

UOT 616.127-005.8

**ƏTRAF MÜHİTİN PROMUTAGENLƏRİN GENOTOKSİKLİYİNİN
AZALDILMASI ÜÇÜN ANTİMUTAGENLƏRİN
PRAKTİKİ İSTİFADƏ MÜMKÜNLÜYÜ****N.T.HÜSEYNOVA, L.Q.RƏSULOVA*****Bakı Dövlət Universiteti******biolog-bdu@rambler.ru***

Metabolik sistemin fəallığı vəziyyəti ilə əlaqədar olaraq, α-tokoferol, natrium selenit və onların birləşmələrinin promutagen tipli genotoksiki kimyəvi birləşmələrin korreksiyası mexanizmi kompleks analiz üsullarından istifadə etməklə öyrənilmişdir. Tətbiq olunan antimutagenlərin daha effektiv dozaları müəyyən edilmiş və məlum olmuşdur ki, mutagen məhsulların xromosom DNT-sinə nəql edilməsi mərhələlərində genomüdafiyə təsiri bir-birini qarşılıqlı tamalayan ən azı iki üsulla müəyyən olunur.

Açar sözlər: mutagen, promutagen, ksenobiotiklər, antimutagen, ətraf mühitin promutagenləri, xromosom aberrasiyaları, α-tokoferol.

İstənilən kimyəvi birləşmə müvafiq qatılıqda homeostazı pozur və irsi strukturlarla qarşılıqlı təsirdə olur. Onun nəticəsidir ki, mutagenlərin daimi təsirinə məruz qalan canlı orqanizmlərdə kimyəvi mutagenlərin təsirini azaldan mexanizmlər – mutagenlərə qarşı adaptasiya mexanizmləri formalaşmışdır. Bu mexanizmlər bir çox mərhələlərdən ibarətdir. Həmin mərhələnin ilki orqanizmə düşən yad kimyəvi birləşmənin – ksenobiotikin parçalanma mərhələsidir. Ümumiyyətlə, son illər ksenobiotiklərlə orqanizmlərin qarşılıqlı təsirinə aid suallara müxtəlif illərdə tədqiqatçılar tərəfindən intensiv cavab axtarılır [2, 4, 10, 17].

Aparılan araşdırmalardan məlum olur ki, təsir tipindən asılı olmayaraq kimyəvi maddə hüceyrə daxilinə daxil olduqda, geniş reaksiya zəncirindən ibarət mikrosomal monoooksidaz sistemi ilə nəzarət edilən bir-birinə əks istiqamətlənmiş proseslər baş verir. Mutagenlərə qarşı orqanizmlərin adaptasiyasını təmin edən bu sistemin əsas fermentlərindən biri sitoxrom P₄₅₀ və onun izofomalarıdır. Məhz onların iştirakı ilə hüceyrə daxilində bir-birinə əks istiqamətlənmiş iki proses – toksikasiya və detoksikasiya prosesləri baş verir. Birinci halda, orqanizmə daxil olan nisbətən inert kimyəvi birləşmə parçalanır və ondan ya yüksək toksikli maddə, ya mutasiya və törədən maddə, ya da allergiya törədən maddə əmələ gəlir. İkinci halda, daha aktiv maddə parçalanır və ondan

nisbətən və tamamilə zəif təsirə malik kimyəvi maddə əmələ gəlir [1, 9, 11, 23, 24]. Bu proses orqanizmə birbaşa təsir tipinə malik kimyəvi birləşmələr daxil olduqda da baş verir. Antimutagen vasitələrin aşkar edilməsi və bu problemə daima artan maraqla, bu fenomenin insan genomunun mühafizəsi və biomüxtəlifliyin saxlanması üçün praktiki istifadə mümkünlüyünün öyrənilməsinə vacib bir prosesə çevirmişdir. Hal-hazırkı dövrdə də ekoloji yaş və professional risk şəraitində də genomun mühafizəsinin praktiki nəticələrinin əldə edilməsi üçün bu vasitələrdən istifadə edilir [5, 7, 8, 27, 28]. Antimutagenlərin sayı və təsir spektri geniş olduğu üçün, onların praktiki tətbiq sahələri də genişdir və müxtəlif formalıdır. Hal-hazırkı dövrdə antimutagenlərin praktiki istifadəsi aşağıdakı istiqamətlər üzrə aparılır [5, 20, 21, 22]:

1. Ümumi və professional, ekoloji, yaş risk qruplarının istifadəsi üçün antimutagen əlavəli qida məhsullarının istehsalı;
2. Antimutagen və antikanserogen xassəyə malik yeni nəsil formokoloji preparatların yaradılması;
3. Xəstəliklərə və zərərvericilərə qarşı davamlılığa malik yeni bitki sortlarının və digər genotiplərin yaradılması.

Tədqiqatın materialı və metodları

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq bir antimutagen kimi yoxladığımız vasitələrin praktiki tətbiq imkanlarını da öyrənmişik. Bunun üçün qarşımıza qoyduğumuz tapşırıq texnoloji proseslərində promutagen nitrozobirləşmələr, o cümlədən nitrozaaminlərin geniş istifadə edildiyi rezin zavodunun hazırlıq və vulkanlaşdırma sexlərinin istehsal mühit amilləri, həmçinin terapevtik məqsədlər üçün tətbiq olunan tsiklofamid dozaları nümunəsi modellərindən istifadə edilməklə həll edilmişdir.

Birinci halda, xarici kontrol qrupla (yəni göstərilən istehsal müəssisəsinin amilləri ilə heç bir əlaqəsi olmayan insanlarla) müqayisədə, istehsal mühit amilləri ilə professional əlaqədə olan insanların periferik qan limfositlərində xromosom aberrasiyalarının tezliyi və bacı xromatid mübadiləsinin tezliyi öyrənilmişdir. Aparılan araşdırmalardan aydın olmuşdur ki, kontrol qrupla müqayisədə fəhlələrdə hər iki göstərici yüksəlmişdir (cədvəl 1).

Təcrübələr zamanı genetik dəyişilmələrin səviyyəsinin göstərilən müəssisədə işləyən fəhlələrin əmək stajından birbaşa asılı olması müəyyən edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, işçi kontingentin əhəmiyyətli hissəsini təşkil edən reproduktiv yaş həddində olan (20-40 yaş arası) fəhlələrdə bu hal kontrol göstəriciləri ötür keçir (çox yüksəkdir). Fəhlələrin periferik qanından ayrılmış limfositlərin α -tokoferol (0,1 mkq/ml), Na-selenit (0,001 mkq/ml) və onların kompozisiyası (uyğun olaraq, 0,017 və 0,0004 mkq/ml) əlavə edilmiş mühitdə kultura olunması mutagenəzin ingibirə olunmasına gətirib çıxarmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, antimutagenlərin və onların kompozisiyasının gen mühafizəedici aktivliyi əmək fəaliyyətinin müddəti az olan şəxslərdə da-

ha yüksək olmuşdur. Əmək stajı artdıqca preparatların antimitagen aktivliyi də ardıcıl olaraq azalmışdır.

Alınmış nəticələr və onların təhlili

Beləliklə, tədqiqatların nəticələri rezin zavodunun hazırlıq və vulkanlaşdırma sexlərində həmçinin texnoloji proseslərində promutagen nitrazobirləşmələr istifadə edilən digər sexlərində çalışan işçi kontingentin davamlılığının yüksəldilməsi məqsədi ilə α -tokoferol və Na-selenitin istifadə edilməsi üçün əsas yaradır. Bunu nəzərə alaraq, göstərilən sənaye istehsalına fəhlələrin qəbulu anından başlayaraq antimitagen mühafizə, mütəmadi şəkildə kurslarının aparılması məqsədəuyğundur. Bu halda onların qidalanma rasionuna E vitamini ilə və selen mikroelementi ilə zəngin məhsulların daxil edilməsi vacibdir. İstehsal mühitinin amillərinin mutagen təsirinin neytrallaşdırılmasını kompozisiyadan istifadə etməklə əldə etmək olar.

Cədvəl 1

Rezın zavodu fəhlələrinin periferik qan limfositlərində genetik dəyişmələrin səviyyəsi

Təcrübə variantı	Rezın zavodunda əmək stajı, illər							
	1 - 5		6 - 10		11 - 15		16 - 20	
	M±m	AEG	M±m	AEG	M±m	AEG	M±m	AEG
Xromosom aberrasiyalarının tezliyi								
İMA	3,92±0,54	-	5,01±0,59	-	5,89±0,62	-	7,41±0,75	-
İMA+ α -t	2,06±0,44	0,47	2,96±0,51	0,41	3,76±0,58	0,36	5,17±0,66	0,30
İMA+Na ₂ SeO ₃	2,39±0,48	0,39	3,44±0,53	0,31	4,37±0,59	0,29	5,83±0,71	0,21
İMA + (α -t+ Na ₂ SeO ₃)	1,84±0,41	0,53	2,48±0,49	0,50	3,21±0,51	0,45	4,53±0,60	0,39
Bacı xromatid mübadiləsinin tezliyi								
İMA	9,21±1,03	-	11,83±1,21	-	14,42±1,69	-	16,58±1,97	-
İMA+ α -t	6,83±0,94	0,26	8,12±0,97	0,31	10,68±1,05	0,26	12,73±1,27	0,23
İMA+Na ₂ SeO ₃	7,42±0,97	0,19	8,63±0,99	0,27	11,24±1,17	0,22	13,25±1,34	0,20
İMA + (α -t+ Na ₂ SeO ₃)	6,08±0,91	0,34	7,27±0,95	0,39	9,53±1,01	0,34	11,69±1,19	0,29

Xromosom aberrasiyalarının kontrol göstəricisi – 1,35±0,35-dən 1,92±0,51-ə qədər Bacı xromatid mübadiləsinin kontrol göstəricisi – 5,35±0,75-dən 7,84±0,97-ə qədər.

Təklif edilən yanaşmalar tsiklofosfomid dərman preparatının genotoksikliyinə azaldılması məqsədi ilə bərabər dərəcədə tətbiq oluna bilər. Ona görə ki, tsiklofosfomidin müxtəlif dozaları ilə müxtəlif variabellikdə kombinasiyası zamanı α -tokoferol, Na-selenit və onların kompozisiyası bu promutagenin təsirini neytrallaşdırma bilmişdir (cədvəl 2). Bu təcrübələrdə preparatlar ən yüksək neytrallaşdırma xüsusiyyətlərini promutagenədən əvvəl tətbiq olunma zamanı nümayiş etdirmişlər.

Bununla yanaşı praktiki tibbdə istifadə olunan dozalarda tsiklofosfomidlə induksiya olunmuş mutagenəzin modifikasiyası zamanı alınmış nəticələr,

xüsusilə potensial mutagen substraksiyalarla genetik təhlükəsiz dərman kombinasiyalarının yaradılması yolu ilə formokologiyada genmühafizəedici vasitələrin tətbiqi yanaşmalarının işlənilib hazırlanması üçün perspektivlidir. Belə yanaşma mutagen xassəyə malik yüksək terapevtik təsirli bəzi qiymətli dərman vasitələrinin qadağan olunmasına alternativ ola bilər. Bu planda antimutagenlər kompozisiyasının istifadəsi prioritet istiqamətdir, hansı ki, α -tokoferol və Na-selenit sinergetik təsir bürüzə verirlər. Bundan başqa, mutasiyanın baş verməsi və möhkəmlənməsi prosesinin korreksiyasında kompozision preparatlar təşkil olunduqları komponentlərdən daha yüksək effekt nümayiş etdirirlər.

Cədvəl 2

Praktiki tibbdə istifadə olunan dozalarda tsiklofosfamidin genotoksikliyinə münasibətdə preparatların antimutagen effektivliyinin göstəricisi

Antimutagenlər	TF-in dozaları	Antimutagenlərin daxil edilməsi		
		TF-in təsirinə qədər	TF-lə eyni vaxtda	TF-in təsirindən sonra
α -tokoferol	3 mq/kq	0,45	0,38	0,34
Na-selenit		0,41	0,34	0,27
(α -tokoferol+ Na-selenit)		0,50	0,43	0,36
α -tokoferol	6 mq/kq	0,51	0,44	0,37
Na-selenit		0,45	0,44	0,32
(α -tokoferol+ Na-selenit)		0,56	0,47	0,39
α -tokoferol	12 mq/kq	0,51	0,34	0,28
Na-selenit		0,49	0,31	0,25
(α -tokoferol+ Na-selenit)		0,56	0,40	0,31

Aparılan təcrübələr belə bir fikrə gəlməyə əsas vermişdir ki, istər α -tokoferol, istərsə də Na-selenit həm ayrı-ayrılıqda, həm də kompozisiya formasında tətbiq olunduqda yüksək effektivliklə DMNA və TF kimi promutagenlərin mutagenliyini neytrallaşdırmağa bilirlər. Eyni zamanda antimutagenlərin və onların əsasında yaradılmış kompozisiyasının promutagenlərdən əvvəl tətbiq edildikdə daha yüksək effektivlik nümayiş etdirməsi aşkar edilmişdir.

Ümumiyyətlə, aşkar edilən hər bir antimutagen praktiki tətbiq imkanları geniş olarsa, daha çox əhəmiyyətli olar. Bu fikri əsas göstərərək bilavasitə insanlar üzərində istehsal mühiti amillərinin genotoksikliyi və onun modifikasiya olunması yolları öyrənilmişdir. Aparılan tədqiqat işi bilavasitə istehsal zamanı promutagenlərlə kontaktda olan insanlarla, onların təsirinin neytrallaşdırmağın mümkünlüyünü göstərmişdir. Bu isə, öz növbəsində, promutagenlərin təsirindən bioloji növlərin, o cümlədən insanın mühafizə olunması məqsədilə effektiv fizioloji dozalarda antimutagenlərin istifadə edilməsinin praktiki mümkünlüyünü söyləməyə əsas verir.

ƏDƏBİYYAT

1. Ələkbərov U.K. Ekoloji sivilizasiya və ətraf mühitin davamlı inkişafı naminə idarə edilməsi «İnsan və biosfer» Azərbaycan MAB əsərləri. Bakı: Elm, 2009, s. 5-11.
2. Hüseynova N.T. Ətraf mühit promutagenləri: Qiymətləndirilməsi və idarə edilməsi. Monoqrafiya. Bakı, 2013, 91 s.
3. Məmmədov Q., Xəlilov M. Ekologiya, ətraf mühit və insan. Bakı: Elm, 2006, 465 s.
4. Агабейли Р.А. Генотоксикаты среды: риск, оценка и управление. Баку: Элм, 2006, 172 с.
5. Агабейли Р.А. Биоантиоксиданты: роль в генетической устойчивости и охране био-разнообразия. Баку: Элм, 2008, 256 с.
6. Алекперов У.К. Антимутагенез. Теоретические и практические аспекты. М.: Наука, 1984, 104 с.
7. Алекперов У.К. Новые принципы обеспечения генетической безопасности // Труды ИГиС АН АР., Баку, 2000, с. 3-9.
8. Алекперов У.К. Антимутагенез: 50 лет исследований // Мат. респ. конф. Инс.-та Г и С. «Проблемы защиты генома» в.1, Баку, 2002, с. 3-9.
9. Алиев А.А. Антимутагенная активность альфа-токоферола и возможность его прак-тического использования. Дис. д.б.н. Л. 1989, 450 с.
10. Алиев А.А., Гусейнова Н.Т., Бабаев М.Ш. Особенности антимутагенного действия альфа-токоферола и селенита натрия при применении их в комплексе и отдельно в сочетании с промутагенами. Ж. Цитология и генетика, 1996. Дел. ВИНТИ 12 с.
11. Бочков Н.П., Чеботарев А.И. Наследственность человека и мутагены внешней сре-ды. М.: Наука, 1989, 136 с.
12. Гладкова Е.В., Титенко Н.В., Коган Ф.М. Экогенетический подход к разработке профессионального отбора в онкоопасные производства. Сборник публикаций. Ека-теринбург, 2002, с. 88, 133.
13. Гришко В.М., Дамура Т.А. Интенсивность накопления кадмия и никеля и их сум-марная токсичность для проростков кукурузы. Док. НАН Украины, 2008, №5, с. 161-167.
14. Давыдова С.Л., Гагасов В.И. Нефть как топливный ресурс и загрязнитель окружаю-щей среды. М.: РУДН, 2004, с. 35.
15. Давыдова С.Л., Гагасов В.И. Загрязнение окружающей среды нефтью и нефтепро-дуктами. М.: РУДН, 2006, 48 с.
16. Джафарова С.Д. Особенности механизма защиты генома высших организмов от му-тагенов окружающей среды. «Biologiyada inkişaf və müasirlik» Respublika elmi konfransın materialları. Bakı, 2004, с.117.
17. Джафарова С.Д. Снижение генотоксичности циклофосамида. Мат. Респ. конф., посвященной 90-летию БГУ. Баку, 2009, с. 131.
18. Дурнев А.Д. Серединин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилак-тика воздействий) М.: Медицина, 1998, с. 1-328.
19. Жимулев. Общие и молекулярные генетика. Новосибирск, 2003.
20. Засухина Г.Д., Кузьмина Н.С. Генетический полиморфизм в защите клеток человека от мутагенов. В кн. «Молекулярный полиморфизм человека», 2007., М.: РУДН, т.2, с. 583-600.
21. Засухина Г.Д. Адаптивный ответ – общебиологическая закономерность: факты, ги-потезы, вопросы. Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, т.48, № 4, с.464-473
22. Засухина Г.Д., Васильева И.М., Ведерников А.Н., Громов С.П., Алфимов М.В. Ан-тимутагенные свойства новых диазакраун-соединений с N-карбоксылным замести-телем. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006, №3, с.305-308
23. Кержечковская В.В. Мембрансвязанный цитохром В₅, роль цитохрома В₅ в регуля-ции активности изоформ цитохрома Р₄₅₀. // Критические технологии. Мембраны,

- 2005, №2, с. 10-22.
24. Кершенгольц Б.М. Системы защиты клеточного генома и их роль в сохранении жизнедеятельности организма человека. / Наука в Крыму. Вып.2, 2000, с. 3-15.
 25. Кузнецов В.Н. Городская среда и человек. // Биология, 2000, №21, с. 11.
 26. Кулкыбаев Г.А., Байманова А.М. Оценка мутагенных свойств полиметаллической и угольно-породной пыли: Межд. конгресс «Аллергия, иммунология и глобальная сеть». Канны, 2002, с. 183.
 27. Weisburger J.H. Antimutagenesis and carcinogenesis, from the past to the future. // *Mulot Res.*, 2001, 480, p. 23-35.
 28. Weisburger J.H. Lifestyle, health and disease prevention: the underlying mechanisms. // *European T. on Cancer Prevention*. 2002, 11, s.1-7.

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИМУТАГЕНОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ
ПРОМУТАГЕНОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Н.Т.ГУСЕЙНОВА, Л.Г.РАСУЛОВА

РЕЗЮМЕ

С применением комплекса методов анализа было изучен механизм коррекции химических соединений промутагенного типа действия α -токоферолом, селенитом натрия и их соединений в связи с активацией метаболической системы. Были определены наиболее эффективные дозы применяемых антимуагенов, а также стало известно, что на этапах транспорта мутагенных продуктов на ДНК хромосом есть два пути генозащитного действия.

Ключевые слова: мутаген, промутаген, ксенобиотики, антимуаген, экологические промутагены, хромосомные aberrации, α -токоферол.

**POSSIBILITY OF PRACTICAL APPLICATION OF ANTIMUTAGENS
TO REDUCE THE GENOTOXICITY OF PROMUTAGENS SURROUNDING
THE ENVIRONMENT**

N.T.HUSEYNOVA, L.Q.RASULOVA

SUMMARY

The peculiarities of the genoprotective effect mechanism of α -tocopherol. Sodium selenite and their combination with reqals to chemical compoude of promutagenous type of the complex of analysis methodе determining the mutagenesis efficiency in interrelation with the state of metsbolism system activity. The most effective doses of antimutagenes studied have been revealed and it has been found that upon the transport of mutagenous products to DNA chromosomes their genoprotective effect is realized, at least, by two mutually complementary ways of the induced mutagenesis correction.

Keywords: mutagen, promutagen, xenobiotics, antimutagen, environmental promutagens, chromosome aberrations, α -tocopherol.