თეთრი თავგების ძვლის ტვინის უჯრედების გენეტიკურ აპარატზე.

მიღებული შედეგებიდან დადგენილი იქნა, რომ ცხოველებში შარდოვანას შეყვანა იწვევს ქრომოსომული აბერაციების და გენომური მუტაციების სიხშირის მნიშვნელოვან ($p < 0,001$) მომატებას. მეოთხე ცხრილიდან ჩანს, რომ სტრუქტურული დარღვევებიდან შეინიშნებოდა

ფრაგმენტაციისა და ლიზისის, ხოლო გენომური მუტაციებიდან – ტრიპლოიდური და ტეტრაპლოიდური უჯრედების მომატება.

შარდოვანას 1/2 ლდჟი შეყვანისას ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირემ 4,5% შეადგინა (კონტროლი – 0,8%). მათ შორის: ფრაგმენტაცია – 2,25%, ლიზისი – 2,26%. გენომური მუტაციებიდან ტრიპლოიდიის სიხშირემ შეადგინა 2,0%, ხოლო ტეტრაპლოიდიის – 0,75% (კონტროლში, შესაბამისად, – 0,2% და 0,1%).

დოზის შემცირებისას (1/5 ლდჟი) მაღალი იყო აგრეთვე ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა (3,1%) და გენომური მუტაციების რიცხვი (2,4%).

დოზის კიდევ უფრო შემცირებისას, შესაბამისად მცირდებოდა ციტოგენეტიკური დარღვევებიც: მაგალითად, შარდოვანას 1/10 ლდჟი დოზის შეყვანისას სტრუქტურული დარღვევების საერთო საერთო რიცხვმა შეადგინა 2,5%, ხოლო გენომური მუტაციების – 1,1%

შარდოვანას 1/20 ლდჟი დოზის ზემოქმედებისას აღმოჩნდა, რომ ქრომოსომთა ანომალიების სიხშირე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტროლისაგან ($p>0,5$).

ამრიგად მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ შარდოვანა ხასიათდება მუტაგენური მოქმედებით. მისი მაღალი კონცენტრაციები (1/2 და 1/5 ლდჟი) იწვევენ ცხოველების ძვლის ტვინის უჯრედებში ქრომოსომთა აბერაციების და გენომური მუტაციების სიხშირის სარწმუნო მომატებას ($p<0,001$). ხოლო დოზების შემცირებისას შეინიშნებოდა დოზა-ეფექტი, ე.ი. მცირდებოდა ზემოთ აღნიშნული დარღვევების რაოდენობა.

ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების გენომური მუტაციების სიხშირე ლაბორატორიული თავგების უჯრედებში შარდოვანას ზემოქმედების დროს.

ვარიანტები	აღდგენა	სიხშირე	მუტაციის სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე	სიხშირე
შარდოვანა	5	400	7103 (1/2ლდ50)	4,5±1,04	2,25	2,26	2,75±1,01	2,0	0,75	<0,001		
შარდოვანა	4	400	2841 (1/5ლდ50)	3,1±0,87	1,8	1,3	2,4±0,51	2,1	0,3	<0,001		
შარდოვანა	4	400	1421 (1/10ლდ50)	2,5±0,78	1,7	0,8	1,1±0,52	1,9	0,2	<0,02		
შარდოვანა	6	450	710 (1/20ლდ50)	1,2±0,26	0,5	0,7	0,5±0,11	0,5	-	>0,5		
კონტროლი	5	500	-	0,8±0,39	0,3	-	0,2±0,19	0,2	-	-		

3.6. პათოლოგიური მიტოზების შესწავლა ექსპერიმენტში შარდოვანას ზემოქმედების დროს.

გარდა ქრომოსომული აბერაციებისა და გენომური მუტაციებისა, ცხოველთა ორგანიზმში მოხვედრისას, სასუქი შარდოვანა იწვევს აგრეთვე პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის მომატებას.

პათოლოგიური მიტოზები შევისწავლეთ შარდოვანას სხვადასხვა დოზის ზემოქმედების დროს. მე-4 ცხრილიდან ჩანს, რომ შარდოვანას 1/2 Ld₅₀ დოზის შეყვანისას პათოლოგიური მიტოზების რიცხვი შეადგენდა 15,5% (კონტროლში - 3,7%). უფრო მეტად შეინიშნებოდა k-მიტოზების - 5,25% და ღრუიანი მეტაფაზების 3,75% რაოდენობის მომატება. მომატებული იყო აგრეთვე შეწებება - 2,45% და ქრომოსომათა დესპირალიზაცია - 1,3%.

შემდგომ სერიებში ჩვენ შევისწავლეთ შარდოვანას 1/5 Ld₅₀ დოზის გავლენა თაგვების უჯრედების გენეტიკურ აპარატზე. ამ დოზით ნივთიერების შეყვანა ცხოველების ძელის ტენის უჯრედებში იწვევდა პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის სარწმუნო გაზრდას ($p < 0,001$) და შეადგენდა 12,5%. ამ შემთხვევაში k-მიტოზების რაოდენობა იყო 4,5%; შეწებება - 2,0%; ღრუიანი მეტაფაზები - 2,95%, დესპირალიზაცია - 1,05%.

ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგად გამოვლინდა, რომ შარდოვანას 1/10 Ld₅₀-ის შეყვანისას პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვმა 7,01% შეადგინა. მათ შორის: k-მიტოზების სიხშირე იყო 2,9%, შეწებება - 1,87%, ღრუიანი მეტაფაზები - 1,76%, ხოლო დესპირალიზაცია - 0,48%.

დოზის კიდევ უფრო შემცირების შემთხვევაში (1/20 Ld₅₀) შესაბამისად მცირდებოდა პათოლოგიური მიტოზების რიცხვი და

ცხრილი №5

ზრდასრული თაგვების უჯრედებში პათოლოგიური მიტოზები შარდოვანას გავლენის დროს.

კარიანტები	დენეობა	განაწილებული საერთო რიცხვი	K - მიტოზი	შეფერვა	დენეობა	განაწილებული საერთო რიცხვი	პ		
შარდოვანა	5	400	7103 (1/2Ld50)	15,5±1,8	5,25	2,45	1,3	3,75	<0,001
შარდოვანა	4	400	2841 (1/5Ld50)	12,5±1,65	4,5	2,0	1,05	2,95	<0,001
შარდოვანა	4	400	1421 (1/10Ld50)	7,0±1,48	2,9	1,87	0,48	1,76	<0,05
შარდოვანა	6	450	710 (1/20Ld50)	4,5±0,89	1,84	1,4	0,25	1,02	>0,5
კონტროლი	5	500	-	3,7±0,6	0,7	1,25	-	0,5	-

შეადგენდა 4,51%, რაც სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტროლი-საგან ($p>0,5$).

3.7. ცხოველებზე ამონიუმის გეარჯილასა და შარდოვანას
ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად გამოწვეული
მუტაციების სიხშირის შესწავლა

წინა გამოკვლევებში ჩვენ წარმოვადგინეთ აზოტოვანი სასუქების ამონიუმის გეარჯილასა და შარდოვანას 24 საათიანი ექსპოზიციის შედეგები.

როგორც წესი, ორგანიზმების კონტაქტი ამა თუ იმ ფაქტორთან გაცილებით ხანგრძლივია. ამასთანავე, ზოგიერთ ნივთიერებას შესაძლოა ახასიათებდეს კუმულაციური თვისებები, რაც, თავის მხრივ, დაამძიმებს მანვე ზემოქმედების შედეგებს.

ჩვენ გამოვიკვლევთ ზემოთ აღნიშნულ სასუქების ქრონიკული მოქმედება. ცხოველები დაყოფილი იყო 5 ჯგუფად. პირველი ჯგუფის ცხოველებში შეგვყავდა ამონიუმის გეარჯილა (დოზა 1/10 Ld₅₀) ერთ-ჯერადად 5 დღის განმავლობაში. II-ე ჯგუფის ცხოველები გეარჯილას (დოზა 1/10 Ld₅₀) 10 დღის განმავლობაში ღებულობდნენ. მესამე ჯგუფის ცხოველებში შეგვყავდა შარდოვანა (1/10 Ld₅₀ დოზა) 5 დღის მანძილზე. 4-ე ჯგუფში – შარდოვანა (დოზა 1/10 Ld₅₀) 10 დღის განმავლობაში.

5-ე ჯგუფის ცხოველები წარმოადგენენ საკონტროლო ჯგუფს. ექსპერიმენტების შედეგებმა (ცხრილი №6) გვიჩვენა, რომ ცხოველებში გეარჯილას 5 დღიანი ერთჯერადი შეყვანის შედეგად ძელის ტვინის უჯრედებში სარწმუნოდ გაიზარდა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების (3,9%); გენომური მუტაციების (1,7%) და პათოლოგიური მიტო-

ამონიუმის გეარჯილასა და შარდოვანას 5- და 10- დღიანი ზემოქმედების შედეგად გამოწვეული მუტაციების სიხშირე. (დოზა 1/10 ლდგ)

ვარიანტები	ცხველი	დამაინფორმაციო	მუტაციების სიხშირე	პრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე (%±სტ.ცთ)	გენომური მუტაციების სიხშირე (%±სტ.ცთ)	პათოლოგიური მოტოზების რიცხვი (%±სტ.ცთ)	ლრუიანი ინტერფაზური ბირთვების რაოდენობა (%±სტ.ცთ)	P
ამონიუმის გეარჯილა (5 დღე)	6	580	35	3,9±0,65	1,7±0,28	12±51,89	2,5±0,42	<0,001
ამონიუმის გეარჯილა (10 დღე)	6	550	35	4,4±0,76	2,5±0,44	13,2±2,1	2,6±0,46	<0,001
შარდოვანა (5 დღე)	6	576	1421	3,5±0,59	1,9±0,32	10,2±1,59	1,8±0,31	<0,001
შარდოვანა (10 დღე)	6	600	1421	3,3±0,53	1,9±0,31	8,3±1,27	1,6±0,26	<0,001
კონტროლი	5	500	-	0,5±0,39	0,3±0,19	3,4±0,6	1,1±0,32	-

ზების (12,5%) რიცხვი (კონტროლში - შესაბამისად: 0,5%; 0,3% და 3,4%). მოიმატა აგრეთვე ინტერფაზური ბირთვების რიცხვმაც - 2,5% (კონტროლში - 1,1%). ცხოველებზე გვარჯილას 10 დღიანმა ზემოქმედებამ აგრეთვე გამოიწვია ციტოგენეტიკური დარღვევები თეთრი თავების ძვლის ტვინის უჯრედებში. ამ შემთხვევაში ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე აღწევდა 4,4%; გენომური მუტაციების - 2,5%; პათოლოგიური მიტოზების - 13,2%; ხოლო ინტერფაზური ბირთვების სიხშირე - 2,6%.

ცდების შემდგომ სერიებში ლაბორატორიულ თავგებზე შესწავლილი იქნა აზოტოვან სასუქ შარდოვან 5 და 10 დღიანი ზემოქმედება. შარდოვანას 5 დღიანი გაელენის შედეგად სარწმუნოდ ($p < 0,001$) მოიმატა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციების, პათოლოგიური მიტოზების და ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სიხშირემ და შესაბამისად შეადგინდა: 3,5%; 1,9%; 10,2% და 1,8%. (კონტროლში - 0,5%; 0,3%; 3,4%; 1,1%).

შარდოვანას 10 დღიანი ზემოქმედების შედეგად ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე აღწევდა 3,3%; გენომური მუტაციების - 1,9% პათოლოგიური მიტოზების - 8,3%; ხოლო ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სიხშირემ - 1,6% შეადგინა.

ზემოთ აღნიშნული ექსპერიმენტის შედეგებმა დაადასტურა, რომ აზოტოვანი სასუქები შარდოვანა და ამონიუმის გვარჯილა ხასიათდებიან მუტაგენური და ციტოტოქსიკური მოქმედებით.

გარდა ამისა, აღსანიშნავია, რომ გვარჯილას 10 დღის ციტოგენეტიკური ეფექტი მეტია, ვიდრე 5 დღიანი ექსპოზიციის შედეგები. სასუქ შარდოვანას შემთხვევაში კი, პირიქით, შეინიშნება ცოტოგენეტიკური დარღვევების შემცირება.

თავი 4

სოფლის მეურნეობაში ფართოდ გამოყენებული პესტიციდების მუტაგენური მოქმედების შესწავლა ლაბორატორიულ თავშეპყობაში

ცნობილია, რომ პესტიციდების გამოყენება განაპირობებს მოსავლის საშუალოდ 3/4-ის შენარჩუნებას. თუმცა, წარმატებებთან ერთად ადამიანის ჯანმრთელობაზე მათმა ზეგავლენამ უაღრესად უარყოფითი შედეგები გამოიღო, რაც ცხადი გახდა მას შემდეგ, რაც საარსებო გარემოში შეტანილი იქნა ათეულ-ათასობით ტონა პესტიციდი.

პესტიციდებს მუტაგენური მოქმედების შესახებ მრავალი მონაცემები არსებობს. მათგან ნივთიერებებს შორის მათ საერთაშორისო რეგისტრში პირველი ადგილი უკავიათ.

ლიტერატურაში ვერ ვნახეთ მონაცემები იმის შესახებ, ხასიათდებიან თუ არა ბაზარზე ახლად შემოსული პესტიციდები ტოპაზი და სპილენძის ქლორჟანგი მუტაგენური მოქმედებით. ამ თავში განხილული იქნება ცხოველებზე მათი მუტაგენური და გენოტოქსიკური მოქმედება.

4.1 ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციების შესწავლა ტოპაზითა და სპილენძის ქლორჟანგით ზემოქმედების დროს.

ცდების სერიებში შესწავლილი იქნა სპილენძის ქლორჟანგისა და ტოპაზის სხვადასხვა დოზები (1/2; 1/5; 1/10 და 1/20 ლდჰ).

ექსპერიმენტები ტარდებოდა თეთრ ზრდასრულ ლაბორატორიულ თავგებზე. ცხოველები დაყოფილი იყო ხუთ ჯგუფად. თითოეულ ჯგუფში საშუალოდ ხუთი თავი შედიოდა. ტოპაზისა და სპილენძის

ქლორუანგის შეყვანა ხდებოდა პერორალური ზონდის საშუალებით. 24 საათის შემდეგ ცხოველები იკვებოდა და მზადდებოდა ქრომოსომული პრეპარატები.

ცდების პირველ სერიებში ცხოველებში შეგვეყვდა ტოპაზის 1/2; 1/5,- 1/10- და 1/20 ლდჟი დოზები. ცალკე იყო ჩატარებული ცდები საკონტროლო ჯგუფზე, რომლებიც იმყოფებოდნენ საცდელი ცხოველების ანალოგიურ პირობებში. ანალოგიურად ტარდებოდა ექსპერიმენტები სპილენძის ქლორუანგის შემთხვევაში.

მეშვიდე ცხრილში წარმოდგენილია ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციების სიხშირე სპილენძის ქლორუანგითა და ტოპაზის ზემოქმედების დროს.

თაგვებში ტოპაზის ლდჟი დოზის შეყვანისას ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირემ საშუალოდ 7,28% შეადგინა. ძირითადად აღინიშნებოდა ფრაგმენტაცია (3,18%) და ლიზისი (4,61%). (კონტროლში 0,6% და 1,2%). მომატებული იყო აგრეთვე გენომური მუტაციების რიცხვიც - 9,49% (კონტროლში - 0,2%) მათ შორის: ტრიპლოიდია - 5,6%, ტეტრაპლოიდია - 3,88%.

შეინიშნებოდა აგრეთვე ანეუპლოიდური უჯრედების სიხშირის მომატება, მაგრამ მათი აღრიცხვა არ ჩატარებულა, რადგანაც იმ შემთხვევაში, სადაც მომატებული იყო ანეუპლოიდური უჯრედების რიცხვი, გაზრდილი იყო აგრეთვე ტეტრაპლოიდური და ტრიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა, ხოლო ანეუპლოიდური უჯრედების ანალიზი ბევრად შრომატევადია, ვიდრე ტრი- და ტეტრაპლოიდური უჯრედების, თანაც, ამ შემთხვევაში, არტეფაქტის რისკი მინიმალურია. ამდენად, გენომური მუტაციების დასადგენად დასაშვებად მივიჩნიეთ მხოლოდ ტრიპლოიდური და ტეტრაპლოიდური უჯრედების აღრიცხვა.

დოზის შემცირებისას (1/5 ლდჟი) აღნიშნული დარღვევების სიხშირე გარკვეულწილად მცირდებოდა. ამ შემთხვევაში

ცხრილი №7

ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების და გენომური მუტაციების სიხშირე პესტიციდებით ტოპაზითა და სპილენძის ქლორფანგით ზემოქმედების დროს.

ვარიანტები	ცხოველები	რაოდენობა	მეტაფაზობი	ინციფის	ფოტოგრაფირებული	ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების რაოდ. (%±სტ.ცთ)	ფრაგმენტაცია		სიჭიმუხვი	გენომური მუტაციური საერთო რიცხვი (%±სტ.ცთ).	ტიპური	P
							ერთ. და წვეთი ფრაგმ.	მრავალ. ფრაგ.				
ტოპაზი 1/2 ლღვო	6	460	1063	7,28±1,47	2,02	1,16	4,61	9,49±1,87	5,61	3,88	<0,001	
"-" 1/5 ლღვო	4	358	425	6,08±1,59	1,86	0,8	4,02	5,45±1,44	3,23	2,22	<0,001	
"-" 1/10 ლღვო	4	380	213	4,57±1,15	2,13	0,2	2,44	4,95±1,23	2,91	2,04	<0,001	
"-" 1/20 ლღვო	5	500	106	2,12±0,42	0,91	-	1,21	0,99±0,19	0,78	0,21	>0,2	
სპილენძის ქლორფანგი 1/2 ლღვო	4	365	235	7,89±1,99	3,39	1,73	3,79	3,15±0,83	2,83	0,32	<0,001	
"-" 1/5 ლღვო	4	390	94	6,58±1,58	2,09	1,34	3,15	2,75±0,96	1,72	0,96	<0,001	
"-" 1/10 ლღვო	5	473	47	4,94±0,99	2,27	0,71	1,96	1,13±0,49	1,13	-	<0,001	
"-" 1/20 ლღვო	4	360	24	3,01±0,81	1,17	-	1,86	0,74±0,20	0,74	-	>0,1	
კონტროლი	5	500	-	1,8±0,5	0,6	-	1,2	0,2±0,002	0,2	-	-	

სტრუქტურული დარღვევებიდან ფრაგმენტაციის სიხშირემ 2,66% შეადგინა, ლიზისმა – 4,02%; გენომური მუტაციებიდან ტრიპლოიდის სიხშირე 3,23% აღწევდა, ტეტრაპლოიდის – 2,22%.

ტოპაზის 1/10 ლდს დოზის შეყვანისას, ფრაგმენტაციის სიხშირე აღწევდა 2,13% ლიზისის – 2,44%. მომატებული იყო აგრეთვე გენომური მუტაციების რიცხვიც: ტრიპლოიდია – 2,91%; ტეტრაპლოიდია – 2,04%. ტოპაზის 1/20 ლდს დოზის გამოყენების შემთხვევაში, ცხოველებში ციტოგენეტიკური ეფექტი კიდევ უფრო შემცირებული იყო და სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტროლისაგან. ($p>0,2$).

აღსანიშნავია, რომ ტოპაზის ზემოქმედების შედეგად უფრო მეტად შეინიშნებოდა ფრაგმენტაცია და ლიზისი და მკვეთრად იყო გაზრდილი გენომური მუტაციების რიცხვი. გამოხატული იყო აგრეთვე დოზა-ეფექტი. დოზის ყოველი შემცირება იწვევდა ციტოგენეტიკური ეფექტის შემცირებას.

პესტიციდ სპილენძის ქლორჟანგის მუტაგენური ზემოქმედების შედეგები მოცემულია მეშვიდე ცხრილზე. ამ ნივთიერების ლდს დოზის გაეღებისას ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებიდან შეინიშნებოდა ფრაგმენტაცია და ლიზისი (შესაბამისად 4,12% და 3,79%). (კონტროლში – 0,6% და 1,2%). სპილენძის ქლორჟანგი იწვევდა აგრეთვე გენომური მუტაციების სიხშირის გაზრდას: ტრიპლოიდია – 2,83%, ტეტრაპლოიდია – 0,325%. (კონტროლში – 0,2%)

სპილენძის ქლორჟანგის 1/5 ლდს დოზის ცხოველებში ერთჯერადი შეყვანისას ქრომოსომთა ფრაგმენტაციის რიცხვი აღწევდა 3,43%, ლიზისი – 3,15%, ხოლო ტრიპლოიდური უჯრედების სიხშირე შეადგენდა 1,72%, ტეტრაპლოიდურის კი – 0,96%.

შემდგომ სერიებში ჩვენ შევისწავლით ამ ნივთიერების 1/10 ლდს დოზის გაეღების ცხოველების გენეტიკურ აპარატზე. აღმოჩნდა, რომ ამ

შემთხვევაში სტრუქტურული დარღვევების რაოდენობა იყო 4,94%, ხოლო გენომური მუტაციების საერთო რიცხვმა 1,1% შეადგინა.

პესტიციდის – სპილენძის ქლორჟანგის გამოკვლევისას, კარგად იყო გამოხატული დოზა-უფექტი. 1/20 ღღჟი დოზის შეყვანისას ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების და გენომური მუტაციების სიხშირე კიდევ უფრო შემცირდა და შესაბამისად, 3,01% და 0,74% შეადგინა. ამ მონაცემების განსხვავება კონტროლისაგან სარწმუნო არ იყო ($p>0,1$). ჩვენს მიერ შესწავლილი ორივე პესტიციდი გამოირჩევა მუტაგენური აქტივობით. ტოპაზის შემთხვევაში მაღალია როგორც სტრუქტურული დარღვევების, ასევე გენომური მუტაციების სიხშირე. ხოლო სპილენძის ქლორჟანგის მოქმედებისას უფრო შეინიშნებოდა გენომური მუტაციების გამოხატული ზრდა.

4.2. პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე ლაბორატორიული თავგების უჯრედებში ტოპაზითა და სპილენძის ქლორჟანგით ზემოქმედების დროს.

ტოპაზითა და ქლორჟანგით ზემოქმედების დროს, გარდა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციებისა, შევისწავლეთ აგრეთვე პათოლოგიური მიტოზები.

თუ შევადარებთ აღნიშნული ნივთიერებების, ერთის მხრივ სტრუქტურული დარღვევებისა, და მეორეს მხრივ; პათოლოგიური მიტოზების წარმოშობის სიხშირეს, ენახავთ, რომ ისინი ერთმანეთთან კორელაციაში იმყოფებიან. იქ, სადაც მაღალია პათოლოგიური მიტოზების წარმოქმნის სიხშირე მომატებულია ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების რაოდენობაც, და – პირიქით.

ცხოველებზე ტოპოზისა და სპილენძის ქლორუანგის მაღალი დოზების (1/2 და 1/5 ლდჰ) შემოქმედების შედეგად მკვეთრად ($p < 0,001$) გაიზარდა პათოლოგიური მიტოზების რიცხვი. (ცხრილი №8)

ტოპოზის 1/2 ლდჰ დოზის გაველენისას პათოლოგიური მოტოზების საერთო რიცხვმა 25,7% შეადგინა. (კონტროლი - 3,17%). მათ შორის: K - მიტოზი - 4,39%, ღრუიანი მეტაპაფაზა - 7,39%, შეწებება - 11,96%; დესპირალიზაცია - 1,98%. (კონტროლში შესაბამისად: 1,2%; 0,5%; 0,15% და 0,32%).

დოზის შემცირების შემთხვევაში დარღვევების რაოდენობა თანდათან მცირდება. ტოპოზის 1/5 ლდჰ დოზის შეყვანისას ცხოველებში პათოლოგიური მიტოზების რაოდენობა 19,76%-ს შეადგენდა. შემდგომ სერიებში ჩვენ შევისწავლით ტოპოზის 1/10 ლდჰ და 1/20 ლდჰ დოზები. აღმოჩნდა, რომ 1/10 ლდჰ-ის გამოყენების შემთხვევაში ცხოველების პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე შეადგენდა 11,3% (K-მიტოზი - 1,14%; ღრუიანი მეტაფაზა - 3,5%; დესპირალიზაცია - 1,05%; შეწებება - 7,66%).

თეთრ თაგვებში ტოპოზის 1/20 ლდჰ შეყვანისას პათოლოგიური მიტოზების რიცხვი 4,89% შეადგენდა.

როგორც შედეგებიდან ჩანს, პესტიციდ ტოპოზის ძლიერი დოზები ხასიათდება ძლიერი ციტოგენეტიკური ეფექტით, რაც გამოიხატება პათოლოგიური მიტოზების წარმოშობის მაღალი სიხშირით.

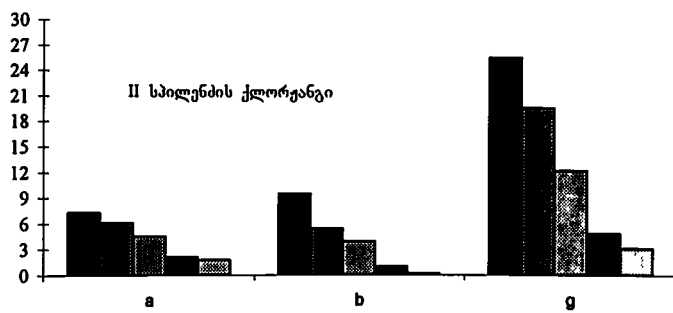
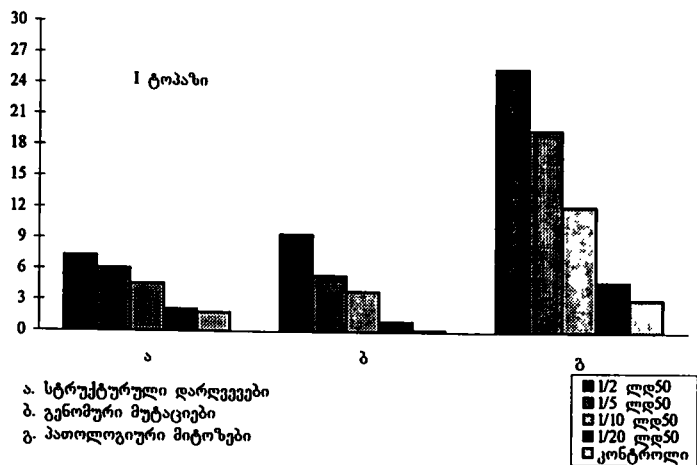
ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა აგრეთვე პესტიციდ სპილენძის ქლორუანგის ციტოტოქსიკური მოქმედება.

ცხოველები დაყოფილი იქნა 5 ჯგუფად. პირველი ჯგუფის ცხოველებში შეგვეყვავდა სპილენძის ქლორუანგის 1/2 ლდჰ დოზა, მეორე ჯგუფში - 1/5 ლდჰ, მე-III-ში-1/10 ლდჰ, მე-IV-ში-1/20 ლდჰ დოზა მეხუთე - საკონტროლო ჯგუფად იყო წარმოდგენილი.

ცხრილი №8
პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე ლაბორატორიული თავგების ძეგლის ტენის უჯრედებში
პესტიციდების ტოპაზისა და სპილენძის ქლორფანგით ზემოქმედების დროს

ვარიანტი	ცხოველთა რაოდენობა	გამოკვლეული მეტაფაზების რიცხვი	დონა (მგ/კგ)	პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი	K-მიტოზი	ღრუიანი მეტაფაზა	დესპირალიზაცია	შეწებება	P
ტოპაზი	6	460	1063 1/2ლდჰო	25,72±2,04	4,39	7,39	1,98	11,96	<0,001
„-“	4	358	425 1/5ლდჰო	19,76±2,48	2,55	5,82	1,67	9,72	<0,001
„-“	4	380	213 1/10ლდჰო	12,31±1,69	1,1	3,5	1,05	7,66	<0,001
„-“	5	500	106 1/20ლდჰო	4,89±0,93	0,91	1,74	0,61	1,63	>0,5
სპილენძის ქლორფანგი	4	365	235 1/2ლდჰო	27,4±2,35	10,78	7,95	2,04	6,63	<0,001
„-“	4	390	94 1/5ლდჰო	18,52±2,13	7,22	4,82	1,76	4,72	<0,001
„-“	5	473	47 1/10ლდჰო	11,3±2,04	4,14	3,62	0,99	2,55	<0,001
„-“	4	360	24 1/20ლდჰო	4,58±1,64	2,71	1,02	0,41	0,44	>0,5
კონტროლი	5	500	-	3,170,73	1,2	0,5	0,15	0,32	-

ტოპაზით და სპილენძის ქლორანგი ინდუცირებული ციტოგენეტიკური დარღვევების დოზა - დამოკიდებულების შესწავლა



სპილენძის ქლორუანგის 1/2 ლდს იწვევდა პათოლოგიური მიტოზების მკვეთრ მომატებას და 27,4% შეადგენდა. აქედან: K-მიტოზების წარმოქმნის სიხშირე იყო 10,78%, ღრუიანი მეტაფაზების – 7,95%, დესპირალიზაციის – 2,04%, ხოლო შეწებების – 6,63%.

1/5 ლდს-ის შემთხვევაში პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე კონტროლთან შედარებით სამჯერ იყო მომატებული და 18,52% შეადგენდა სადაც ძირითადად შეინიშნებოდა K-მიტოზებისა (7,22%) და ღრუიანი მეტაფაზების (4,82%) წარმოქმნა. (ცხრილი №8). ისევე, როგორც ტოპაზის შემთხვევაში, აქაც შეინიშნებოდა დოზა-ეფექტი. (დიაგრამაჲ)

1/10 ლდს დოზის შეყვანისას პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე შესაძნელებად მცირდებოდა და შეადგენდა 11,3%. პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე კიდევ უფრო შემცირებული იყო 1/20 ლდს დოზის გამოყენების შემთხვევაში და 4,58 შეადგენდა. აღნიშნული მონაცემები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტროლისაგან ($p>0,5$).

ამრიგად, სპილენძის ქლორუანგის დიდი დოზების ზემოქმედება ლაბორატორიული თაგვების უჯრედებზე იწვევს პათოლოგიური მიტოზების დიდი სიხშირით წარმოქმნას. დოზის შემცირებისას კი ციტოგენეტიკური ეფექტი თანდათან მცირდება.

4.3. ტოპაზისა და სპილენძის ქლორუანგის ცხოველებზე 5 და 10 დღიანი ზემოქმედების ციტოგენური შედეგები

ცდების შემდგომ სერიებში ჩვენ შევისწავლეთ პესტიციდების – ტოპაზის და სპილენძის ქლორუანგის 5 და 10 დღიანი ზემოქმედების შედეგები.

ისევე, როგორც მწვავე, ერთჯერადი ზემოქმედების დროს, აქაც ადგილი ჰქონდა ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური

მუტაციების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სარწმუნო მომატებას. ($p < 0,001$). ტოპაზის 5 დღიანი მოქმედების შედეგად (დოზა 1/20 ლდჰ) ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე შეადგენდა 3,15% (ცხრილი №9), გენომური მუტაციების – 2,05%; პათოლოგიური მიტოზების – 9,34%, ხოლო ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების – 2,6%. (კონტროლში – შესაბამისად: 1,8%; 0,21%; 3,25% და 1,2%).

ცხოველებზე ტოპაზის 10 დღიანმა შემოქმედებამ შემოთ აღნიშნული დარღვევები უფრო გაზარდა. ამ შემთხვევაში, ქრომოსომული აბერაციების სიხშირემ მიაღწია 3,87%; გენომური მუტაციების – 2,71%; პათოლოგიური მიტოზების – 10,96%, ხოლო ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების კი – 2,9%.

შემდგომ ექსპერიმენტში გამოვიკვლიეთ პესტიციდ სპილენძის ქლორჟანგის ქრონიკული მოქმედების შედეგები: აღნიშნული პესტიციდის 5 დღიანი შემოქმედების შედეგად ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციების და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე, კონტროლთან შედარებით, საშუალოდ 2,5 ჯერ. გაიზარდა.

თეთრ თაგვებში სპილენძის ქლორჟანგის (დოზა 1/20 ლდჰ) 10 დღიანი შემოქმედების შედეგად სარწმუნოდ იყო მომატებული ციტოგენეტიკური დარღვევების სიხშირე. ($p < 0,001$). ამ შემთხვევაში ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე აღწევდა 5,01%; გენომური მუტაციების – 1,63%; პათოლოგიური მიტოზების – 8,14%; ხოლო ღრუიანი ბირთვების სიხშირემ 2,8% მიაღწია.

ამრიგად, ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პესტიციდები ტოპაზი და სპილენძის ქლორჟანგი ხასიათდებიან გამოსატული მუტაგენური მოქმედებით როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკულ ცდებში. აღნიშნული პესტიციდები მაღალი სიხშირით

იწვევენ ქრომოსომთა სტრუქტურულ დარღვევებს, გენომურ მუტაციებს და პათოლოგიურ მიტოზებს. პათოლოგიური მიტოზებისა და ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების მაღალი სიხშირე კი ამ ნივთიერების მუტაგენური და ციტოტოქსიკური მოქმედების მანიფესტებელია.

4.4. ლაბორატორიულ თაგვებში ქრომოსომთა ცენტრომერული ასოციაციების შესწავლა ზოგიერთი პასტიციდების და აზოტოვანი სასუქის ზემოქმედების დროს.

ციტოგენეტიკური გამოკვლევებში ჩვენ შევისწავლეთ ქრომოსომთა ცენტრომერული ასოციაციების წარმოქმნის სიხშირე აზოტოვანი სასუქების ამონიუმის გვარჯილასა და პესტიციდების ტოპაზისა და სპილენძის ქლორჟანგის სხვადასხვა დოზების ზემოქმედების დროს. როგორც საკონტროლო ჯგუფის ანალიზმა უჩვენა, ნორმაში ასოციაციების რაოდენობა საშუალოდ 0,7%-ს არ აღემატება. ეს მაჩვენებელი უმნიშვნელოდ არის მომატებული მხოლოდ სასუქების და პესტიციდების მაღალი დოზების გამოყენების შემთხვევაში.

ამონიუმის გვარჯილასთვის (დოზა Ld_{50}) ქრომოსომთა ცენტრომერული ასოციაციების სიხშირე შეადგენს 2,73%, შარდოვანას შემთხვევაში – 2,83% და 3,27%.

დანარჩენ შემთხვევაში, ე.ი. $1/5$ და $1/10 Ld_{50}$ დოზის დროს ასოციაციების რაოდენობა როგორც სასუქების, ისე პესტიციდების შემთხვევაში კონტროლისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება ($p > 0,5$).

ამრიგად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ზემოთ აღნიშნული სასუქები და პესტიციდები არ იწვევენ თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში ქრომოსომთა ასოციაციების სიხშირის შესამჩნევ მომატებას.

ცხრილი №10

უხაზო თავეებში ცენტრომეტრული ასოციაციების სიხშირე პესტიციდებით და სასუქების შემოქმედების დროს.

კარიანტი	ამონოუმის გეარჯილა			შარდოვანა			ტოპაზი			სპილენძის ქლორეანგი			კონტრილი
	175 1/2ლდში	70 1/5ლდში	35 1/10ლდში	7103 1/2ლდში	2841 1/5ლდში	1421 1/10ლდში	1063 1/2ლდში	425 1/5ლდში	213 1/10ლდში	235 1/2ლდში	235 1/2ლდში	47 1/10ლდში	
ასოციაციების საერთო რიცხვი (%+სტ.ცთ)	2,73±0,49	1,34±0,33	1,22±0,24	2,75±0,67	2,0±0,49	1,2±0,29	2,83±0,59	1,55±0,43	1,34±0,35	3,27±0,34	2,23±0,31	1,03±0,22	0,7±0,14
გამოკვლევული მეტაფაზების რაოდენობა	419	400	500	400	400	400	460	358	380	365	390	473	500
P	<0,05	>0,5	>0,5	<0,05	>0,2	>0,5	<0,02	>0,2	>0,5	<0,001	<0,01	>0,5	-

თავი 5

ლეიკოციტარული ინტერფერონის, α -ტოკოფეროლის და
ვიტამინების კომპლექსების „უნდვეიტისა“ და „პიკოვიტის“
ანტიმუტაგენური მოქმედება

მრავალრიცხოვანი ლიტერატურული მონაცემებიდან და აგრეთვე, ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებიდან ნაჩვენები იქნა, რომ მთელი რიგი ქიმიური ფაქტორებისა იწვევენ გენეტიკური აპარატის დაზიანებას. თავის მხრივ, გენეტიკური აპარატის დაზიანებასთან დაკავშირებულია მრავალი მემკვიდრული დაავადება, თანდაყოლილი სიმახინჯეები, გულ-სისხლძარღვთა და ნერვული სისტემის დაავადებები, ნადრევი დაბერება და სხვა. ეს გარემოება განაპირობებს ისეთი ღონისძიებების შემუშავების აუცილებლობას, რომლებიც მიმართული იქნება ორგანიზმზე მანერე ფაქტორების მუტაგენური მოქმედების საწინააღმდეგოდ. ერთ-ერთ ძირითად საშუალებად შეიძლება ჩაითვალოს ეფექტური ანტიმუტაგენური თვისებების მქონე ნივთიერებების დადგენა და გამოყენება, რომლებიც შეამცირებენ მანერე ფაქტორთა ზემოქმედებას.

ანტიმუტაგენების გამოყენებისას უმნიშვნელოვანეს ობიექტს წარმოადგენს ადამიანი, რომლისთვისაც აღნიშნული პრობლემა მეტად აქტუალურია, წარმოებასა და სოფლის მეურნეობაში მუტაგენებთან მისი ხშირი და უშუალო კონტაქტის მაღალი რისკის გამო. ამასთან დაკავშირებით, ადამიანში გენეტიკური დარღვევების პროფილაქტიკა უნდა გახდეს სამკურნალო-პროფილაქტიკური ღონისძიებების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მომენტი.

ამ თავში განხილული იქნება ლეიკოციტარული ინტერფერონის, α -ტოკოფეროლის და ვიტამინთა კომპლექსების „უნდვეიტის“ და „პიკო-

ვიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედება ზოგიერთი აზოტოვანი სასუქებითა და პესტიციდებით მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაში.

მეთორმეტე ცხრილიდან ჩანს, რომ ამონიუმის გვარჯილას 1/10ლდ50 დოზა გამოირჩევა გარკვეული ციტოგენეტიკური მოქმედებით. მისი ზეგავლენით ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე შეადგენდა 2,9%, გენომური მუტაციების – 1,4%, ხოლო პათოლოგიური მიტოზების რიცხვი იყო 8,9%. მომატებული იყო აგრეთვე ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სიხშირეც (2,1%). ინტერფერონის ფონზე აღნიშნული დარღვევების სიხშირე საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა და უახლოვდებოდა საკონტროლო მაჩვენებელს.

5.1. ლაბორატორიულ თაგვებზე α -ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა აზოტოვანი სასუქებით გამოწვეული ციტოგენეტიკური დარღვევების სიხშირეზე

ექსპერიმენტები ჩატარებული იქნა თეთრ ლაბორატორიულ თაგვებზე. ცხოველებში წინასწარ შეგვყავდა α -ტოკოფეროლი 5 დღის განმავლობაში. მე-6 დღეს ხდებოდა α -ტოკოფეროლის პარალელურად აზოტოვანი სასუქებით ზემოქმედება.

ცხოველები ჯგუფებად იყო დაყოფილი. პირველი ჯგუფის ცხოველებში შეგვყავდა ამონიუმის გვარჯილას ლდ50 დოზა, მე-2 ჯგუფში – 1/5 ლდ 50 დოზა, მე-3 ჯგუფში – ამონიუმის გვარჯილას 1/10 ლდ50 დოზა. შემდგომი სამი ჯგუფის ცხოველები, IV, V და VI შესაბამისად დებულობდნენ α -ტოკოფეროლის თერაპიულ დოზას 5 დღის განმავლობაში, ხოლო მე-6 დღეს კი, მის პარალელურად, შესაბამისად გვარჯილას 1/2, 1/5 და 1/10 ლდ50 დოზას. მე-7 ჯგუფი საკონტროლო ცხოველებით იყო წარმოდგენილი.

ცხრილი №11

ამონიუმის გეარჯილას ციტოგენეტიკური მოკმედეგების შესწავლა უხაზო თავგების უჯრედებზე
როგორც ცალკე ისე ინტერფერონის ფონზე

ვარიანტები	ცხოველების რაოდენობა	მეტაფაზების რიცხვი	ღოზა (მე/კმ)	ქრომოსომის სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე	გენომური მუტაციების საერთო რიცხვი (%±სტ.ცთ)	პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი (%±სტ.ცთ)	ღრუანი ინტერფაზური პათოლოგიის სიხშირე (%±სტ.ცთ)	P
ამონიუმის გეარჯილა	5	419	175 1/2L450	5,96 ± 1,16	2,84 ± 0,81	21,4 ± 2,004	4,5 ± 0,18	<0,001
ამონიუმის გეარჯილა + ინტერფერონი	6	731	175+5 1/2L450	2,1 ± 0,28	0,8 ± 0,33	8,2 ± 1,04	1,97 ± 0,51	<0,001
ამონიუმის გეარჯილა	4	400	70 1/5L450	4,06 ± 0,98	1,67 ± 0,64	15,3 ± 1,79	2,8 ± 0,29	<0,001
ამონიუმის გეარჯილა +ინტერფერონი	5	492	70+5 1/5L450	1,88 ± 0,37	0,7 ± 0,38	6,9 ± 1,14	1,7 ± 0,34	<0,01
ამონიუმის გეარჯილა	5	500	35 1/10L450	2,9 ± 0,37	1,4 ± 0,28	8,9 ± 1,62	2,1 ± 0,26	<0,01
ამონიუმის გეარჯილა +ინტერფერონი	5	470	35+5 1/10L450	1,1 ± 0,23	0,5 ± 0,11	4,4 ± 0,89	1,2 ± 0,38	>0,5
კონტროლი	5	500	—	0,8 ± 0,39	0,2 ± 0,19	3,7 ± 0,6	1,1 ± 0,32	—

მიღებული შედეგებიდან (ცხრილი №12) ჩანს, რომ α -ტოკოფეროლის ფონზე საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა როგორც ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციების და პათოლოგიური მიტოზების, ასევე ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის სიხშირე.

აღმოჩნდა, რომ გვარჯილას 1/2 ლდსო დოზის ზემოქმედებით გამოწვეული ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების (5,96%), გენომური მუტაციების (2,84%) და პათოლოგიური მიტოზების (21,4%) სიხშირე სარწმუნოდ ($P < 0,001$) მცირდებოდა α -ტოკოფეროლის ფონზე და, შესაბამისად შეადგენდა: 2,54%; 1,51% და 8,2%.

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული გვარჯილას 1/5 ლდსო დოზის გამოყენების შემთხვევაში. ცალკე გვარჯილას მიერ გამოწვეული ქრომოსომული აბერაციების სიხშირე შეადგენდა 4,06%, გენომური მუტაციების – 1,67%; პათოლოგიური მიტოზების – 15,3%. α -ტოკოფეროლის მოქმედების შედეგად ეს მაჩვენებლები, შესაბამისად, მცირდებოდა 2,38%; 0,95% და 6,3%-მდე.

α -ტოკოფეროლის შეყვანა ეფექტური აღმოჩნდა გვარჯილას 1/10 ლდსო დოზის გამოყენების შემთხვევაშიც. ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე 2,9%-დან 1,6%-მდე შემცირდა, გენომური მუტაციების – 1,4%-დან 0,4%-მდე, ხოლო პათოლოგიური მიტოზების რაოდენობა – 8,9%-დან 4,42%-მდე. α -ტოკოფეროლის ფონზე აღნიშნული დარღვევების სიხშირე შემცირდა და კონტროლს მიუახლოვდა ($P > 0,2$).

ცდების შემდგომ სერიებში ჩვენ შევისწავლეთ შარდოვანას (1/2, 1/5, 1/10 ლდსო დოზა) მიერ გამოწვეული მუტაციების სიხშირე α -ტოკოფეროლის ფონზე. აღმოჩნდა, რომ შარდოვანას (1/2 ლდსო დოზა) ცალკე შეყვანისას ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციებისა და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე შესა-

ცხრილი №12

ექსპერიმენტში ა-ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა აზოტოვანი სასუქებით
 გამოწვეული ციტოგენეტიკური დარღვევების სიხშირეზე

ვარიანტები	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
	ცხოველები	მეწიწე	მწიწე	ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების რაოდენობა (%±სტ.ცვ)	მრეცხვი	მრეცხვი	გენომური მუტაციების რიცხვი (%±სტ.ცვ)	ტრიქოქმა	ტეტრაქომა	პათოლოგიური მეტაბოლური რაოდენობა (%±სტ.ცვ)	მეტაბოლური მეტაბოლიზმი	მეტაბოლიზმი	მეტაბოლიზმი	მეტაბოლიზმი	მეტაბოლიზმი	P
1																
გვარჯილა Ld 50	5	919	175	5,96 ± 1,16	2,77	3,19	2,84 ± 0,81	2,33	0,51	21,4 ± 2,004	3,6	2,3	3,5	11,9	<0,001	
გვარჯილა 1/2 Ld 50 + ა-ტო- კოფეროლი	5	500	175+5	2,54 ± 0,49	1,18	1,36	1,51 ± 0,29	1,18	0,33	8,2 ± 1,51	1,5	1,7	1,3	3,7	<0,001	
გვარჯილა 1/5 Ld 50	4	400	70	4,06 ± 0,98	1,6	2,46	1,67 ± 0,64	1,52	0,65	15,3 ± 1,79	2,4	1,7	2,6	8,6	<0,001	
გვარჯილა 1/5 Ld 50 + ა-ტო- კოფეროლი	4	400	70+5	2,38 ± 0,58	0,9	1,48	0,95 ± 0,24	9,64	0,31	6,3 ± 1,48	1,1	0,3	1,2	3,7	<0,01	
გვარჯილა 1/10 Ld 50	5	500	35	2,9 ± 0,37	0,9	2,0	1,4 ± 0,28	1,0	0,4	8,9 ± 1,62	1,9	0,7	2,1	4,2	<0,02	
გვარჯილა 1/10 Ld 50 + ა-ტო- კოფეროლი	5	500	35+5	1,6 ± 0,31	0,4	1,2	0,7 ± 0,14	0,7	-	4,42 ± 0,66	0,9	-	1,72	1,8	>0,2	

ცხრილი №12 (გაგრძელება)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
შარდოვანა	4	400	7103 1/2 Ld 50	4,51 ± 1,04	2,25	2,26	2,75 ± 1,01	2,0	0,75	15,5 ± 1,8	3,75	1,3	2,45	5,25	<0,001
შარდოვანა + ა-ტოკოფეროლი	4	400	7103+5 1/2 Ld 50	2,63 ± 0,64	1,09	1,54	1,7 ± 0,42	1,2	0,5	5,86 ± 1,38	1,62	0,7	1,13	2,41	<0,01
შარდოვანა	4	400	2841 1/5 Ld 50	3,1 ± 0,87	1,8	1,3	2,4 ± 0,51	2,1	0,3	12,5 ± 1,65	2,95	1,05	2,0	4,5	<0,001
შარდოვანა + ა-ტოკოფეროლი	4	400	2841+5 1/5 Ld 50	1,96 ± 0,24	0,71	0,95	1,8 ± 0,19	1,7	0,1	6,33 ± 1,26	1,83	0,9	0,8	2,7	<0,02
შარდოვანა	4	400	1421 1/10 Ld 50	0,9 ± 0,18	0,23	0,67	0,7 ± 0,14	0,7	-	3,3 ± 0,64	0,9	0,15	1,25	1,1	>0,5
კონტროლი	5	500	-	0,8 ± 0,39	0,3	-	0,2 ± 0,19	0,2	-	3,7 ± 0,6	0,5	-	1,25	0,7	-

ბამისად შეადგენდა: 4,5%, 2,7% და 15,5%. α -ტოკოფეროლის გავლენით ეს მაჩვენებლები მცირდებოდა და 2,63%, 1,7% და 5,86% შეადგენდა (ცხრილი №12).

შარდოვანას 1/5 ლდსო დოზის შეყვანა თეთრი თაგვების ძეღის ტვინის უჯრედებში იწვევს შემდეგ ციტოგენეტიკურ დარღვევებს: ქრომოსომული აბერაციები – 3,1%, გენომური მუტაციები – 12,5%. α -ტოკოფეროლის ფონზე ეს მაჩვენებლები საშუალოდ ორჯერ მცირდებოდა.

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა აგრეთვე გვარჯილას 1/10 ლდსო დოზის მოქმედება როგორც ცალკე, ისე α -ტოკოფეროლთან კომბინაციაში. ცალკე შარდოვანას (1/10 ლდსო დოზა) შეყვანა ცხოველებში იწვევს ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების (2,5%), გენომური მუტაციების (1,1%) და პათოლოგიური მიტოზების (7,01%) სიხშირის მომატებას. α -ტოკოფეროლის ზეგავლენით ამ დარღვევების სიხშირე საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა.

ამრიგად, α -ტოკოფეროლმა მკაფიოდ გამოავლინა ანტიმუტაგენური ეფექტი და სარწმუნოდ შემამცირა ($P<0,001$) ამონიუმის გვარჯილასა და შარდოვანას მანვე ციტოგენეტიკური მოქმედება.

5.2. ექსპერიმენტში α -ტოკოფეროლისა და ინტერფერონის ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა ამონიუმის გვარჯილით და ბორდოს სითხით მუტაციების შემთხვევაში

ზემოთ აღნიშნული იყო, რომ სოფლის მეურნეობაში ფართოდ გამოიყენება როგორც პესტიციდები, ასევე სასუქები. ხშირ შემთხვევაში კი პესტიციდის და სასუქის ერთდროულ გამოყენებას აქვს ადგილი. ამ ფაქტიდან გამომდინარე, ჩვენ გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა ყველაზე ფართოდ გამოყენებული პესტიციდის – ბორდოს სითხის და სასუქის –

ამონიუმის გვარჯილას ერთობლივი ზემოქმედება ლაბორატორიული თაგვების გენეტიკურ აპარატზე.

გარდა ამისა, ზემოთ აღნიშნული ნივთიერებები შესწავლილი იქნა ინტერფერონისა და α -ტოკოფეროლის ფონზე. გვარჯილა (1/5 Ld₅₀ დოზა) და ბორდოს სითხე (1/5 Ld₅₀ დოზა) ცხოველებში შეგვეყავდა პერორალურად, ხოლო α -ტოკოფეროლი (თერაპიული დოზა) წინასწარ 5 დღის განმავლობაში – კანქვეშ, ინტერფერონი კი – ინტრანაზალურად წინასწარ 3 დღის განმავლობაში. შემდეგ ანტიმუტაგენების პარალელურად ხდებოდა გვარჯილას და ბორდოს სითხის შეყვანა.

კვლევის შედეგებიდან დადგინდა იქნა, რომ ცხოველებში გვარჯილასა და ბორდოს სითხის ერთობლივი შეყვანა იწვევს ქრომოსომული აბერაციების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების სიხშირის სარწმუნო ($P < 0,001$) მომატებას. №13 ცხრილიდან ჩანს, რომ ქრომოსომული აბერაციების სიხშირემ შეადგინა 7,0%, გენომური მუტაციების – 1,67%, ხოლო პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი გაიზარდა 17,32%-მდე (კონტროლი შესაბამისად: 1,0%; 0,2%; 3,25%).

α -ტოკოფეროლის ზემოქმედების შედეგად ეს მაჩვენებლები შემცირდა: ქრომოსომული აბერაციების სიხშირე – 2,2%-მდე, გენომური მუტაციების – 0,2%-მდე, პათოლოგიური მიტოზების – 8,32%-მდე.

ანტიმუტაგენური თვისებები გამოავლინა აგრეთვე ლეიკოციტარულმა ინტერფერონმა. მისი ზეგავლენით ამონიუმის გვარჯილით და ბორდოს სითხით გამოწვეული ციტოგენეტიკური დარღვევები საშუალოდ ორჯერ შემცირდა.

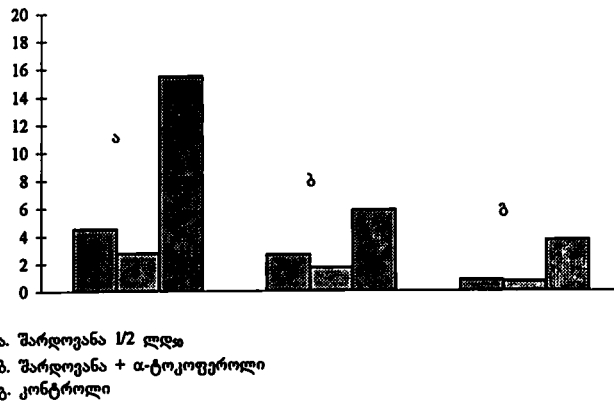
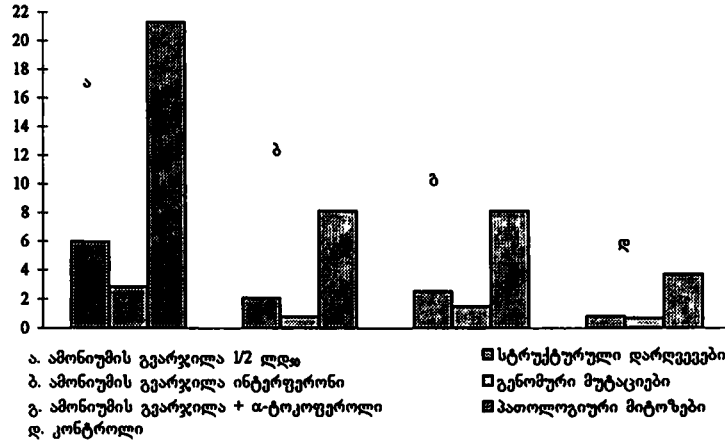
გვარჯილასა და ბორდოს სითხის მიერ გამოწვეული ქრომოსომული აბერაციების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის სიხშირე სამჯერ და მეტჯერ მცირდებოდა

ცხრილი №13

ბორდოს სითხისა და ამონიუმის გვარჯილას ციტრატეტიკურ მოქმედებაზე ა-ტოკოფეროლის და ინტერფერონის გავლენის შესწავლა

ვარიანტები	ცხოველები	რაოდენობა	მშენებელი	ზღვრები	ქრონოსომია	გენომური	პათოლოგიური	დრუანი
			სტრუქტურული	(მგ)	სტრუქტურული	მუტაციების	მიტოზების	ინტერფერონი
			დაზიანებების	ფა	სიხშირე	საერთო რიცხვი	საერთო რიცხვი	ბირთვების სიხშირე
						(%±სტ.ცთ)	(%±სტ.ცთ)	(%±სტ.ცთ)
ამონიუმის გვარჯილა	4	400	4,06 ± 0,98	70	1,67 ± 0,64	15,3 ± 1,79	2,6 ± 0,7	
ბორდოს სითხე	4	400	5,5 ± 1,29	17	1,0 ± 0,25	12,25 ± 1,6	2,8 ± 0,63	
გვარჯილა+ბორდოს სითხე	5	456	7,0 ± 1,43	70+17	1,04 ± 0,23	17,3 ± 1,8	3,4 ± 1,0	
ბორდოს სითხე+გვარჯილა+ა-ტოკოფეროლი	5	439	2,2 ± 0,49	70+17+5	0,2 ± 0,05	8,32 ± 1,6	1,9 ± 0,7	
გვარჯილა+ბორდოს სითხე+ინტერფერონი	5	400	3,7 ± 0,89	70+17+5	0,4 ± 0,09	8,94 ± 1,03	2,1 ± 0,1	
გვარჯილა+ბორდოს სითხე+ა-ტოკოფეროლი+ინტერფერონი	5	428	1,9 ± 0,43	70+17+5+5	0,2 ± 0,05	5,6 ± 1,1	1,3 ± 0,5	
კონტროლი	5	500	1,0 ± 0,19	—	0,2 ± 0,04	3,25 ± 0,9	1,2 ± 0,32	

დეგიკოცტარული ინტერფერონის და ა-ტოკოფეროლის
ანტიმუტაგენური მოქმედება აზოტოვანი სასუქებით ინდუცირებული
ციტოგენეტიკური დარღვევების სისშირეზე



ინტერფერონისა და α -ტოკოფეროლის ერთობლივი ზემოქმედების ფონზე და, შესაბამისად, შეადგენდა: 1,9%; 0,2%; 5,6% (ცხრილი №13).

ამრიგად, ცხოველებზე ამონიუმის გეარჯილისა და ბორდის სითხის ერთობლივი ზემოქმედებისას, ციტოგენეტიკური ეფექტი უფრო მეტად ვლინდებოდა, ვიდრე ცალ-ცალკე. α -ტოკოფეროლის შეყვანა მათ მავნე მოქმედებას საშუალოდ 2,5-ჯერ ამცირებდა, ინტერფერონის-ორჯერ, ხოლო α -ტოკოფეროლის და ინტერფერონის შეყვანა ზემოთ აღნიშნული ნივთიერებებით გამოწვეული დარღვევების სიხშირეს საშუალოდ 3,5-ჯერ ამცირებდა და უახლოვდებოდა კონტროლს.

5.3. უხაზო თაგვებში ვიტამინების კომპლექსის „უნდევიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა აზოტოვანი სასუქებით მუტაციების ინდუქციის დროს. -

ჩვენს მიერ დადგენილი იქნა, რომ ცხოველებში ამონიუმის გეარჯილისა და შარდოვანას შეყვანა იწვევს ქრომოსომული აბერაციების, გენომური მუტაციებისა და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის სარწმუნო მომატებას ($P < 0,001$).

გეარჯილას 1/2ლდღე დოზის შეყვანის შემთხვევაში ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე აღწევდა 5,96%, პათოლოგიური მიტოზების 21,4%, გენომური მუტაციების – 2,84%, (კონტროლში შესაბამისად: 1,0%; 3,7%; 0,2).

აღმოჩნდა, რომ „უნდევიტის“ (დოზა თერაპიული) შეყვანა ლაბორატორიულ თაგვებში ამცირებდა გეარჯილას მიერ ინდუცირებული ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სიხშირეს.

ცხრილი №14

ამონუმის გეარჯილასა და შარდლოვანას ციტობუნტოკური მოქმედების შესწავლა ცალკე და ვიტამინების კომპლექს „უნდევიტი“ ფონზე

პარამეტრი	დღე	სიცხე	(გრ) ღვ	პათოლოგიური მითების საერთო რიცხვი (%±სტ.ცო)	კრომოსომული სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე (%±სტ.ცო)	გენოთური მუტაციების საერთო რიცხვი (%±სტ.ცო)	ღრუანი ინტერფაზური ბირთვების სიხშირე (%±სტ.ცო)	P
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ამონუმის გეარჯილა	5	419	175 (V2ლდ50)	21,4 ± 2,004	5,96 ± 1,16	2,84 ± 0,81	4,5 ± 0,18	<0,001
ამონუმის გეარჯილა+„უნდევიტი“	5	400	175+	8,9 ± 1,62	2,1 ± 0,32	1,22 ± 0,24	2,0 ± 0,39	
ამონუმის გეარჯილა	4	400	70 (V5ლდ50)	15,3 ± 1,79	4,06 ± 0,98	1,67 ± 0,64	2,6 ± 0,29	<0,001
ამონუმის გეარჯილა+„უნდევიტი“	5	500	70+	6,1 ± 1,42	1,96 ± 0,38	0,6 ± 0,9	1,5 ± 0,29	
ამონუმის გეარჯილა	5	500	35 (V10ლდ50)	8,9 ± 1,62	2,9 ± 0,37	1,4 ± 0,28	2,1 ± 0,26	<0,02
ამონუმის გეარჯილა+„უნდევიტი“	5	456	35+	4,43 ± 0,93	0,6 ± 0,13	1,0 ± 0,47	1,3 ± 0,26	
შარდლოვანა	4	400	7103 (V2ლდ50)	15,5 ± 1,8	4,51 ± 1,04	2,75 ± 1,01	3,0 ± 0,31	<0,001
შარდლოვანა+„უნდევიტი“	4	400	7103+	6,3 ± 1,48	2,5 ± 0,61	1,41 ± 0,35	1,6 ± 0,39	
შარდლოვანა	4	400	2841 (V5ლდ50)	12,5 ± 1,65	3,1 ± 0,87	2,4 ± 0,51	1,9 ± 0,25	<0,001
შარდლოვანა+„უნდევიტი“	4	400	2841+	5,2 ± 1,23	1,4 ± 0,35	0,4 ± 0,09	1,2 ± 0,29	
შარდლოვანა	4	400	1421 (V10ლდ50)	7,01 ± 1,48	2,5 ± 0,78	1,1 ± 0,52	1,6 ± 0,23	<0,02
შარდლოვანა+„უნდევიტი“	5	400	1421+	3,8 ± 0,91	0,8 ± 0,19	0,8 ± 0,19	0,9 ± 0,22	>0,5
კონტროლი	5	500	—	3,7 ± 0,6	0,8 ± 0,39	0,2 ± 0,19	1,1 ± 0,32	—

პრეპარატ „უნდევიტის“ ზემოქმედებით, გვარჯილას (1/2ლდსი დოზა) მიერ ინდუცირებული ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციების, პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე შესაბამისად მცირდებოდა: 2,11%; 1,22%; 8,9% (ცხრილი №14).

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული სასუქ შარდოვანას ზემოქმედების შედეგად. მისი შეყვანა ცხოველებში (1/2ლდსი დოზა) იწვევს ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების (4,51%); გენომური მუტაციების (2,75%), პათოლოგიური მიტოზების (15,5%) სიხშირის სარწმუნო მომატებას ($P < 0,001$). ვიტამინების კომპლექს „უნდევიტის“ ფონზე ეს მაჩვენებლები საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა.

ცდების შემდგომ სერიებში ჩვენ შევისწავლეთ „უნდევიტის“ მოქმედება გვარჯილას და შარდოვანას 1/5ლდსი დოზების შემთხვევაში.

გვარჯილას 1/5ლდსი დოზის და „უნდევიტის“ თერაპიული დოზის ერთობლივი მოქმედებისას, რომლის შედეგებიც მეთოთხმეტე ცხრილზეა წარმოდგენილი, ჩანს, რომ გვარჯილას ციტოგენეტიკური მოქმედება „უნდევიტის“ ფონზე ამ შემთხვევაშიც საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა.

ამრიგად, ჩვენს მიერ დადგენილი იქნა, რომ აზოტოვანი სასუქები – ამონიუმის გვარჯილა და შარდოვანა ხასიათდებიან მუტაგენური მოქმედებით. ისინი იწვევენ აგრეთვე პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის სიხშირის სარწმუნო ($P < 0,001$) მომატებას ე.ი. ხასიათდებიან ციტოტოქსიკური მოქმედებით. პრეპარატ „უნდევიტის“ ზეგავლენით დარღვევების სიხშირე საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა.

5.4 ექსპერიმენტში ვიტამინების კომპლექსის „პიკოვიტის“
ანტიმუტაგენური მოქმედების შესწავლა ზოგიერთი პესტიციდით
მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაში.

ჩვენს მიერ გამოკვლეული იქნა პესტიციდების, ტოპაზისა და სპილენძის ქლორუანგის მუტაგენური მოქმედება. დავადგინეთ, რომ ორივე ნივთიერება ცხოველთა ორგანიზმში მოხვედრისას იწვევს ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სიხშირის სარწმუნო მომატებას ($P < 0,001$).

შესწავლილ იქნა აგრეთვე ვიტამინების კომპლექსის „უნდევიტის“ ანტიმუტაგენური მოქმედება და დადგინდა, რომ მისი ზეგავლენით საშუალოდ ორნახევარჯერ მცირდებოდა სასუქებით ინდუცირებული მუტაციების სიხშირე.

საინტერესო იყო, აღმოჩნდებოდა თუ არა ანალოგიური მოქმედება ვიტამინების კომპლექს „პიკოვიტს“, რომელიც ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში.

ამ მიზნით შევისწავლეთ „პიკოვიტის“ გავლენა პესტიციდებით ტოპაზითა და სპილენძის ქლორუანგით ინდუცირებული მუტაციების შემთხვევაში.

ლაბორატორიულ თაგვებში ცალკე ტოპაზის (დოზა 1/10ლდ50) ზემოქმედება იწვევს ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირის მომატებას 4,57%-მდე (კონტროლში - 1,8%). მათ შორის: ფრაგმენტაცია - 2,13%; ლიზისი - 2,44%. იმატებს აგრეთვე გენომური მუტაციების რაოდენობა - 4,95% (კონტროლში - 0,2%). პიკოვიტის ფონზე ამ დარღვევების სიხშირე საშუალოდ 2-ჯერ მცირდებოდა (ცხრილი №15).

ცხრილი №15

ტოპაზისა და სპილენძის ქლორფანგის ციტოტექნიკური მოქმედების შესწავლა ცალკე და ვიტამინების კომპლექს „პიკოვიტის“ ფონზე

ვარიანტები	ცხოველები	დასვენების რაოდენობა	მტკიცება	მწიფე (მ/გ)	ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების რიცხვი (%ასტ-ცი)	ფრაგმენტაცია		სისუსტე	გენოური მუტაციების საერთო რიცხვი (%ასტ-ცი)	ტიპოლოგია	P	
						პრო. და წყილი ფრაგმენტაცია	მრავლობითი ფრაგმენტაცია					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ტოპაზი	4	4380	213 (1/2ლდ50)	5,96 ± 1,16	2,13	0,86	-	2,44	4,95 ± 1,23	2,91	2,04	<0,001
ტოპაზი + „პიკოვიტი“	5	450	213 +	2,1 ± 0,32	0,86	-	-	1,15	1,84 ± 0,40	1,12	0,72	>0,2
სპილენძის ქლორფანგი	5	473	47 (1/5ლდ50)	4,06 ± 0,98	1,96	-	-	2,98	1,13 ± 0,49	1,13	-	<0,001
სპილენძის ქლორფანგი + „პიკოვიტი“	4	400	47 +	1,96 ± 0,38	0,97	-	-	1,34	0,73 ± 0,18	0,73	-	>0,5
კონტროლი	5	500	-	0,8 ± 0,39	0,3	-	-	1,2	0,2 ± 0,002	0,2	-	-

ცდების შემდგომ სერიებში შესწავლილ იქნა პესტიციდ სპილენძის ქლორჟანგის მუტაგენური მოქმედება. მისი ზემოქმედებით (1/10 ლდ50 დოზა) სარწმუნოდ იზრდებოდა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების (4,94%) და გენომური მუტაციების (1,13%) სიხშირე.

„პიკოვიტის“ ფონზე ქრომოსომთა სტრუქტურული 2,31%-მდე მცირდებოდა. კლებულობდა აგრეთვე გენომური მუტაციების სიხშირეც: 1,13%-დან – 0,73%-მდე.

ამრიგად, ვიტამინების კომპლექსი „პიკოვიტი“ საშუალოდ ორჯერ ამცირებდა ზემოთ აღნიშნული პესტიციდების მუტაგენურ მოქმედებას.

5.5. ტოპაზითა და სპილენძის ქლორჟანგით ინდუცირებული პათოლოგიური მიტოზების შესწავლა ცალკე და პრეპარატ „პიკოვიტის“ ფონზე

ექსპერიმენტების შედეგებიდან, რომლებიც მეწვიდმეტე ცხრილზეა წარმოდგენილი ჩანს, რომ ტოპაზის (1/10ლდ50 დოზა) შეყვანა ცხოველებში იწვევს პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის სარწმუნო ($P<0,001$) მომატებას და 12,31%-ს შეადგენს. მომატებულია აგრეთვე ღრუიანი მეტაფაზების რიცხვი – 3,5%-მდე.

„პიკოვიტის“ (დოზა თერაპიული) პესტიციდის პარალელურად შეყვანა იწვევს ზემოთ აღნიშნული დარღვევების შემცირებას და 6,24%-ს შეადგენს.

„პიკოვიტის“ ანტიმუტაგენური ეფექტი გამოვლინდა პესტიციდ სპილენძის ქლორჟანგის შემთხვევაშიც. ცალკე პესტიციდის (1/10ლდ50 დოზა) შეყვანა იწვევს პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის მომატებას 11,3%-მდე. „პიკოვიტი“ ამ ზემოქმედებას საშუალოდ ორჯერ ამცირებდა (ცხრილი 16).

ტოპაზისა და სპილენძის ქლორფანგით ინდუცირებული პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე
 ვიტამინების კომპლექს „პიკოვიტის“ ფონზე

ვარიანტები	დსენეზაფ ფსენეზაფ	სმდისა ფსენეზაფ	დოზა (მგ/კგ)	პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი (%±სტ.ცთ)	სინდრომული ფაქტორები	ღრუანი მეტაფაზა	შეწიგება	K- მიტოზი	ღრუანი ინტერფაზული სიხშირე (%±სტ.ცთ)	P
1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12
ტოპაზი	4	380	213 (V10 Ld 50)	12,13 ± 1,69	1,05	3,5	2,91	1,4	2,9 ± 0,09	<0,001
ტოპაზი + „პიკოვიტი“	5	450	213 + (V10 Ld 50)	6,24 ± 0,26	0,73	1,9	1,12	1,2	1,3 ± 0,29	<0,05
სპილენძის ქლორფანგი	5	473	47 (V10 Ld 50)	11,3 ± 2,04	0,99	3,62	1,13	4,14	2,2 ± 0,07	<0,001
სპილენძის ქლორფანგი + „პიკოვიტი“	4	400	47 + (V10 Ld 50)	5,41 ± 1,28	0,23	1,34	0,73	2,21	1,2 ± 0,29	>0,2
კონტროლი	5	500	—	3,17 ± 0,73	0,15	0,5	0,2	1,2	1,1 ± 0,32	—

განხილვა

გარემოს დაბინძურების პრობლემა სადღეისოდ ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. ცივილიზაციასთან ერთად ადამიანის საარსებო გარემოში დამკვიდრდა ასობით და ათასობით მანვე ნივთიერება, რომლებიც საზიანოა ჯანმრთელობისათვის. გარდა ორგანიზმებზე სხვადასხვა დამაზიანებელი მოქმედებისა, ზოგიერთ ნაერთს აღმოაჩნდა მუტაგენური მოქმედებაც. ადამიანის მუტაგენური აპარატის დაზიანება იწვევს როგორც მემკვიდრულ დაავადებებს, ასევე სხვადასხვა სისტემების დაავადებებს. (ფირცხელანი ა. 1994, Атояни А. 1996, Бизеле Д. 1971, Uorens SN 2000, Graun G. 1996, Dolby V. 1991, Boin B 1994, Lee C 1970.)

ცნობილია, რომ სოფლის მეურნეობაში ფართოდ გამოიყენება სასუქები და პესტიციდები, რომელთა მეშვეობითაც გარკვეულწილად ხდება მოსავლის შენარჩუნება და პროდუქტიულობის გაზრდა. მაგრამ, გარდა ამ თვისებებისა, მრავალ მათგანმა ნეგატიური შედეგები გამოავლინა. (Исхаков А. 1983, Ежова Т. 1992, Никофоров В. 1978, Саноцкий И. 1975, Katon Y. 2001, Meng Z. 1997, Standnichenco A. 2000.)

პესტიციდებთან და სასუქებთან კონტაქტი აქვთ როგორც წარმოებაში მომუშავე პერსონალს, ასევე სოფლის მეურნეობაში დასაქმებულ ადამიანებს. ამასთანავე, ზოგიერთ ნივთიერებას აქვს მცენარეში და ნაყოფში შეღწევის და დაგროვების უნარი, რაც იწვევს საკვების გაჯერებას მანვე ნივთიერებებით. (Куринный А. 1993, Пилинская М. 1985, Lai-chin 1980, Vaglenov A. 1998, Nagao M. 1999, Corru W. 1993, Schuddebom L. 1994, Van Haanen J. 1994).

გარდა ადამიანის მიერ გამოყენებული მცენარეული საკვებისა, სასუქებისა და პესტიციდების უკონტროლო გამოყენება იწვევს სასმელი წყლის დაბინძურებასაც (Til. H. 1988, Waltion G. 1951, Young C. 1994, Chilvers C. 1994).

აქედან გამომდინარე, აუცილებელია ამ ნივთიერებათა მუტაგენური და ციტოტოქსიკური აქტიუობის შესწავლა, რათა დადგინდეს ახასიათებს თუ არა ამა თუ იმ ნივთიერებას ზემოთ აღნიშნული მავნე მოქმედება და ჩატარებული იქნას გარკვეული დონისძიებები ამ გავლენისაგან თავდაცვის მიზნით. (Бочков И. 1973, Горовая А. 1996, Журков В. 1982).

მრავალი მეცნიერის კვლევის შედეგებიდან ჩანს, რომ ძუძუმწოვარ ცხოველებზე და ადამიანებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში სხვადასხვა გარემო ფაქტორების გენეტიკურ აპარატზე ზემოქმედებისას, ზირითადად შეისწავლებოდა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევები და გენომური მუტაციები. (Быковская Н. 1993, Григорийенко Н. 2002).

გარდა ქრომოსომთა სტრუქტურის დარღვევისა, მრავალ მავნე ნივთიერებას აქვს პათოლოგიური მოტოზების წარმოქმნის უნარი. (Василос А. 1979, Алов И. 1972, Пирцхелани А. 1994, Сойфер В. 1969, Фогель Ф. 1990, Шахбазов В. 1977.)

ცნება მიტოზის პათოლოგიის შესახებ დიდი ხანია არსებობს. პირველი ცნობები პათოლოგიური მიტოზების შესახებ ჩნდება ჯერ კიდევ მე-19 საუკუნის დამლევს (O.Hertwig, R.Hertwig 1886, 1887.)

1979 წელს ჩნდება ინფორმაცია სიმსივნურ უჯრედებში დიდი რაოდენობით პათოლოგიური მიტოზების შესახებ. (Arnold.1979.) შემდგომში კვლევები ამ მიმართულებით ინტენსიურად გრძელდება.

მიტოზის პათოლოგია ვლინდება უჯრედის დაყოფაში მონაწილე სტრუქტურების (ქრომოსომები, მიტოზური აპარატი) და ამ სტრუქტურებთან დაკავშირებული პროცესების (დნმ-ის რეგულაცია, უჯრედების პოლარიზაცია, ქრომოსომთა მოძრაობა, ციტოტომია და სხვა.) დაზიანების შედეგად.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტებში, გარდა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა (ფრაგმენტაცია, ლიზისი); შესწავლილი

იქნა აგრეთვე გენომური მუტაციები (ტრიპლოიდია, ტეტრაპლოიდია); პათოლოგიური მიტოზები (დესპირალიზაცია, შეწყობა, ღრუიანი მეტაფაზები, კმიტოზი) და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევები (ღრუიანი ბირთვები).

ექსპერიმენტები ჩატარებული იქნა თეთრი ლაბორატორიული თაგვების ძელის ტვინის გენეტიკურ აპარატზე. ზემოთ აღნიშნული იყო, რომ მრავალი ქიმიური ნივთიერება ხასიათდება მუტაგენური, ციტოტოქსიკური და სოგადტოქსიკური აქტივობით. გამომდინარე აქედან, იქმნება აუცილებლობა პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავებისა, რომლებიც მიმართული იქნება ორგანიზმზე მათი მავნე ციტოგენეტიკური მოქმედების თავიდან ასაცილებლად. ამ მიმართულებით ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ღონისძიებას წარმოადგენს ეფექტური ანტიმუტაგენების მიგნება და გამოყენება, რომლებიც მინიმუმამდე შეამცირებენ ზემოთ აღნიშნული დარღვევების სიხშირეს.

ლიტერატურული მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ რიგი ბუნებრივი და სინთეზური ნაერთებისა, ხასიათდებიან სპონტანური და ინდუცირებული მუტაციების სიხშირის შემცირების უნარით. (Барилжк И. 1994, Баранов В. 1070, Дурнев А. 1993, Нарсеян А. 1993, Пароменко Г 1988, Papatwibul K. 1990, Wall M. 1988, Aly A. 2002 .)

სხვადასხვა ნივთიერებების ანტიმუტაგენური მოქმედების მასალების ანალიზისას ლიტერატურული წყაროებში ვერ ვნახეთ მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა გავლენას მოახდენდნენ ლეიკოციტარული ინტერფერონი, α -ტოკოფეროლი, ვიტამინების კომპლექსები – „უნდვეიტი“ და „პიკოვიტი“ აზოტოვანი სასუქების: ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას, და პესტიციდების: ტოპაზისა და სპილენძის ქროლჟანგის მუტაგენურ და ციტოტოქსიკურ მოქმედებას.

ჩვენი გამოკვლევების მიზანი იყო: 1. სასუქების, ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას, პესტიციდების ტოპაზისა და სპილენძის ქლორუანგის, აგრეთვე ამონიუმის გვარჯილასა და ბორდოს სითხის შესწავლა. 2. ეფექტური ანტიმუტაგენების მიგნება და გამოყენება ზემოთ აღნიშნული ნივთიერების მიერ ინდუცირებული გენეტიკური აპარატის დარღვევების მინიმუმამდე შემცირების მიზნით.

ცდების სერიებში შესწავლილი იქნა აზოტოვანი სასუქების – ამონიუმის გვარჯილასა და შარდოვანას მუტაგენური მოქმედება თეთრი თაგვების ძელის ტეინის უჯრედებზე. ამ ნივთიერებების (1/2; 1/5; 1/10 და 1/20 ლდ 50 დოზა) ზეგავლენით შეინიშნებოდა ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევები (ფრაგმენტაცია, ლიზისი) და გენომური მუტაციები (ტრიპლოიდია, ტეტრაპლოიდია), აღსანიშნავია აგრეთვე, რომ ზემოთ აღნიშნული ნივთიერებები დიდი სიხშირით იწვევდნენ აგრეთვე პათოლოგიურ მიტოზები (დრუიანი მეტაფაზები, კ-მოტოზი, შეწყობება, დესპირალიზაცია) წარმოშობას, რაც მანევრებულია ნივთიერებების მუტაგენური ციტოტოქსიკური მოქმედებისა.

ცნობილია, რომ ზემოთ აღნიშნული ნივთიერებები ხასიათდებიან მაღალი ტოქსიკური მოქმედებით. ამ ფაქტორების მუტაგენურ, ციტოტოქსიკურ და ტოქსიკურ მოქმედებას შორის შესაძლებელ კავშირს ერთის მხრივ უჩვენებს ის რომ გარკვეულ დოზაში დოზის მომატებასთან ერთად იზრდება ტოქსიკური მოქმედება, ასევე იზრდება ციტოგენეტიკური დარღვევების სიხშირეც. დიდი დოზის მოქმედებისას კი უჯრედები მძიმე დარღვევებით შემდგომში ელიმინირდებიან (Михайлов Г. Горшунова Л 1979).

ამრიგად, ჩვენს მიერ შესწავლილი დაყოფადი უჯრედების დიდი რიცხვი დაზიანებული იყო ნაჩვენები მძიმე დარღვევებით. აქედან გამომდინარე, შეიძლება დაეუშუათ, რომ ცხოველები მსგავსი დარღვევებით აღმოჩნდებიან არასიცოცხლისუნარიანნი. ეი ტოქსიკური

მოქმედება გამოწვეული უნდა იყოს ამ ფაქტორების გენოტოქსიკური და მუტაგენური მოქმედებით. ცნობილია აგრეთვე, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეებისა და ზოგიერთი დაავადებების ჩამოყალიბებას წინ უსწრებს პათოლოგიური მიტოზების დიდი სიხშირით წარმოქმნა (Aron Hio 1972, Dustin 1983).

ზემოთ აღნიშნული დაზიანებების სიხშირე განსაკუთრებით მაღალი იყო ჩვენს მიერ შესწავლილი სასუქების მაღალი დოზების (1/2; 1/5 ლდ 50) გამოყენების შემთხვევაში. 1/2 ლდ 50 დოზით გვარჯილასა და შარდოვანას შეყვანა ცხოველებში იწვევდა ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირის მკვეთრ გაზრდას და, შესაბამისად 5,96% და 4,5% აღწევდა (კონტროლში: 0,8) 1/5 ლდ 50 დოზის შემთხვევაში კი ეს მაჩვენებლები შედარებით მცირდებოდა, მაგრამ კონტროლთან შედარებით მაინც მაღალი რჩებოდა (4,06% და 3,1%) ამ ნივთიერებების გამოკვლევისას შეინიშნებოდა დოზაუფექტი. ეი დოზის შემცირებისას, შესაბამისად მცირდებოდა დარღვევების სიხშირე.

ცხოველებში 1/20 ლდ 50 დოზის შეყვანის შემთხვევაში ორივე სასუქისათვის ეს მაჩვენებელი საკონტროლს უახლოვდებოდა. ($p > 0,2$).

გარდა ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომური მუტაციებისა, შევისწავლეთ აგრეთვე ამონიუმის გვარჯილასა და შარდოვანას ზეგავლენის შედეგად წარმოქმნილი პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე. აღმოჩნდა, რომ ეს მაჩვენებლები კორელაციაშია ერთმანეთთან. ის ნივთიერებები, რომლებიც მაღალი სიხშირით იწვევდნენ ქრომოსომა სტრუქტურულ დარღვევებს, აგრეთვე მაღალი სიხშირით იწვევდნენ პათოლოგიური მიტოზების წარმოქმნასაც.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ანალოგიურია რიგი ავტორების (ფირცხელანი ა. 1994; Атоян А 1996). მიერ მიღებული მონაცემებისა, რომლებიც ასევე მიუთითებენ, რომ სხვადასხვა ორგანული და

მინერალური სასუქები ხასიათდებიან პათოლოგიური მიტოზების წარმოქმნის სიხშირით.

ცნობილია, აგრეთვე რომ ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევები, გენომური მუტაციები და პათოლოგიური მიტოზები მარეწებელია ნივთიერების მუტაგენური და ციტოტოქსიკური მოქმედებისა. აქედან გამომდინარე, ზემოთ აღნიშნული სასუქები ხასიათდებიან როგორც მუტაგენური, ასევე ციტოტოქსიკური მოქმედებით.

სოფლის მეურნეობაში მომუშავე პირებს ხშირად აქვთ კონტაქტი როგორც სასუქებთან, ასევე პესტიციდებთან. აქედან გამომდინარე, ლიტერატურაში ვერ ვნახეთ მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა გავლენას მოახდენდა პესტიციდის ბორდოს სითხისა და ორგანული სასუქის ამონიუმის გვარჯილას კომბინირებული მოქმედება ძუძუმწოვარი ცხოველები გენეტიკურ აპარატზე. აღმოჩნდა, რომ ამ ნივთიერებების ერთობლივი მოქმედება უფრო დიდი სიხშირით იწვევდა ქრომოსომული ანომალიების (7,0%) და პათოლოგიური მიტოზების (17,3%) წარმოქმნას, ვიდრე მათი ცალ-ცალკე მოქმედება.

ცდების სერიებში გამოკვლეული იქნა აგრეთვე ფართოდ გამოყენებული პესტიციდების და სპილენძის ქლორჟანგის მოქმედება. კვევის შედეგად დადგინდა, რომ აღნიშნული პესტიციდები მაღალი სიხშირით ($p < 0,001$) იწვევდნენ ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევებისა და გენომურ მუტაციებს. მაღალი იყო აგრეთვე პათოლოგიური მიტოზების სიხშირეც.

აღნიშნული დარღვევების რიცხვი განსაკუთრებით მაღალი იყო პესტიციდების დიდი დოზების (1/2 და 1/5 ლდ 50) გამოყენების შემთხვევაში. ხოლო სუსტი დოზების (1/10 და 1/20 ლდ 50) ზეგავლენის დროს აღნიშნული დარღვევების რაოდენობა თანდათან კლებულობს

და 1/20 ლდ 50 დოზის შემთხვევაში სარწმუნოდ არ განსხვავდება კონტროლისაგან. ($p > 0,2$).

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული რიგი ავტორების. (Васильева И. 1979, Казарновская М. 1987, Sutton H. 1991) მიერ, რომლებიც სწავლობდნენ სხვადასხვა ტესტ-სისტემებზე მრავალი პესტიციდის მოქმედებას გენეტიკურ აპარატზე.

ჩვენი აზრით, ნივთიერების სოგადტოქსიკურობისა და ციტოგენეტიკური ეფექტის წინასწარი შეფასებისათვის ინტერფაზური ბირთვების მეთოდი მისაღებია, ვინაიდან ეფექტის დადგენა ძალიან ადვილია და ამასთანავე, როგორც ზემოთ აღნიშნეთ, იგი კორელაციაშია ქრომოსომული ანომალიების სიხშირესთან.

ამრიგად, ჩვენს მიერ შესწავლილი ფაქტორების შემოქმედება გენეტიკურ აპარატში იწვევს მძიმე დარღვევებს (ფრაგმენტაცია, ლიზისი, ტრიპლოიდია, ტეტრაპლოიდია, კ-მიტოზი, შეწებება, ღრუიანი მეტაფაზები, დესპირალიზაცია). ჩვენი აზრით, ზემოთ აღნიშნულ დარღვევებს საბოლოოდ მიეყვართ ქრომოსომთა დაშლამდე და უჯრედების დაღუპვამდე.

ამრიგად, მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკენათ, რომ ჩვენს მიერ გამოკვლეული სასუქები და პესტიციდები ხასიათდებიან მუტაგენური და ციტოტოქსიკური მოქმედებით. აქედან გამომდინარე, ცდების შემდგომ სერიებში შევეცადეთ გამოგვევლინა და გამოგვეყენებინა ისეთი ანტიმუტაგენური თვისებების მქონე ნივთიერებები, რომლებიც შეამცირებდნენ ზემოთ აღნიშნული ფაქტორების მავნე გავლენას გენეტიკურ აპარატზე.

ანტიმუტაგენების გამოყენების უმნიშვნელოვანეს ობიექტს წარმოადგენს ადამიანი, რომლისთვისაც აღნიშნული პრობლემა მეტად აქტუალურია, ვინაიდან მას ხშირად აქვს კონტაქტი მუტაგენებთან. ამასთან დაკავშირებით, ადმიანისათვის გენეტიკური დარღვევების

პროფილაქტიკა უნდა გახდეს სამკურნალო-პროფილაქტიკური ღონისძიებების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მომენტი.

ამ მიზნით ჩვენს მიერ გამოყენებული იქნა ლეიკოციტალური ინტერფერონი, α -ტოკოფეროლი და ვიტამინების კომპლექსები— „უნდვეიტი“ და „პიკოვიტი“.

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ლეიკოციტარული ინტერფერონი ხასიათდება ანტიმუტაგენური მოქმედებით. (Засухина Г. 1987, 1993, Пирцхелани А. 1983, Якубовская В 1987, Васильева И. 1986).

გამოსატული ანტიმუტაგენური თვისებები გააჩნია აგრეთვე α -ტოკოფეროლს (Алекперов У. 1978, Тарасов В. 1986, Stephens M 1996, Christen S. 1997).

ცნობილია აგრეთვე, რომ ზოგიერთ ვიტამინებს (A, E, K) ახასიათებთ ანტიმუტაგენური მოქმედება. (Ахундовид Д. 1974, Lim-Sylianco C 1986, Rimm E 1993, Odin A. 1997, Bianchi L. 1996).

ლიტერატურაში ჩვენ ვერ ვნახეთ მონაცემები იმის შესახებ, გამოავლენდნენ თუ არა ინტერფერონი და α -ტოკოფეროლი ანტიმუტაგენურ თვისებებს აზოტოვანი სასუქებით მუტაციების ინდუქციის შემთხვევაში. აგრეთვე ვერ ვნახეთ ცნობები, ახასიათებს თუ არა ანტიმუტაგენური მოქმედება ვიტამინთა კომპლექსებს „უნდვეიტს“ და „პიკოვიტს“.

ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა უჩვენა, რომ ლეიკოციტურმა ინტერფერორმა, გამოავლინა ანტიმუტაგენური თვისებები აზოტოვანი სასუქებით ამონიუნის გვარჯილით და შარდოვანათი ინდუცირებული მუტაციების შემთხვევაში და მათი მანერე გენეტიკური ზეგავლენა საშუალოდ 2,5 ჯერ შემამცირა. შემცირდა როგორც ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების, აგრეთვე გენომური მუტაციებისა და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე.

მაღალი ანტიმუტაგენური ეფექტი გამოვლინდა α -ტოკოფეროლის გამოყენების შემთხვევაშიც. მის ფონსეგეარჯილას და შარდოვანას მუტაგენური ეფექტი საშუალოდ 3 ჯერ და მეტჯერ შემცირდა. ჩვენი ექსპერიმენტები კიდევ ერთხელ ადასტურებენ α -ტოკოფეროლის ანტიმუტაგენური მოქმედების უნივერსალურ ხასიეთს.

ამრიგად, ზემოთ განხილული იყო, თუ რა გავლენას ახდენდნენ ცალ-ცალკე ინტერფერონი და α -ტოკოფეროლი ასოტოვანი სასუქებით გამოწვეული მუტაციების სიზშირეზე. ახლა განვიხილოთ, თუ როგორი იქნება მათი ერთობლივი გავლენა ბორდოს სითხითა და გვარჯილით გამოწვეული ციტოგენეტიკურ დარღვევებზე. აღმოჩნდა, რომ ლეიკოციტალური ინტერფერონისა და α -ტოკოფეროლის ერთობლივი ზემოქმედების დროს ბორდოს სითხე + გვარჯილა კომპლექსის მიერ გამოწვეული ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევების, გენომური მუტაციებისა და პათოლოგიური მიტოზების სიზშირეზე დაახლოებით 4-ჯერ მცირდებოდა. ე.ი. უფრო მეტად, ვიდრე ცალ-ცალკე ანტიმუტაგენების მოქმედებისას.

გარემოს დაბინძურების ყოველწლიური მატების პარალელურად მოსახლეობაში იზრდება გენეტიკური აპარატის დაზიანებით გამოწვეული დაავადებები. ამასთან დაკავშირებით, ინტენსიურად მიმდინარეობს ახალი ანტიმუტაგენების ძიება. როგორც ცნობილია, გარდა α -ტოკოფეროლისა, მრავალ ვიტამინს ახასიათებს ანტიმუტაგენური მოქმედება. საინტერესო იყო, ხომ არ აღმოაჩნდებოდა ანალოგიური ეფექტი ვიტამინების კომპლექსებსაც. ამ თვალსაზრისით, ჩვენ შევისწავლეთ სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ გამოყენებული პრეპარატები – „უნევიტი“ და „პიკოვიტი“.

კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ აღნიშნული პრეპარატებს მართლაც ახასიათებთ ანტიმუტაგენური მოქმედება. მათი ზეგავლენით პესტიციდების, ტოპაზისა და სპილენძის ქლორანგის და სასუქების –

ამონიუმის გეარჯილას და შარდოვანას ციტოგენეტიკური მოქმედება
საშუალოდ 2 – 2,5 ჯერ მცირდებოდა.

ჩვენს მიერ გამოყენებული და შესწავლილი ანტიმუტაგენები
პერსპექტიულია პრაქტიკული გამოყენებისათვის, ვინაიდან ისინი
პასუხობენ ანტიმუტაგენებისადმი წაყენებულ მოთხოვნებს.
ანტიმუტაგენების პრაქტიკული გამოყენება უნდა გავრცელდეს როგორც
მრეწველობაში მანე ნიეთიერებებთან კონტაქტში მყოფ, ასევე
სოფლის მეურნეობაში პესტიციდებთან მომუშავე ადამიანეშიც.
ამასთანავე, ანტიმუტაგენების გამოყენება მიზანშეწონილია ქიმიური
ნიეთიერებებით მოწამვლის შემთხვევაშიც. განსაკუთრებით დიდი
ყურადღება უნდა მიექცეს ანტიმუტაგენებით პროფილაქტიკური
ღონისძიებების ჩატარებას.

დასკვნები

1. აზოტოვანი სასუქები – ამონიუმის გვარჯილა და შარდოვანა ხასიათდებიან მუტაგენური და ციტოტოქსიკური მოქმედებით. ამ ნივთიერებების მაღალი დოზების (1/2; 1/5 ლდ 50 დოზა) შეყვანა თეთრ თაგვებში იწვევს ქრემომა სტრუქტურული დარღვევების, გენომურ მუტაციების და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირის სარწმუნო მომატებას. ($p < 0,001$).
2. ამონიუმის გვარჯილა ხასიათდება ემბროტოქსიკური მოქმედებით. ეს მოქმედება განსაკუთრებით გამოხატულია ემბრიონთა განვითარების ადრეულ სტადიებზე.
3. ზემოთ აღნიშნული სასუქების ქრონიკული ზემოქმედება (5, 10 დღე) იწვევს ციტოგენეტიკური დარღვევების სიხშირის გაზრდას.
4. პესტიციდების – ტოპაზისა და სპილენძის ქლორჟანგის როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული ზემოქმედება ზრადსრული ცხოველების უჯრედებში იწვევს გენომური მუტაციების და პათოლოგიური მიტოზებისა სიხშირის მომატებას.
5. როგორც ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას, ისე ტოპაზისა და სპილენძის ქლორჟანგის შემთხვევაში გამოვლინდა დოზა-ეფექტი. დოზის შემცირებისას მცირდებოდა ციტოგენეტიკური დარღვევების რაოდენობაც.
6. ცხოველებში ამონიუმის გვარჯილასა და ბორდოს სითხის ერთობლივი მოქმედების შემთხვევაში ციტოგენეტიკური დარღვევების სიხშირე უფრო მეტია, ვიდრე მათი ცალ-ცალკე ზემოქმედებისას.

7. ლეიკოციტარული ინტერფერონს ახასიათებს გამოხატული ანტიმუტაგენური მოქმედება. იგი საშუალოდ 2,5-ჯერ ამცირებს შარდოვანასა და გვარჯილას მიერ გამოწვეულ მუტაგენურ ეფექტს.
8. α -ტოკოფეროლის პროტექტორული თვისებები გამოვლინდა აზოტოვანი სასუქების – ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას მიერ ინდუცირებული გენეტიკური დარღვევების შემთხვევაში. დამაზიანებელი აგენტების მავნე მოქმედება α -ტოკოფეროლის გადვლენით საშუალოდ 3 – 3,5 ჯერ მცირდებოდა.
9. გვარჯილასა და ბორდოს სითხით გამოწვეული ციტოგენეტიკური ეფექტი სამნახევარჯერ მცირდება α -ტოკოფეროლისა და ინტერფერონის ერთობლივი მოქმედების დროს.
10. ანტიმუტაგენური ეფექტი ახასიათებს ვიტამინების კომპლექს „უნდოვიტს“. მისი ზეგავლენით, ამონიუმის გვარჯილას და შარდოვანას მიერ გამოწვეული ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევები, გენომური მუტაციების და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირე საშუალოდ 2,5-ჯერ მცირდებოდა.
11. ანალოგიური პროტექტორული მოქმედება ახასიათებს ვიტამინების კომპლექს „პიკოვიტს“ მის ფონზე ტოპაზისა და სპილენძის ქლორუანგის მავნე ციტოგენეტიკური ეფექტი საშუალოდ 2-ჯერ მცირდება.

ლიტერატურა

1. ვაშაიძე ვ., რაჭველიშვილი ბ. პესტიციდების ორგანიზმზე მოქმედების მექანიზმი, კლინიკა, შორეული შედეგები, დიაგნოსტიკა, მკურნალობა და პროფილაქტიკა. თბილისი 1991.
2. ლეჟავა თ. ადამიანის გენეტიკა. თბილისი 1998.
3. მიქაძე შ. მინერალური სასუქების წარმოება. თბილისი უნივერსიტეტის გამომცემლობა 1993.
4. ფირცხელანი ა. ინტერფერონის, α -ტოკოფეროლის და სპარტიდების ანტიმუტაგენური ეფექტი ორგანიზმის გენეტიკურ აპარატზე ზოგიერთი პესტიციდის ზემოქმედების დროს. მეთოდური რეკომენდაცია. თბილისი 1991.
5. შათირიშვილი ა., ცარციძე მ., ცაგარელი ს. ზოგადი ბიოლოგია. თბილისი 1999.
6. ჭუმბურიძე ი. ფარმაცევტული ქიმია. თბილისი 1992.
7. Абилов С.К. Метаболическая активация химических мутагенов Итоги науки и техники. сер. общая генетика. 1986. Т9. с-96.
8. Агабейли Р.А. Антимутагенное действие витамина к на *Allium fistalozum* и *сrepis capillaris* Цитология и генетика. 1980. Т14. №4. С.19-23
9. Алекперов У.К. Антимутагены и проблема защиты генетического аппарата. Баку 1979
10. Алекперов У.К. Антимутагенез «Наука» М. 1984. с 13-17
11. Алекперов У.К. Тормоза для мутагенов «Наука и жизнь» 1986 Т-10 с 56-60
12. Алов И.А. Патология митоза. Вести А.М.Н 1965 Т-II с.58-66
13. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза. М 1972.

- 14 Арутюнян Р.М. Модификация химического мутагенеза в клетках человека. Ереван. Изд Ереван 1985 с.162.
15. Атоянц А.Л., Погосян В.С. Оценка мутагенной активности загрязнителей атмосферного воздуха в районе по производству синтетического каучука. Цитология и генетика 1996 Т-30 №3
16. Аизрбах Ш., Проблемы мутагенеза 1978
17. Ахундова Д.Д., Изучение цитогенетической активности некоторых витаминов как возможных элементов естественной системы антимутагенов. Дис кандбиол наук. 1974.
- 18 Барияк И.Р., Бердышев Г.Д., Дуган А.М. Антимутагенное действие продуктов пчеловодства. Цитология и генетика. 1996 Т30 №6
19. Барияк И.Р., Исаева А.В. Антимутагенные и генопротекторные свойства препаратов растительного происхождения. Цитология и генетика. 1994. Т-28. №3.
20. Барабой В.А., Вянкиер Г.И. Растительные фенольные вещества и защита генетического аппарата от повреждений. Цитология и генетика 1970. №4. с.359-376
- 21 Березовский В.М., Химия витаминов Москва 1973
22. Безр А.А., Губов Г.А. Синтез витаминов Москва 1956
23. Бизеле Д. Индукция химическими веществами аномальных митозов, имитирующих митозы в раковых клетках. кн Генетика рака М 1971
- 24 Болонина В.П., Михеев В.С. Эффект витамина С на мутагенность простатилена у мышей. Генетика Т 29 №7 1993 с 1095
- 25 Бочков И.П. Основные принципы количественной оценки химического мутагенеза у человека. В кн Вопросы гигиенического нормирования при изучении отдаленных последствий воздействия промышленных веществ М. 1973

26. Бочков И.П., Демин Ю С , Лучник И.В Классификация и методы учёта хромосомных aberrаций в соматических клетках. Генетика 1972 Т-8 №6. с.138-141
27. Бочков Н.П., Шрамс Р Я и др «система оценки химических веществ на мутагенность для челлвека: общие принципы, практические рекомендации и дальнейшие разработки Генетика Т-11 №10 1975
28. Бочков Н.П., Чеботарёв А Н В кн Наследственность челлвека и мутагены внешней среды. М 1989
29. Быковская Н.В., Хайцев Н.В , Шварцман П Я. Частота хромосомных aberrаций, индуцированных гипоксией. Т 29 №12. 1993 с 2108
30. Василос А.Ф Митотический режим как показатель цитогенетической активности пестицидов. Генетика. 1979 №6 с.2-27.
31. Василос А.Ф. Цитотоксическое и цитогенетическое свойство пестицидов. Кишинёв 1980
32. Васильева И.М., Синелщикова Т А., Шония Н.И., Засухина Г Д Способность интерферонов защищать ДНК и стимулировать процессы репарации в клетках челлвека. Докл АН. СССР 1986 Т 287 №4. с 995-997.
33. Васильева И.П, Рамин Е.В Мутагены и окружающая среда «Наука» 1979
34. Вашакидзе В И. Вопросы гигиены труда, профессиональной патологии и сельскохозяйственной токсикологии Сборник трудов Тбилиси 1979
35. Вашакидзе И.В Некоторые особенности мутагенного действия пестицидов. Тбилиси 1973.
36. Глазков М.В Ассоциация хромосом с ядерной оболочкой и упорядоченность пространственной организации генетического материала в интерфазном ядре Цитология и генетика Т-33 №2 1999 с 79-90
37. Гончарова Р И Антимутагенез Минск «Наука и техника» 1974 с 144.

38. Горвая А.И., Бобырь Л.Ф., Скворцова Т.В. и др. Методические аспекты оценки мутагенного фона и генетического риска для человека и биоты от действия мутагенных экологических факторов. Цитология и генетика. 1996. Т. 30. №6.
39. Григорьянко Н.В., Ларченко Е.А. Мутагенный эффект гербицида Тимиса в кукурузы. Цитология и генетика. Т. 34. №5. 2000 с 50-54
40. Григорьянко Н.В. Цитогенетическая и генетическая активность гербицида лантаграна. Цитология и генетика. Т-33 №2. 1999
41. Дубинин Н.П. Общая генетика М. «Наука» 1976
42. Дубинин И.М. Генетические последствия загрязнения окружающей среды. Ново-Сибирск 1977
43. Дубинин Н.П., Пашин Ю.В. Мутагенез и окружающая среда. «Наука» М. 1978.
44. Дубинин Н.П. Мутагенез при действии физических факторов М. 1980
45. Дубинин Н.П., Алтухов Ю.П. Окружающая среда и генетический груз популяций человека. Успехи современной генетики. «10» 1982
46. Дурнёв А.Д. Мутагены и антимутагены в продуктах питания. Генетика 1997 Т-33. №2. с 165-176.
47. Дурнёв А.Д., Середенин С.Б. Фармакологические проблемы поиска и применения антимутагенов. Вести РАМН. 1993 №1 с 19-26
48. Ежова Т.Я., Ляшкова Н.С. и др. Цитогенетическое изменение действия гербицидов в системе *in vitro* у гороха. Генетика. 1992 Т-28 №8 с 121-129.
49. Журков В.С. Подходы к регламентированию содержания мутагенов в окружающей среде. Четвёртый съезд. Всесоюзный съезд генетиков и селекционеров им Н.И. Вавилова. Кишинёв 1-5 февраля 1982 4 с 44-45

- 50 Засухина Г Д Механизмы защиты клеток человека от действия мутагенов интерферонами. «Молекулярные механизмы генетических процессов». 6. Всесоюзи мми М. 1987 с 25
- 51 Засухина Г Д, Синельщикова Т А. Мутагенез, антимутагенез, репарация ДНК. Вести РАМН 1993 №1 с 9-14
- 52 Засухина Г.Д., Львова Г Н и др Интерферон как стимулятор репарации ДНК у больных Xeroderma pigmentosum. Генетика Т 29 №11. 1993 с.1821.
- 53 Засухина Г.Д. Репаративные механизмы клеток и проблемы окружающей среды. М. 1987
- 54 Засухина Г Д., Анджапаридзе О Г Регуляция репаративной активности клеток высших организмов с помощью биологических факторов. XIX междунар. генетический конгресс Тезисы докладов. М 1985 I с 203
- 55 Иванов Е.Л. Молекулярные механизмы мутагенеза, обусловленного апуриновыми (апиримидиновыми) сайтами ДНК. Генетика. Т-27 №1 1991.
- 56 Исхаков А.И. Изучение отдалённых последствий воздействия пестицидов. «Материалы III сессии гигиенистов и микробиологов Узбекистана» Ташкент 1983 с 131-132.
- 57 Кайдашев И.П., Ножинова О А. и др. Апоптоз в клетках паренхиматозных органов при подострой интоксикации нитратом натрия. Цитология и генетика Т-34 №3 2000
- 58 Козарновская М Л, Василос А Ф Влияние севина на хромосомный аппарат клеток. Здравосохранение Молдавии 1987 4. с 14-16
- 59 Калинина Л.М., Сордарли Г М., Алекперов У К Антимутагенный эффект α -токоферола на частоту генных мутаций у Salmonella Генетика. 1975 15 №10 с 1880-1882

60. Калинина Л.М., Тарасов В.А., Сордарли Г.М. Влияние α -токоферола на мутагенные пути репарации в клетках *E.coli*. Генетика. 1987 17 №9 с 1644-1648.
61. Кирилова Г.А., Тихонович Н.А., Фадеева Г.С. Генетические эффекты пестицидов. Успехи современной генетики №10 1982
62. Кирушин В.Л. Изучение мутагенного действия некоторых пестицидов Гигиена и санитария. 1975 №9 с 43-46
63. Керкис Ю.А. Проблемы сохранения окружающей среды. Новосибирск. 1977.
64. Кужир Г.Д., Данавеля О.В., Савина Н.В. Модификация процессов репарации при химическом мутагенезе у *Drosophila melanogaster* Генетика 1993 Т-35 №7. с 919-924
65. Кулаков А.Е. Цитогенетическое действие гербицидов на клетки костного мозга. Вкн «Вопросы гигиены и токсикологии пестицидов. 1980 с 173-177
66. Куринный А.И., Кравчук А.П., Зубко Е.С. Оценка мутагенного фона и мутагенной изменчивости у населения в регионе с высокой интенсивностью пестицидов Цитология и генетика. 1993 Т-27 №4
67. Куринный А.И., Пилинская М.А. Исследования пестицидов как мутагенов ??? среды Киев 1979 с/г.
68. Куринный И.В. Индикация загрязнения окружающей среды пестицидами мутагенами Цитология и генетика 1985 №4 с 268-271
69. Лежачихос Р.К. Химический мутагенез и загрязнение окружающей среды. Нрвсибирск 1977
70. Летавет А.А. Предисловие к сборнику «Вопросы гигиенического нормирования при изучении отдаленных последствий воздействия промышленных веществ М 1982 с 3-4
71. Лукаш Л.А., Карпова И.С. и др. Влияние лектина соцветия *Sabucus nigra* (бузина черная) на спонтанный и индуцированный

- алкилирующими агентами мутагенез в соматических клетках млекопитающих. Цитология и генетика 1997 Т-31 №5 с 52
72. Любимова И.К., Абилов С.К., Мигачев Г.И. Взаимосвяз между мутагенной активностью и химической структурой в ряду производных бифенила. Генетика. 1995 Т-31 №2. с 268-272.
73. Матвеева В.Г., Керкис Ю.Я., Осипова Л.П. Мутагенный эффект пестицида ДДТ и хлоридина в костном мозге и половых клетках мышей. Генетика 1987 г. с. 67-76
74. Маркарян В.С. Цитологический эффект некоторых хлорорганических инсектицидов на ядра клеток костного мозга. 1976. I. с 132-137
75. Митрофанов Ю.А., Олимпиенко Г.С. Индуцированный мутагенный процесс эукариот М. 980
76. Нарсесян А.К., Зильфян В.И. и др. Антимутагенное свойства облепихового масла. Генетика 1990. Т 26 №2. с 378-390
77. Никифоров В.Г. Химический мутагенез В кн. Общая генетика М. 1978 с. 113
78. Пилинская М. А., Куринный Л.М., Львова Г.С. и др. Первичная оценка цитогенетической активности 22 пестицидов. Цитология и генетика 1980 №6. с 41-48
79. Пилинская М. А. Частота aberrаций хромосом у работников теплиц и чувствительность их лимфоцитов *in vitro* и цитогенетическому действию диматифа. Цитология и генетика. 1985 №2. с 124-127
80. Пирцхелани А.Г. Нарушение интерфазных ядер, митозов и хромосом, как показатель общетоксического и мутагенного действия факторов среды на организмы. Тбилиси 1991
81. Пороменко Г.Г., Абилов С.К. Антропогенные мутагены и природные антимутагены М. В.И. НИТИ 1988 с 205 (Итоги науки и техники Общая генетика. Т 12)

- 82 Рапопорт И.А. Особенности и механизмы действия супермутагенов «Супермутагены». М «Наука» 1966.
- 83 Рябова С.В., Петин В Г Математическое описание выхода мутаций при комбинированном воздействии различных мутагенов Генетика Т-34 №8. с. 1151.
84. Рязанова Р.А., Гафурова Т.В. В кн Материалы по гигиенической оценке пестицидов и полмеров. М 1984 с 33-36.
85. Саноцкий И В, Фаменко В Н Значение прикладной генетики для токсикологической оценки новых веществ, внедряемых в нрыродное хозяйство. В кн. Токсикология новых промышленных веществ. М. 1975. с.14.
- 86 Середенин С Б, Дурнёв А.Д. Фармакологическая защита генома М 1992 с.160
87. Сидоренко Г.И., Корневская Е.И., Пинигин М.А и др Гигиенические основы охраны окружающей среды В кн. Всесторонний анализ окружающей среды Л. 1975. с.99-104
- 88 Слюсарев А.А. Биология и общая генетика. М. 1979
- 89 Сойфер В.Н. Молекулярные механизмы мутагенеза «Наука» М 1969
90. Соколовский А.А., Яшке Е.В. Технология минеральных удобрений и кислот. Москва 1971
- 91 Справочная книга по химизации сельского хозяйства. под ред Борисова В.М. Москва. «Колос» 1980 Азотные удобрения
- 92 Справочник по пестицидам Москва «Химия» 1985 под редакцией Мельникова И.И.
93. Справочник по пестицидам (гигиена, применение и токсикология) Под ред. Медведя Л.И. «Урожай» Киев 1974
- 94 Справочник агронома по удобрениям Государственное издательство сельскохозяйственной литературы Млсква 1955
- 95 Справочник для агрономов и врачей «Пестициды» Кишинёв 1970

- 96 Строев В С Цитогенетическая активность гербицидов атразина, хлор и параквата. Генетика 1970 Т6 №3 с 31-37
- 97 Тарасов В.А. Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза. М. «Наука» 1982. с.228
- 98 Тарасов В А., Калинина Л М., Алекперов У.К. Влияние α -токоферола на мутагенные пути репарации в клетках *e. coli*. Генетика 1986 Т-17 №9. с.1644-1648
99. Тарасов В А., Асланян М.М., Абилов С.К. Принципы формализованной количественной оценки генетической опасности химических соединений для челдвска. Генетика. 1999. Т-35. №11 с 1585-1599
- 100 Унапянц Г П. Словарь по удобрениям «Госхимиздат» 1978
101. Урбах Ю В. В кн Биометрические методы. М. «Наука» 1964 с 415
102. Фогель Ф , Мотульски А. Генетика человека. М. «Мир» 1990 с 878
103. Фриз Э. Молекулярные механизмы мутаций В кн «Молекулярная генетика». М. 1964
104. Шахбазов В Г , Армаментова В Г. Чувствительность организмов к мутагенным факторам и возникновение мутаций. Вильнюс 1977
105. Шебцова Т П., Васильева И.М., Андропова А.Н Сравнительное действие лейкоцитарного и рекомбинантного интерферона на репарации ДНК и частоты структурных мутаций в лимфоцитах человека. Тез. докл. Съезда Вогис. 1987. с.305
- 106 Шевченко В , Гриних Г Влияние кофеина на частоту aberrаций хромосом, индуцированных цис – и транс – дихлордиаминплатиной (II) у *сгерis capillans* Генетика 1983 Т 19 №6 с.952-957
- 107 Якубовская Е Л , Македонов Г Л , Засухина Г Д Различия в специфичности защитного действия природного и рекомбинантного интерферонов от мутагенов Докл АН. СССР 1987 с.121-131

- 108 Abraham SK Antigenotoxic effects in mice after the interaction between coffee and dietary constituents Food chem Toxicol 1996 Jan 34
109. Alam M.J; kasatiyass Cytological effects of an organophosphate pesticide on humancellsin vitro can j. enet and cytol. 1984. 18 4 665-671
110. Aly A; Donya sm. In vivo antimutagenic effect of vitamins c and E against rifampicin - induced chromosome aberrations in mouse bone-marrow cells Mutat. Res. 2002. jan. 27 518(1) pp 1-7
111. Antunes LM, Takahashi CS Effects of high doses o vitamin C and E against doxorubicin-induced chromosomal damage in Wistar rat bone marrow cells Mutat. Res. 1998 Nov. 9 419(1-3): 137-43
112. Arrigh F; Hsu T, experimental alteration of metaphase chromosome morfology. Exp. ell Res 1965 31 1 305
- 113 Bach M.K.; jonson H.C Some studies on the antimutage his action of poliamines. Prog. Mol and subcell Biol 1990 2 329
114. Bartholomew B. et. al Sossible use of urinary nitrate as a measure of total nitrate intake. Proceedings of the Nutrition society 1979. 38. 124 A.
115. Bartholomew BA, Hill MJ The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. Food chemistry and toxicology. 1984 22. 789-795
- 116 Bartsch H, Pignatelli B , Calmels S , Ohshima H. Inhibition of nitrosation Basic Life Sci. 1993 61 27-44
- 117 Benova D.K. Anticlastogenic effects of polivitamin product "Pharmavit" on γ -ray inductionof somatic and germ cells chromosome aberrations in the mouse Mutat Res. 1992. V269 N2. P 251-258
118. Biarchi L, Melli R, Pizzala R et al. Effects of betacarotine and alphatocopherol on photogenotoxicity induced by 8-metoxypyralen the role of oxygen Mutat. Res 1996 Aug 12 369(3-4): 183-94
- 119 Boink B, Dormans J, Speijers G The role nitrate and/or nitrate in the etology of the hypertrophy o the adrenal zona glomerulosa of rats Council of Europe Press. Strasbourg. 1994 pp 213-228

120. Bonnell A. Nitrate concentrations in vegetables. Council of Europe Press 1994
Strasbourg. pp. 11-20
121. Carbera G Effect of five dietary antimutagens on the genotoxicity of six
mutagens in the misroscreen prophage-induction assay Environ. Mol
Mutagen. 2000. 36.
122. Chilvers C, Inskip H., Caygilic. A Survey of dictary nitrate in well-water
users. International Journal of epidemiology 1994. 13 .324-331
123. Christen S, Woodall A. A., Shigenaga MK et al Gamma as NO+and
complemen alpha tocopherol. 1997 94. 321
124. Clarke CH; Shankel D.M. Antimutagenesis in microbial systems Bacteriol
Revs. 1975 39. 1. 33-53
125. Claycombe K., Meydan SN Vitamin E and genome stability Mutat Res
2001. Apr. 18. 475(1-2) pp. 37-44.
126. Colbers E. et al. A pilot study to investigate nitrate and nitrite kinetiks in
healthy volunteers with both normal and artificially increased gastrich pH after
sodium nitrate Ingestion. Science 134-1995
127. Corm W Breimer T. Nitrate and nitrite in vegetables Literature survey No 39
1993.
128. Craun G. Greathouse D, Gunderson D Methaemoglobin levels in young
children consuming high nitrate well water in the United States International
Journal of epidemiology. 10 · 309-317 1996.
129. Cuper F, Til H Subchromic toxicity experments with potassium nitrite in rats
Council of Europe Press 1994 Strasbourg.
130. Darroudi F, TargaH, Natarajan A Influence of dictary carroton on cytostatic
drug activity of cyclophosamide and its main directly acting metabolite Mut.
Res.1988 198 N 2 p 327-335
131. De mayer E, Schellekens H The ecology of the interferon System Elsev Sci
Publ. 1983

132. Dean B.J, Thrope E. Cytogenetic studies with dichlorvos in mice and chinese hamsters. *Arch Toxicol* 1990 1 39-49
133. Dolby J. et al. Bacterial colonization and nitrite concentration in the achlorhydric stomachs of patients with primary hypogammaglobulinaemia or classical pernicious anaemia. *Scandinavian Journal of gastroenterology* 19: 105-110.
134. Downey C.O; Haas F.L., Effect of purine and pyrimidine analogues on reversion of a tryptophan resistant strain of *Escherichia coli*. *Nature* 1982. 184 1. 114-115
135. Dravan A; Anderson D. et al. Evaluation of the antigenotoxic potential of monomeric and dimeric flavonoids, and black tea polyphenols against heterocyclic amine induced DNA damage in human lymphocytes using the comet assay.
136. Edenharder R, Worf-wandelburg A et al. antimutagenic effects and possible mechanisms of action of vitamins and related compounds against genotoxic heterocyclic amines from cooked food. *Mutat. Res.* 1999 Jul 21 444(1): 235-48.
137. Fishbein L. Environmental sources of chemical mutagens. *Adv Med. Toxicol* 1984. 5. 9-10. 175-345
138. Ford C; Wollum D. A Study of the mitotic chromosomes of mice of the strong a line. *Exp cell. Res* 1963 32. 320-326
139. Gangolli S et al. Nitrate, nitrite and N-nitrosocompounds. *European Journal of pharmacology, environmental toxicology and pharmacology section.* 292 1-38 1987.
140. Giri A., Khynnam P., Prasad SB. Vitamin C mediated protection on cisplatin induced mutagenicity in mice. *Mut Res* 1998 Nov 3 421(2) pp 139-48
141. Green L. et al. Nitrate biosynthesis in man. *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America.* 78 7764-7768 1981

142. Guevara A, Lim-Silianco C, Dayrit F Antimutagens from *Momordica charantia*. *Mutat. Res.* 1990 230 N2. 121-126
143. Hegesh S, Shloah J Blood nitrates and infantile methaemoglobulinaemia *Clinica chimica Acta.* 1982. 125: 107-115
144. Hogbom L, Nohrstedt HO, Nordlund S Nitrogen fertilization effects on stream water cadmium concentration *Environ. Qual* 2001 Jan-Feb 30(1). 189-93
145. Hogdom L, Nohrstedt HO, Nordlunds S. Nitrogen fertilization effects on stream wather cadmium concentracion. *J Environ. Qual* 2001 Jan-Feb 30(1): 189-93.
146. Hryniewicz M, Pienkowska M Antimutagenic action of some plant factors *Mutat. Res.* 1982 97 N2. 236
147. Imanjshi H; Sasah Y, ohta T et al. Tea tanin components modify the induction of sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in mutagen-treated cultured mammalian cells and mice *Mutat Res Genet Toxicol Test* 1991 259. N1 79-87
148. Inoue T, Shmouk; Kada T. studies on antimutagens in sos repair systems. In *Abstr Third Intern. conf Environmetal Mutagens Tokio 1981* p.38
149. Jacks G Sharma VP Nitrogen circulation and nitrate in ground water in an agricultural catchment in southern India. *Environmental geology* 1983 5(2) 61-64.
150. Jaffu C Methaemoglobulinaemia. *Clinical haemology* 1981 10: 99-122
151. Jahreis G et al. Effect of chronic dietary nitrate and different iodine supply on porcine thyroid function, somatomedin - c - level and growth *Experimental and clinical endocrinology Leipzig* 88: 242-248 1986
152. Jain A, Shmoi K; Naramura Y at al Preliminary stady on the desmutagenic and Antimutagenic effects of some natural products *Curr Sci* 1987 56 N24 1266-1269
153. Kada T. *Environmental Mutagen and Carcinoges* Eds T Sugimura, S Kondo, H. Takebe. Tokyo 1982. p 355-359

154. Kada T Mechanisms and Genetic Implications of Environmental Antimutagens. In Environmental Mutagens and carcinogens 1992 355-259
155. Kada T; moriya M; schurash etal. Screening of pesticides, herbicides and antimicrobial chemicals for DNA interactions by recassax and mutagenesis testing Mutat. Res. 1974 26 4. 243-248
156. Katon Y. Mutation test to detect substances Suppressing spontaneous mutation due to oxidative damage. Mutat Res. 2001. Jan. 25 – 490 (1) pp 21-26
157. Kaul N, Devaraj S, Jialal I Alpha-tocopherol and atherosclerosis. E+P Biol. Med. 2001 Jan. 226
158. Kelly-Garvert F; Yegator M S. Cytogenetic and mutagenetic effect of DDT and DDE in a chine humster cell line. Mutat Res 1973 17 223
159. Kopsidas G, Mak Pree De Frame shift mutagenesis 9-aminoacridine antimutagenic effects of adenosin - α -compounds Mutat. Res 1996 Jun. 10 352(1-2) pp. 135-48.
160. Korte F In comparative Studies of food and environmental contamination vienna 1986. 3.
161. Kozmin S., Schaaper RM. et al. multiple antimutagenesis mechanism effect mutagenic activity and specificity o the base analog 6-N-hydroxylainopurine in bacteria and yeast Mut. Res 1998 Jan. 18 402(1-2) pp 41-56
162. Krizkova L, Lopes MH, Polonyi J et. al. Antimutagenicity of a suberin extract rom *Quercus suber* cork Mutat. Res 1999 Dec 13 446(2). 225-30
163. Krul C., Luten, Schuite A etal Antimutagenic of green and black tea extracts studied dinamic in vitro gastrointestinal model. Mutat. Res 2001 Mar 474 (1-2) pp 71-85.
164. Kuhlmann W, Frommes H; Heege E et al. The mutagenic action of coffeine in higer organisms. cancer Res 1977 28 2375-2389
165. Kuroda Y Bioantimutagenic activity of green tea catechins in cultured chinese hamster V97 cells. Mutat. Res 1996 Dec. 12 361 (2-3) pp 179-186

- 166 Kusakabe H, Yamakage K, Wakuri S et al Relevance of chemical structure and cytotoxicity to the induction of chromosome aberrations based on the testing results of 98 high production volume industrial chemicals. *Mutat. Res.* 2002. may 27 517(1-2): 187-98
- 167 Lai-Chin; Butler M, Mathey T Antimutagenic activities of common vegetables and their chlorophyll content *Mutat Res* 1980 77 N 3 245-250
168. Larsen H; Jallel F. *Can. J Genet and Cytolog.* 1984 3 491-497
- 169 Lee C., Weiss R, Horvath D Effects of nitrogen fertilization on the thyroid function of rats fed 40 percent orchard grass diets *Journal of nutrition.* 100 1121-1126. 1970
- 170 Lee K. et al nitrate, nitrite balance and de novo synthesis of nitrate in humans consuming cured meat *American journal of clinical nutrition* 1986 44 188-194.
171. Lim-Sylianco C, Concha J, Jocano A. Antimutagenic effects of expressions from twelve medicinal plants. *Phillip J Sci.* 1986 115 N1 p 23-30
172. Lioners N, Arola L, Blade C, Mas A. Effects of copper exposure upon nitrogen metabolism in tissue cultured *vitis vinifera*. *Plant sci* 2000 Dec 7, 160(1): 159-163.
- 173 Meng Z., Zhang B. Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes of a phosphate fertilizer factory *Mut Res.* 1997 Oct. 24 393(3): 283-8
- 174 Mochizuki H; Inoue T; Kada T Antimutagenic Activity of human placental extracts In *Abstr. Thira Intern. conf Environmental Mutagens Tokyo 1981* 108
- 175 Monarca S, Ferreti D, Zanardini A, et al Monitoring airborne genotoxicants in the rubber industry using genotoxicity tests and chemical analyses *Mutat Res* 2001 Feb. 20 490(2). 159-69
- 176 Montes G, Guello C, Gorillo G et al. Mutogenic activity of gastric juice *Cancer Lett.* 1979 7 6 307-312.

177. Montesano R, Bartsh H, Mutagenic and carcinogenic N-nitroso-compounds
Possible environmental hazards *Mutat Res* 1986 32 179-228
178. Morita K, Kada T, Namiri M. A desmutagenic factor isolated from burdock
(*Arctium lappa* Linne) *Mutat Res* 1984 129 N1 25-31
179. Morre M, Morre D, Walter M. Vitamin A effect on hepatic Golgi apparatus
architecture *Eur J Cell Biol* 1981 25 N1 28-35
180. Müller d, Arni P; Fritz H, Langauer M et al Comparative studies o 14
mutagenic or carcinogenic substances in seven mutagenicity test systems
Mutat res. 1988 53 2. 253
181. Muller H. Adverse health effects of nitrate and its metabolites: epidemiological
studies in human. Council of Europe Press Strasbourg. 1994 255-268
182. Munoz-Centeno MC, Ruiz MT, Panegue A, Cejudo FJ Posttranslational
regulation of nitrogenase activity by fixed nitrogen in *Azotobacter*
chroococcum. *Biochim Biophys Acta* 1996 Aug. 29.1291(1) 67-74
183. Nagao M A new approach to risk estimation of food-borne carcinogens-
heterocyclic amines-based on molecular information *Mutat Res* 1999 Dec 16
431(1): 3-12.
184. Nehez M; Sehypes A, Paldy A, Dinuro-o-krezol tartalmunovenyredo szer
mutagenitasanak vizgalata. *Egeszsegtudomány* 1986 21 3 237-243
185. Odih AP. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms
of antimutagenic action. *Mutat Res* 1997 Mar 381(1): 39-67
186. Onish S; ujie Suppression o aflatoxin B-induced chromosome aberrations by
coffee, black tea, green tea and their components *Mut res* 1987 182 6. 374
187. Palmer K. A. Grein S Legator M. S Cytogenetic effects of DDT in cultured
mammalian cell line *Tox. appl Pharm.* 1972 22. 355
188. Pasternak Y, *Arzneimittel forsh* 1974 147 802
189. Phillips NE. Nitrate cotens of foods Public health implications canad *Inst*
Food Technol. 1988. 1 98-103.

190. Pillai SP, Shankel DM. Effects of antimutagens on development of drug antibiotic resistance in microorganisms *Mutat Res.* 1998 Jun 18 402 (1-2). pp. 139-150
191. Pupadivibul K. Effect of six naturally occurring antimutagens on the mutagenicity of three heterocyclic amines from cooked food in salmonella typhimurium strain TA 98. *Environ and Mol Mutagens* 1990 15. Suppl. N17. 49.
192. Raj A.S; Katz M. β -karotene as an Inhibitor of benzo(a)pyrene and mitomycin c induced chromosomal breaks in the bone marrow in mice *Can. Genet and cytol.* 1985 27. 5 598-602.
193. Rieger R, Michaelis A. *Glosary of genetics ana cytogenetics.* Jenaveb Gustay Fisher vert. 1976 647
194. Rimm E. B , Stampfer MJ, Ascherio A. et al. Vitamin E consumption and the coronary heart disease i men IV *Engl J Med.* 1993 328 1450-56
195. Rimm E. Mironutrients, coronary Heart disease and cancer Should we at on supplements? Presented at the cot Annual biology colovium. Oregon st University February 25 1999
196. Roberton A., Ferguson L. et. al Adsorption o a hydrophobic mutagen to five contrasting dietary fier preparations. *Mut. Res.* 1991 262 N3
197. Rojanapo W, Tepsuman A. Antimutagenic and mutagenic potentials of chinese radish *Environ. Haeltn perspect.* 1993 101 Suppl 3 247-252
198. Row K P; Rumodevi G, Dus U N – Vitamin a canprevent genetic damage inuced by benzo-a pyrene to the bone marrow cells in mice *Int J Tissue react* 1986 8 3 219-223
199. Rudell W et al Gastric juice nitrite. a risk gactor for cancer in the hypochlorhydric stomach. *Lancet* 2: 1037-1039 1976
200. Ryan F, Runder R, Nagato T et al. Bacterial mutation and synthesis and synthesis of micromolecular verebungslehre 1979. 90 1 148-158

- 201 Sander J; Kann M. Nitrts in der menschlichen nahrung ursache einer krebsentstehung durch Nitrosaminbildung sein. Arc Hug. Bacteriol 1987 151 22.
202. Sarachek A.E , Bish E T Posirradation protein synthesis and the indication of cytoplasmic and mutations in saccharomyces by ultraviolet radiation Cytologia 1979 38. 450-461
203. Sato T, Fujimoto T, ose Y et al, Antimutagenic factors in aguatic plants Mutat. Res. 1987 182 N6 376
204. Schudeboom L. A survy of the exposure to nitrate and nitrite in foods Council of europe Press Strasbourg 1994. pp 41-74
205. Sengupta R.K, Cos P Genotoxic effects of lead hit rate on pea plant. Mut Res 1992.
- 206 Serres F The impact of sort-term tests or mutagenicity of environmental chemicals. genetics. 1985 80 3 38
207. Shamberger R, Raughman F et al carcinogen induced chromosomal breakage decreased by antioxidants. Proc Nat. Acad. Sci. us 1982 70 5 1461-1463
- 208 Shephard S. Endogenous formation of N-nitroso compounds in relation to the intake of nitrate or nitrite Council of Europe Press. Strasbourg 1994 pp 137-150.
- 209 Shimizu M, Yoro t. Mutagenicity of instant coffee and its interaction with dimethylnitrosamine in the micronucleus test, Mut. Res. Venet Toxicol Test. 1987 189 N3 307-311
- 210 Shukla Y , Arora., Tareja P Antimutagenic potential of curcumin on chromosomal aberrations in wistar rats. Mutat Res 2002 Mar 25 515(1-2) pp. 197-202.
- 211 Sidenko AT, Sazanova LA, Vazhnik LA Assessment of the effects of a set of factors in the production of nitrogen fertilizers on chromosomes perphenal blood lymphocytes of female workers an health status of their newborn infants Gig. Tr. Prof. Zabol. 1989(1): 19-21

212. Simic D, Vikovi C, Gacic B et al Detection of natural bioantimutagens and their mechanisms of action with bacterial assay-system Mut Res 1998 Jan 18. 402(1-2) pp 51-7
213. Spriegelhader B, Eisenbrand G, Preussmann R. Influence of dietary nitrate or nitrite content of human saliva. possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds. Food and cosmetics toxicology 1976 14 545-548
214. Stadnichenko AP, Kiricuk GE The effect of ammonium nitrate on the residual nitrogen content in the hemolymph of the pulmona snail Planorbis pupura normally and in trematode invasion. Parazitologia 2000 Sep-oct 34(5): 402-7
215. Stephens MG, Parsons A, Schofield PM et al. patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant st (CHAOS) Lancet 1996 347 781-86.
216. Sutton H E., Harris M J., Mutagenic effects of environmental contaminants Betea. Acad. Press. 1991
217. Suzuki M, Suzuki Suppression of mutagenicity by human interferon Mut. Res. 1988 202. 1. 179-183.
218. Tavan E, Maziere S, Narbonne JF, Cassand P Effects of vitamins A and E on methylazoxymethanol-induced mutagenesis in salmonella typhimurium strain TA 100 Mutat. Res 1997 Jul. 3 377(2). 231-7
219. Til H. Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats. Food chemistry and toxicology 1988 26(10), 851-859
220. Unni E, Kesari K, Raa M. Effect of vitamin A deprivation on the mitogenic factor activity in the rat testes Biochem, Biophys. Res Commun. 1984 125 N2 454-462.
221. Vaglenov A., Carbovell E, Marcos R. Biomonitoring of workers exposed to lead genotoxic effects its modulation by polyvitamin treatment and evaluation of the induced radioresistance Mutat Res 1998 Oct. 12 418(2-3) pp 79-92
222. Van Maanen J et al Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. Toxicology letters 1994 72 365-374

223. Villasenor IM, Echegoyen D E, Angelada JS A new antimutagen from *Mentha cordifolia* opiz. *Mutat Res.* 2002 Mar 25 515(1-2) pp 141-6
224. Vogel E. Investigation on the mutagenicity of DDT and the metabolites DDE, DDD, DDA n *Dosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 1972 16 157-164
225. Wall M, Wani C, Gaetano K. et al Plant antimutagenic agents 4 I solution and structure elucidation of maesol, an inactive consistuent of maesa spp J *Natur. Prod.* 1988 51. N6. 1226-1231
226. Wall M, Wani M, Nanu K. Plant antimutagenic agents 3 Coumarins J *Natur Prod.* 1988. 51. N6 1148-1151
227. Walters C, Smith P The effect of water-borne nitrate on salivary nitrite *Food chemistry and toxicology.* 1981 16. 297-302
- 228 Walton G. Survey of literature relating to infant methaemoglobinaemia due to nitrate - contaminated water *American Journal of public health.* 1951 41 986-996.
229. Wishnok J et al. Endogenous formation of nitrate. Council of Europe Press Strasbourg. 1994. pp 151-179
- 230 Within E. 14. Modification of mutagenesis initiated by bacteres with basis dyes. *Cell and comp. Physiol.* 1981 58 Suppl. 1 135-144
- 231 Yoshikawa K, Jnagaki K et al. Antimutagenic actimutagenic activity of ettracrs from japanese eggplant. *Mut. Res* 1996. Nov 4. 371(1-2) pp 65-71
232. Young C, Morgan-Jones M. A hydrogeochemical surkey of the chalk groundwater of the banstead area, Surrey, with particular reference to nitrate Council of Europe press. Strasbourg. 1994 213-236
233. Zhang Y, chen X et al. Antimutagenic efects of garlic (*Allium sativum*) an 4NQO- induced mutagenesis in *Escherchia coli*. *Mutat Res* 1989 227 N 4 215-219.