Тема 36. Мутагенные факторы в среде обитания человека   
  
СОДЕРЖАНИЕ   
  
Введение   
1.Лекарственные препараты и другие вещества, применяемые в медицине   
2.Мутагены производственной среды   
3.Химические вещества, применяемые в сельском хозяйстве   
4.Мутагены в быту   
5.Проблемы профилактики наследственных болезней   
6.Медико-генетическое консультирование   
Литература   
  
ВВЕДЕНИЕ   
  
Изменение экологии нашей планеты вызывает обоснованную тревогу. Среда обитания человека в широком смысле слова все больше и больше пополняется вредными факторами физической, химической и биологической природы. Несмотря на осознание опасности загрязнения окружающей среды для здоровья человека, гигиенические регламенты нередко нарушаются. Кроме того, далеко не все последствия действия новых факторов изучены. Это особенно касается генетических изменений, проявляющихся не сразу и не имеющих порога воздействия. Между тем учитывать влияние окружающей среды на наследственность человека крайне необходимо ввиду того, что мутационная изменчивость ведет к наследственной патологии.   
Груз наследственных болезней и без того большой за счет его накопления в ходе эволюции. Однажды возникнув, патологические мутации длительное время сохраняются и передаются из поколения в поколение. Необходимость прогнозирования мутагенной опасности факторов внешней среды не может вызывать сомнений. Многочисленные экспериментальные исследования по выявлению мутагенного действия факторов внешней среды привели к заключению, что среда обитания человека в ходе научно-технического прогресса насыщается мутагенными факторами (физическими, химическими, биологическими). Их обнаружили в коммунальной среде, на производствах, среди пищевых продуктов и добавок, лекарств, химических веществ, применяемых в сельском хозяйстве.   
Составить перечень всех мутагенных факторов практически невозможно, т. к. он все время пополняется, а по некоторым имеются противоречивые заключения.   
  
1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ДРУГИЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В МЕДИЦИНЕ   
  
Непрерывно пополняющийся арсенал лекарственных средств проходит биологическую проверку, в которую в последние годы включены и методы мутагенной проверки. Многие препараты, уже широко применяемые, специально исследовали в связи с их цитостатической активностью [Сучков И. И., Сазонова Л. А., 1983]. Список лекарственных средств, проверенных на мутагенную активность, постоянно пополняется и исправляется.   
Наиболее выраженным мутагенным действием обладают цитостатики и антиметаболиты, используемые для лечения злокачественных новообразований и как иммунодепрессанты. Проверка их мутагенного действия на разных тестобъектах (на микроорганизмах, растениях, насекомых, культурах соматических клеток млекопитающих и человека, млекопитающих - на костном мозге и зародышевых клетках) показывают сходные результаты. Многие цитостатики вызывают зависимое от дозы повышение частоты хромосомных аберраций и сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах человека in vitro и in vivo. Даже у медицинского персонала онкологических отделений, не соблюдающего мер предосторожности при расфасовке цитостатиков, может быть небольшой мутагенный риск.   
Наибольшую группу цитостатиков с мутагенным действием составляют препараты алкилирующего действия, т. е. производные этиленимина, дихлордиэтиламина, нитрозомочевины. Как правило, они непосредственно повреждают ДНК в процессе репликации. Некоторые из препаратов (тиофосфамид, дегранол и др.) оказывают прямое мутагенное действие, для других (циклофосфамид) требуется метаболическая активация.   
Противоопухолевые антибиотики (актиномицин О, адриамицин, блеомицин, дауномицин, митомицин С) индуцируют хромосомные аберрации в клетках человека в зависимости от дозы. Механизм мутагенного действия некоторых из них связан, по-видимому, с внедрением их в ДНК в процессе синтеза.   
Цитостатические препараты, действующие как ингибиторы веретена, вызывают анеуплоидию и полиплоидию в большей степени, чем хромосомные аберрации. К ним относятся винбластин и винкристин. Четкой дозовой зависимости для этих препаратов не установлено. Мутагенное действие их, следовательно, выражено в меньшей степени, чем у цитостатиков алкилирующего действия. Хотя цитостатики и антиметаболиты сильно индуцируют хромосомные аномалии в клетках человека, они широко применяются в лечебной практике по жизненным показаниям.   
Поскольку большинство пациентов, применяющих эти препараты, не имеют потомства, как показывают расчеты, генетический риск от этих препаратов для будущих поколений небольшой.   
Многие лекарственные вещества вызывают в культуре клеток человека хромосомные аберрации в дозах, отражающих реальные, с которыми контактирует человек, но не показывают четкой дозовой зависимости. Эти препараты индуцируют (в 2-3 раза выше спонтанного уровня) хромосомные аберрации у «контактирующих» с ними индивидов. В эту группу можно отнести противосудорожные препараты (комплекс барбитуратов), психотропные (клозепин), гормональные (эстрадиол, прогестерон, депомедроксипрогестеронацетат, оральные контрацептивы), смеси для наркоза, хлоридин, хлорпропанамид, противовоспалительные средства (бутадион, ацетилсалициловая кислота, амидопирин).   
В отличие от цитостатиков, нет уверенности, что препараты указанных групп действуют на зародышевые клетки. Результаты их проверки в экспериментах даже на соматических клетках не всегда совпадают. Например, ацетилсалициловая кислота и амидопирин повышают частоту хромосомных аберраций, но только при больших дозах, применяемых при лечении ревматических болезней.   
Иногда более тщательная проверка снимает «мутагенное клеймо» с препарата, как это произошло с изониазидом и диэтиламидом лизергиновой кислоты.   
Существует группа препаратов, обладающих слабым мутагенным эффектом. Механизмы их действия на хромосомы неясны. Не исключается опосредованное действие через изменение метаболизма каких-то соединений, являющихся как бы ускорителем спонтанного мутагенеза. К таким слабым мутагенам относят метилксантины (кофеин, теобромин, теофиллин, паракзантин, 1-, 3- и 7-метилксантины), психотропные средства (трифгорпромазин, мажептил, галоперидол), хлоралгидрат, антишистосомальные препараты (гикантон флюорат, мирацил О), бактерицидные и дезинфицирующие средства (трипофлавин, гексаметилен-тетрамин, этиленоксид, левамизол, резорцинол, фуросемид). Несмотря на их слабое мутагенное действие, из-за их широкого применения необходимо вести тщательные наблюдения за генетическими эффектами этих соединений. Это касается не только больных, но и медицинского персонала, использующего препараты для дезинфекции, стерилизации, наркоза.   
  
2. МУТАГЕНЫ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ   
  
Химические вещества на производстве составляют наиболее обширную группу антропогенных факторов внешней среды, в которую нередко входят и весьма токсичные соединения. Проверка производственных факторов на мутагенность должна являться частью гигиены труда. В популяционном плане это очень важно, потому что с химическими соединениями на производстве контактируют обширные контингенты людей в воспроизводительном возрасте.   
Наибольшее число исследований мутагенной активности веществ в клетках человека проведено для синтетических материалов и солей тяжелых металлов. Часто в этих работах учитывались стаж работы на производстве, степень загрязненности рабочей зоны, состояние здоровья обследуемых. Противоречивость выводов по некоторым химическим факторам производственной сферы при изучении их цитогенетических эффектов в лимфоцитах у рабочих неизбежна из-за разных концентраций веществ в рабочей зоне, состояния вентиляции и тщательности уборки помещений.   
Мутагены производственного окружения могут попадать в организм разными путями: через легкие, кожу, пищеварительный тракт. Следовательно, доза получаемого вещества зависит не только от концентрации его в воздухе или на рабочем месте, но и от соблюдения правил личной гигиены. Большинство химических веществ, с которыми контактирует человек на производстве, не показывает дозовой зависимости по частоте хромосомных аберраций, т. е. их нельзя отнести к сильным мутагенам.   
Отмечается широкая индивидуальная вариабельность в мутагенном ответе, поэтому заключения о мутагенной опасности можно делать только в отношении всей группы работников, а не отдельных индивидов.   
Наибольшее внимание привлекли синтетические соединения, для которых выявлена способность индуцировать хромосомные аберрации и сестринские хроматидные обмены при экспозиции не только в культуре клеток человека, но и в организме. Такие соединения, как винилхлорид, хлоропрен, эпихлоргидрин, эпоксидные смолы и стирол, несомненно, оказывают мутагенное действие на соматические клетки.   
Органические растворители (бензол, ксилол, толуол), соединения, применяемые в производстве резиновых изделий (смесители, очистители, ускорители вулканизации), индуцируют цитогенетические изменения в условиях in vitro и in vivo, особенно у курящих людей. У женщин, работающих в шинном и резинотехническом производствах, повышена частота хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови. То же относится и к плодам 8-, 12-недельного срока беременности, полученным при медицинских абортах у таких работниц.   
Комплексный характер некоторых производственных процессов (металлургическое производство, тепловые, угольные электростанции, лакокрасочное производство, нефтеперерабатывающие комбинаты, сварочные процессы) не позволяет вычленить конкретный мутагенный фактор, хотя у работающих на этих предприятиях повышена частота хромосомных аберраций. Не вызывает сомнения мутагенное действие на соматические клетки человека тяжелых металлов, их солей и других элементов (свинца, цинка, кадмия, ртути, хрома, никеля, мышьяка, меди).   
Значение цитогенетических обследований рабочих не сводится только к оценке мутагенных эффектов от воздействия факторов производственного окружения. С их помощью можно выявлять токсическое действие на клетки и ткани. Медицинское обследование отдельных профессиональных групп рабочих должно включать и чувствительные цитогенетические методы, позволяющие судить о действительных или потенциальных токсических (в том числе мутагенных) опасностях промышленного производства. Этим обосновываются новые подходы к гигиене труда.   
  
3. ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ   
  
Большинство пестицидов являются синтетическими органическими веществами. Практически используется около 600 пестицидов, относящихся к разным классам химических соединений. Поскольку они циркулируют в биосфере, мигрируют в естественных трофических цепях, накапливаясь в некоторых биоценозах и сельскохозяйственных продуктах, то к прогнозированию последствий их применения привлекаются не только медики, гигиенисты, но и экологи.   
Очень важны прогнозирование и предупреждение мутагенной опасности химических средств защиты растений. Причем речь идет о повышении мутационного процесса не только у человека, но и в растительном и животном мире. Человек контактирует с химическими веществами при их производстве, при их применении на сельскохозяйственных работах, получает небольшие их количества с пищевыми продуктами, водой из окружающей среды.   
  
4. МУТАГЕНЫ В БЫТУ   
  
На мутагенную активность также проверяются вещества, входящие в состав пищевых продуктов и применяющиеся в быту. Эта группа веществ была подвергнута изучению в связи с установлением существенной роли продуктов питания и бытовых привычек (особенно курения) в возникновении онкологических заболеваний.   
Мутагенная активность пищи, приготовленной разными способами, различных пищевых продуктов изучалась в опытах на микроорганизмах и в экспериментах на культуре лимфоцитов периферической крови. Слабыми мутагенными свойствами обладают такие пищевые добавки, как сахарин, производное нитрофурана АР-2 (консервант), краситель флоксин и др. У курящих людей и у лиц, жующих табак и бетель, повышен уровень сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах. При этом величина такого повышения зависит от числа выкуриваемых в день сигарет. Данные о мутагенности алкоголя противоречивы. По-видимому, он обладает слабым мутагенным действием.   
Большое внимание уделяют проверке на мутагенность красителей для волос. Многие компоненты красок вызывают мутации у микроорганизмов, а некоторые (2-нитро-п-фенилендиамин, резорцинол) - в культуре лимфоцитов.   
Мутагенные вещества в продуктах питания, в средствах бытовой химии выявлять трудно из-за незначительных концентраций, с которыми контактирует человек в реальных условиях. Однако если они индуцируют мутации в зародышевых клетках, то это приведет со временем к заметным популяционным эффектам, поскольку каждый человек получает какую-то дозу пищевых и бытовых мутагенов. Было бы неправильно думать, что эта группа мутагенов появилась только сейчас. Очевидно, что мутагенные свойства пищи (например, афлатоксины) и бытовой среды (например, дым) были и на ранних стадиях развития современного человека. Однако в настоящее время в наш быт вводится много новых синтетических веществ, именно эти химические соединения должны быть безопасны.   
Проведенные проверки веществ на мутагенность для прогнозирования эффектов в будущих поколениях имеют дополнительное значение и для охраны здоровья ныне живущих людей в плане предупреждения онкологических заболеваний.   
За последние годы в среде обитания человека обнаруживается все возрастающее число веществ с мутагенной активностью. Эффекты их действия привлекают внимание не только в связи с заботой об охране наследственности ради будущих поколений, но они также касаются и настоящего поколения, учитывая строгое соответствие между канцерогенным и мутагенным действием большинства химических веществ. Груз мутаций у человека складывался десятками тысячелетий. С накопленным в прошлом человечество живет в настоящем, которое характеризуется изменяющимися условиями в отношении пополнения и проявления мутационного груза. От динамики мутационного процесса зависит будущее груза мутаций. Именно поэтому генетики должны обеспечить разработку теоретических и прикладных проблем мутагенеза и вместе с гигиенистами и организаторами здравоохранения внедрять их результаты в практику.   
Вряд ли можно сомневаться в том, что увеличивающееся загрязнение среды является потенциально опасным для человека. Эффективный контроль генетических последствий требует наблюдения за людьми, подвергшимися такому воздействию, для выявления и идентификации факторов, которые вызывают мутации. Среди существующих методов для идентификации мутагенов и канцерогенов есть относительно простые, которые дают возможность быстро оценить эффект на прокариотах или клетках млекопитающих, а также достаточно сложные и трудоемкие, которые применяют в экспериментах на животных.   
Экспериментальные данные о радиационном и химическом мутагенезе в соматических клетках человека накапливаются достаточно интенсивно и дают представление о разных типах изменений (хромосомные аберрации, сестринские хроматидные обмены, генные мутации). В последнее время все чаще возникает вопрос о новой схеме в токсикологической оценке с учетом мутагенности. Большое число фактов не укладывается в простые схемы проверки на мутагенность, что обусловлено разными механизмами действия мутагенов. Проверка на мутагенность и канцерогенность должна быть частью общей токсикологической проверки. Пока неясно, как вырабатывать принципы законодательных ограничений факторов с мутагенной опасностью.   
Для обоснования введения законодательных документов, направленных на проверку факторов среды на мутагенность, необходимо социально-экономическое понимание их эффективности. Однако концепция «риск-выгода» в этом случае вряд ли применима. Органы здравоохранения нуждаются в научных рекомендациях, чтобы на уровне гигиенического нормирования обеспечить безопасность среды в генетическом плане. Непременным условием для законодательных акций должно быть четкое представление о том, как идентифицировать качественные и количественные генетические эффекты.   
Человеческие популяции уже отягощены значительным грузом вредных мутаций. Поэтому было бы ошибкой устанавливать для генетических изменений какой-либо допустимый уровень, тем более что еще не ясен вопрос о последствиях популяционных изменений в результате повышения мутационного процесса. Принимая во внимание это обстоятельство, а также тот факт, что для большинства химических мутагенов (если не для всех) отсутствует порог действия, можно полагать, что предельно допустимой «генетически-повреждающей» концентрации для химических мутагенов, как и дозы физических факторов, существовать не должно.   
При оценке опасности мутагенеза, возникающего под влиянием факторов внешней среды, необходимо учитывать существование естественных антимутагенов (например, в пище). В активации и инактивации мутагенов большую роль играют свободные радикалы, цитохром р-450, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза. Антимутагены способствуют устранению спонтанных и индуцированных повреждений ДНК.   
Социальные и эволюционные последствия искусственного антимутагенеза еще только обсуждаются. Их надо изучать, чтобы не нарушить сложившиеся эволюционные связи и темпы эволюции. Это в полной мере относится и к человеку, у которого применение искусственных мутагенов может изменить скорость спонтанного мутирования в соматических клетках, в частности в иммунокомпетентных клетках.   
  
5. ПРОБЛЕМА ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ   
  
Проблема профилактики наследственных болезней, которая является главной целью медицинской генетики, не может быть решена без понимания природы мутационного процесса и определяющих его факторов. Возникновение новых мутаций является неотъемлемым процессом в живом организме, интенсивность и направленность которого складываются в ходе формирования каждого вида, поэтому он более или менее постоянен. Обусловленные спонтанным мутационным процессом наследственные болезни относятся к спорадическим случаям в семье. Поскольку вновь возникающие генные мутации редки (примерно 10-6) и случайны для каждого гена, то вызываемые ими наследственные болезни не могут быть предсказаны.   
Для заболеваний, которые ограничивают возможность вступления в брак или характеризуются полулетальным (а тем более летальным) эффектом, семейные формы болезни, т. е. унаследованные от больных родителей, составляют лишь незначительную часть (10-20 %). Большая же их часть обусловлена вновь возникшими мутациями в половых клетках здоровых родителей. Например, около 90 % всех случаев ахондроплазии обусловлено новыми мутациями. Даже при таком заболевании, как нейрофиброматоз, при котором опухоли развиваются во взрослом состоянии, 75 % обусловлены новыми мутациями, хотя это заболевание условно ограничивает вступление в брак и не отражается первоначально на воспроизводительной функции мужчин и женщин, пока не начнется множественное развитие опухолей.   
Вполне понятно, что чем тяжелее заболевание, чем раньше оно формируется, чем больше оно влияет на воспроизводительную функцию, тем больше доля спорадических случаев в общей выборке больных, т. е. тем более значима доля спонтанного мутационного процесса в определении частоты этой болезни. Для поздно развивающихся доминантно наследуемых заболеваний, незначительно влияющих на возможность вступления в брак, доля спорадических случаев (новых мутаций) невелика (10-20 %). Речь идет, например, о диффузном полипозе толстой кишки, синдроме Гарднера и др. Точно определить суммарную значимость спонтанного мутационного процесса в определении частоты доминантно наследуемых заболеваний пока не представляется возможным. По-видимому, этот процесс обусловливает не менее 50 % случаев рождения детей с доминантно наследуемыми формами, если экстраполировать имеющиеся результаты изучения соотношения спорадических и семейных случаев на всю группу доминантно наследуемых заболеваний.   
Вновь возникающие рецессивно наследуемые, сцепленные с Х-хромосомой, мутации дополняют около 30 % патологических генов, элиминирующихся из популяции с каждым поколением. Спонтанный мутационный процесс на хромосомном и геномном уровне почти полностью обусловливает появление тяжелых форм хромосомных болезней. Как известно, большая часть трисомий (около 95-98 %) по 21, 18, 13 и Х-хромосомам, составляющим основную долю наследственных болезней, являются простыми (нетранслокационными) формами, т. е. первично возникшими.   
Среди больных с хромосомными мутациями (разными вариантами перестроек хромосом) не меньше 50 % рождаются от родителей, имеющих хромосомные перестройки. Все хромосомные аномалии у новорожденных детей включают 79 % новых мутаций и 21 % мутаций из предыдущих поколений [Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., 1989]. Конечно, среди детей с такими аномалиями есть здоровые дети со сбалансированными транслокациями. Тяжелые же формы хромосомных болезней не менее чем в 90 % случаев являются результатом новой мутации. Частота рождения детей с новыми хромосомными и геномными мутациями составляет 5 на 1000 живорожденных.   
Итак, профилактика наследственных болезней (доминантно наследуемых и хромосомных), являющихся следствием спонтанного мутационного процесса в зародышевых клетках, - очень серьезная проблема. Однако определенных подходов к ее решению пока нет. Теоретически могут быть намечены два пути: либо уменьшение интенсивности спонтанного мутационного процесса путем антимутагенных воздействий (антимутагенез), либо пренатальная диагностика. Первый из этих подходов пока не может широко применяться. Несмотря на экспериментальные доказательства в пользу существования антимутагенеза, нельзя ставить вопрос о широком использовании антимутагенных средств на человеке до тех пор, пока не будут получены данные о специфическом антимутагенезе в отношении определенных мутаций.   
Имеющиеся сведения об антимутагенах показывают, что они в большей степени касаются индуцированного мутагенеза и действуют на все клетки, на все типы мутаций, на все локусы. Применение подобных средств может приостановить спонтанный мутагенез в организме. Однако полное его прекращение в зародышевых клетках означает широкое вмешательство в «популяционные» процессы у человека. Последствия такого вмешательства для эволюции пока не ясны. Не доказано, что эти меры окажутся благоприятными для человеческих популяций. Кроме того, антимутагенез подавит спонтанный мутационный процесс в соматических клетках, на фоне которого осуществляется онтогенез конкретного организма. Это может нарушить гомеостаз (иммунный ответ, физиологические реакции, формообразовательные процессы).   
Пренатальная диагностика спорадических случаев наследственных заболеваний требует обследования всех беременных для выявления всех таких болезней. Теоретически это возможно, а практически осуществимо пока в ограниченных масштабах. Необходимо «вычленять» группы повышенного риска. Такая работа уже ведется, и можно надеяться на некоторый прогресс в этой области. Например, возраст женщин более 35 лет является фактором повышенного риска для рождения детей с трисомиями. Это послужило основой для проведения пренатальной диагностики у всех женщин старше 35 лет, благодаря чему произошло снижение частоты рождения детей с болезнью Дауна почти на 30 %.   
Можно полагать, что будут обнаружены маркеры многих наследственных болезней в эмбриональном периоде, а это позволит разработать основы профилактики спорадических случаев путем прерывания беременности. Например, анализ сыворотки крови беременных позволяет выделить группу высокого риска по хромосомным аномалиям и врожденным порокам развития.   
Постановка вопроса о медико-генетическом консультировании при мутагенных воздействиях с целью прогноза здоровья ребенка правомерна в связи с универсальным характером индуцированного мутагенеза.   
Хорошо известно, что под влиянием ионизирующих излучений, сотен химических веществ и некоторых биологических препаратов у всех организмов в соматических и зародышевых клетках возникают мутации. Многие супружеские пары, подвергавшиеся воздействию вредных факторов производства, обращаются в медико-генетические консультации по поводу прогноза здоровья детей. Педиатры и акушеры-гинекологи направляют также на медико-генетическую консультацию членов семей, в которых были неблагополучные исходы беременности (спонтанные аборты, дети с врожденными пороками развития). Частота обращений в медико-генетические консультации по вопросам мутагенных эффектов составляет около 1 % от всего контингента тех, кому это необходимо.   
  
6. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ   
  
Основы медико-генетического консультирования при мутагенных воздействиях состоят из нескольких позиций.   
  
1. Частота индуцированных мутаций в зародышевых клетках зависит от стадии клеточного цикла. Поэтому при консультировании в каждом случае желательно найти ответ на вопрос: в какой дозе и на каких стадиях клеточного цикла зародышевые клетки подвергались мутагенному воздействию.   
  
2. При медико-генетическом консультировании приходится оценивать воздействие не одного, а нескольких мутагенных факторов. Комбинированное действие мутагенов может вести к аддитивным, синергическим и защитным эффектам. В экспериментах на клетках человека in vitro при использовании больших доз мутагенов наблюдали все три типа ответных реакций при различных комбинациях мутагенов (радиационные и химические, разные химические). Однако в реальных ситуациях дозы мутагенов незначительные, поэтому имеет смысл проводить оценку на основе правила аддитивных эффектов. Синергические и защитные эффекты возможны только при очень специфических комбинациях и условиях, а не в реальной жизни.   
  
3. При оценке риска мутагенных воздействий необходимо принимать во внимание разницу в динамике спермато- и оогенеза у человека. Повидимому, именно характером этих процессов объясняется более частое нерасхождение хромосом у матерей, чем у отцов, и возрастная зависимость частоты доминантных мутаций у отцов. Все яйцеклетки от первичной закладки до активации их созревания находятся в состоянии покоя. Оогенез протекает в короткий промежуток времени перед овуляцией. Таким образом яйцеклетка аккумулирует любые мутации на протяжении всего периода от эмбриональной закладки до овуляции. Сперматогенез - более динамичная система, чем оогенез. Полное обновление спермиогенного эпителия происходит каждые 2-3 месяца, в результате чего элиминируется большая часть хромосомных и геномных мутаций. Первичные же сперматогонии могут аккумулировать индуцированные генные мутации на протяжении всей жизни. В результате многократного обновления вероятность ошибочной репликации увеличивается.   
  
4. Мутагенное воздействие всегда дополняет «генетическую отягощенность» супружеской пары (спонтанный мутационный и сегрегационный груз). Исходя из этого, при консультировании необходимо оценивать суммарный риск, который складывается из «прибавки» доли риска от мутагенного воздействия к имеющемуся риску у данной супружеской пары. Наличие больного ребенка в семье, установление гетерозиготности у родителей не изменяют степени дополнительного риска мутагенного воздействия. Она определяется в соответствии с теорией вероятности.   
  
5. Риск мутагенных воздействий может быть индивидуальным и популяционным. Необходимость введения понятий о двух типах риска обусловлена тем, что одна и та же величина мутационного риска может быть несущественной для конкретного индивида, а в популяциях эффект будет выраженным и отягощающим. Разумеется, что о популяционном риске можно говорить только в тех случаях, когда мутагенным воздействиям подвергаются большие популяции.   
Медико-генетическое консультирование в случае мутагенных воздействий на родителей - это оценка риска рождения больного ребенка в семье, которую осуществляет врач-генетик. При рекомендациях рождения детей в случае мутационных воздействий в определенной степени всегда имеются «ножницы» между индивидуальным советом и популяционными последствиями. На самом деле здесь нет больших противоречий. Устранение мутагенных факторов из среды человека - это задача гигиенистов, решаемая с привлечением специфических методов и подходов.   
Практический врач-генетик при медико-генетическом консультировании должен определить величину дополнительного риска наследственной патологии в потомстве от мутагенного воздействия, оценить общий риск и дать рекомендации супругам.   
Как видим, неблагоприятное влияние вредных факторов окружающей среды на здоровье человека в индивидуальном и популяционном аспектах подтверждено уже не только научными исследованиями, но и медицинской практикой. С общебиологической точки зрения, реакции человека как биологического вида на новые экологические условия могут выражаться следующим образом:   
  
1) дифференциальная смертность или плодовитость в популяции в целом или для специфических генотипов (отбор);   
2) изменение экспрессии генов (экогенетические реакции);   
3) повреждение наследственности на всех уровнях ее организации (тератогенез, онкогенез, мутагенез).   
  
Весь этот комплекс биологических реакций в динамическом популяционном равновесии необходимо прогнозировать в связи с изменениями окружающей среды. Естественно, что в конечном счете это не должно ограничиваться человеческой популяцией, а распространяться на всю биосферу.   
  
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ   
  
1. Александров С. Е. Частота хромосомных аберраций у работающих в шинном и резинотехническом производстве //Генетика. 1982. Е. 18, N 1. С. 161-163.   
2. Бочков Н. П., Филиппова Т. В., Яковенко К. Н. Принципы цитогенетического обследования для выявления профессиональных вредностей //Цитология и генетика. 1984. N 6. С. 422-428.   
3. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М.: Медицина, 1989. 272 с.   
4. Сучков И. И., Сазонова Л. А. Мутагенные эффекты химических соединений у человека //Успехи современной генетики. 1983. Т. 11. С. 93-132.   
5. Bochkov N. P., Filippova T. V., Kuzin S. M., Stucalov S. V. Cytogenetic effects of cyclophosphamide on human lymphocytes in vivo and in vitro //Mutat. Res. 1986. Vol. 159, N 1. P. 103-107.   
6. Bochkov N. P., Chebotarev A. N., Filippova T. V. et al. Alteration in the baseline sister-chromatid exchange frequency in human lymphocytes culture folloving a number of cell divisions //Mutat. Res. 1984. Vol. 127, N 2. P. 149-153.   
7. Darroudi F., Natarajan A. T. Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes (in vitro) treated with resorcinol //Mutat. Res. 1983. Vol. 124. P. 179-189.   
8. Kolmodin-Hedman B., Hartvig P., Sorsa M., Falck K. Occupational handling of cytostatic drugs //Arch. Toxicol. 1983. Vol. 54. P. 25-33.   
9. Sorsa M., Muki-Paakkanen J., Vanio H. A chromosome study among worker groups in rubber industry //Scand. J. Work. Environ, Health. 1983. Vol. 9. Р. 43-47.