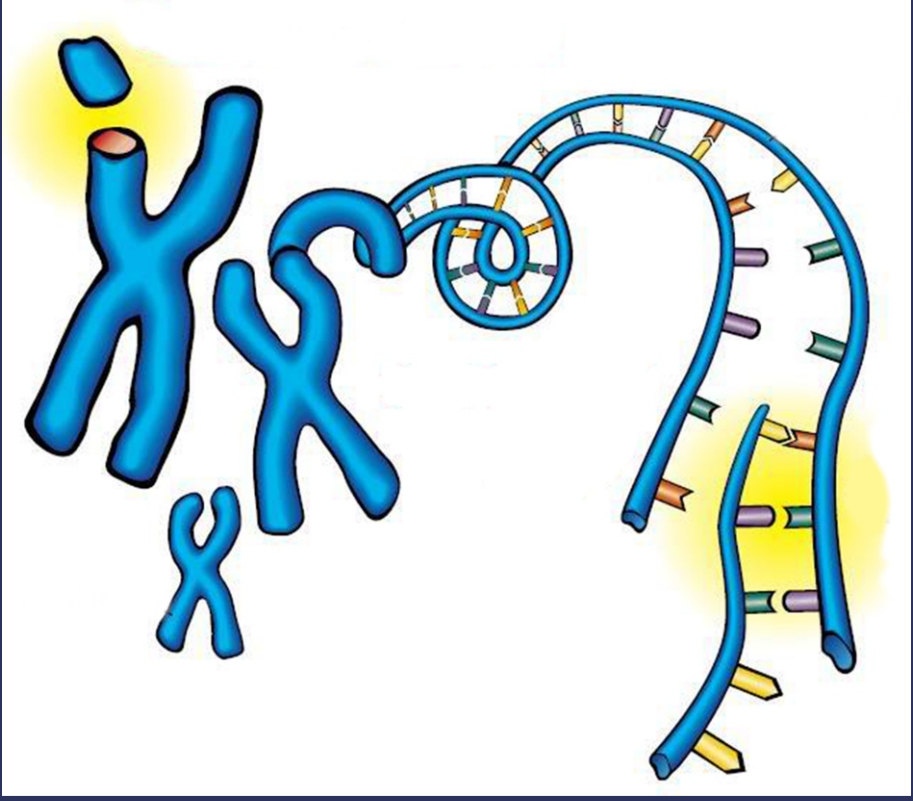
ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԳԱԼԻՆԱ ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԹՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐ



ՈՒՍՈՒՄՆԱԿԱՆ ՁԵՌՆԱՐԿ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Հովհաննիսյան Գ. Գ.

ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԹՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐ

Ուսումնական ձեռնարկ

Երևան
ԵՊՀ հրատարակչություն
2016

ՀՏԴ 575:615.9(07)
ԳՄԴ 28.04+52.84g7
Հ 854

Հրատարակության է երաշխավորել
ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի
գիտական խորհուրդը

Գրախոսներ՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադ. Լ. Ա. Օրբելու անվ. Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի նյարդաներզատական փոխհարաբերությունների լաբորատորիայի վարիչ, կենսաբանական գիտությունների դոկտոր Վ. Ա. Չավուշյան-Պապյան

ԵՊՀ դեղաբանության և քիմիայի ֆակուլտետի օրգանական քիմիայի ամբիոնի պրոֆեսոր, քիմիական գիտությունների դոկտոր Գ. Ս. Մելիքյան

Խմբագիր՝

Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, կ.գ.դ., պրոֆեսոր Ռ. Մ. Հարությունյան

Հովհաննիսյան Գ. Գ.

Հ 854 Գենետիկական թունաբանության հիմունքներ: Ուսումնական ձեռնարկ/Հովհաննսիյան Գ. Գ.: -Եր., ԵՊՀ հրատ., 2016 72 էջ:

Ուսումնական ձեռնարկում ներկայացված են «Գենետիկական թունաբանություն» առարկայի տեսական ծրագրին համապատասխանող նյութերը: Լուսաբանված են գենաթունաբանության զարգացման պատմությունը, քիմիական, ֆիզիկական և կենսաբանական գործոնների գենաթունային ակտիվության գնահատման հիմնական մեթոդները և օբյեկտները: Ամփոփված են նաև գենաթունաբանության բնագավառում ներդրված մոլեկուլային-գենետիկական արդի մեթոդները և համակարգչային տեխնոլոգիաները: Ձեռնարկը նախատեսված է ԵՊՀ-ի կենսաբանության ֆակուլտետի գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնում և Հայաստանի Հանրապետության այլ բուհերում դասավանդման համար:

ՀՏԴ 575:615.9(07)
ԳՄԴ 28.04+52.84g7

ISBN 978-5-8084-2113-4

© ԵՊՀ հրատ., 2016
© Հովհաննսիյան Գ. Գ., 2016

Բովանդակություն

Ներածություն 5
1. Գենաթունաբանության զարգացման պատմությունը 7
2. Գենաթունայնության գնահատման սկզբունքները.....8
3. Մարդու մոտ գենաթունային ռիսկի գնահատման
դժվարությունները 11
4. Գենաթունաբանական թեստերի համալիր 14
5. Գենաթունաբանական գնահատման պարտադիր թեստեր 17
6. Գենաթունայնության գնահատման հավելյալ թեստեր 20
7. Գենաթունայնության գնահատման հավելյալ
թեստ-համակարգեր 25
8. Մուտագենների կենսափոխարկում.....29
9. Քիմիական մուտագեններ *(ուղղակի և անուղղակի մուտագեններ,
էպիմուտագեններ)* 30
10. Ֆիզիկական մուտագեններ 41
11. Կենսաբանական մուտագեններ 52
Ամփոփում 58
Գրականության ցանկ.....60
Հավելված 63

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

ԴՆԹ-ում կոդավորված գենետիկական ինֆորմացիան պահպանվում, կրկնապատկվում և փոխանցվում է սերնդից սերունդ բարձր ճշգրտությամբ: ԴՆԹ-ի վնասվածքները կարող են առաջանալ ինչպես բնականոն կենսաբանական գործընթացների արդյունքում, այնպես էլ ԴՆԹ-ի հետ քիմիական, ֆիզիկական կամ կենսաբանական գործոնների ուղղակի կամ անուղղակի փոխազդեցության հետևանքով[1]:

Գենաթունաբանությունն ուսումնասիրում է ԴՆԹ-ի վնասվածքների թունաբանական էֆեկտները: ԴՆԹ-ի վնասվածքները կարող են՝

1) ճշգրտորեն վերականգնվել առանց գենետիկական հետևանքների,

2) հանգեցնել բջջի մահվան, առանց գենետիկական հետևանքների,

3) փոխանցվել ԴՆԹ-ի կրկնապատկման միջոցով՝ վնասվածքի սխալ վերականգնումից հետո:

Միայն երրորդ տարբերակն է հանգեցնում մուտացիաների՝ ԴՆԹ-ի կառուցվածքային փոփոխությունների, որոնք փոխանցվում են դուստր բջիջներին կամ հաջորդ սերնդին:

Մարդու մոտ մուտացիաները կարող են հանգեցնել տարբեր հիվանդությունների կամ դրանց նկատմամբ նախահակվածության զարգացման: Այդպիսի մուտացիաներ կարող են առաջանալ մարդու սոմատիկ բջիջներում գենաթունային գործոններով մակածված ԴՆԹ-ի վնասվածքների հետևանքով, որոնք հանդիսանում են ռիսկի գործոն տվյալ անհատի համար: Սակայն սեռական բջիջների ԴՆԹ-ի վնասվածքները կարող են փոխանցվել սերնդին:

Բնության մեջ տարբեր օրգանիզմների մոտ առաջացող մուտացիաները նպաստում են դրանց պոպուլյացիաների գենետիկական կառուցվածքի փոփոխությանը: Պոպուլյացիայում մուտացիաների կուտակումը կարող է հանգեցնել գենետիկական բազմազանության նվազմանը և էկոհամակարգի գործունեության խախտմանը: Այդ պատճառով շրջակա միջավայրի աղտոտիչների պոպուլյացիոն-գենետիկական էֆեկտների ուսումնասիրումը էկոթունաբանության կարևոր ուղղություններից մեկն է:

---

[1] **Young R. R.,** Genetic toxicology: web resources. Toxicology. 2002, 173(1-2):103-21.

Առանձնահատուկ վտանգ է ներկայացնում ռեցեսիվ մուտացիաների թվի ավելացումը, որոնք չեն դրսևորվում առաջին սերնդում, սակայն, աստիճանաբար կուտակվելով՝ մեծացնում են պոպուլյացիայի մուտացիոն բեռի ծավալը: Նոր առաջացող մուտացիաների գերակշռող մասը բացասական ազդեցություն է ունենում կենդանի օրգանիզմների կենսունակության վրա:

1. ԳԵՆԱԹՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՊԱՏՄՈՒԹՅՈՒՆԸ

Գենաթունաբանության զարգացումը սկսել է մինչ ժառանգականության կենսաքիմիական հիմքերի բացահայտումը: Դեռևս վաղ ուսումնասիրություններում ցույց է տրվել, որ ֆիզիկական և քիմիական գործոնները կարող են առաջացնել ժառանգվող մուտացիաներ: Ճառագայթման միջոցով կենդանի օրգանիզմների մոտ ժառանգական փոփոխությունների առաջացումն առաջին անգամ նկարագրվել է Մյուլլերի[2] կողմից: Իսկ Առերբախն առաջինն էր, ով ցույց տվեց, որ քիմիական գործոնների ազդեցությամբ կարելի է մակածել մուտացիաներ[3]: Մակածվող ժառանգական փոփոխությունների առաջացման այս վաղ ուսումնասիրությունները հիմք հանդիսացան գենետիկական թունաբանության զարգացման համար: Գենաթունաբանության զարգացման սկզբնական փուլերում մեծացավ մուտացիաների ուսումնասիրման նպատակով կիրառվող տարբեր օրգանիզմների, ինչպես նաև մուտագենության գնահատման վերջնարդյունքների թիվը: Մի շարք փոփոխություններից հետո, որոնք գլխավորապես ուղղված էին կիրառվող թեստերի թվի կրճատմանը, գենաթունայնության գնահատման թեստերի համալիրը ստացավ իր վերջնական տեսքը 1980-ականների կեսին: Այս թեստերի համալիրը (Էյմսի *Salmonella* թեստը, *in vitro* կաթնասունների բջիջներում քրոմոսոմային խաթարումների, և *in vivo* կրծողների ոսկրածուծի բջիջներում քրոմոսոմային խաթարումների և/կամ միկրոկորիզների գնահատման թեստերը), որոշ չնչին փոփոխություններով, միջազգայնորեն ընդունված է կարգավորիչ մարմինների կողմից[4]:

1960-ական թվականներին գենաթունաբանության բնագավառում գիտական ուսումնասիրությունների և տպագրվող աշխատանքների արագորեն ավելացող թիվը հանգեցրեց այս ուղղվածությամբ մի շարք մասնագիտական ասոցիացիաների ձևավորմանը: Մուտագենեզի ու-

---

[2] **Muller H. J.,** Artificial transmutation of the gene. Science. 1927, 66(1699):84-7.

[3] **Auerbach C., Robson J. M., Carr J. G.,** The Chemical Production of Mutations. Science. 1947, 105(2723):243-7.

[4] **Zeiger E.,** Historical perspective on the development of the genetic toxicity test battery in the United States. Environ Mol Mutagen. 2010, 51(8-9):781-91.

սումնասիրությանն ուղղված առաջին ասոցիացիաներից էր 1969 թ.-ին հիմնադրված «Environmental Mutagen Society» ասոցիացիան (EMS): Այնուհետև 1970 թ.-ին հիմնադրվեց «European Environmental Mutagen Society»-ն, իսկ 1977 թ.-ին՝ UK Environmental Mutagen Society ասոցիացիան: Գենաթունաբանական ուղղվածությամբ մասնագիտացված ասոցիացիաների հիմնադրմանը զուգընթաց առաջ եկավ ստացված տվյալների էլեկտրոնային հավաքագրման, խմբավորման և բաշխման կարիք: Գենաթունաբանական տվյալների առաջին էլեկտրոնային տեղեկադարանը «Environmental Mutagen Information Center»-ն էր, որը հովանավորվում էր ԱՄՆ «Oak Ridge» ազգային լաբորատորիայի կողմից: Ներկայումս համացանցը տրամադրում է մի շարք այդպիսի տեղեկադարաններ, ներառյալ՝ «TOXNET», «GENE-TOX» և «TOXLINE»: Մոլեկուլային կենսաբանության և համակարգչային տեխնոլոգիաների զարգացման շնորհիվ գենաթունաբանության նոր ոլորտներում ստացված տվյալները, կառուցվածք-ակտիվություն կապի վերլուծությունը, մուտացիոն սպեկտրի և տոքսիկոգենոմիկայի վերաբերյալ տեղեկատվությունը նույնպես հասանելի են համացանցի միջոցով[5]:

Մուտագենեզի ուսումնասիրությունը բարձր է գնահատվում մի շարք ոլորտներում, այդ թվում՝ շրջակա միջավայրի մշտադիտարկման, մասնագիտական առողջապահության և ռիսկի գնահատման, մթերքների անվտանգության բնագավառներում, ինչպես նաև մարդու առողջության գենետիկական բաղկացուցիչը նկարագրելու նպատակով:

2. ԳԵՆԱԹՈՒՆԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՍԿԶԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

Գենաթունաբանության հիմնական խնդիրը հանդիսանում է շրջակա միջավայրի գործոնների ազդեցությամբ սոմատիկ և սեռական բջիջներում մուտացիաների, այդ թվում՝ էպիգենետիկական փոփոխությունների առաջացման ռիսկի գնահատման մեջ: Ակնհայտ է, որ նման ուսում-

[5] **Young R. R.,** Genetic toxicology: web resources. Toxicology. 2002; 173(1-2):103-21.

նասիրություններն անհնարին է իրականացնել մարդու վրա, այդ նպատակով մշակվել են տարբեր թեստ-համակարգեր[6]:

Թեստ-համակարգեր և չափորոշիչներ

ԴՆԹ-ի հետ մուտագենների կենսաքիմիական և/կամ կենսաֆիզիկական փոխազդեցությունները նկարագրելիս բազմաթիվ աշխատանքներ իրականացվել են ոչ բջջային համակարգերի կիրառմամբ, մինչդեռ գենաթունաբանական ուսումնասիրությունները ներառում են բջջային և կենդանական թեստ-համակարգերը: Դրանք ներառում են ինչպես բակտերիաների, խմորասնկերի և կենդանական բջջային կուլտուրաները, այնպես էլ բույսեր, միջատներ և կենդանիներ: Ըստ իր արդունավետության և կիրառման հաճախության՝ այս թեստ-համակարգերից առաջատարը Էյմսի թեստն է: Գենաթունայնության գնահատման վերջնարդյունքները ներառում են ԴՆԹ-ադուկտները, ԴՆԹ-ի շղթայի կտրվածքները, մուտացիաները, քրոմոսոմների թվի կամ կառուցվածքի փոփոխությունները, ԴՆԹ-ի վերականգնումը և բջջային տրանսֆորմացիան՝ նորմալից չարորակային ֆենոտիպի[7]:

Թեստավորման ընտրողականությունը

Ի նկատի ունենալով շրջակա միջավայրն աղտոտող քիմիական միացությունների հսկայական բազմազանությունն ու ժամանակի ընթացքում դրանց տրոհման փաստը՝ անհնար է իրականացնել բոլոր աղտոտիչների վերլուծությունը: Գենաթունաբանության հիմնական սկզբունքներից մեկը համապատասխան թեստավորվող գործոնների ընտրությունն է, ինչը որոշվում է գնահատվող միացությունների տարածվածության մասշտաբով: Այսպես, բոլոր նոր սինթեզված դեղամիջոցները, կապված լայն կիրառման հետ, ենթակա են մուտագենության գնահատմանը[8]: Գենաթունային ակտիվություն ունեցող դեղերը կարող են առա-

---

[6] **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

[7] **Young R. R.,** Genetic toxicology: web resources. Toxicology. 2002; 173(1-2):103-21, Հարությունյան Ռ. Մ., Գենետիկական թունաբանություն. Խնդիրները և մեթոդները: Գիտության աշխարհում. 2007, ՀՕՄԵՐ: 36-41.

[8] **Абилев С. Л., Глазер В. М.,** Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное

ջացնել քաղցկեղածին փոփոխություններ և ժառանգվող մուտացիաներ: Այդ պատճառով դեղամիջոցների մշակման գործընթացում խիստ կարևոր է դրանց հավանական գենաթունային ակտիվության գնահատումը, որը համապատասխան դեպքերում կարող է հանգեցնել այս գործընթացի դադարեցմանը:

Ներկայումս արդիական ուղղություն է համարվում սննդային բաղադրիչների գենաթունայնության գնահատումը: Սնունդը տարբեր բնույթի մուտագենների և քաղցկեղածին միացությունների խառնուրդի աղբյուր է: Որոշակի մուտագենային ռիսկ կարող են ներկայացնել սննդային հավելումները, որոնք օգտագործվում են որպես կոնսերվանտներ, համահոտային ուժեղացուցիչներ, գունակներ, քաղցրացուցիչներ և խտացուցիչներ: Սննդամթերքի բաղադրիչների ուսումնասիրությունները թույլ են տալիս մշակել մարդու սննդակարգը՝ մուտագենների և հակամուտագենների քանակության օպտիմալ հավասարակշռությամբ, ինչը թույլ է տալիս նվազեցնել հնարավոր բացասական հետևանքները:

Ներկայումս նանոտեխնոլոգիաների արագ զարգացման շնորհիվ ակտիվորեն գնահատվում են նանոնյութերի հավանական գենաթունայնությունը: 100 նմ-ից փոքր մասնիկներից բաղկացած նյութերի առանձնահատկությունների ուսումնասիրումը լայն հնարավորություններ է ստեղծում նոր՝ թիրախային հատկություններով նյութերի սինթեզման համար: Նանոնյութերի բացառիկ հատկությունները և դրանց կենսաբանական ակտիվությունը կարող են օգտագործվել դեղամիջոցների թիրախային օգտագործման նպատակով: Ենթադրվում է նանոմասնիկների կիրառմամբ բուսական օբյեկտների մեջ ներմուծել ԴՆԹ-ի մոլեկուլներ գենային ճարտարագիտության նպատակով: Չնայած, որ նանոնյութերն աշխարհում օգտագործվում են ավելի քան 10 տարի, դրանց գենետիկական անվտանգության լիակատար ուսումնասիրություն դեռևս չի կատարվել: Այսպիսով, դրանց կիրառման հավանական ռիսկի գնահատումը հանդիսանում է առաջնային խնդիր[9]:

пособие.- М.; СПб.: Нестор-История, 2015, с. 171-179:

[9] **Снегин Э. А.,** Введение в генотоксикологию. Белгород. ЛитКараВан. 2009, с. 87-100.

Մուտագենային և քաղցկեղածին հատկությունների հարաբերակցություն

Կարևոր խնդիր է նաև քիմիական նյութերի մոտ մուտագենային և քաղցկեղածին հատկությունների հարաբերակցությունը: Կրծողների մոտ քաղցկեղի ուսումնասիրության 2 տարի տևողությամբ թեստն ի սկզբանե մշակվել էր հավանական քաղցկեղածինների բացահայտման նպատակով, որոնք հետագայում պետք է գնահատվեին մարդկանց մոտ համաճարակաբանական ուսումնասիրություններում: Սակայն այս թեստը պահանջում է ավելի քան 800 առնետների և մկների կիրառում, ինչպես նաև 40-ից ավելի հյուսվածքների ախտաբանական գնահատում: Որպես կանոն՝ այս մոտեցումը խիստ ծախսատար է, ժամանակատար և քիչ արդյունավետ[10]: Քանի որ մուտագենեզը և կանցերոգենեզը կապակցված են, մուտագենության թեստերի արդյունքները դիտարկվում են որպես ուսումնասիրվող միացությունների հավանական քաղցկեղածնության ցուցանիշներ: Սակայն անհրաժեշտ է ի նկատի ունենալ, որ գենաթունային հատկություններով բազմաթիվ քսենոբիոտիկներ կրծողների մոտ չեն դրսևորում քաղցկեղածին հատկություններ: Մյուս կողմից մուտագենության բացակայությունը չի բացառում քաղցկեղածնությունը: Այսպիսով, գենաթունայնության թեստերը թույլ են տալիս բացահայտել և առանձնացնել այն միացությունները, որոնք պահանջում են քաղցկեղածնության առաջնահերթ գնահատում:

3. ՄԱՐԴՈՒ ՄՈՏ ԳԵՆԱԹՈՒՆԱՅԻՆ ՌԻՍԿԻ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԴԺՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Գենաթունաբանական ուսումնասիրությունների վերջնանպատակը մարդու առողջության համար վտանգավոր շրջակա միջավայրի գենաթունային գործոնների բացահայտումն է: Գենետիկական ռիսկի գնահատման ժամանակ հաճախ *in vitro*/*in vivo* մոդելային թեստ-համակար-

[10] **Mahadevan B., Snyder R. D., Waters M. D., Benz R. D., Kemper R. A., Tice R. R., Richard A. M.,** Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. Environ Mol Mutagen. 2011, 52(5): 339-54.

գերում ստացված արդյունքներն էքստրապոլյացիա են կատարում մարդուն: Սակայն անհրաժեշտ է ի նկատի ունենալ, որ քանակական էքստրապոլյացիան չափազանց բարդ խնդիր է, իսկ երբեմն՝ ոչ իրատեսական: Դրա պատճառը նյութափոխանակության, մասնավորապես՝ թունազերծող համակարգերի տեսակային, տարիքային և անհատական առանձնահատկություններն են: Մարդու նյութափոխանակության առանձնահատկությունները կարող են զգալիորեն բարձրացնել կամ նվազեցնել մուտագենային էֆեկտները: Օրինակ, ցույց է տրված, որ մարդիկ ավելի կայուն են ճառագայթման մուտագեն ազդեցության նկատմամբ, քան մկները: Չի բացառվում նաև այդպիսի հարաբերակցությունը քիմիական մուտագենների ազդեցության դեպքում: Մակածված մուտագենեզի արդյունքների քանակական տարբերությունները պայմանավորված են նաև ԴՆԹ-ի առաջնային վնասվածքները վերականգնելու ունակությամբ: Այսպիսի վնասվածքներն ունեն ռիսկային բնույթ, բայց միշտ չէ, որ վերածվում են մուտացիաների: Հետևաբար, ճշգրիտ էքստրապոլյացիա կատարելու համար անհրաժեշտ է իմանալ տվյալ մուտագենի նյութափոխանակությունը և՛ կենդանիների, և՛ մարդու մոտ:

Ներկայումս գոյություն ունեն լայնածավալ տեղեկադարաններ՝ տարբեր միացությունների գենաթունային հատկությունների մասին տվյալներով: Միևնույն ժամանակ, մարդու մոտ գենետիկորեն պայմանավորված պաթոլոգիաների հիմքում ընկած ժառանգվող խաթարումների մակածումը քիմիական միացությունների ազդեցությամբ դեռևս չի նկարագրվել: Սակայն ցույց չի տրվել նաև այդպիսի խաթարումների մակածման ունակության բացակայությունը[11]: Մարդու համար քիմիական միացության հավանական մուտագենության միակ չափորոշիչը համարվում է կաթնասունների սեռական բջիջներում ժառանգական մուտացիոն փոփոխությունների գնահատման դրական արդյունքները: Իոնացնող ճառագայթների ազդեցությամբ մարդու սեռական բջիջներում այս կամ այն տիպի ժառանգվող խաթարումների մակածման ուղղակի ապացույցները նույնպես բացակայում են: Սակայն կան հավաս-

[11] **Никитина Е. В., Решетник О. А.,** Биобезопасность пищевых продуктов: Учебное пособие, Казан. гос. технол. ун-т, Казань, 2006, с. 56-57.

տի փորձարարական տվյալներ մկների սեռական բջիջներում ճառագայթման ազդեցությամբ ժառանգվող մուտացիաների մակածման վերաբերյալ: Ճառագայթման գենետիկական էֆեկտները գնահատելիս ի նկատի են ունենում կլանված դոզան, այսինքն՝ կլանված էներգիայի քանակը: Քիմիական միացությունների դեպքում այդպիսի հնարավորությունը բացակայում է, քանի որ դրանց մուտագեն ակտիվությունը կախված է օրգանիզմ ներթափանցման ուղիներից, կենսատրանսֆորմացիայի և օրգանիզմից հեռացման արագությունից: Բացի այդ, քիմիական մուտագենները կարող են տարբերվել ազդեցության մեխանիզմով, այդ պատճառով անհրաժեշտ է գնահատել դրանց յուրաքանչյուր խմբի, իսկ երբեմն նաև յուրաքանչյուր միացության գենետիկական էֆեկտներն առանձին-առանձին, ինչը դարձնում է խնդիրն անլուծելի և պահանջում հատուկ մոտեցումների մշակում[12]:

Քաղցկեղածին միացությունների դեպքում իրավիճակն այլ է: Տարբեր միացությունների քաղցկեղածնության ուսումնասիրման արդյունքներն ընդհանրացվում են Քաղցկեղի ուսումնասիրման միջազգային գործակալության մենագրություններում: Մարդու համար տարբեր միացությունների քաղցկեղածնության գլխավոր չափորոշիչներն են փորձարարական տվյալները, համաճարակաբանական («դիտարկվող դեպք-ստուգիչ» սկզբունքին համաձայն) և կոհորտային ուսումնասիրությունները: «Դիտարկվող դեպք-ստուգիչ» հետազոտություններում պոպուլյացիայից ընտրվում են տարբեր անձինք՝ ելնելով նրանց մոտ ուսումնասիրվող հիվանդության առկայության կամ բացակայության պայմանից: Այսպես, փորձնական խումբը (դիտարկվող դեպքեր) կազմում են ուսումնասիրվող հիվանդությամբ տառապող անձինք, իսկ ստուգիչ խումբը ներառում է այդ հիվանդությամբ չտառապող մարդկանց: Կոհորտային ուսումնասիրությունը ենթադրում է պոպուլյացիայում ուսումնասիրվող գործոնի ազդեցությանը ենթարկված և չենթարկված կոհորտների (ուսումնասիրվողների խումբ) դիտարկում որոշակի ժամանակահատվածում, որը բավարար է դիտարկվող սուբյեկտների մոտ ուսումնասիրվող հիվանդության զարգացման համար: Այսպիսի ուսումնասիրու-

[12] **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

թյունների արդյունքում ստացված տվյալները թույլ են տալիս որոշել մարդու համար միանշանակ քաղցկեղածին հանդիսացող միացությունները[13]:

4. ԳԵՆԱԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԹԵՍՏԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ

Շրջակա միջավայրում ֆիզիկական, քիմիական և կենսաբանական գենաթույների և գենոմի վրա դրանց ազդեցության մեխանիզմների բազմազանությունը, ինչպես նաև դրանց նկատմամբ զգայնության միջտեսակային տարբերությունները պայմանավորում են գենաթույների թեստավորման որոշ դժվարություններ: Գոյություն չունի ունիվերսալ թեստհամակարգ, որը թույլ կտար գնահատել բոլոր տիպի գենետիկական վնասվածքները: Մարդու համար տվյալ միացության մուտագենությունը վերջնականորեն որոշվում է միմյանց փոխլրացնող և որոշակի հաջորդականությամբ կիրառվող մեթոդների համալիրով:

Մարդու ռիսկի գնահատման նպատակով OECD-ն (The Organisation for Economic Co-operation and Development) մշակել է գենաթույների թեստավորման մի շարք ուղեցույցներ՝ ելնելով ԴՆԹ-ի վնասվածքների գնահատման տարբեր վերջնարդյունքներից: Կիրառվող թեստերը շարունակաբար կատարելագործվում են՝ ավելի ճշգրիտ կանխատեսման, զգայնության բարձրացման, կիրառելիության հեշտացման և փորձարկվող կենդանիների թվի ու արժեքի կրճատման նպատակով[14]:

Գենետիկական անվտանգության գնահատման պարտադիր թեստերի համալիրը ներառում է.

- Գենային մուտացիաների գնահատում բակտերիաների բջիջներում (Էյմսի թեստ),

---

[13] Տե՛ս նույն տեղում:

[14] **Graupner A., Instanes C., Dertinger S. D., Andersen J. M., Lindeman B., Rongved T. D., Brunborg G,, Olsen A. K.,** Single cell gel electrophoresis (SCGE) and Pig-a mutation assay in vivo-tools for genotoxicity testing from a regulatory perspective: a study of benzo[a]pyrene in Ogg1(-/-) mice. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2014, 772:34-41.

- Գենային մուտացիաների գնահատում կաթնասունների բջիջներում, որը պետք է հաստատի կամ լրացնի Էյմսի թեստի տվյալները,
- Քրոմոսոմային խաթարումների գնահատում կաթնասունների բջիջներում:

Ի տարբերություն բջջաթունային էֆեկտների գնահատմանը *in vitro* թեստ-համակարգերում, գենաթունաբանական թեստերը կիրառվում են կենդանի մնացած բջիջներում գենետիկական հետևանքներն ուսումնասիրելու նպատակով:

Փորձնական բոլոր տվյալները, որոնք ստացվում են *in vitro* թեստերի միջոցով, մարդու համար ունեն միայն կանխատեսական նշանակություն: Ո՞ր տեղեկություններն են բացակայում *in vitro* համակարգում. կենսամատչելիության, հյուսվածքային բաշխման և նյութափոխանակության մասին տվյալները: Սովորաբար *in vitro* տվյալները կիրառվում են մեծ թվով միացությունների սքրինինգի (ընտրողական ստուգում) և մուտագեն հատկություններով նյութերի ընտրման նպատակով, որոնք հետագայում ուսումնասիրվում են կենդանիների մոտ *in vivo*[15]:

In vivo փուլում խորհուրդ է տրվում գնահատել քրոմոսոմային խաթարումները ոսկրածուծի բջիջներում կամ միկրոկորիզները՝ արյան և ոսկրածուծի բջիջներում: ԴՆԹ-ի վնասվածքների գնահատման նպատակով կիրառվում է ԴՆԹ-կոմետ մեթոդը: Ի տարբերություն քրոմոսոմային վնասվածքների գնահատման թեստերի՝ ԴՆԹ-կոմետ մեթոդը չի պահանջում բաժանվող բջիջներ, ինչը թույլ է տալիս գնահատել գենաթունային էֆեկտները գրեթե բոլոր բջիջներում: ԴՆԹ-կոմետ մեթոդը խիստ զգայուն է նույնիսկ գենաթույների փոքր չափաբաժինների նկատմամբ, և դրսևորում է ավելի բարձր զգայնություն ու յուրահատկություն կրծողների մոտ քաղցկեղածինների էֆեկտների կանխատեսման ժամանակ՝ համեմատած միկրոկորիզային թեստի հետ[16]:

---

[15] **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

[16] **Graupner A., Instanes C., Dertinger S. D., Andersen J. M., Lindeman B., Rongved T. D., Brunborg G., Olsen A. K.,** Single cell gel electrophoresis (SCGE) and Pig-a mutation assay in vivo-tools for genotoxicity testing from a regulatory perspective: a study of benzo[a]pyrene in Ogg1(-/-) mice. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2014, 772:34-41.

Քանի որ *in vitro* և *in vivo* թեստերում ոչ բոլոր նյութերն են միևնույն ժամանակ առաջացնում գենային մուտացիաներ և քրոմոսոմային խաթարումներ, խորհուրդ է տրվում կիրառել երկու թեստերը միասին: Նմանապես, գենաթունաբանական յուրաքանչյուր սքրինինգի ցանկալի բաղկացուցիչ մաս է *in vivo* թեստերի կիրառումը, որոնց արդյունքներն առավել հեշտությամբ էքստրապոլացվում են մարդուն[17]:

Անհրաժեշտության դեպքում *in vivo* համակարգում մուտագեն ակտիվությամբ միացությունների հատկությունները գնահատվում են սեռական բջիջներում: Հայտնի է, որ ճառագայթումն ու քիմիական միացություններն առաջացնում են լետալ մուտացիաներ բարձրագույն բույսերի և կենդանիների սեռական բջիջներում: Մկների մոտ ծնողական առանձնյակների ճառագայթումը և քիմիական մուտագեններով մշակումը հանգեցնում են սերնդի մոտ ուռուցքների և բնածին արատների զարգացմանը[18]: Այս փուլում գնահատվում է մուտագեններով մակածված վնասվածքների ժառանգման հավանականությունը:

Որպես կանոն՝ երեք պարտադիր թեստերից կազմված համակարգը բավարար է գենաթունայնության գնահատման համար: Գենաթունաբանական գնահատման բազմաթիվ ծրագրերի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ կիրառվող թեստերի թվի ավելացումը, որպես կանոն, չի հանգեցնում հավանական մուտագենների և քաղցկեղածին միացությունների գնահատման զգայնության բարձրացմանը:

Քանի որ ստեղծվել է պատկերացում, որ «մուտագենները հավանական քաղցկեղածիններ են», գենաթունայնության թեստ-համակարգերը դիտարկվում են որպես հավանական քաղցկեղածնության կարճաժամկետ թեստեր[19]:

---

[17] **Zeiger E.,** Historical perspective on the development of the genetic toxicity test battery in the United States. Environ Mol Mutagen. 2010; 51(8-9):781-91.

[18] **Nomura T.,** Transgenerational carcinogenesis: induction and transmission of genetic alterations and mechanisms of carcinogenesis. Mutat Res. 2003, 544(2-3):425-32.

[19] **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

5. ԳԵՆԱԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՊԱՐՏԱԴԻՐ ԹԵՍՏԵՐ

Էյմսի թեստ

1973 թ.-ին Էյմսի կողմից մշակված բակտերիալ թեստը հիմնված է *Salmonella typhimurium* շտամի մոտ հիստիդինային լոկուսում մակածված գենային մուտացիաների գրանցման վրա: Ստեղծված բակտերիաների հատուկ շտամները գենետիկական խաթարումների պատճառով կորցրել են հիստիդին ամինաթթուն սինթեզելու կարողությունը և չեն աճում հիստիդինից զուրկ միջավայրում: Սակայն մուտագենի ազդեցությամբ, հետադարձ մուտացիայի շնորհիվ, այդ հատկությունը կարող է վերականգնվել: Այսպիսով, հետադարձ մուտացիաները ցույց են տալիս ուսումնասիրվող միացության մուտագեն ակտիվությունը: Սալմոնելաների փորձարարական շտամները շարունակաբար կատարելագործվում են նոր մուտացիաների առաջացման միջոցով, որոնք բարձրացնում են բակտերիաների զգայնությունը մուտագենների նկատմամբ: Ցույց է տրված, որ այս թեստում դրական էֆեկտ դրսևորած գենաթույների մեծամասնությունը քաղցկեղածիններ են: Ստացված տվյալների հիման վրա խորհուրդ է տրվում կիրառել Էյմսի թեստը որպես քաղցկեղածնության կանխատեսման արագացված մեթոդ:

Էյմսի թեստի առաջնային տարբերակը չէր նախատեսում քսենոբիոտիկների կենսատրանսֆորմացիան լյարդում: Թեստի կատարելագործված տարբերակում կիրառվում է լյարդի S9 ֆրակցիան, որը թույլ է տալիս վերարտադրել օրգանիզմում թունազերծման համակարգը և առավել լիարժեք կերպով գնահատել ուսումնասիրվող միացության գենաթունայնությունը (Նկար 1.):

Էյմսի թեստի կիրառումը սկիզբ դրեց սինթետիկ և բնական ծագման քիմիական միացությունների մուտագենության լայնամասշտաբ ուսումնասիրություններին: Ներկայումս այս թեստը կիրառվում է շրջակա միջավայրում (օդ, հող, ջուր) հավանական վտանգ ներկայացնող միացությունների գնահատման նպատակով:

Սակայն Էյմսի թեստի տվյալների ուղիղ էքստրապոլյացիան մարդուն անհնարին է, քանի որ սալմոնելաները պրոկարիոտներ են: Բացի

այդ, Էյմսի թեստում քիմիական միացություններն ազդում են առանձին բջիջների վրա և օգտագործվող դրանց չափաբաժինները, որպես կանոն, գերազանցում են մարդու օրգանիզմ ներթափանցող նյութերի քանակին[20]:

Կաթնասունների բջիջներում գենային մուտացիաների գնահատման թեստ

Պրոկարիոտների մոտ ստացված տվյալներն էուկարիոտներին էքստրապոլյացիայի դժվարությունները հաղթահարելու նպատակով մշակվել են Էյմսի թեստին նման մեթոդներ, սակայն կաթնասունների բջջային կուլտուրաների կիրառմամբ: Վերլուծելով այս բջիջներում այս կամ այն միացության նկատմամբ կախվածությունը՝ ընտրվում են հատուկ սննդամիջավայրեր, որտեղ կարող են զարգանալ միայն տվյալ լոկուսում հետադարձ մուտացիայով բջիջները: Մարդու բջիջներում մուտացիաների վերլուծության համար առավել համապատասխանը հանդիսանում է X քրոմոսոմում տեղակայված հիպոքսանտին-գուանին ֆոսֆորիբոզիլտրանսֆերազի (hprt) գենը: Այս գենով մուտանտ բջիջների սելեկցիայի մեթոդը բավականին լավ մշակված է[21]:

Քրոմոսոմային խաթարումների վերլուծության թեստ

Քիմիական և ֆիզիկական գործոնների թեստավորման համար կիրառվում է նաև քրոմոսոմային խաթարումների վերլուծության թեստը կաթնասունների բջիջներում: Այս մեթոդը թույլ է տալիս գնահատել փորձարկվող գործոնի կողմից մակածված կառուցվածքային և քանակական քրոմոսոմային խոշոր խաթարումները *in vitro* և *in vivo* (Նկար 2.): Չնայած նրան, որ այս մեթոդը խիստ աշխատատար է և պահանջում է փորձառու բջջագենետիկի մասնակցություն մետաֆազների վերլուծության նպատակով, այն լայնորեն կիրառվում է հավանական քաղցկեղա-

---

[20] **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46, **Никитина Е. В., Решетник О. А.,** Биобезопасность пищевых продуктов: Учебное пособие. Казан. гос. технол. ун-т. - Казань, 2006, 40-42 с.

[21] Տե՛ս **Никитина Е. В., Решетник О. А.,** նույն տեղում, էջ 45-46:

ծինների գնահատման ժամանակ: Բացի մուտագենության առկայության կամ դրա բացակայության գնահատմանը, քրոմոսոմային խաթարումների մանրակրկիտ ուսումնասիրությունը երբեմն թույլ է տալիս որոշել այդ վերակառուցումների առաջացման մեխանիզմները[22]:

Միկրոկորիզային թեստ

Միկրոկորիզային թեստը արագ և էֆեկտիվ այլընտրանքային մոտեցում է քրոմոսոմային խաթարումների գնահատման համար: Միկրոկորիզները փոքր արտակորիզային քրոմատինային մարմնիկներ են, որոնք առաջանում են տելոֆազի փուլում հիմնական կորիզի կազմից դուրս մնացած ամբողջական քրոմոսոմներից կամ ացենտրիկ ֆրագմենտներից, քանի որ չեն ամրացել բաժանման իլիկին: Այս քրոմոսոմները կամ քրոմոսոմային ֆրագմենտները պատվում են կորիզաթաղանթով և, չնայած փոքր չափերին, մորֆոլոգիապես նման են կորիզին (Նկար 3.): Այսպիսով, միկրոկորիզների հաճախականությունը քրոմոսոմների կտրվածքների կամ դրանց կորուստների հավաստի ցուցանիշ է[23]:

ԴՆԹ-կոմետների մեթոդ

Երկար ժամանակ ԴՆԹ-ի առաջնային վնասվածքները (կտրվածքներ, կարաններ, ադուկտներ) դիտարկվում էին որպես նախամուտացիոն երևույթներ, որոնք կարող էին ամրապնդվել կամ վերականգնվել: Սակայն ներկայումս ԴՆԹ-ի վնասվածքների գնահատման թեստերը ներառվում են գենաթունաբանական ուսումնասիրությունների մեջ, իսկ ԴՆԹ-ի վնասվածքները դիտարկվում են որպես ախտածնային գործոն: ԴՆԹ-կոմետների մեթոդը թույլ է տալիս գնահատել ԴՆԹ-ի վնասվածքներն ու վերականգնումը առանձին բջիջներում: Մեթոդը հիմնված է էլեկտրոֆորեզի ժամանակ տարբեր չափեր ունեցող բացասական լից-

---

[22] Molecular Diagnostics: Fundamentals, Methods, and Clinical Applications Book by Lela Buckingham and Maribeth L. Flaws 2007. Chapter 8. Chromosomal Structure and Chromosomal Mutations, **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

[23] **Fenech M.,** The in vitro micronucleus technique. Mutat Res. 2000, 455(1-2):81-95.

քով ԴՆԹ-ի հատվածների շարժման վերլուծության վրա: ԴՆԹ-ի վնասվածքների առկայության դեպքում էլեկտրական դաշտում առաջանում է գիսաստղ՝ կոմետ հիշեցնող կառուցվածք: Կորիզը ձևավորում է «գլուխը», իսկ կորիզից դուրս եկող ԴՆԹ-ն՝ «պոչը», որի երկարությունը և ներկման ինտենսիվությունն ուղիղ համեմատական են ԴՆԹ-ի վնասվածքների քանակին (Նկար 4.): ԴՆԹ-կոմետների պատկերները վերլուծվում են համակարգչային ծրագրերի միջոցով: ԴՆԹ-կոմետ մեթոդի առավելությունը մասնավորապես նոր դեղաբանական միացությունների անվտանգության գնահատման նպատակով հանդիսանում է դրա կիրառելիության հնարավորությունը ցանկացած հյուսվածքի կամ օրգանի բջիջներում՝ անկախ դրանց միտոտիկ ակտիվությունից[24]:

6. ԳԵՆԱԹՈՒՆԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՀԱՎԵԼՅԱԼ ԹԵՍՏԵՐ

2009 թ.-ի Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության քիմիական անվտանգության կարգավորման Միջազգային ծրագրում նշվում է, որ ‹‹գենաթունաբանական պարտադիր թեստերի արդյունքները միշտ չէ, որ կապված են կանցերոգենության հետ: Ըստ էության, գենետիկական խաթարումների և մարդու առողջության միջև կապի գնահատման խնդիրը դեռ չի գտել օպտիմալ լուծում»: Հետևաբար, թեստավորման գործընթացներն անհրաժեշտ է շարունակաբար կատարելագործել նոր մոտեցումների և տվյալների ընդգրկմամբ[25]: Հավելյալ մեթոդների կիրառմամբ ստացված տվյալները կարող են որոշիչ նշանակություն ունենալ ուսումնասիրվող միացությունների անվտանգության վերաբերյալ, ինչպես և պարտադիր կերպող կիրառվող թեստերի դեպքում:

---

[24] **Дурнев А. Д.,** Генетическая токсикология. Вестник Российской АМН, 2011, 9: 35-42.

[25] **Mahadevan B., Snyder R. D., Waters M. D., Benz R. D., Kemper R. A., Tice R. R., Richard A. M.,** Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. Environ Mol Mutagen. 2011, 52(5): 339-54, **Zeiger E.** Historical perspective on the development of the genetic toxicity test battery in the United States. Environ Mol Mutagen. 2010, 51(8-9):781-91.

ԴՆԹ-ադուկտների վերլուծություն

Ժամանակակից մեթոդները թույլ են տալիս հայտնաբերել ԴՆԹ-ի և գենաթունային միացությունների ադուկտներն այն չափաբաժիններում, որոնք ազդում են մարդու վրա: Երբ քիմիական միացությունը կապվում է ԴՆԹ-ի հետ, առաջանում է ԴՆԹ-ի վնասվածք, որի հետևանքով խախտվում է ռեպլիկացիան: Այս վնասվածքը կարող է դառնալ մուտացիայի պատճառ և չվերականգնվելու դեպքում կարող է հանգեցնել քաղցկեղի: ԴՆԹ-ադուկտները գիտական փորձերում կիրառվում են որպես կենսացուցիչներ[26]: Այս մեթոդը խիստ օգտակար է, հատկապես, երբ հայտնի է ադուկտների բնույթը և դրա կենսաբանական էֆեկտը: ԴՆԹ-ադուկտների մեթոդը բարձր հաջողությամբ կիրառվել է մարդու վրա ծխախոտի ծխի, միկոտոքսինների, պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածինների, բազմաթիվ մասնագիտական գործոնների ազդեցության գնահատման նպատակով: Օրինակ, պարզվել է, որ աֆլատոքսին B1-ի (Նկար 5.) և վինիլ քլորիդի ԴՆԹ-ադուկտներ առաջացնելը պայմանավորում է դրանց քաղցկեղածնության մուտագենային մեխանիզմը[27]:

Ֆլոորեսցենտ *in situ* հիբրիդացում (FISH)

Կառուցվածքային և քանակական քրոմոսոմային խաթարումները գենաթունային ուսումնասիրություններում հանդիսանում են կարևոր կենսաբանական վերջնարդյունքներ: Լայնորեն կիրառվող ներկման ստանդարտ մեթոդները (օր.՝ ներկումն ըստ Գիմզայի) թույլ են տալիս գնահատել քիմիական կամ ֆիզիկական գործոնի կողմից մակածված քրոմոսոմային խաթարումների հաճախականությունը: Ֆլոորեսցենտ in situ հիբրիդացումը (FISH), քրոմոսոմների կամ քրոմոսոմային լոկուսնե-

---

[26] **Rajalakshmi T. R., AravindhaBabu N., Shanmugam K. T., Masthan K. M.,** DNA adducts-chemical addons. J Pharm Bioallied Sci. 2015, 7(Suppl 1):S197-9.

[27] **Pottenger L. H., Andrews L. S., Bachman A. N., Boogaard P. J., Cadet J., Embry M. R., Farmer P. B., Himmelstein M. W., Jarabek A. M., Martin E. A., Mauthe R. J., Persaud R., Preston R. J., Schoeny R., Skare J., Swenberg J. A., Williams G. M., Zeiger E., Zhang F., Kim J. H.,** An organizational approach for the assessment of DNA adduct data in risk assessment:case studies for aflatoxin B1, tamoxifen and vinyl chloride. Crit Rev Toxicol. 2014, 44(4): 348-91.

րի համար սպեցիֆիկ ԴՆԹ-զոնդերի կիրառմամբ, ընդլայնել է գենաթունաբանական ուսումնասիրություններում հայտնաբերվող քրոմոսոմային խաթարումների շրջանակը[28]: Մասնավորապես՝ ամբողջական քրոմոսոմների ներկումը կիրառվում է ճառագայթային կենսաղոզիմետրիայի ժամանակ (Նկար 6.)[29]:

***In silico* մեթոդներ (SAR վերլուծություն, ԴՆԹ չիպեր)**

In silico նշանակում է փորձի (հաճախ՝ կենսաբանական) համակարգչային մոդելավորում: Այս արտահայտությունը ստեղծվել է կենսաբանության մեջ հաճախ կիրառվող *in vivo* (կենդանի օրգանիզմում) և *in vitro* (փորձանոթում) տերմինների անալոգիայով: Իր գրությամբ այս տերմինը մոտ է լատիներեն *in silicio* ՝«սիլիցիումի մեջ» արտահայտությանը, քանի որ սիլիցիումը՝ որպես կիսահաղորդիչ, հանդիսանում է կարևոր բաղկացուցիչ է համակարգիչների արտադրության բնագավառում:

SAR վերլուծություն

Գենաթունային ակտիվության կանխատեսումը համակարգչային ծրագրերի միջոցով հիմնված է կառուցվածք-ակտիվություն կապի վրա (structure–activity relationships, SAR): Այս մոտեցումը հաջողությամբ ներդրվեց քիմիական միացությունների մոդելավորման համար անհրաժեշտ գենաթունային գործոնների վերաբերյալ տվյալների լայն հասանելիության շնորհիվ:

SAR-ը միավորում է թունաբանական տվյալները, կենսաինֆորմատիկան և համակարգչային վերլուծությունը, ինչը թույլ է տալիս կանխատեսել բազմաթիվ թունաբանական վերջնարդյունքներ, այդ թվում՝ նոր միացությունների գենաթունայնությունը: Նոր միացության գենաթունային էֆեկտների կանխատեսումն իրականացվում է նրա ռեակցիոնունակ կառույցների նույնականացմամբ և գենաթունայնության վերաբե-

[28] **Natarajan A. T.,** Fluorescence in situ hybridization (FISH) in genetic toxicology. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2001, 20(4):293-8.

[29] **Tucker J. D.,** Reflections on the development and application of FISH whole chromosome painting. Mutat Res Rev Mutat Res. 2015, 763:2-14.

ոյալ նախկինում կուտակված տվյալների կիրառմամբ[30]:

Մասնավորապես, կիրառելով Էյմսի Salmonella-թեստի տվյալները, կառուցվել է ամենահաջող և լայնորեն օգտագործվող կառուցվածք-ակտիվություն կապի կանխատեսման մոդելը: Գենաթունայնության կանխատեսումն ավելի հեշտ է, քան հեպատոտոքսիկության կամ նեֆրոտոքսիկության կանխատեսումը, քանի որ օրգանային թունայնությունն ունի ավելի բազմաթիրախային բնույթ՝ ընդգրկելով մի շարք մեխանիզմներ: Իրական գենաթունայնությունը, որի դեպքում քիմիական միացությունը փոխազդում է բջջային ԴՆԹ-ի հետ, պետք է լինի կանխատեսելի՝ հիմնվելով միայն նյութի քիմիական ռեակցիոնունակության և ֆիզիկոքիմիական հատկությունների վրա, մասնավորապես ԴՆԹ-ն ալկիլացնող կամ էլեկտրոֆիլ միացությունների դեպքում: Ներկայումս ԴՆԹ-ի հետ ուղղակիորեն փոխազդող քիմիական խմբերի մեծ մասն արդեն բացահայտվել է: SAR համակարգչային թունաբանության մեթոդը կիրառվում է ավելի երկարատև ու ծախսատար թեստավորման մեթոդների կրճատման, փոխարինման և վերամշակման նպատակով: Երբ մոդելային կանխատեսումն ունենում է բարձր աստիճանի հավաստիություն և արդյունքների բացատրելիություն, լաբորատոր թեստավորման անհրաժեշտությունը կարող է և չլինել: Այնուամենայնիվ, համակարգչային ծրագիրը չի կարող կանխատեսել դեռևս չնկարագրված քիմիական խմբերի գենաթունայնությունը[31]:

Համակարգչային տեխնոլոգիաների հետագա զարգացումը թույլ կտա կանխատեսել բջջային և գենաթունային պատասխանները, որոնցից շատերը դեռևս բացահայտված չեն, ինչպես նաև գնահատել *in silico* համակարգերում ստացված դրական կամ բացասական կառուցվածք-ակտիվություն տվյալների հավաստիությունը, ընդունելով, որ ներկայիս SAR մոդելների տվյալները նույնքան հավաստի են, որքան դրանց կառուցման համար օգտագործված տվյալները: 1980-ականների համակարգչային հիշողությունը և տվյալների պահպանման ծավալը մի

---

[30] **Young R. R.,** Genetic toxicology: web resources. Toxicology. 2002, 173(1-2):103-21.

[31] **Mahadevan B,, Snyder R. D., Waters M. D., Benz R. D., Kemper R. A., Tice R. R., Richard A. M.,** Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. Environ Mol Mutagen. 2011, 52(5): 339-54.

քանի կիլոբայթերից 2010 թվականին աճել է մինչև մի քանի տասնյակ տեռաբայթերի: Եթե համակարգչային տեխնոլոգիաները շարունակեն զարգանալ էքսպոնենցիալ կերպով, 30 տարի ժամանկահատվածում մոլեկուլային մոդելավորումը թույլ կտա ստեղծել թվային բջիջ, որն ունակ կլինի կանխատեսել ԴՆԹ-ի հետ միացությունների փոխազդեցությունը, այսինքն՝ գենաթունային ու քաղցկեղածին պոտենցիալը[32]:

ԴՆԹ չիպեր

Ի պատասխան քիմիական ազդեցությանը՝ գենի էքսպրեսիան կարող է կտրուկ փոխվել, ինչը կարող է դրսևորվել թունաբանական մի շարք էֆեկտների տեսքով: Չնայած նրան, որ տարիներ շարունակ ուսումնասիրվել են գեներն ու թունայնության վրա դրանց ազդեցությունը, միայն վերջին ժամանակներում կատարված գենոմի սեքվենավորման և հազարավոր գեների էքսպրեսիայի գնահատման բնագավառների ձեռքբերումները գենոմիկան դարձրեցին թունաբանության առանցքային մասը[33]:

Կոմպլեմենտար ԴՆԹ-ի հիման վրա ստեղծված ԴՆԹ-չիպերը (DNA microarray) հանդիսացան հզոր միջոց գեների կառուցվածքի և էքսպրեսիայի ուսումնասիրման համար: Օգտագործելով ներկայիս ԴՆԹ-չիպերը և համակարգչային վերլուծությունը՝ կարելի է ուսումնասիրել և համեմատել տարբեր կենսաբանական նմուշների հազարավոր գեների էքսպրեսիան (Նկար 7.): ԴՆԹ-չիպերը կարող են կիրառվել մշակված և ստուգիչ խմբերի ամբողջ գենոմում գեների էքսպրեսիայի գնահատման նպատակով: Տոքսիկոգենոմիկայի ոլորտում՝ օգտագործելով ԴՆԹ-չիպերը, նույնականացվում են թունավոր միացությունները, դրանց ազդեցության մեխանիզմները, բացահայտվում են էֆեկտի բացակայության մակարդակները, թիրախ հյուսվածքներն ու բջիջները, և էքստրապոլաց-

---

[32] **Ellis P., Fowler P., Booth E., Kidd D., Howe J., Doherty A., Scott A.,** Where will genetic toxicology testing be in 30 years' time? Summary report of the 25th Industrial Genotoxicity Group Meeting, Royal Society of Medicine, London, November 9, 2011. Mutagenesis. 2014, 29(1):73-7.

[33] **Thomas R. S., Rank D. R., Penn S. G., Zastrow G. M., Hayes K. R., Hu T., Pande K., Lewis M., Jovanovich S. B., Bradfield C. A.,** Application of genomics to toxicology research. Environ Health Perspect. 2002, 110 Suppl 6:919-23.

վում այդ էֆեկտները մի տեսակից մյուսին: Ցույց է տրված, որ գեների էքսպրեսիայի պրոֆիլի գնահատմամբ կարելի է տարբերել գենաթունային և ոչ գենաթունային քաղցկեղածինները, գենաթունային միացությունները, որոնք փոխազդում կամ չեն փոխազդում ԴՆԹ-ի հետ, և ԴՆԹ-ի հետ փոխազդեցության մեխանիզմները: Ֆարմակոգենոմիկայի բնագավառում ԴՆԹ-չիպերով գեների էքսպրեսիայի պրոֆիլի վերլուծությունը կարող է կիրառվել համապատասխան դեղամիջոցների *in vivo* էֆեկտը նկարագրելու նպատակով[34]:

Չնայած, որ տոքսիկոգենոմիկան ուղղված չէ փոխարինելու կարճաժամկետ գենաթունայնության կամ երկարաժամկետ կանցերոգենության թեստերին, այն թույլ է տալիս կատարել նոր սինթեզված միացությունների նախնական գնահատումը, ինչը կարող է կրճատել ժամանակը, ծախսերը և կենդանիների կիրառումը դեղերի արտադրության բնագավառում:

Այսպիսով, ներկայումս թունաբանության և մասնավորապես գենաթունաբանության բնագավառում գերագույն խնդիր է հանդիսանում համակարգչային թունաբանության, նյութերի կառուցվածքի և *in silico* մոդելների վրա հիմնված կանխատեսման մոտեցումների, ինչպես նաև նոր տեխնոլոգիաների ներգրավումը, որոնք կարող են արդյունավետորեն գնահատել հազարավոր քիմիական միացություններ[35]:

7. ԳԵՆԱԹՈՒՆԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՀԱՎԵԼՅԱԼ ԹԵՍՏ-ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐ

Մուտագենների թեստավորումը տրանսգեն կենդանիների մոտ

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիան թույլ է տալիս ստանալ տրանսգեն բջիջներ և օրգանիզմներ, որոնք պարունակում են օտարածին գեներ, և ստեղծել նոր թեստ-համակարգեր մուտագենների կամ

---

[34] **Young R. R.,** Genetic toxicology: web resources. Toxicology. 2002, 173(1-2):103-21.

[35] **Mahadevan B., Snyder R. D., Waters M. D., Benz R. D., Kemper R. A., Tice R. R., Richard A. M.,** Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. Environ Mol Mutagen. 2011, 52(5): 339-54.

քաղցկեղածին քիմիական միացությունների հայտնաբերման նպատակով[36]:

Մուտագեն միացությունների գնահատման նպատակով առավել հաճախ կիրառվում են Big Blue գծի մկները, որոնց գենոմում ներկառուցված է բակտերիաների *lac* օպերոնը: Big Blue մկները տրանսգեն են ըստ ԴՆԹ-ի այն հատվածի, որը պարունակում է *E. Coli*-ն վարակող վիրուսի՝ λ-բակտերիոֆագի ԴՆԹ-ն, որն էլ իր հերթին ծառայում է որպես վեկտոր *E. Coli*-ի *lac* օպերոնի 3 գենետիկական էլեմենտների համար (*lacI* գենը, օպերոնի օպերատորը, β-գալակտոզիդազի գենը՝ *lacZ*): Լակտոզի բացակայության պայմաններում *lacI* գենի կողմից կոդավորվող ռեպրեսոր (ճնշող) սպիտակուցը միանում է *lac* օպերատորին և արգելակում տրանսկրիպցիան: Ալլոլակտոզի փոխազդումը ռեպրեսոր սպիտակուցի հետ նպաստում է դրա անջատմանը օպերատորից: Սա թույլ է տալիս ՌՆԹ-պոլիմերազին տրանսկրիպցիան կատարել օպերոնի երեք գեներից: Այնուհետև սինթեզված ՌՆԹ-ի մոլեկուլից կատարվում է սպիտակուցների տրանսլյացիան:

Տրանսգեն մկները ստանում են պոտենցիալ քաղցկեղածին միացության կրկնվող չափաբաժինները մեկ կամ երկու շաբաթվա ընթացքում: Եթե այս միացությունը մուտագեն է, ապա այն մկների գենոմում կմակածի մուտացիաներ պատահականության սկզբունքով: Եթե մուտացիան առաջանա *lacI* գենում (որը կոդավորում է lac ռեպրեսորը) կամ օպերատորում, *lacZ* գենի ռեպրեսիան կդադարի: Սա տեսնելու համար՝

- Մուտագենով մշակված մկների հյուսվածքներից անջատվում է ԴՆԹ-ն,
- Անջատված ԴՆԹ-ից առանձնացվում է *lac* օպերոնը և ներմուծվում բակտերիոֆագերի մեջ,
- Բակտերիոֆագերով վարակած *E. Coli*-ի բջիջները մահանում են և արաջացնում թիթեղներ կոչվող օղակաձև տարածքներ Պետրիի թասերում,

[36] **Dean S.,** Transgenic animal mutation models: a review of the models and how they function. Methods Mol Biol. 2012, 817:377-97.

- Մինչ մահանալը մուտացիայի ենթարկված ***lacI*** կամ **օպերատոր** պարունակող բակտերիոֆագով վարակված բջիջները արտադրում են β-գալակտոզիդազ,
- Վերջինս փոխազդում է սննդամիջավայրում պարունակվող հատուկ միացության հետ (X-gal), որի տրոհման արդյունքում առաջանում է կապույտ գույնի արգասիք,
- Մուտացիայի չենթարկված բակտերիոֆագերն առաջացնում են անգույն թիթեղներ, քանի որ β-գալակտոզիդազը չի սինթեզվում,
- Կապույտ թիթեղների քանակի հարաբերությունը թիթեղների ընդհանուր թվին բնութագրում է մուտացիաների հաճախականությունը:

Ներկայումս Big Blue մոդելի մկների տարբեր օրգաններում գնահատվել են այնպիսի հայտնի կանցերոգենների մուտագենությունը, ինչպիսիք են՝ աֆլատոքսին B1-ը, 7, 12-բենզանտրացենը և այլն: Այս մոդելի արժեքայնությունը այն է, որ թույլ է տալիս գնահատել քիմիական միացությունների մուտագեն ակտիվությունը թիրախ-օրգաններում և համեմատել այն մյուս հյուսվածքների հետ: Օրինակ, ցույց է տրվել, որ աֆլատոքսին B1-ի մուտագենությունը մկների տարբեր օրգաններում կորելացվում է դրա օրգան-սպեցիֆիկ կանցերոգենության հետ[37]:

Կանցերոգենների թեստավորումը տրանսգեն կենդանիների մոտ

Ստեղծվել են նաև քիմիական կանցերոգենեզի գնահատման համար մկների տրանսգեն մոդելներ: Քաղցկեղի մոլեկուլային-գենետիկական մեխանիզմների ուսումնասիրման մկների մոդելները մարդու քաղցկեղի ֆենոտիպային կրկնօրինակն են: Այս մոդելներում լայնորեն կիրառվում են ras (պրոտոօնկոգեն) և p53 (գեն սուպրեսոր) գեները (և դրանց սպիտակուցները), քանի որ առավել հաճախ են ներգրավված մարդու և կրծողների մոտ քաղցկեղի առաջացման գործընթացին: Ras և p53 գեների մուտացիաները կամ գործառույթի կորուստը, և ԴՆԹ-ի վերականգնման

[37] **Dycaico M. J., Stuart G. R., Tobal G. M., de Boer J. G., Glickman B. W., Provost G. S.,** Species-specific differences in hepatic mutant frequency and mutational spectrum among lambda/lacI transgenic rats and mice following exposure to aflatoxin B1. Carcinogenesis. 1996, 17(11):2347-56.

գեների մուտացիաները հաճախ են դիտվում մարդու տարբեր քաղցկեղների ժամանակ[38]:

p53 վայրի տիպի սպիտակուցը մարդկանց և կրծողների մոտ ճնշում է քաղցկեղագոյացումը: Որպես տրանսկրիպցիոն գործոն՝ p53-ը կարգավորում է բազմաթիվ գեների ակտիվությունը, որոնք մասնակցում են բջջային ցիկլի արգելակմանը, ապոպտոզին, բջիջների տարբերակմանը, ԴՆԹ-ի վերականգմանը և գենոմի կայունացմանը: Trp53 գենի դելեցիայով հոմոզիգոտ (-/-) մկների մոտ, որոնք ամբողջությամբ զուրկ են p53 սպիտակուցից, կյանքի առաջին 3-6 ամիսների ընթացքում սպոնտան (ինքնածին) առաջանում են ուռուցքներ: Trp53 գենով հետերոզիգոտ մկների (+/-) մոդելում, որտեղ դելեցիայի է ենթարկված p53 գենի միայն մեկ ալելը, ուռուցքների սպոնտան առաջացման հավանականությունը մնում է ցածր առաջին 9 ամիսների ընթացքում, որից հետո, սակայն, բարձրանում է: Սա թույլ է տալիս հստակ տարբերել մակածված և սպոնտան ուռուցքները, որոնք կարող են առաջացնել որոշ շփոթություններ քաղցկեղի երկարաժամկետ քրոնիկ կենսաթեստերում: Trp53 գենով հետերոզիգոտ մկների մոդելը երաշխավորվում է մուտագեն քաղցկեղածինների նույնականացման համար[39]:

Տրանսգեն մոդելներն ունեն մի շարք պոտենցիալ առավելություններ քաղցկեղածինների նույնականացման ծրագրերում կիրառելու համար: Օրինակ, քանի որ ուռուցքներն ավելի հաճախ են առաջանում գենետիկական ճարտարագիտությամբ ստացված մոդելներում, թեստի տևողությունը կրճատվում է: Այսպիսի թեստը տևում է 24-26 շաբաթ, ինչը զգալիորեն ավելի կարճ է ստանդարտ՝ 2 տարի տևողությամբ թեստից: Տրանսգեն մոդելները կարող են նաև ստեղծել հնարավորություն կրճատելու փորձարկվող կենդանիների թվաքանակը: Կարճ տևողություն ունեցող թեստերը, քիչ թվով կենդանիներով, կարող են կրճատել ողջ փորձարարական ծրագրի արժեքը[40]:

---

[38] **French J., Storer R. D., Donehower L. A.,** The nature of the heterozygous Trp53 knockout model for identification of mutagenic carcinogens. Toxicol Pathol. 2001, 29 Suppl:24-9.

[39] Տե՛ս նույն տեղում:

[40] **Verschaeve L.,** Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation. Mutat Res. 2009, 681(2-3):259-70.

8. ՄՈՒՏԱԳԵՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱՐԿՈՒՄ

Էվոլյուցիայի ընթացքում կենդանի օրգանիզմների մոտ ձևավորվել են կենսաքիմիական մեխանիզմներ, որոնք ուղղված են քսենոբիոտիկների (օտարածին միացություններ), այդ թվում՝ մուտագենների և քաղցկեղածինների վնասակար ազդեցության դեմ: Քսենոբիոտիկները, անցնելով օրգանիզմ, ենթարկվում են թունազերծման (կենսափոխարկման): Կենսափոխարկման համակարգի հիմնական գործառույթը օրգանիզմից պոտենցիալ վնասակար միացությունների արագ դուրսբերման մեջ է: Քսենոբիոտիկների կենսափոխարկումն անցնում է երկու փուլով:

I-ին փուլում քսենոբիոտիկները ձեռք են բերում ռեակցիոնունակ խմբեր (- OH, -SH,- NH3) ցիտոքրոմ P-450-ի տարբեր իզոտիպերի մասնակցությամբ: Ցիտոքրոմների ընտանիքն ակտիվորեն մետաբոլիզացնում է բազմաթիվ քսենոբիոտիկներ, այդ թվում՝ դեղամիջոցները, և կարևոր դեր է խաղում օրգանիզմը դրանց ազդեցությունից պաշտպանելու գործընթացում: I-ին փուլում քիմիականորեն ակտիվ ռադիկալների միացումն անհրաժեշտ է կենսափոխարկման II-րդ փուլին անցնելու համար, որի ընթացքում քսենոբիոտիկին միանում է կոնյուգացվող միացություն: Այսպիսով, I-ին փուլի արդյուքում առաջանում են ավելի ռեակցիոնունակ միացություններ՝ համեմատած ելանյութի հետ[41]:

II-րդ փուլում կենսափոխարկման առաջին փուլի արգասիքները ենթարկվում են ացետիլացման՝ N-ացետիլտրանսֆերազի մասնակցությամբ, մեթիլացման՝ մեթիլտրանսֆերազի մասնակցությամբ, գլյուտացիոնի հետ կոնյուգացիային՝ գլյուտացիոն S-տրանսֆերազի մասնակցությամբ և մի շարք այլ ռեակցիաների: Արդյունքում քսենոբիոտիկները վերածվում են անվնաս նյութերի և դուրս են բերվում օրգանիզմից:

Այսպիսով, տարբեր քիմիական ռեակցիաների արդյունքում օտարածին միացությունը ենթարկվում է մետաբոլիկ փոխարկումների, այնուհետև դուրս բերվում օրգանիզմից: Թունազերծման արդյունքում առաջանում են ելանյութից պակաս ակտիվություն ունեցող միացություններ:

---

[41] **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

Սակայն օրգանիզմում քսենոբիոտիկների և դրանց մետաբոլիտների քիմիական ձևափոխումները ոչ բոլոր դեպքերում են հանգեցնում դրանց չեզոքացմանը: Երբեմն այդ փոխարկումների արդյունքում կենսաբանորեն թույլ ակտիվությամբ միացությունները վերածվում են խիստ թունավոր նյութերի, որոնք մուտագենեզի և կանցերոգենեզի պատճառ են հանդիսանում:

Յուրաքանչյուր քսենոբիոտիկի վերջնական հատկությունները կախված են օրգանիզմում նյութափոխանակության երկու փուլերի ռեակցիաների արագությունների հարաբերությունից: Պաթոլոգիաների կամ գենաթունային էֆեկտների ռիսկը մեծ է I-ին փուլի բարձր արագության և II-րդ փուլի ցածր արագության դեպքում:

Օրգանների և հյուսվածքների ունակությունը մետաբոլիզացնելու քսենոբիոտիկները կախված է թունազերծման գործընթացին մասնակցող ֆերմենտների հավաքից և ակտիվությունից: Քսենոբիոտիկի ազդեցության վերջնական էֆեկտը կախված է ոչ միայն նրա մուտագենության մակարդակից, այլև կենսափոխարկման ֆերմենտների ակտիվությունից, ինչը նշանակալիորեն որոշվում է օրգանիզմի գենետիկական առանձնահատկություններով: Ներկայումս հայտնի են ավելի քան 300 գեներ, որոնք պատասխանատու են քսենոբիոտիկների կենսափոխարկման համար: Այսպիսով, անհատական էկոգենետիկական ռեակցիաները պայմանավորված են կենսափոխարկման գեների պոլիմորֆիզմով, որոնք որոշում են քսենոբիոտիկների նկատմամբ պաշտպանական ռեակցիան կամ պաթոլոգիական պատասխանը:

9. ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՄՈՒՏԱԳԵՆՆԵՐ

(ուղղակի և անուղղակի մուտագեններ, էպիմուտագեններ)

Մուտագենը դա էկզոգեն կամ էնդոգեն բնույթի գործոն է, որը կարող է խաթարել բջջի գենետիկական ծրագիրը և օրգանիզմում առաջացնել ժառանգական բնույթի փոփոխություններ: Մուտագեն ակտիվությամբ օժտված են բազմաթիվ և լայն տարածում ունեցող քիմիական աղտոտիչներ: Մուտագեններ հայտնաբերվել են դեղամիջոցների շարքում, դի-

մահարդարման քսուքներում, գյուղատնտեսության և արդյունաբերության մեջ կիրառվող քիմիական միացություններում և դրանց շարքն անընդմեջ համալրվում է[42]:

Մուտագենների միասնական դասակարգում ներկայումս չկա: Ըստ ծագման՝ մուտագենները դասակարգվում են էնդոգեն (օրգանիզմի կենսագործունեության արդյունքում առաջացող) և էկզոգեն (բոլոր մնացած գործոնները, այդ թվում շրջակա միջավայրի պայմանները) խմբերի: Ըստ առաջացման բնույթի մուտագենները դասակարգվում են ֆիզիկական, քիմիական և կենսաբանական խմբերի: Մուտագեններն առանձնացվում են ազդեցության մեխանիզմներով, ԴՆԹ-ի վնասվածքների մակածման բնույթով:

Քիմիական մուտագենները բաժանվում են երկու խմբի՝ ուղղակի և անուղղակի ազդեցության: Ուղղակի ազդեցության մուտագեններն ի սկզբանե ռեակցիոնունակ են, անմիջականորեն փոխազդում են ԴՆԹ-ի հետ և փոխում դրա կառուցվածքը: Անուղղակի ազդեցության մուտագենները վերածվում են մուտագենների օրգանիզմի ֆերմենտային տարբեր համակարգերի ազդեցության պայմաններում: Հաճախ լյարդի բջիջների միկրոսոմներում տարբեր նյութափոխանակային գործընթացների հետևանքով անվնաս միացությունը դառնում է ուժեղ մուտագեն, կամ ընդհակառակը՝ մուտագենը վնասազարծվում է և կորցնում իր ակտիվությունը:

Գեների և միջավայրի փոխազդեցության ուսումնասիրությունները թույլ տվեցին բացահայտել անհատական ֆենոտիպային տարբերություններ, որոնք պայմանավորված չէին ԴՆԹ-ի հաջորդականության փոփոխությամբ: Այսպես առաջացան էպիմուտագեն և էպիմուտացիա հասկացությունները: Էպիմուտացիան գենի ակտիվության ժառանգական փոփոխությունն է, որը կապված չէ ԴՆԹ-ի մուտացիաների հետ (չի խախտվում ԴՆԹ-ի նուկլեոտիդային հաջորդականությունը) և առա-

---

[42] **Հարությունյան Ռ. Մ., Քոչար Ն. Հ.,** Հայ ժողովրդի մարդաբանություն և էկոլոգիական գենետիկա. Երևան 1996, էջ 199-209: **Снегин Э. А.,** Введение в генотоксикологию. Белгород. ЛитКараВан. 2009, с 7-10. **Дурнев А. Д.,** Генетическая токсикология. Вестник Российской АМН, 2011, 9: 35-42. **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012, 10: 39-46.

ջանում է ԴՆԹ-ի մեթիլացման պրոֆիլի փոփոխության կամ քրոմատինի այլ ժառանգական մոդիֆիկացիայի արդյունքում: Էպիմուտագեններն այն գործոններն են, որոնք ազդում են գենի էքսպրեսիայի վրա և առաջացնում էպիմուտացիաներ: Գոյություն ունեն էպիգենետիկական մոդիֆիկացիաների երեք մեխանիզմներ՝ ԴՆԹ-ի մեթիլացում, հիստոնների մոդիֆիկացիաներ և միկրոՌՆԹ-ներով միջնորդավորված կարգավորումներ: ԴՆԹ-ի մեթիլացումը գեների պրոմոտորային հատվածի ցիտոզինային հիմքերում (5-մեթիլցիտոզին (5-mC)) հանգեցնում է գենի տրանսկրիպցիոն լռեցմանը և հանդիսանում է գենի էքսպրեսիայի ճնշման կարևոր էպիգենետիկական մեխանիզմ: Մասնավորապես, ԴՆԹ-ի մեթիլացումը կարող է փոփոխվել շրջակա միջավայրի տարբեր թունավոր միացությունների ազդեցությամբ և խոստումնալից մոտեցում է դրանց ազդեցության մշտադիտարկման համար: Կանցերոգենեզի վաղ փուլերում ԴՆԹ-ի մեթիլացման փոփոխությունները դիտվում են ուռուցքների զարգացումը ճնշող գեներում: Շրջակա միջավայրի քաղցկեղածին միացությունները կարող են խախտել ԴՆԹ-ի մեթիլացումն ուռուցքների զարգացումը ճնշող գեներում և այդ կերպ կարգավորել դրանց էքսպրեսիան: Մի շարք ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ էպիգենետիկական փոփոխությունները կարող են առաջանալ շրջակա միջավայրի այնպիսի գործոններից, ինչպիսիք են ալկոհոլը, ազբեստը, նանոնյութերը, բենզոլը, մետաղները և իոնացնող ճառագայթումը: Այսպիսով, տարբեր գործոնների էպիգենետիկական ազդեցության ուսումնասիրման վերջնարդյունքը գլոբալ (ամբողջ ԴՆԹ-ի) կամ առանձին գեների մեթիլացման գնահատումն է[43]:

Ուղղակի ազդեցությամբ մուտագեններ (միտոմիցին C)

Միտոմիցին C-ն (ՄՄՀ) բացահայտվել է մանրէաբանների կողմից 1950 թ.-ին *Streptomyces caespitosus* բակտերիաների կուլտուրայում: ՄՄՀ-ի ազդեցության գլխավոր էֆեկտը ԴՆԹ-ի կոմպլեմենտար շղթաների միջև կովալենտ կապով կարերի առաջացման մեջ է, ընդ որում՝ այդպիսի մեկ կապի առաջացումը բակտերիայի գենոմում հանգեցնում է

[43] **Konkel M. K., Batzer M. A.,** A mobile threat to genome stability: The impact of non-LTR retrotransposons upon the human genome. Semin Cancer Biol. 2010, 20(4): 211-21.

դրա մահվան[44]: ՄՄՇ-ն առաջացնում է կարեր ԴՆԹ-ում ինչպես բջջային, այնպես էլ ոչ բջջային համակարգերում, ինչը խոսում է ԴՆԹ-ի հետ ուղղակի փոխազդեցության մասին: Այս կարերը գլխավորապես առաջանում են 5'-ՑԳ-3' հաջորդականություններում և արգելակում ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան (Նկարներ 8. և 9.): Միջշղթայական կարերն առաջացնում են որոշ դժվարություններ նաև ԴՆԹ-ի վերականգնման համար: Կոմպլեմենտար շղթաների միջև առաջացած կովալենտ կապով կարերը խոչընդոտում են չվնասված շղթայի օգտագործումը որպես մատրիցա վնասված շղթայի վերականգնման համար: ՄՄՇ-ով մակածած ԴՆԹ-ի կարերը հանգեցնում են քրոմոսոմային խաթարումների առաջացմանը: ՄՄՇ-ԴՆԹ կարերը ՄՄՇ-ի բջջաթունային ազդեցության հիմնական պատճառն են:

Անուղղակի ազդեցությամբ մուտագեններ (պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ և աֆլատոքսիններ)

Պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ

Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակային ակտիվացումը հանդիսանում է շրջակա միջավայրի մի շարք քիմիական միացությունների, այդ թվում՝ պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածինների (ՊԱԱ) գենաթունային ազդեցության պատճառը: Այս միացությունների շարքից բենզպիրենը (հնգօղակ պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածին) հանդիսանում է ամենատարածված աղտոտիչը, որն օժտված է բարձր քաղցկեղածին ակտիվությամբ և կայունությամբ շրջակա միջավայրում: Այն առկա է ներքին այրման շարժիչների արտանետումներում, ծխախոտի ծխում, կոյուղաջրերում: Կյանքի ընթացքում խմելու ջրի հետ միասին մարդու օրգանիզմ անցնող բենզպիրենի քանակը կազմում է 270-470 մկգ:

ՊԱԱ-ների գերակշռող մասի մուտագեն և քաղցկեղածին հատկությունները պայմանավորված են դրանց կենսափոխարկման արդյունքում ակտիվ մետաբոլիտների առաջացմամբ: Կենսափոխարկման

---

[44] **Thomas R. S., Rank D. R., Penn S. G., Zastrow G. M., Hayes K. R., Hu T., Pande K., Lewis M., Jovanovich S. B., Bradfield C. A.,** Application of genomics to toxicology research. Environ Health Perspect. 2002; 110 Suppl 6:919-23.

առաջին փուլում P450 ընտանիքի ցիտոքրոմները կատալիզում են մոնոօքսիգենազային ռեակցիաներ, որոնց արդյունքում ՊԱԱ-ի կրկնակի կապով միացած ածխածիններից (C=C) մեկին միանում է թթվածնի ատոմ: Արդյունքում ձևավորվում են էպօքսիդներ (հագեցած եռանդամ հետերոցիկլեր, որոնց ցիկլում պարունակվում է թթվածնի ատոմ): Դրանք օժտված են բարձր ռեակցիոնունակությամբ եռանդամ ցիկլի լարվածության պատճառով: Կենսափոխարկման երկրորդ փուլում էպօքսիդհիդրոլազը միացնում է ջրի մոլեկուլներ բենզոլի, բենզպիրենի և այլ ՊԱԱ-ների էպօքսիդներին, որոնք առաջացել էին կենսափոխարկման առաջին փուլում, և վերածում դիոլների (երկու հիդրօքսիլ խումբ պարունակող սպիրտեր): Այնուհետև, ցիտոքրոմ P450-ի մասնակցությամբ տեղի է ունենում էպօքսիդացման երկրորդ փուլը ածխածին-ածխածին կրկնակի կապի (C=C) տեղամասում: Բենզպիրենի ակտիվացման արգասիքը մարդու և կենդանիների համար արտահայտված քաղցկեղածին հատկություններով միացություն է, որը դրսևորում է նաև մուտագեն հատկություններ բակտերիաների մոտ: Այդ միացությունը հանդիսանում է 7,8-դիհիդրոդիոլ -9,10-էպօքսիդ բենզպիրենը: Բենզպիրենի նյութափոխանակային ակտիվացման ռեակցիաների սխեման ներկայացված է Նկար 10-ում:

ՊԱԱ-ների կենսափոխարկման արդյունքում առաջացած էպօքսիդներն օժտված են բարձր ռեակցիոնունակությամբ և կարող են փոխազդել ԴՆԹ-ի հետ: Մասնավորապես, բենզպիրեն-դիոլ-էպօքսիդը կովալենտ կապով միանում է ԴՆԹ-ում դեզօքսիգոանոզինի հետ և առաջացնում ԴՆԹ-ադուկտներ (Նկար 11.):

Ներկայումս ուսումնասիրված են բենզպիրենի ավելի քան 30 մուտագեն և քաղցկեղածին մետաբոլիտներ, ընդ որում՝ գումարային մետաբոլիկ պատկերը կարող է լինել բավականին բարդ:

Աֆլատոքսիններ

Որոշ բորբոսասնկերի կողմից արտադրվող միկոտոքսինները հանդիսանում են հայտնի քաղցկեղածին միացություններ: Դրանցից առավել վտանգավորը հանդիսանում են *Aspergillus flavus* բորբոսասնկի երկրորդային մետաբոլիտները՝ աֆլատոքսինները: Ներկայումս նկարագրված

է ավելի քան 300 այդպիսի միացություն: Աֆլատոքսինների աղբյուր են հանդիսանում եգիպտացորենը, բրինձը, ցորենը, գարին, ընկույզները, լոբազգիները, կակաոն և սուրճը, որոշ բանջարեղեններ և մրգեր, ինչպես նաև բամբակի և այլ յուղատու բույսերի սերմերը: Աֆլատոքսինները հայտնաբերվում են նաև կաթում, մսում և ձվերում: Աֆլատոքսիններից առավել վտանգավոր է աֆլատոքսին B1-ը և կովերի մոտ դրա մետաբոլիտը՝ աֆլատոքսին M1-ը, որը հայտնաբերվում է կաթում (Նկար 12.): Աֆլատոքսին M1-ով աղտահարված կաթնամթերքը վտանգավոր է մարդու առողջության համար, ուստի դրա մակարդակը կաթնամթերքում պարտադիր կերպով վերահսկվում է: Ցույց է տրված, որ այս միացությունները մարդկանց մոտ կարող են դառնալ լյարդի ցիրոզի և քաղցկեղի առաջացման պատճառ:

Աֆլատոքսինների ազդեցության մեխանիզմը այն է, որ ցիտոքրոմ P450-ի մասնակցությամբ էպօքսիդացումից հետո առաջացնում են կովալենտ կապեր ՌՆԹ-ի հետ, որի հետևանքով արգելակվում է սպիտակուցի սինթեզը:

Էպիմուտագեններ

Բազմաթիվ ուսումնասիրություններ ցույց են տալիս շրջակա միջավայրի աղտոտիչների կապը էպիգենետիկական փոփոխությունների, այդ թվում՝ ԴՆԹ-ի մեթիլացման, հիստոնների մոդիֆիկացման և միկրո ՌՆԹ-ների հետ: Այդպիսի էպիգենետիկական փոփոխությունները կապված են տարբեր հիվանդությունների հետ: Այսպիսով, քաղցկեղածին միացությունների մակածված թունաբանական և բջջային տրանսֆորմացիայի մեխանիզմները ուսումնասիրելիս պետք է գնահատվեն գենետիկական և էպիգենետիկական էֆեկտները: Մետաղների իոնները մակածում են թթվածնի ակտիվ ռադիկալների առաջացում, որոնց կուտակումը կարող է ազդել էպիգենետիկական գործոնների վրա: Մի շարք ուսումնասիրություններ ցույց են տվել ծանր մետաղների ազդեցության և էպիգենետիկական խաթարումների միջև կապը[45]:

---

[45] **Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A.,** Environmental chemical exposures and human epigenetics. Int J Epidemiol. 2012, 41(1):79-105.

Նիկել

Չնայած նրան, որ նիկելային միացություններն ուժեղ քաղցկեղածիններ են մարդու և կենդանիների համար, դրանք չեն դրսևորում մուտագենային էֆեկտներ բակտերիալ և կաթնասունների բջջային կուլտուրաներում իրականացվող թեստերից մեծամասնությունում: Նիկելի քաղցկեղածին հատկությունները գլխավորապես պայմանավորված են էպիգենետիկական էֆեկտներով: Նիկելի ազդեցությամբ մակածվում է քրոմատինի կոնդենսացում և ԴՆԹ-ի de novo մեթիլացում օնկոսուպրեսորների կամ բջջային ծերացման գեների տեղամասերում: Ազդելով ԴՆԹ-ի մեթիլացման մակարդակի վրա՝ նիկելն առաջացնում է էպիգենետիկական փոփոխություններ, մասնավորապես՝ p53 օնկոսուպրեսորում: Նիկելի ազդեցությամբ կարող է մակածվել նաև հիստոնների մոդիֆիկացում:

Արսեն

Ցույց է տրվել, որ արսենի ազդեցությամբ մակածվում է հիպեր- և հիպոմեթիլացում ինչպես in vitro, այնպես էլ կենդանիների և մարդկանց օրգանիզմում: Արսենը մակածում է մի շարք օնկոսուպրեսորների՝ p15-ի, p16-ի, p53-ի և ապոպտոզ մակածող գենի՝ DAPK-ի պրոմոտորային հատվածներում հիպերմեթիլացում՝ կախված չափաբաժնից, *in vitro* և *in vivo* համակարգերում: Միզապարկի քաղցկեղի պոպուլյացիոն ուսումնասիրություններում ցույց է տրվել նաև, որ արսենի ազդեցությամբ հիպերմեթիլացման են ենթարկվել *RASSF1A* և *RPSS3* օնկոսուպրեսորների պրոմոտորային հատվածները: Ցույց է տրվել նաև արսենի ազդեցությամբ առաջացած հիստոնների մոդիֆիկացման խաթարումներ:

Քրոմ

Քրոմը քաղցկեղածին միացություն է կենդանիների և մարդու համար: Մի շարք ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ վեցավալենտ քրոմի միացություններն օժտված են էպիգենետիկական հատկություններով: Այսպես, քրոմով մակածված մարդու թոքերի քաղցկեղի ժամանակ դիտվել է օնկոսուպրեսորի (p16) և ԴՆԹ-ի վերականգնման (hMLH1) գեների պրոմոտորային տեղամասի հիպերմեթիլացում:

Կադմիում

Քանի որ կադմիումն օժտված է թույլ մուտագենային հատկություններով, այն կարող է հանդես գալ որպես էպիմուտագեն կամ քաղցկեղածին՝ անուղղակի գենաթունային ազդեցությամբ: Կադմիումը կարող է մակածել ինչպես ԴՆԹ-ի գլոբալ, այնպես էլ առանձին գեների մեթիլացման խաթարումներ: Կադմիումն ազդում է ԴՆԹ-մեթիլտրանսֆերազների ակտիվության վրա՝ առաջացնելով ԴՆԹ-ի գլոբալ հիպոմեթիլացում in vitro համակարգում: Կադմիումն ունակ է նաև ճնշելու ԴՆԹ-ի մեթիլացումը պրոտոօնկոգեներում և մակածելու օնկոգենների էքսպրեսիան, ինչն էլ պատճառ է դառնում բջիջների ակտիվ բաժանման համար:

Դիօքսիններ

Դիօքսիններն ունիվերսալ թույներ են, որոնք աղտահարում են կենդանի բոլոր օրգանիզմները նույնիսկ չնչին չափաբաժիններով: Իրենց թունաբանական հատկություններով դրանք գերազանցում են կուրարեն և սինիլաթթուն: Դիօքսինները շրջակա միջավայրում չեն տրոհվում տասնյակ տարիներ:

Դիօքսինները բաղկացած են երկու բենզոլային օղակներից, որոնք միացած են երկու թթվածնի ատոմներով, իսկ ֆուրանները՝ մեկ: Դիոքսինների և ֆուրանների յուրաքանչյուր օղակին կարող է միանալ 1-ից մինչև 4 քլորի ատոմ՝ փոխարինելով ջրածնի ատոմները (Նկար 13.): Քլորի ատոմների քանակը և դիրքը պայմանավորում են այս ընտանիքի տարբեր ներկայացուցիչների քիմիական հատկությունների բազմազանությունը: Դիօքսիններն առաջանում են որպես քլորօրգանական արտադրության կողմնակի արգասիքներ: Առավել մեծ քանակով դիօքսիններ են արտանետվում մետաղարդյունաբերական գործարաններից, թղթի և պեստիցիդների արտադրամասերից, ինչպես նաև թափոնների այրման սարքավորումներից: Դիօքսինների առաջացման աղբյուրներից մեկն է խմելու ջրի քլորացումը, որի ժամանակ առաջանում են դիօքսինների փոխակերպվելու ունակություն ունեցող միացություններ: Դիօքսինները մարդու օրգանիզմ ներթափանցում են գլխավորապես սննդի միջոցով: Դիօքսինների 95-97%-ը մենք ստանում ենք մսից, ձկներից, ձվերից և կաթնամթերքից:

Չնչին չափաբաժիններով դիօքսիններն աղտահարված օրգանիզմի բջիջներում առաջացնում են գենետիկական խաթարումներ և բարձրացնում ուռուցքների առաջացման հաճախականությունը՝ ցուցաբերելով մուտագեն և քաղցկեղածին հատկություններ: Քանի որ դիօքսինը թույլ մուտագեն է, մի շարք ուսումնասիրություններ են կատարվել դրա քաղցկեղածին ազդեցության մեխանիզմների բացահայտման նպատակով: Դիօքսինների քաղցկեղածին էֆեկտները պայմանավորող մեխանիզմներից մեկը ցիտոքրոմ P450-ի ակտիվացումն է, որն էլ իր հերթին ակտիվացնում է այլ նախաքաղցկեղածին միացությունները: Բջջի ցիտոպլազմայում գտնվող արիլ հիդրոկարբոնի ոչ ակտիվ ռեցեպտորները, կապվելով պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրերի, այդ թվում՝ դիօքսինների (մասնավորապես՝ 2,3,7,8-տետրաքլորդիբենզո-պարա-դիօքսինի) հետ, ակտիվանում են: Ողնաշարավորների մոտ արիլ հիդրոկարբոնի ռեցեպտորների և դիօքսինների կոմպլեքսները գործում են որպես տրանսկրիպցիայի գործոններ, որոնք ընտրողաբար ակտիվացնում են կենսափոխարկման առաջին փուլի ֆերմենտների՝ ցիտոքրոմների գեները: Ակտիվացված ցիտոքրոմ P450-ը, ակտիվացնում է անուղղակի քաղցկեղածինները (օրինակ՝ բենզպիրենը): Այսպիսով, դիօքսինները խախտում են օրգանիզմի թունազերծման համակարգի բնականոն գործունեությունը:

1997 թ.-ի ակնարկում[46] ներկայացված ուսումնասիրությունների համաձայն՝ 2,3,7,8-տետրաքլորդիբենզո-պարա-դիօքսինի ազդեցության մեխանիզմի մասին տեղեկատվությունը հնարավորություն տվեց դասել այս միացությունը որպես մարդու համար քաղցկեղածին միացություն: 2011թ. ակնարկում այս միացության համաճարակաբանական տվյալները նույնպես հաստատեցին դրա քաղցկեղածին ակտիվությունը մարդու համար: Սա առաջին քաղցկեղածինն է, որի դասակարգումն իրականացվել է ազդեցության մեխանիզմների վերաբերյալ ուսումնասիրությունների հիման վրա, և միայն հետագայում հաստատվել որպես մարդու համար քաղցկեղածին՝ համաճարակաբանական տվյալներից ելնե-

[46] IARC (International Agency for Research on Cancer). Polychlorinated Dibenzo-para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1997, 69. Lyon France: IARC Press.

լով: Այս օրինակը ցույց է տալիս, որ քսենոբիոտիկների քաղցկեղածին պոտենցիալը հնարավոր է գնահատել դրանց ազդեցության մեխանիզմների հիման վրա:

Քաղցկեղածիններ

Քաղցկեղածին է կոչվում այն գործոնը, որը հավաստիորեն բարձրացնում է նորագոյացությունների առաջացման հաճախականությունը մարդու և/կամ կենդանիների պոպուլյացիայում: Տարբեր միացությունների և արտադրական գործոնների քաղցկեղածին հատկությունների ուսումնասիրման համաշխարհային փորձն ամփոփված է Քաղցկեղի ուսումնասիրման միջազգային կազմակերպության (International agency for research on cancer - IARC) մենագրություններում: Մարդու համար քաղցկեղածին ակտիվության գլխավոր չափորոշիչներն են հանդիսանում փորձարարական տվյալները և համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքները: IARC-ն դասակարգում է ուսումնասիրված միացությունները չորս խմբերում:

Առաջին խմբին են պատկանում այն միացությունները, որոնց քաղցկեղածին հատկությունները մարդու համար ապացուցված են: Այստեղ դասվում է արտադրական և կենցաղային բնույթի 118 միացություն, որոնց համար կան հավաստի համաճարակաբանական տվյալներ (այդ թվում՝ մկնդեղը (արսեն), նիկելը, ասբեստը, քրոմը (VI), վինիլքլորիդը, բենզոլը, ռադոնը և դրա տրոհման արգասիքները): Առաջին խմբին են պատկանում նաև ալկոհոլային խմիչքները, ծխախոտը և ռադիոակտիվ միացությունները, Helicobacter pylori, հեպատիտ B և C վիրուսները, և նույնիսկ փողոցի օդը:

Երկրորդ խումբը բաժավնած է երկու ենթախմբի՝ **2A** և **2B**, որոնք ներառում են համապատասխանաբար 75 և 288 գործոն: Այս գործոնները ներկայացված են որպես մարդու համար «հնարավոր և հավանական» քաղցկեղածիններ: **2A** խմբում ներառված են տաք մատե թեյի օգտագործումը և վարսահարդարումը (նրանք ունեն քաղցկեղի զարգացման բարձր ռիսկ՝ աշխատելով քիմիական միացությունների հետ), ինչպես նաև հերթափոխով աշխատելը: **2B** խմբին են պատկանում ավտոմեքենաների արտանետած գազերը, քիմմաքրման նյութերը, բջջային հեռա-

խոսները, միկրոալիքային վառարանները և նույնիսկ սուրճը:

Երրորդ խմբին են պատկանում այն միացությունները, որոնք չեն դասակարգվում որպես մարդու համար քաղցկեղածիններ: Այս խմբում ներառված է 503 գործոն, որոնցից են թեյը, դիզելային վառելիքը, մազերի ներկման միջոցները:

Չորրորդ խումբը (մարդու համար քաղցկեղածին չհանդիսացող գործոններ) ամենափոքրավաթիվն է, այստեղ IARC-ի գումարային փորձագիտական գնահատականի արդյունքում դասվել է միայն կապրոլակտամը, որը կիրառվում է պլաստմասի և մանրաթելերի ստացման նպատակով:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության 2015 թ.-ի տվյալների համաձայն՝ քաղցկեղածինների դասում ներառվել են նաև մսամթերքի որոշ տեսակներ: Կարծում են, որ վերամշակված կարմիր մսի (բեկոն, նրբերշիկ, երշիկ) անընդհատ օգտագործումը սննդում բարձրացնում է աղիքի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Վերամշակված մսից պատրաստված մթերքները դասվում են առաջին խմբում, սակայն ենթակա են վերաքննարկման: Կարմիր միսը, հատկապես ածխի վրա պատրաստված (քանի որ այս մսում ձևավորվում են մեծ թվով պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ, որոնք օժտված են քաղցկեղածին և մուտագեն հատկություններով), կարող է վնասակար լինել առողջության համար:

Որոշ միացություններ պարբերաբար փոխադրվում են մի խմբից մյուսը: Օրինակ, 2,3,7,8-տետրաքլորդիբենզո-պարա-դիօքսինը 1977 թ. դասվում էր 2B խմբում, իսկ 1997 թ. դասվեց առաջին խմբում:

IARC-ի փորձագետների եզրակացությունները կրում են տեղեկատվական, խորհրդատվական բնույթ և այդ պատճառով պարտադիր չեն այս կամ այն պետության համար: Դրա հետ կապված իրականացվում է քաղցկեղածին միացությունների պետական հաշվառում, ինչի հիման վրա էլ արգելքներ են դրվում տվյալ պետության տարածքում դրանց օգտագործման վերաբերյալ:

10. ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ՄՈՒՏԱԳԵՆՆԵՐ

Ֆիզիկական մուտագեններ են կոչվում կենդանի օրգանիզմների վրա ազդող ցանկացած ֆիզիկական գործոններ, որոնք առաջացնում են ԴՆԹ-ի կառուցվածքի ուղղակի կամ անուղղակի փոփոխություններ: Ֆիզիկական մուտագենների խմբին են պատկանում իոնացնող և ոչ իոնացնող ճառագայթման տեսակները: Ճառագայթման այն տեսակը, որն ունակ է ատոմներից պոկել էլեկտրոնները՝ առաջացնելով իոններ, կոչվում է *իոնացնող* ճառագայթում: Իոնացման ժամանակ առաջանում են բարձր ակտիվությամբ ազատ ռադիկալներ, որոնք ազդում են բջջային կառույցների վրա: *Ոչ իոնացնող ճառագայթներն* ունեն բավականաչափ էներգիա մոլեկուլներում ատոմների տատանողական շարժման մակածման համար, սակայն դա բավական չէ էլեկտրոններն անջատելու համար: Այդպիսի ճառագայթման օրինակ են հանդիսանում ձայնային ալիքները, տեսանելի լույսը և միկրոալիքները[47]:

Իոնացնող ճառագայթում

Իոնացնող ճառագայթումը լիցքավորված կամ չեզոք մասնիկների ու քվանտների էլեկտրամագնիսական հոսքն է, որն անցնելով նյութի միջով հանգեցնում է դրանում ատոմների կամ մոլեկուլների գրգռմանը և իոնացմանը: Իոնացնող ճառագայթման էներգիան փոխանցվում է X և գամմա ճառագայթների, բետա (բարձր արագությամբ էլեկտրոններ) և ալֆա (հելիումի ատոմի միջուկը) մասնիկների, պրոտոնների և այլ ծանր մասնիկների միջոցով: X և գամմա ճառագայթները էլեկտրամագնիսական ալիքներ են, ինչպես և լույսը, սակայն ունեն ավելի բարձր էներգիա:

Ալֆա ճառագայթումը դրական լիցքով մասնիկների հոսքն է, որն առաջանում է ուրանի, ռադիումի և թորիումի միջուկների տրոհման հետևանքով: Օդում ալֆա ճառագայթումն անցնում է 5 սմ-ից ոչ ավել և, որ-

[47] **Zakariya N. I.,** Kahn MTE. Benefits and Biological Effects of Ionizing Radiation. Sch. Acad. J. Biosci. 2014, 2(9): 583-591.

պես կանոն, ամբողջությամբ արգելակվում թղթի կամ մաշկի արտաքին շերտով: Մարդու հյուսվածքներում այս մասնիկների թափանցելիությունը կազմում է ոչ ավել քան 0.7 մմ: Սակայն այս կարճ հատվածում ալֆա մասնիկներն առաջացնում են մեծ թվով իոններ, այսինքն՝ իոնացման բարձր գծային խտություն: Սա էլ պայմանավորում է խիստ արտահայտված կենսաբանական արդյունավետությունը, որը մոտ 10 անգամ ավելին է, քան ռենտգենյան կամ գամմա ճառագայթման ժամանակ: Եթե սննդի կամ օդի հետ միասին օրգանիզմ է ներթափանցում ալֆա մասնիկներ արձակող ռադիոակտիվ միացություն, ապա այն ճառագայթում է ներքին օրգաններն ու լուրջ վտանգ է ներկայացնում առողջության համար:

Բետա ճառագայթումը էլեկտրոնների հոսքն է, որը ձևավորվում է մի շարք տարրերի (օրինակ՝ ստրոնցիում-90) քայքայման արդյունքում: Համեմատած ալֆա մասնիկների հետ՝ բետա մասնիկներն ունեն ավելի մեծ թափանցելիություն օդում (0.1 մինչև 20 մ) և մարդու հյուսվածքներում (մինչև 2.5 սմ), սակայն հեշտությամբ էկրանավորվում է պլաստմասե թիթեղով: Անցնելով բջջի միջով՝ բետա ճառագայթներն արձակում են էներգիա՝ առաջացնելով շրջակա միջավայրի ատոմների գրգռում (էլեկտրոնների անցում էներգետիկ ավելի բարձր մակարդակի) կամ իոնացում (էլեկտրոնների անջատում ատոմից): Այսպիսի ատոմներն անկայուն են, քիմիականորեն խիստ ռեակցիոնունակ և կոչվում են ռադիկալներ: Որոշ ռադիկալներ գոյություն են ունենում միկրովայրկյանների ընթացքում, քանի որ անմիջապես մտնում են քիմիական ռեակցիայի մեջ: Դրանք առավել վտանգավոր են, երբ ներթափանցում են օրգանիզմ[48]:

Գամմա ճառագայթները էլեկտրամագնիսական ալիքներ են, որոնք նույնպես անջատում են էլեկտրոններն ատոմներից: Որպես կանոն՝ գամմա ճառագայթումը ուղեկցում է ալֆա և բետա ճառագայթմանը, քանի որ բնության մեջ գրեթե չեն հանդիպում միայն գամմա ճառա-

[48] Տե՛ս նույն տեղում:

գայթներ արձակող ռադիոակտիվ տարրեր: Գամմա ճառագայթներն իրենց բնույթով նման են լույսին, սակայն օժտված են ավելի բարձր էներգիայով և օդի միջով կարող են անցնել մեծ տարածություններ: Դրանց հոսքը հնարավոր է արգելակել միայն բետոնի կամ կապարի հաստ շերտով: Մարդու հյուսվածքներում բարձր թափանցելիության պատճառով գամմա ճառագայթները շատ վտանգավոր են օրգանիզմի համար:

Դրական լիցքով լիցքավորված մասնիկների կողմից էներգիայի փոխանցումը մոլեկուլներին կատարվում է նույն կերպ: Նեյտրոնների ճառագայթման ազդեցությունն ունի որոշակի տարբերություն, քանի որ այս մասնիկներն ունեն չեզոք լիցք և գլխավորապես ազդում են ջրածնի ատոմների, մասնավորապես՝ պրոտոնների վրա: Քանի որ նեյտրոնների և պրոտոնների զանգվածները նույնն են, ապա բախման հետևանքով առաջանում է ցրման երևույթ, ինչպես բիլիարդի ժամանակ: Անջատված պրոտոններն իրենց վարքագծով նման են լիցքավորված մասնիկներին:

Իոնացման ազդեցությունը բջիջների վրա

Իոնացնող ճառագայթումը մակածում է բարդ, գլոբալ բջջային պատասխան՝ գենոմային անկայունություն, ինչպես ճառագայթված, այնպես էլ չճառագայթված բջիջներում (‹‹դիտորդի›› էֆեկտ), որոնք ստանում են մոլեկուլային ազդակներ ճառագայթված բջիջներից[49]:

Ճառագայթմամբ մակածված իոնացումը կարող է ազդել ուղղակիորեն բջջի տարբեր մոլեկուլների վրա, կամ անուղղակիորեն՝ ջրի մոլեկուլների վրա՝ առաջացնելով ակտիվ ռադիկալներ: Ռադիկալները փոխազդում են հարևան մոլեկուլների հետ շատ կարճ ժամանակահատվածում, ինչի հետևանքով խզվում են քիմիական կապերը, կամ տեղի է ունենում փոխազդող մոլեկուլների օքսիդացում: *Ուղղակի ազդեցության* էֆեկտները դրսևորվում են իոնացնող ճառագայթման և ԴՆԹ-ի անմիջական փոխազդեցության հետևանքով: *Անուղղակի ազդեցության* էֆեկտները դրսևորվում են իոնացնող ճառագայթման ազդեցությամբ

[49] **Kadhim M. A.,** Hill MA. Non-targeted effects of radiation exposure: recent advances and implications. Radiat Prot Dosimetry. 2015, 166(1-4):118-24.

առաջացած ակտիվ ռադիկալների և ԴՆԹ-ի փոխազդեցության հետևանքով: Այս գործընթացների քիմիական մեխանիզմները բավականին ուսումնասիրված են: Բջիջներում իոնացման գլխավոր էֆեկտը ԴՆԹ-ի շղթաների կտրվածքներն են: Քանի որ ԴՆԹ-ն կոմպլեմենտար կերպով միմյանց միացած երկշղթա մոլեկուլ է, ապա կտրվածքները լինում են միաշղթա կամ երկշղթա: Վերջինս կենսաբանորեն առավել կարևորն է: Միաշղթա կտրվածքների մեծ մասը վերականգնվում են, քանի որ ԴՆԹ-ի չվնասված շղթան հանդիսանում է մատրիցա վնասված շղթայի վերականգնման համար: Երկշղթա վնասվածքների դեպքում, սակայն, վերականգնումը դժվարությամբ է տեղի ունենում, որի հետևանքով խզված շղթաները կարող են միանալ որոշ սխալներով: Այսպիսի սխալով ԴՆԹ-ի վերականգնման արդյունքում առաջանում են մուտացիաներ, քրոմոսոմային խաթարումներ կամ էլ բջջի մահ[50]: Բետա և գամմա ճառագայթումներն առաջացնում են իոնացման ցածր խտություն, ինչի հետևանքով գլխավորապես մակածում են ԴՆԹ-ի միաշղթա վնասվածքներ: Մինչդեռ ալֆա ճառագայթումն առաջացնում է իոնացման բարձր խտություն և մակածում ԴՆԹ-ի երկշղթա վնասվածքներ:

[50] **Schmid E., Schrader T.,** Different biological effectiveness of ionising and non-ionising radiations in mammalian cells. Adv. Radio Sci. 2007, 5(1–4).

Տարբեր տիպի ճառագայթմամբ մակածված կենսաբանական էֆեկտները

Ճառագայթման տարբեր տիպեր տարբերվում են ոչ միայն մասնիկների տեսակներով (էլեկտրոններ, պրոտոններ, նեյտրոններ և այլն), այլև էներգիայով: Մասնիկի թրեքի միավոր երկարությամբ անջատված էներգիան, կամ այսպես կոչված ‹‹էներգիայի գծային փոխանցումը›› (ԷԳՓ) պայմանավորում է ճառագայթման հարաբերական կենսաբանական արդյունավետությունը (ՀԿԱ): Ճառագայթման այն տիպերը, որոնք առաջացնում են խիտ իոնացում իրենց թրեքի երկայնքով (նեյտրոններ, ալֆա մասնիկներ), կոչվում են բարձր ԷԳՓ ունեցող ճառագայթներ: Ցածր ԷԳՓ ունեցող ճառագայթները (X և գամմա ճառագայթներ, էլեկտրոններ) տարածվում են բջջում գրեթե հավասարաչափ և հազվադեպ են առաջացնում իոնացում իրենց թրեքի երկայնքով: Ճառագայթման դոզան էներգիայի այն չափաբաժինն է, որը փոխանցվում է կենսաբանական նյութի միավոր մասին (իոնացումների թիվը յուրաքանչյուր բջջում): Այսպիսով, բարձր ԷԳՓ ունեցող ճառագայթներն, ի տարբերություն ցածր ԷԳՓ ունեցող ճառագայթների, առավել կործանարար են կենսաբանական համակարգերի համար, քանի որ փոխանցում են իրենց էներգիայի մեծ մասը բջջի փոքր հատվածին: Բարձր ԷԳՓ-ով ճառագայթների խիտ իոնացմամբ մակածված ԴՆԹ-ի տեղայնացված վնասվածքներն ավելի դժվար են վերականգնվում, քան ցածր ԷԳՓ-ով ճառագայթների ցրված ճառագայթմամբ մակածված վնասվածքները[51]: Բարձր և ցածր ԷԳՓ-ով իոնացնող ճառագայթների էֆեկտների բաշխումը բջջում ներկայացված է նկար 14-ում:

Իոնացնող ճառագայթման գենետիկական հետևանքները

Բազմաթիվ աշխատանքներ են իրականացվել տարբեր օրգանիզմներում ճառագայթման գենետիկական էֆեկտների բացահայտման նպատակով, որոնց արդյունքում միանշանակ ապացույցներ են կու-

[51] Տե՛ս նույն տեղում:

տակվել ճառագայթմամբ մակածված մուտացիաների վերաբերյալ: Մարդու մոտ իոնացնող ճառագայթների գենետիկական էֆեկտների *in vivo* գնահատումը ներկայումս հանդիսանում է ուսումնասիրությունների կարևորագույն ուղղություններից մեկը:

Հիրոսիմայի և Նագասակիի ռմբակոծությունից հետո կենդանի մնացած մարդիկ ճառագայթվածների ամենամեծ խումբն են: Նրանց ուսումնասիրությունները սկսվեցին ամերիկացի և ճապոնացի գիտնականների կողմից 1946 թ.-ից: Ճառագայթման դոզան հասնում էր մոտ 5 Gy (գրեյ), իսկ միջինում՝ 0.27 Gy: Ճառագայթման հիմնական մասը կազմում էին գամմա ճառագայթները[52]:

Հարկ է նշել, որ գիտնականներն այդ ժամանակ դեռևս չգիտեին բջջում քրոմոսոմների թվի մասին: Գնահատում էին մեռելածնությունների, մահացության և ճառագայթվածների սերնդների մոտ զարգացման շեղումների ու հիվանդությունների հաճախականությունը: Այնուհետև մարդու գենետիկայի զարգացման հետ զուգընթաց սկսեցին ուսումնասիրել քրոմոսոմային և որոշ գենների փոփոխականությունը: Արդյունքում իրականացվել էր մի քանի տասնյակ հազարավոր ճառագայթված մարդկանց սերունդների վերլուծություն: Այդ աշխատանքների գլխավոր եզրակացությունը եղավ այն, որ ուսումնասիրված հատկանիշների վրա ճառագայթումը չէր ունեցել որևէ ազդեցություն[53]: Ընդ որում՝ բազմաթիվ ծնողներ պայթյունի ժամանակ ստացել էին ճառագայթման բավականին մեծ դոզա: Այդպիսի դոզաների դեպքում գենետիկական հետևանքներն ակնհայտորեն բացահայտվում են մկների մոտ: Ինչպե՞ս կարելի է դա բացատրել:

Համաձայն ժամանակակից տվյալների՝ մուտացիաների հետ կապված են մանկական մահացության միայն 5 տոկոսը: Դա աննշան թիվ է, որի ավելացումը գրեթե անհնարին է նկատել: Բազմաթիվ քրոմոսոմային մուտացիաներ հանգեցնում են պտղի մահվան (վիժումների), և դրանց հաճախականությունը շատ ցածր է նորածինների մոտ: Տեսա-

---

[52] **Mosse I. B.,** Genetic effects of ionizing radiation – some questions with no answers – Low radiation doses. Elsevier, 2012, 112: 70-75

[53] **Nakamura N.,** Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future. J Radiat Res. 2006, 47 Suppl B:B67-73.

կանորեն ճառագայթումը պետք է հանգեցնի քրոմոսոմային խաթարումների հաճախականության նշանակալի ավելացմանը էմբրիոնների, այլ ոչ թե նորածինների մոտ, սակայն նման ուսումնասիրություններ Ճապոնիայում չեն անցկացվել: Ինչ վերաբերում է սպիտակուցներ կոդավորող գեների մեծամասնությանը, ապա մուտացիաների հաճախականությունը դրանց համար խիստ ցածր է: Նվազագույնն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել 100 հազար երեխա, որպեսզի հայտնաբերվի մեկ մուտացիա որոշակի գենի համար: Հիրոսիմայում և Նագասակիում կատարված բազմամյա գենետիկական ուսումնասիրությունների արդյունքում, որոնց մասնակցել էին հարյուրավոր ամերիկացի և ճապոնացի գիտնականներ, ծախսվել էին հսկայական միջոցներ, սակայն բազմաթիվ հարցեր մնացել են անպատասխան: Հնարավոր պատճառներից մեկն էլ մարդկանց մոտ ճառագայթման գենետիկական հետևանքների գնահատման համար համապատասխան փորձարարական մոտեցումների բացակայությունն է:

Որպես նոր գենետիկական մոտեցում՝ ճառագայթման էֆեկտների ուսումնասիրության համար առաջարկվել էր *մինիսատելիտային մարկերների* կիրառումը: Դրանք հանդիսանում են 10-60 նուկլեոտիդ երկարությամբ ԴՆԹ-ի կրկնվող հաջորդականություններ: Մինիսատելիտներում մուտացիաների հաճախականությունը 1000 անգամ ավելի բարձր է՝ համեմատած գեների հետ, ուստի դրանց հայտնաբերումը զգալիորեն ավելի բարձր է: Դրա պատճառն այն է, որ այս մուտացիաները, ի տարբերություն գենային մուտացիաների, գրեթե չեն ազդում կենսունակության վրա: Ցույց է տրվել, որ ճառագայթումն առաջացնում է մինիսատելիտային մուտացիաներ լաբորատոր մկների մոտ:

1986 թ.-ին Չեռնոբիլի վթարի հետևանքով ճառագայթվածների խումբը ստացել էր 170 mSv (միլի Զիվերտ), իսկ 1987 թ.-ին՝ 130 mSv: Վթարի հետևանքով միաջավայրն ախտահարվել էր յոդ-131, ցեզիում-137, ստրոնցիում-90, ինչպես նաև պլուտոնիումի 238, 239, 240 և 241 իզոտոպներով: Վթարից հետո առավելագույն վտանգը ներկայացնում էր յոդ-131-ը, որի կիսատրոհման ժամանակահատվածը կազմում է 8 օր: Ժամանակի ընթացքում վտանգավոր դարձան նաև ստրոնցիումի և ցեզիումի իզոտոպները, որոնց կիսատրոհման ժամանակահատվածը կազմում է 30

տարի: Յոդ-131-ը հանդիսանում է բետա և գամմա ճառագայթման աղբյուր: Բարձր ցնդելիության շնորհիվ միջուկային ռեակտորում պարունակվող ողջ յոդ-131-ն արտանետվել էր մթնոլորտ: Վահանաձև գեղձի հորմոն թիրոքսինն իր կառուցվածքում պարունակում է յոդ, որը կլանվում է շրջակա միջավայրից: Յոդ-131 իզոտոպի կուտակումը վահանաձև գեղձում հանգեցնում է դրա ճառագայթային ախտահարմանը և գործառույթի խախտմանը: Չեռնոբիլի վթարից հետո պարզվեց, որ 1.5 միլիոն մարդու մոտ ճառագայթվել էր վահանաձև գեղձը, որոնցից 160 հազարը կազմում էին երեխաները: Քրոմոսոմային խաթարումների հաճախականությունը գնահատվել էր վթարի հետևանքները վերացնող ավելի քան 500 անձանց մոտ: Քրոմոսոմային խաթարումներն այս խմբի մոտ գլխավորապես ներկայացված էին դիցենտրիկների (Նկար 15.), զույգ և կենտ ֆրագմենտների, ացենտրիկ օղակների և գեպերի (աքրոմատինային հատվածներ) տեսքով: Այնուամենայնիվ, մինիսատելիտային մուտացիաների հաճախականության բարձրացում չէին հայտնաբերվել ճառագայթված անձանց երեխաների մոտ: Ինչպես նաև չէր հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի մուտացիաների մակարդակի ավելացում ճառագայթված հայրերի երեխաների լիմֆոցիտներում: Այսպիսով, ըստ ստացած տվյալների, ծնողների ճառագայթումը չի հանգեցնում երեխաների մոտ ժառանգական հիվանդությունների հաճախականության բարձրացմանը[54]:

Մեծ արևելաճապոնական երկրաշարժի հետևանքով, որը տեղի էր ունեցել 2011 թ.-ի մարտի 11-ին, վթարվել էր Ֆուկուշիմա Դայ-իչի ատոմակայանը, ինչի հետևանով մեծ թվով տարբեր ռադիոնուկլիդներ արտանետվել էին շրջակա միջավայր: 1986 թ.-ին Չեռնոբիլի վթարից հետո սա շրջակա միջավայրի ռադիոակտիվ արտանետումներով աղտոտման երկրորդ ամենախոշոր դեպքն էր, որն առաջացել էր ատոմակայանի վթարի հետևանքով:

Սկսած 2011 թ.-ից՝ գիտական հանրությունն աշխատում է Ֆուկուշիմայի վթարից հետո արտանետված ռադիոնուկլիդների տարածման և կուտակման ճշգրիտ ուղիները բացահայտելու ուղղությամբ: Ֆուկուշի-

[54] **Mosse I. B.,** Genetic effects of ionizing radiation – some questions with no answers – Low radiation doses. Elsevier, 2012, 112: 70-75

մայի անտառներում գտնվող բույսերի և կենդանիների ուսումնասիրությունները բացահայտել են մի շարք ֆիզիոլոգիական, զարգացման, մորֆոլոգիայի և վարքագծային շեղումներ ճառագայթման հետևանքով: Ճառագայթման ենթարկված պոպուլյացիաներում դիտվող էֆեկտները ներառում են արյունաբանական խաթարումներ Ֆուկուշիմայի կապիկների մոտ, գենետիկական, զարգացման և մորֆոլոգիական խաթարումներ թիթեռների մոտ, թռչունների, թիթեռների և ցիկադների թվի նվազում, ծառերի տարբեր տձևություններ և աֆիդների (լվիճ) մորֆոլոգիական խաթարումներ: Այնուամենայնիվ, ներկայումս կան բազմաթիվ չբացահայտված հարցեր՝ կապված ռադիոնուկլիդների առողջապահական և էկոլոգիական ազդեցության վերաբերյալ[55]:

Ճառագայթման գենետիկական էֆեկտների գնահատման խնդիրները

Իոնացնող ճառագայթների գենետիկական էֆեկտները մարդկանց մոտ դեռևս ամբողջությամբ բացահայտված չեն: Ներկայումս չկան հավաստի ապացույցներ, որոնք ցույց են տալիս ճառագայթմամբ մակածված մուտացիաների առկայությունը մարդու սեռական բջիջներում, ‹‹իրական›› մուտացիաներ, որոնք կարող են փոխանցվել սերնդից սերունդ: Ճառագայթմամբ մակածված մուտացիաների տարբերակումը սպոնտան կամ այլ գործոններով մակածված մուտացիաներից այսօր հանդիսանում է բավականին բարդ խնդիր: Սա էլ իր հերթին ստեղծում է դժվարություններ ճառագայթված մարդկանց պոպուլյացիաներում ստացված տվյալների բացատրման համար: Մարդու օրգանիզմում ընտրությունը տեղի է ունենում զիգոտի փուլում, ինչի արդյունքում կյանքի հետ անհամատեղելի գենետիկական խաթարումները դառնում են վիժման պատճառ: Այսպիսով, բազմաթիվ մուտացիաներ և քրոմոսոմային խաթարումներ կարող են էլիմինացվել վիժումների պատճառով, երբեմն շատ վաղ փուլերում, որոնք մնում են չնկատված և չհաշվառ-

[55] **Aliyu A. S., Evangeliou N., Mousseau T. A., Wu J., Ramli A. T.,** An overview of current knowledge concerning the health and environmental consequences of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant (FDNPP) accident. Environ Int. 2015, 85:213-228.

ված: Նշված խնդիրների պատճառով ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ դեռևս անհնարին է ապացուցել կամ հերքել իոնացնող ճառագայթմամբ մակածված գենետիկական խաթարումների ժառանգումը սերնդից սերունդ:

Ոչ իոնացնող ճառագայթում

Բջջային հեռախոսների ռադիոհաճախականության էլեկտրամագնիսական դաշտ

Ի տարբերություն իոնացնող ճառագայթման՝ փորձարարական տվյալները ոչ իոնացնող ճառագայթների (ինչպիսիք են բջջային հեռախոսներինը (900 և 1800 մՀց հաճախականությամբ)) քրոնիկ ազդեցության կենսաբանական էֆեկտների վերաբերյալ խիստ սահմանափակ են և բազմաթիվ հարցերում հակասական: Ընդհանուր առմամբ, բջջային հեռախոսների ռադիոհաճախականությանը համապատասխանող ճառագայթման կենսաբանական էֆեկտները կարող են պայմանավորված լինել երկու՝ թերմալ (տաքացման) կամ հնարավոր ոչ թերմալ գործոններով:

Ոչ իոնացնող ճառագայթման էներգիայի քվանտը խիստ փոքր է, որպեսզի խզվի ԴՆԹ-ի մոլեկուլում նույնիսկ ամենաթույլ կապը[56]: Սակայն, չնայած այս հանգամանքին, վերջին տարիների ընթացքում կատարված բազմաթիվ in vivo և հատկապես in vitro աշխատանքներում ուսումնասիրվել են ռադիոհաճախականության ճառագայթման ԴՆԹ-ի վնասվածքներ մակածելու ունակությունը: Կենդանիների և մարդու բջիջներում *in vitro* կամ *in vivo* ռադիոհաճախականությամբ մակածված գենետիկական խաթարումների վերաբերյալ ուսումնասիրություններում հանդիպում են դրական կամ բացասական արդյունքներով բազմաթիվ հակասական օրինակներ[57]: Գենետիկական խաթարումների մակարդակը մարդու բջիջներում, որը գնահատվել է ԴՆԹ-ի միաշղթա և երկշղ-

---

[56] **Schmid E., Schrader T.,** Different biological effectiveness of ionising and non-ionising radiations in mammalian cells. Adv. Radio Sci. 2007, 5(1–4).

[57] **Verschaeve L.,** Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation. Mutat Res. 2009, 681(2-3):259-70.

թա վնասվածքների, քրոմոսոմային խաթարումների հաճախականության, միկրոկորիզների և քույր քրոմատիդային փոխանակումների հիման վրա, հրապարակվել է 88 գրախոսվող գիտական հրատարակություններում 1990-2011 թթ.-ի ընթացքում: Քրոմոսոմային խաթարումների, միկրոկորիզների և քույր քրոմատիդային փոխանակումների հիման վրա ստացված արդյունքները ցույց են տվել, որ ռադիոճառագայթմանը ենթարկված բջիջներում գենետիկական խաթարումները համապատասխանում են սպոնտան մակարդակին[58]: Սակայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության Քաղցկեղի ուսումնասիրման միջազգային գործակալությունը դասակարգել է ռադիոհաճախականության էլեկտրամագնիսական դաշտերը որպես մարդու համար պոտենցիալ քաղցկեղածին գործոն (2B խումբ)՝ հիմնվելով ուղեղի քաղցկեղի բարձր հաճախականության վրա, որը կապված է եղել անլար հեռախոսների կիրառման հետ:

Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթում

Ուլտրամանուշակագույն (ՈՒՄ) ճառագայթումն ունի բարձր գենաթունային ակտիվություն՝ մակածելով ԴՆԹ-ի վնասվածքներ: ՈՒՄ ճառագայթման խոշորագույն բնական աղբյուրը արեգակն է, որը հանդիսանում է մարդու մաշկի քաղցկեղի առաջացման հիմնական պատճառներից մեկը: Ըստ ալիքի երկարության՝ ՈՒՄ ճառագայթները դասակարգվում են երեք խմբի՝ ՈՒՄA (320-400 նմ), ՈՒՄB (290-320 նմ) և ՈՒՄC (<290նմ): ՈՒՄA-ն իր հերթին բաժանվում է երկու խմբի՝ ՈՒՄA1 (340–400 նմ) և ՈՒՄA2 (320–340 նմ): Արեգակնային լույսի ՈՒՄ սպեկտրը, որը հասնում է երկրի մակերեսին (ցերեկային լույսի ՈՒՄ), բաղկացած է ՈՒՄA և ՈՒՄB (290-400 նմ) ճառագայթներից, ընդ որում՝ ՈՒՄB-ն օժտված է մաշկի համար բարձր քաղցկեղածին հատկությամբ, սակայն ՈՒՄA-ի մասնակցությունը մաշկի քաղցկեղի մակածման գործընթացում նույնպես չի բացառվում:

---

[58] **Vijayalaxmi, Prihoda T. J.,** Genetic damage in human cells exposed to non-ionizing radiofrequency fields: a meta-analysis of the data from 88 publications (1990-2011). Mutat Res. 2012, 749(1-2):1-16.

ԴՆԹ-ն ինտենսիվորեն կլանում է 240-300 նմ ալիքի երկարությամբ ՈՒՄ ճառագայթները՝ 254 նմ կլանման գագաթնակետով: ՈՒՄ ճառագայթների գենաթունային էֆեկտը գլխավորապես պայմանավորված է ԴՆԹ-ում պիրիմիդինային դիմերների առաջացմամբ: Դիմերը կարող է կազմված լինել երկու թիմիններից կամ երկու ցիտոզիններից, ինչպես նաև մեկ թիմինային և մեկ ցիտոզինային մնացորդներից (Նկար 16.): Ընդ որում՝ ՈՒՄ ճառագայթումը մակածում է կրկնակի կապի խզում և այդ հատվածում նուկլեոտիդների միջև կովալենտ կապի առաջացում: ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի կամ վերականգնման արդյունքում այս դիմերները կարող են հանգեցնել մուտացիաների առաջացմանը:

ՈՒՄ ճառագայթումը կարող է մակածել նաև բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված թթվածնի ռադիկալների առաջացում՝ ակտիվացնելով որոշ փոքր մոլեկուլներ (օրինակ՝ ջրի): Այս ռադիկալներն ունակ են առաջացնելու ԴՆԹ-ում նուկլեոտիդների օքսիդատիվ վնասում, ինչպիսին է 8-հիդրոքսի գուանինը կամ էլ մակածել ԴՆԹ-ի շղթային կտրվածքներ: Այսպիսով՝ ՈՒՄ կարող է առաջացնել բջջի գենոմում օքսիդատիվ սթրեսով միջնորդավորված մուտացիաներ անուղղակի ազդեցության մեխանիզմով[59]:

11. ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՄՈՒՏԱԳԵՆՆԵՐ

Կենսաբանական մուտագենների խմբին են պատկանում՝

- Տրանսպոզոնները,
- Վիրուսները,
- Բակտերիաները,
- Լիպիդների օքսիդացման արգասիքները:

Տրանսպոզոնները ԴՆԹ-ի հատվածներ են, որոնք կարող են տեղաշարժվել գենոմում և կրկնապատկվել: Այս կառույցների ինսերցիան քրոմոսոմային ԴՆԹ-ում առաջացնում է գեների գործառութային խախ-

[59] **Ikehata H., Ono T.,** The mechanisms of UV mutagenesis. J Radiat Res. 2011, 52(2):115-25.

տումներ: Վիրուսային ԴՆԹ-ն, ներմուծվելով գենոմի մեջ, ևս խախտում է գեների գործառույթները: Մոբիլ էլեմենտների կամ վիրուսների նուկլեոտիդային հաջորդականությունների ներկառուցման հետևանքով առաջացած փոփոխությունները գենոմում կոչվում են ինսերցիոն մուտագենեզ: Որոշ բակտերիաներ, ինչպիսին է *Helicobacter pylori*-ն, առաջացնում են բորբոքային ռեակցիաներ, որի հետևանքով ձևավորված ակտիվ ռադիկալները մակածում են ԴՆԹ-ի վնասվածքներ՝ նվազեցնելով ԴՆԹ-ի վերականգնման համակարգի ակտիվությունը և բարձրացրացնելով մուտացիաների հաճախականությունը:

Տրանսպոզոններով մակածված մուտագենեզ

Տրանսպոզոնները գենոմի մոբիլ էլեմենտներն են, որոնք, ներկառուցվելով գենոմի մեջ, կարող են առաջացնել մուտացիաներ, այդ թվում՝ քրոմոսոմային վերակառուցումներ: Տրանսպոզոնների և դրանց միջոցով գենետիկական ինֆորմացիայի հորիզոնական փոխանցման մեխանիզմի բացահայտումը թույլ տվեց բացատրել որոշ մուտացիոն գործընթացներ, որոնք ազդում են էվոլյուցիայի վրա:

Տրանսպոզոնների դասակարգումը և ակտիվությունը

Տրանսպոզոնները կարելի է դասակարգել երկու խմբի՝ ԴՆԹ-տրանսպոզոններ և ռետրոտրանսպոզոններ: ԴՆԹ-տրանսպոզոնները տարածվում են գենոմում ԴՆԹ-ի հատվածների կտրման և գենոմի այլ լոկուսում ներդրման մեխանիզմով: Այս կառույցներն ունեցել են բարձր ակտիվություն պրիմատների էվոլյուցիայի վաղ փուլերում, սակայն դրանց ակտիվությունը նշանակալիորեն նվազել է 37 միլիոն տարի առաջ: Ի տարբերություն ԴՆԹ-տրանսպոզոնների՝ ռետրոտրանսպոզոններն օգտագործում են ՌՆԹ-միջնորդավորված հետադարձ տրանսկրիպցիան և տարածվում են գենոմում ԴՆԹ-ի հատվածների կրկնապատկման և գենոմի այլ լոկուսում ներդրման մեխանիզմով: ԴՆԹ-ի հատվածները կրկնապատկվում են դրանց կոմպլեմենտար ՌՆԹ-ի սինթեզի և վերջինիս հետադարձ տրանցկրիպցիայի շնորհիվ՝ ռեվերտազ ֆերմենտի մասնակցությամբ:

Ռետրոտրանսպոզոնները բաժանվում են երկու խմբի՝ հիմնվելով դրանց մոտ երկար ծայրային կրկնողությունների (long terminal repeats - LTRs) առկայության կամ բացակայության վրա: Առավել հայտնի LTRs ռետրոտրանսպոզոններից են էնդոգեն ռետրովիրուսները, որոնք կազմում են մարդու գենոմի 8%-ը:

Գենոմային անկայունության զարգացման գործընթացում կարևոր դեր են խաղում առանց երկար ծայրային կրկնողությունների ռետրոտրանսպոզոնները (ոչ-LTR), որոնք իրենց հերթին բաժանվում են երկար (ԵՑԿ/long interspersed elements - LINE) և կարճ (ԿՀԿ/short interspersed elements - SINE) ցրված կրկնողությունների (ԿՀԿ/ short interspersed elements - SINE): Ներկայումս հայտնի են առանց երկար ծայրային կրկնողությունների ռետրոտրանսպոզոնների երեք ընտանիքներ՝ L1 (երկար ցրված հաջորդականություններ), SVA (կարճ ցրված հաջորդականություններ), VNTR (variable number of tandem repeats - տանդեմային կրկնողությունների փոփոխվող թվով հաջորդականություններ) և Alu հաջորդականությունները (SINE տիպի), որոնք մոբիլ էլեմենտներ են և առաջացնում են գենոմային անկայունություն ինսերցիայի եղանակով:

Գենոմում տրանսպոզոնների հաճախակի հանդիպման և դրանց հաջորդականությունների միջև բարձր հոմոլոգիայի պատճառով հոմոլոգիական ռեկոմբինացիայի մեխանիզմով ԴՆԹ-ի վերակագնման փոխարեն, տեղի է ունենում ոչ ալելային հոմոլոգիական ռեկոմբինացիա՝ մակածելով դելեցիաներ, դուպլիկացիաներ և ինվերսիաներ:

Տրանսպոզոնների ազդեցությունը մարդու գենոմի վրա

Տրանսպոզացվող հաջորդականությունների de novo ինսերցիաները սեռական բջիջներում և/կամ վաղ սաղմնային զարգացման փուլում ժառանգվում են սերնդե սերունդ: De novo ռետրոտրանսպոզոնների ինսերցիաները կազմում են մարդու մոտ բոլոր մուտացիաների 0.3%-ը: Կենդանածնությունների հետ համատեղելի ռետրոտրանսպոզիցիայի մակարդակը խիստ տատանվում է ռետրոտրանսպոզոնների երեք ընտանիքների միջև: Alu հաջորդականություններն ունեն առավել բարձր ռետրոտրանսպոզիցիայի մակարդակ կենդանի ծնվածների մոտ՝1:20, որոնց

հաջորդում են L1 ընտանիքի հաջորդականությունները՝1:200 և SVA հաջորդականությունները՝ 1:900: Հետևաբար, ռետրոտրանսպոզոններն ունեն նշանակալի ազդեցություն գենոմի կայունության և փոփոխականության վրա:

Վնասակար ինսերցիաներն առաջացնում են կոդավորող կամ կարգավորիչ հաջորդականությունների գործառույթի խախտում: Գեների կոդավորող հաջորդականությունները կարող են խախտվել ինչպես էկզոններում, այնպես էլ ինտրոններում ռետրոտրանսպոզոնների ինսերցիայի հետևանքով: Ինտրոններում տրանսպոզոնների ինսերցիան կարող է խաթարել գենի էքսպրեսիան այլընտրանքային սպլայսինգի հավելյալ տեղամասերի ձևավորման/առաջացման հետևանքով: Ինտրոնային ինսերցիաները կարող են մակածել նաև մՌՆԹ-ի փոփոխություններ, որի հետևանքով ճնշվում է գենի էքսպրեսիան:

Տրանսպոզոնների ակտիվության լիարժեք գնահատումը սոմատիկ բջիջներում հնարավոր է դարձել միայն վերջին ժամանակներում գենոմիկայի նվաճումների շնորհիվ: Սոմատիկ բջիջներում ռետրոտրանսպոզիցիայի մասին տեղեկությունները դեռևս սահմանափակ են, մասնավորապես ստացվել են տվյալներ L1 ռետրոտրանսպոզոնների բարձր ակտիվության մասին: Մարդու բջիջներում L1 ռետրոտրանսպոզոնների ազդեցությունը գենոմային անկայունության վրա պայմանավորված է նաև L1 էնդոնուկլեազի կողմից մակածված երկշղթա կտրվածքների մեծ թվով, ինչը զգալիորեն գերազանցում է ռետրոտրանսպոզիցիայի համար անհրաժեշտ քանակը[60]:

Վիրուսներով մակածված մուտագենեզ

Վիրուսներով մակածված մուտագենեզն իրականանում է բջջի գենոմի տարբեր տեղամասերում վիրուսային գենոմի ինսերցիայի միջոցով: Քրոնիկ հեպատիտ B-ի վիրուսով վարակված հիվանդների սոմատիկ բջիջներում դիտվում են տարբեր մուտագենային էֆեկտների հաճախականության բարձրացում: Հեպատիտ B-ի վիրուսը կարող է մակածել ԴՆԹ-ի վնասվածքներ տարբեր մեխանիզմներով: Այդ մեխանիզմների

[60] **Konkel M. K., Batzer M. A.,** A mobile threat to genome stability: The impact of non-LTR retrotransposons upon the human genome. Semin Cancer Biol. 2010, 20(4): 211-21.

թվին է պատկանում քրոմոսոմային անկայունության մակածումը տեր բջջի գենոմի մեջ վիրուսային ԴՆԹ-ի ինտեգրմամբ: Երկրորդ մեխանիզմը պայմանավորված է հեպատիտ B-ի վիրուսի կողմից մակածված ինսերցիոն մուտացիաներով, որոնց հետևանքով ակտիվանում են տարբեր գեներ, և առաջանում են մի շարք գենային խաթարումներ: Երրորդ մեխանիզմը պայմանավորված է ինտեգրված վիրուսի գեների ակտիվացմամբ և սպիտակուցների անկանոն սինթեզով: Վիրուսային ԴՆԹ-ն, ինտեգրվելով բջջային գենոմի կարգավորիչ կամ կոդավորող հատվածներում, կարող է մակածել գեների էքսպրեսիայի խաթարումներ և սպիտակուցների կառուցվածքի փոփոխություններ: Համաձայն ժամանակակից տվյալների՝ վիրուսի և տեր բջջի միջև փոխազդեցությունը կարող է տեղի ունենալ էպիգենետիկական մակարդակում: Հեպատիտ B-ի վիրուսի ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի ժամանակ կարևոր դեր են խաղում այնպիսի էպիգենետիկական մեխանիզմներ, ինչպիսիք են հիստոնների մոդիֆիկացիան և բջջի ԴՆԹ-ի մեթիլացումը[61]:

Բակտերիաներով մակածված մուտագենեզ

Helicobacter pylori-ն (H. pylori) պատկանում է գրամ բացասական բակտերիաների խմբին և առաջացնում է գաղութներ մարդկանց պոպուլյացիայի կեսից ավելիի ստամոքսի էպիթելում: H. pylori-ի ինֆեկցիայի ժամանակ առավել հաճախ հանդիպող հիվանդությունը քրոնիկ գաստրիտն է: H. pylori-ն արտադրում է տարբեր ադիեզիվ մոլեկուլներ, որոնք նպաստում են էպիթելային բջիջներին կամ լորձաթաղանթին ամրանալուն: Այս բակտերիաներն օգտագործում են ստամոքսի էպիթելային բջիջները, որպեսզի կարգավորեն իմունային համակարգի գործունեությունն ի օգուտ իրենց կենսունակության և պրոլիֆերացիային:

H. pylori-ն վնասում է ստամոքսի լորձաթաղանթը՝ առաջացնելով բորբոքում և իմունային պատասխան, ինչի հետևանքով էլ մակածվում է նաև էպիթելային բջիջների ապոպտոզ: Բորբոքային պատասխանը հանգեցնում է նեյտրոֆիլների կողմից մեծ թվով ազատ ռադիկալների առաջացմանը, որոնք վնասում են ստամոքսի էպիթելային բջիջների

[61] **Ozkal-Baydin P.,** How did hepatitis B virus effect the host genome in the last decade? World J Hepatol. 2014, 6(12):851-9.

ԴՆԹ-ն, մինչդեռ իմունային պատասխանը TH1 ցիտոկինների (ինչպիսիք են TNF-α և IFN-γ) մասնակցությամբ մակածում է նաև ապոպտոզ[62]:

Լիպիդների պերօքսիդացում

Հաճախ մարդու մոտ մուտագենեզի և կանցերոգենեզի պատճառ կարող են հանդիսանալ էնդոգեն գործոններով մակածված ԴՆԹ-ի վնասվածքները: Էնդոգեն վնասվածքների գերակշռող մասն առաջանում է թթվածնի ազատ ռադիկալների կամ էնդոգեն մեթիլացնող գործոնների ազդեցությամբ, ԴՆԹ-ի մոլեկուլում թույլ կապերի խախտման կամ ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի սխալների պատճառով:

Գոյություն ունեն բազմաթիվ տեղեկություններ լիպիդների պերօքսիդացման արգասիքների մուտագենային հատկությունների մասին: Լիպիդների պերօքսիդացումն առաջանում է բջջաթաղանթի լիպիդների և ազատ ռադիկալների փոխազդեցության հետևանքով, որի ժամանակ վնասվում է բջջաթաղանթը: Լիպիդների պերօքսիդացման արգասիքները կարող են ունենալ մուտագենային և քաղցկեղածին հատկություններ: Մասնավորապես այդպիսի հատկություններով է օժտված պոլիչհագեցած ճարպերի պերօքսիդացման արգասիք մալոնդիալդեհիդը: Փոխազդելով ԴՆԹ-ի հետ մալոնդիալդեհիդն առաջացնում է ադուկտներ դեզօքսիադենոզինի և դեզօքսիգուանոզինի հետ, որոնցից պիրիմիդոպուրինը (M_1G) ամենակարևորն է (Նկար 17.): Վերջինս հայտնաբերվել է նույնիսկ առողջ մարդկանց լյարդում, լեյկոցիտներում, ենթաստամոքսային գեղձի և կրծքագեղձի բջիջների ԴՆԹ-ում 1-120/10^8 նուկլեոտիդ հաճախականությամբ: Մալոնդիալդեհիդ-ԴՆԹ-ադուկտները ցուցաբերում են մուտագենային հատկություններ բակտերիաների և կաթնասունների բջիջներում: Ենթադրվում է, որ սննդային ծագում ունեցող M_1G-ն մարդու գլխավոր էնդոգեն քաղցկեղածին ԴՆԹ-ադուկտն է[63]:

---

[62] **Alzahrani S., Lina T. T., Gonzalez J., Pinchuk I. V., Beswick E. J., Reyes V. E.,** Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells. World J Gastroenterol. 2014, 20(36):12767-80.

[63] **Marnett L. J.,** Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. Toxicology. 2002, 181-182: 219-22.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Զարգացման ներկայիս փուլում գենաթունաբանությունը միավորում է մարդու ժառանգականության պահպանման կիրառական և հիմնարար հարցերը:

Հիմնարար ուսումնասիրություններն ուղղված են գենաթունային գործոններով մակածված ԴՆԹ-ի վնասվածքների և դրանց վերականգնման արդյունքում մեխանիզմների վերլուծությանը: *Կիրառական ուսումնասիրություններն* ուղղված են գենաթույներով շրջակա միջավայրի աղտոտման մշտադիտարկմանը, ինչպես նաև դեղամիջոցների, սննդի բաղադրիչների, նանոնյութերի և այլ լայնածավալ կիրառման քիմիական միացությունների գենետիկական անվտանգության գնահատմանը: Նախատեսվում է բարձրացնել նաև գենային և բջջային տեխնոլոգիաների կիրառմամբ ստացված մթերքների գենաթունայնության գնահատման արդյունավետությունը: Գենաթունաբանության կիրառական ուղղություններից ևս մեկը գենաթունային ազդեցության նկատմամբ մարդու դիմադրողականության բարձրացումն է[64]:

Գենաթունաբանության կարևորագույն նպատակներից է հանդիսանում մարդու վրա գենաթունային ազդեցության վերահսկումն առողջության համար անվտանգ կենսամիջավայրի ստեղծման համար: Կատարվում են աշխատանքներ սաղմի բջիջների վրա գենաթունային ազդեցության գնահատման և կանխատեսման մեթոդների կատարելագործման ուղղությամբ, ինչը թույլ կտա նվազեցնել ներկա և ապագա սերնդների կյանքին և առողջությանը սպառնացող վտանգը:

Սակայն, գենաթույների ազդեցությունը միշտ չէ, որ կարելի է սահմանափակել: Այդ իսկ պատճառով շրջակա միջավայրի մուտագեններից մարդու ժառանգականության պաշտպանության հարցում կարևոր դեր են ունենալու *հակամուտագենները*: Հակամուտագենների ազդեցության մեխանիզմները պայմանավորված են մինչ ԴՆԹ-ի հետ փոխազդելը մուտագենի չեզոքացմամբ, ոչ թունավոր միացություններից մետաբոլիկ ակտիվացման հետևանքով մուտագենների առաջացման կանխարգելմամբ, շրջակա միջավայրի աղտոտիչների թունազերծման ֆերմենտների ակտիվացմամբ, ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի ժամանակ սխալնե-

---

[64] **Дурнев А. Д.,** Генетическая токсикология. Вестник Российской АМН, 2011, 9: 35-42.

րի առաջացման կանխարգելմամբ, վերականգնման արդյունքում և այլ ներբջջային համակարգերի ակտիվացմամբ, որոնք ուղղված են գենոմի ամբողջականության պահպանմանը: Հակամուտագենների առավել լավ ուսումնասիրված խմբերից մեկը վիտամիններն ու պրովիտամիններն են (E և C վիտամինները, վիտամին A և դրա նախորդը՝ կարոտինը): Արտահայտված հակամուտագենային ակտիվությամբ միացությունների մյուս խումբը կազմում են որոշ ամինաթթուներ (արգինին, հիստիդին, մեթիոնին, ցիստեին և այլն): Հակամուտագենների խմբին են պատկանում նաև կոմպլեքսային միացությունները, որոնք մտնում են բուսական և կենդանական ծագման տարբեր մթերքների մեջ: Մուտացիաների հաճախականության նվազեցման հատկությամբ օժտված են ավելի քան 200 բնական և սինթետիկ միացություններ: Սակայն գենոմի պաշտպանության խնդիրը սննդային հավելումների և դեղամիջոցների կիրառմամբ դեռևս հեռու է վերջնական լուծումից:

Ժամանակակից գրականության մեջ նկարագրված են բազմաթիվ (3000 տեսակի) պոտենցիալ օգտակար բույսեր, որոնցից միայն չնչին մասն է կիրառվել գենաթունաբանական ուսումնասիրություններում: Դա վկայում է մարդու կողմից օգտագործվող բուսական ծագման միացությունների գենաթունային ակտիվության մանրակրկիտ և ժամանակակից մոտեցումներին համապատասխան ուսումնասիրման անհրաժեշտության մասին[65]:

Վերջին ժամանակներում ակտիվորեն զարգանում են գենոմի *էպիգենետիկական կարգավորման* վրա գենաթույների ազդեցության ուսումնասիրությունները: Մասնավորապես, սննդային էպիգենետիկան, որն ուսումնասիրում է սննդակարգի ազդեցությունը գեների էքսպրեսիայի վրա, թույլ կտա մշակել անհատականացված սննդակարգեր հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման համար:

Գենաթունաբանության բնագավառում նոր տեխնոլոգիաների կիրառումը, այդ թվում՝ համակարգչային, թույլ կտա նույնականացնել բազմաթիվ մուտագեններ, գնահատել տարբեր թույների և դեղամիջոցների կողմնակի ազդեցությունների ռիսկի կախվածությունը գենոտիպից և ֆենոտիպից:

---

[65] **Дурнев А. Д., Лапицкая А. С.,** Генотоксикология соединений растительного происхождения. Экологическая генетика. 2012, 10(3): 41-52.

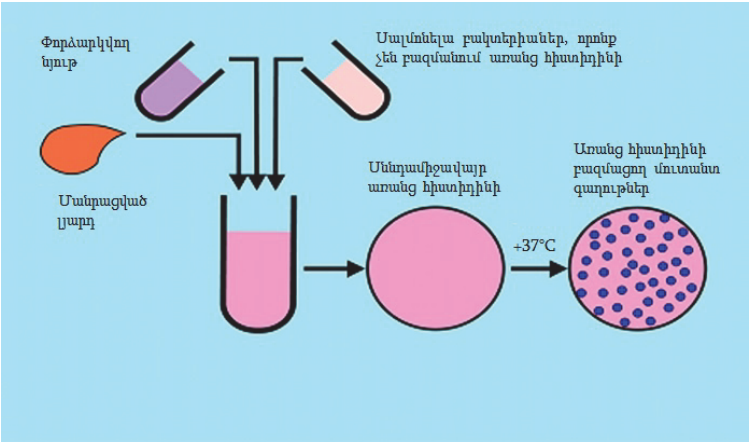
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. **Հարությունյան Ռ. Մ.,** Գենետիկական թունաբանություն. Խնդիրները և մեթոդները: Գիտության աշխարհում, 2007, ՀՕՄԵՐ: 36-4:
2. **Հարությունյան Ռ. Մ., Քոչար Ն. Հ.,** Հայ ժողովրդի մարդաբանություն և էկոլոգիական գենետիկա, Երևան, 1996, 223 էջ:
3. **Абилев С. К.,** Химические мутагены и генетическая токсикология, Природа, 2012, 10: 39-46.
4. **Дурнев А. Д.,** Генетическая токсикология. Вестник Российской АМН, 2011, 9: 35-42.
5. **Дурнев А. Д., Лапицкая А. С.,** Генотоксикология соединений растительного происхождения, Экологическая генетика, 2012, 10(3): 41-52.
6. **Абилев С. Л., Глазер В. М.,** Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. -М., СПб., Нестор-История, 2015, 304 с.
7. **Снегин Э. А.,** Введение в генотоксикологию, Белгород, ЛитКараВан, 2009, 176 с.
8. **Никитина Е. В., Решетник О. А.,** Биобезопасность пищевых продуктов: Учебное пособие, Казан. гос. технол. ун-т., Казань, 2006, 92 с.
9. **Aliyu A. S., Evangeliou N., Mousseau T. A., Wu J., Ramli A. T.,** An overview of current knowledge concerning the health and environmental consequences of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant (FDNPP) accident, Environ Int., 2015, 85:213-228.
10. **Alzahrani S., Lina T. T., Gonzalez J., Pinchuk I. V., Beswick E. J., Reyes V. E.,** Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells, World J Gastroenterol, 2014, 20(36):12767-80.
11. **Auerbach C., Robson J. M., Carr J. G.,** The Chemical Production of Mutations, Science, 1947, 105(2723):243-7.
12. **Dean S.,** Transgenic animal mutation models: a review of the models and how they function, Methods Mol Biol, 2012, 817:377-97.
13. **Dycaico M. J., Stuart G. R., Tobal G. M., de Boer J. G., Glickman B. W., Provost G. S.,** Species-specific differences in hepatic mutant frequency and mutational spectrum among lambda/lacI transgenic rats and mice following exposure to aflatoxin B1, Carcinogenesis, 1996, 17(11):2347-56.
14. **Ellis P., Fowler P., Booth E., Kidd D., Howe J., Doherty A., Scott A.,** Where will genetic toxicology testing be in 30 years' time? Summary report of the 25th Industrial Genotoxicity Group Meeting, Royal Society of Medicine, London, November 9, 2011, Mutagenesis, 2014, 29(1):73-7.
15. **Fenech M.,** The in vitro micronucleus technique, Mutat Res, 2000, 455(1-2):81-95.

16. **French J., Storer R. D., Donehower L. A.,** The nature of the heterozygous Trp53 knockout model for identification of mutagenic carcinogens, Toxicol Pathol, 2001, 29 Suppl:24-9.
17. **Graupner A., Instanes C., Dertinger S. D., Andersen J. M., Lindeman B., Rongved T. D., Brunborg G., Olsen A. K.,** Single cell gel electrophoresis (SCGE) and Pig-a mutation assay in vivo-tools for genotoxicity testing from a regulatory perspective: a study of benzo[a]pyrene in Ogg1(-/-) mice, Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2014, 772:34-41.
18. **Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A.,** Environmental chemical exposures and human epigenetics, Int J Epidemiol, 2012, 41(1):79-105.
19. IARC (International Agency for Research on Cancer). Polychlorinated Dibenzo-para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1997; 69. Lyon France: IARC Press.
20. **Ikehata H., Ono T.,** The mechanisms of UV mutagenesis, J Radiat Res, 2011, 52(2):115-25.
21. **Kadhim M. A., Hill M. A.,** Non-targeted effects of radiation exposure: recent advances and implications, Radiat Prot Dosimetry, 2015, 166(1-4):118-24
22. **Kim M., Bae M., Na H., Yang M.,** Environmental toxicants--induced epigenetic alterations and their reversers, J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2012, 30(4):323-67.
23. **Konkel M. K., Batzer M. A.,** A mobile threat to genome stability: The impact of non-LTR retrotransposons upon the human genome, Semin Cancer Biol, 2010, 20(4): 211-21.
24. **Mahadevan B., Snyder R. D., Waters M. D., Benz R. D., Kemper R. A., Tice R. R., Richard A. M.,** Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. Environ Mol Mutagen, 2011, 52(5): 339-54.
25. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. Toxicology. 2002; 181-182: 219-22.
26. Molecular Diagnostics: Fundamentals, Methods, and Clinical Applications Book by Lela Buckingham and Maribeth L. Flaws 2007. Chapter 8. Chromosomal Structure and Chromosomal Mutations.
27. **Mosse I. B.,** Genetic effects of ionizing radiation – some questions with no answers – Low radiation doses. Elsevier, 2012, 112: 70-75
28. **Muller H. J.,** Artificial transmutation of the gene. Science. 1927, 66(1699):84-7.
29. **Nakamura N.,** Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future, J Radiat Res, 2006, 47 Suppl B:B67-73.
30. **Natarajan A. T.,** Fluorescence in situ hybridization (FISH) in genetic toxicology, J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2001, 20(4):293-8.

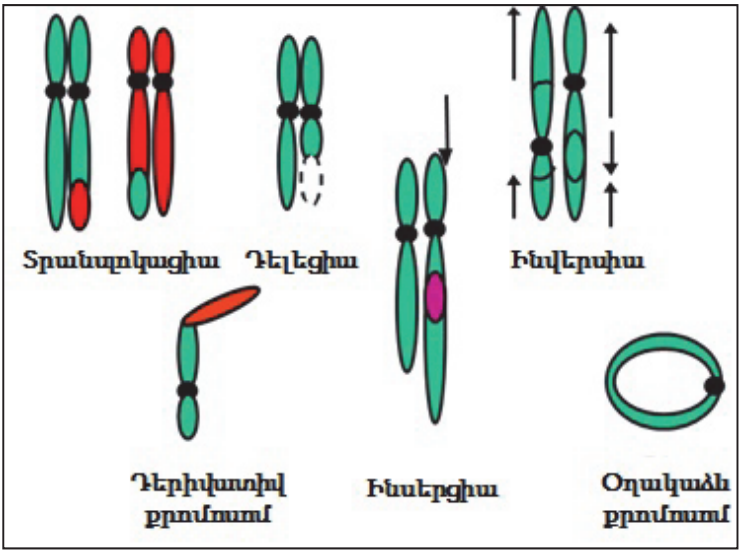
31. **Nomura T.,** Transgenerational carcinogenesis: induction and transmission of genetic alterations and mechanisms of carcinogenesis. Mutat Res. 2003, 544(2-3):425-32.
32. **Ozkal-Baydin P.,** How did hepatitis B virus effect the host genome in the last decade? World J Hepatol. 2014, 6(12):851-9.
33. **Pottenger L. H., Andrews L. S., Bachman A. N., Boogaard P. J., Cadet J., Embry M. R., Farmer P. B., Himmelstein M. W., Jarabek A. M., Martin E. A., Mauthe R. J., Persaud R., Preston R. J., Schoeny R., Skare J., Swenberg J. A., Williams G. M., Zeiger E., Zhang F., Kim J. H.,** An organizational approach for the assessment of DNA adduct data in risk assessment:case studies for aflatoxin B1, tamoxifen and vinyl chloride, Crit Rev Toxicol, 2014, 44(4):348-91.
34. **Pritchard J. B., French J. E., Davis B. J., Haseman J. K.,** The role of transgenic mouse models in carcinogen identification, Environ Health Perspect, 2003, 111(4):444-54.
35. **Rajalakshmi T. R., AravindhaBabu N., Shanmugam K. T., Masthan K. M.,** DNA adducts-chemical addons, J Pharm Bioallied Sci. 2015; 7(Suppl 1):S197-9.
36. **Schmid E., Schrader T.**, Different biological effectiveness of ionising and non-ionising radiations in mammalian cells. Adv, Radio Sci. 2007; 5(1–4).
37. **Thomas R. S., Rank D. R., Penn S. G., Zastrow G. M., Hayes K. R., Hu T., Pande K., Lewis M., Jovanovich S. B., Bradfield C. A.,** Application of genomics to toxicology research, Environ Health Perspect, 2002, 110 Suppl 6:919-23.
38. **Tomasz M.,** Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective). Chem Biol.1995, 2(9):575-9.
39. **Tucker J. D.,** Reflections on the development and application of FISH whole chromosome painting, Mutat Res Rev Mutat Res, 2015, 763:2-14.
40. **Verschaeve L.,** Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation, Mutat Res, 2009, 681(2-3):259-70.
41. **Vijayalaxmi, Prihoda T. J.,** Genetic damage in human cells exposed to non-ionizing radiofrequency fields: a meta-analysis of the data from 88 publications (1990-2011). Mutat Res. 2012, 749(1-2):1-16.
42. **Young R. R.,** Genetic toxicology: web resources, Toxicology, 2002, 173(1-2):103-21.
43. **Zakariya N. I., Kahn MTE.** Benefits and Biological Effects of Ionizing Radiation. Sch. Acad. J. Biosci. 2014, 2(9): 583-591.
44. **Zeiger E.,** Historical perspective on the development of the genetic toxicity test battery in the United States. Environ Mol Mutagen. 2010, 51(8-9):781-91.

ՀԱՎԵԼՎԱԾ



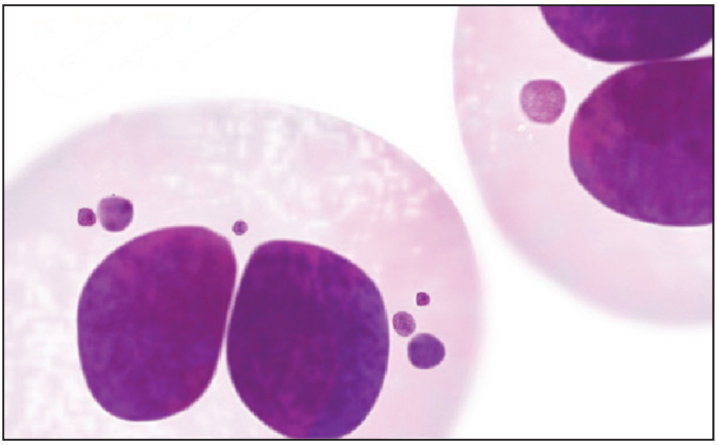
Նկար 1.

Էյմսի գենային մուտացիաների հաշվառման թեստ (Հարությունյան, 2007):



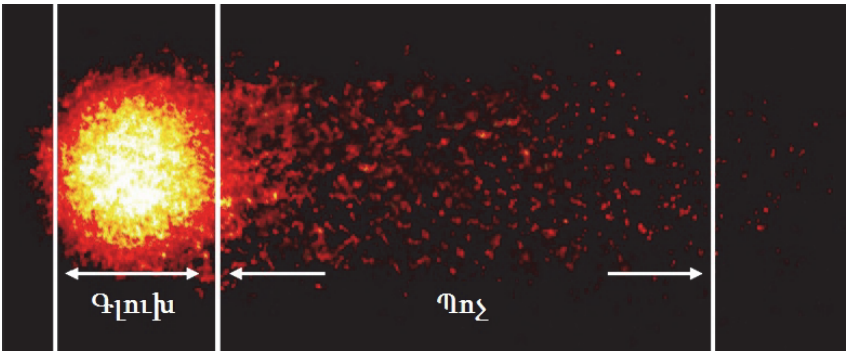
Նկար 2.

Քրոմոսոմային խաթարումների տեսակներ (Buckingham and Flaws, 2007):



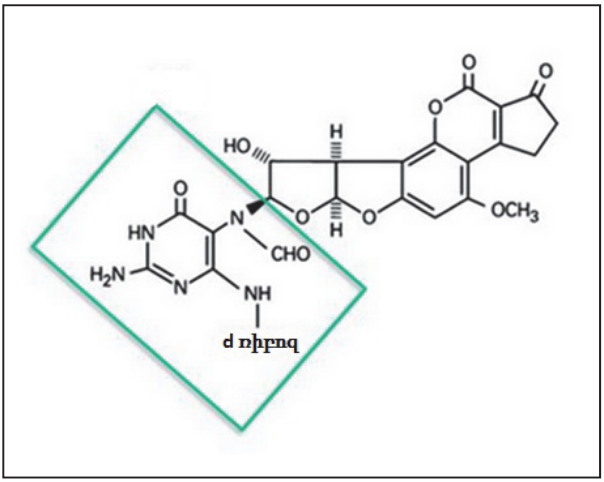
Նկար 3.

Ամբողջական քրոմոսոմներից կամ ացենտրիկ ֆրագմենտներից առաջած միկրոկորիզներ (http://www.bat-science.com/groupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO8R4EZS):



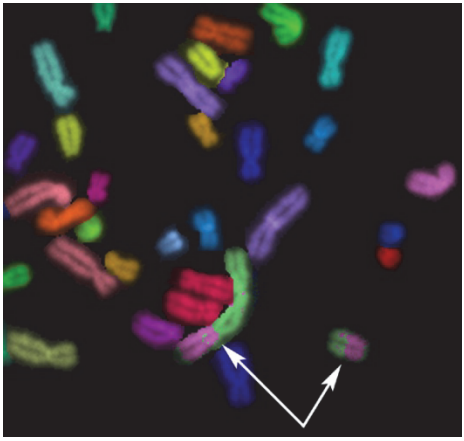
Նկար 4.

ԴՆԹ-կոմետի պատկեր: Գենաթույների ազդեցությամբ ԴՆԹ-ն մասնատվում է տարբեր չափ ունեցող հատվածների, որոնք էլեկտրական դաշտում շարժվում են բջջի կորիզից (գլուխ) դեպի պոչ (http://www.toxikologie.uni-wuerzburg.de/en/general_information/):



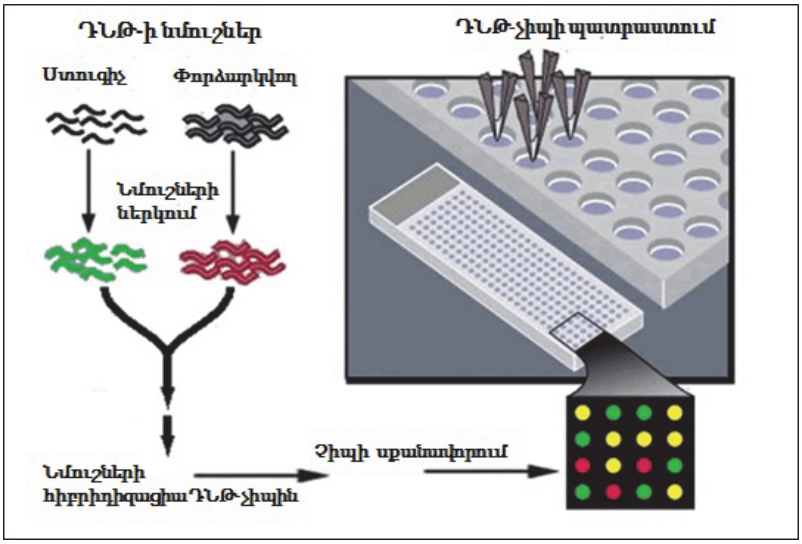
Նկար 5.

Աֆլատոքսին B1-N7-գուանինն աֆլատոքսին B1-ի հիմնական ադուկտն է, որն առաջանում է C8 դիրքի դեզօքսիգուանին իմիդազոլային օղակին (կանաչ շրջանակ) աֆլատոքսին B1-ի միանալու հետևանքով http://www.discoverymedicine.com/Miriam-C-Poirier/files/2012/10/discovery_medicine_no_77_miriam_c_poirier_figure_1.png.jht ml?id=2|attachment_5):



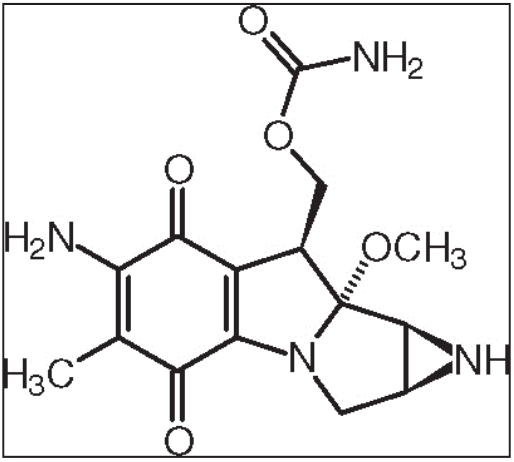
Նկար 6.

Միջքրոմոսոմային փոխանակման օրինակ՝ նույնականացված 24-գույնանի FISH-ով (https://math.berkeley.edu/~sachs/sachsresearch/papers0102/jcb/):



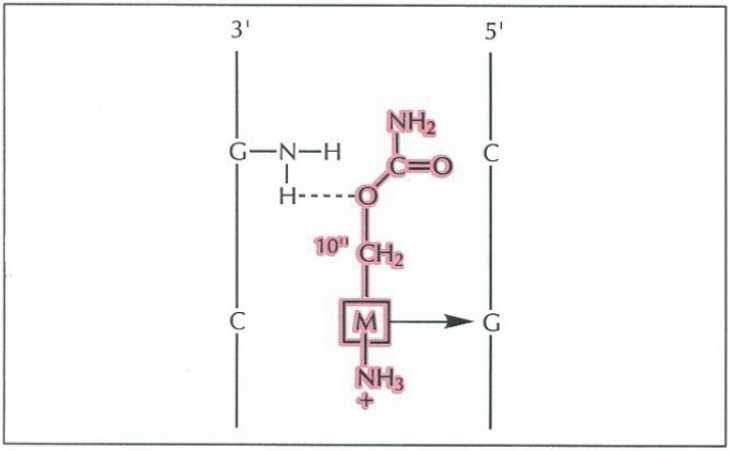
Նկար 7.

ԴՆԹ չիպերի մեթոդի իրականացման փուլերը (http://mariacristinaborja.blogspot.am/):



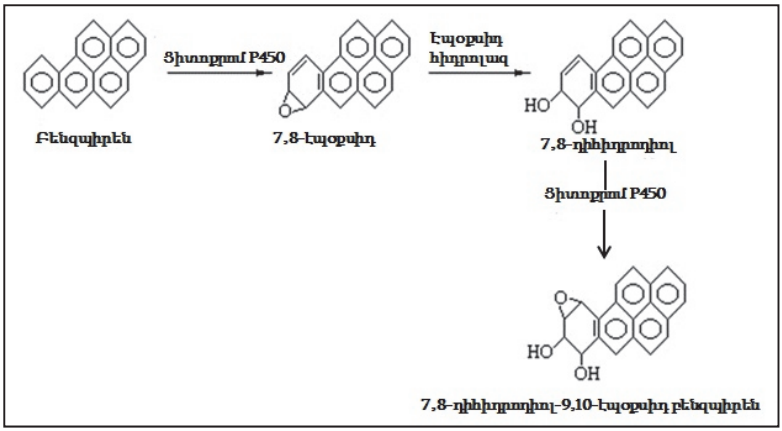
Նկար 8.

Միտոմիցին C՝ հակաբիոտիկ, որն արտադրվում է Streptomyces caespitosus բակտերիաների կողմից (http://www.answers.com/topic/mitomycin-c):



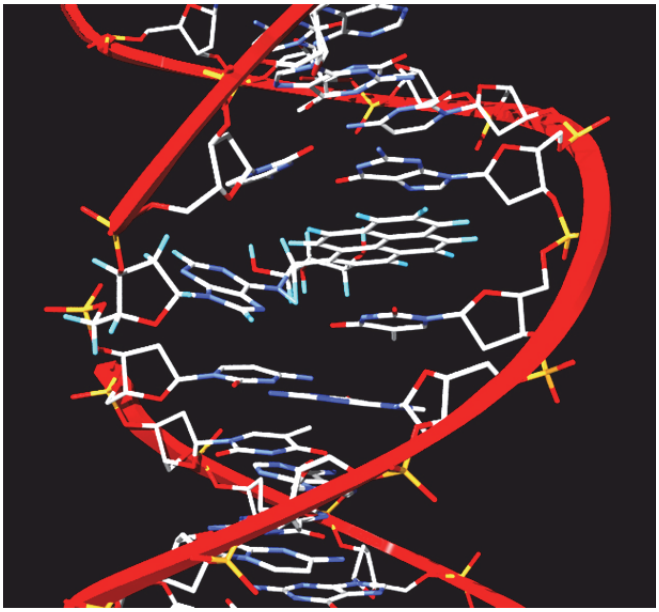
Նկար 9.

Միտոմիցին C-ի C10 բթված ծի և ԴՆԹ-ի ՅԹԳ հաջորդականության միջև ջրածնային կապի (կետագծեր) առաջացման սխեման: Վարդագույն կառուցվածքով ներկայացված է միտոմիցին C-ն: Սլաքով նշված է գուանին նուկլեոզիդը, որը հանդիսանում է կովալենտ կապի առաջացման թիրախը (Tomasz, 1995):



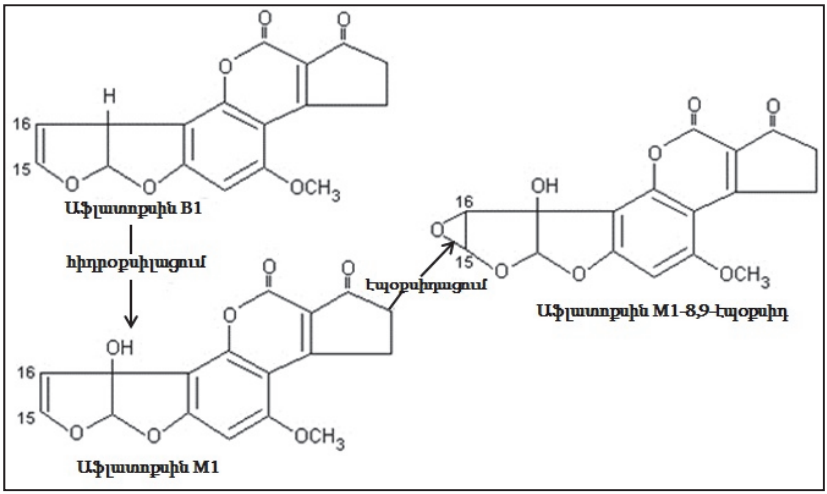
Նկար 10.

Բենզպիրենի նյութափոխանակային ակտիվացման ռեակցիաների սխեման (http://humbio.ru/humbio/genexp/001af01c.htm):



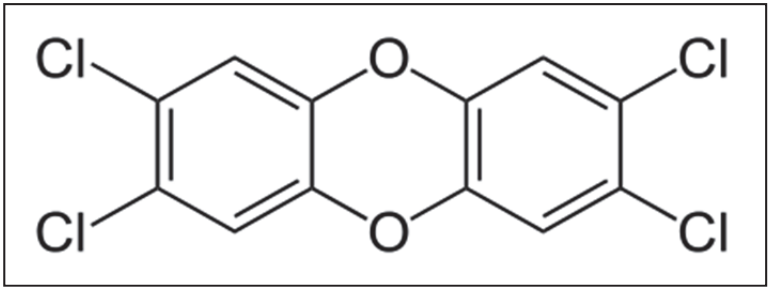
Նկար 11.

Բենզպիրեն-դիոլ-էպօքսիդ՝ ԴՆԹ-ի նուկլեոտիդներից մեկի հետ կապված (https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BD#/media/File:Pyrene_adduct.png):



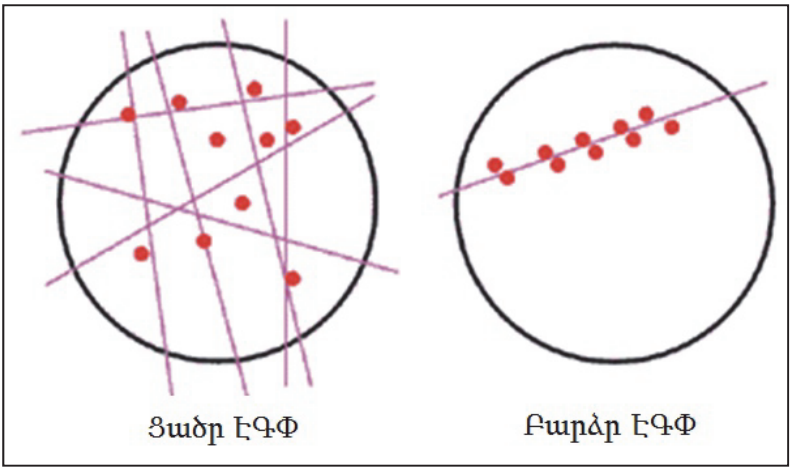
Նկար 12.

Աֆլատոքսին B1-ի նյութափոխանակային ակտիվացումը: Առաջին փուլում աֆլատոքսին B1-ը հիդրօքսիլացվում է և առաջանում է աֆլատոքսին M1-ը, որն էլ ակտիվացման երկրորդ փուլում վերածվում է էպօքսիդի: Երկու ռեակցիաներն էլ կատալիզվում են ցիտոքրոմ P450-ի մասնակցությամբ (http://mirlizablen.ucoz.ru/news/prakticheskoe_zanjatie_sistemy_zashhity_dnk_u_prok/2014-01-23-194):



Նկար 13.

Խիստ թունավոր միացություններից մեկի՝ 2,3,7,8-տետրաքլոր դիբենզո-պարա-դիօքսինի կառուցվածքը (https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%8B#/media/File:Dioxin-2D-skeletal.svg):

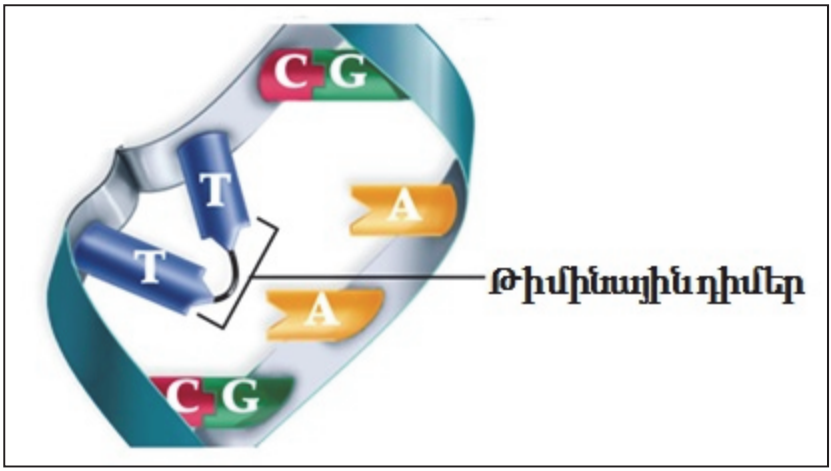


Նկար 14.

Բարձր և ցածր էներգիայի գծային փոխանցմամբ (ԷԳՓ) իոնացնող ճառագայթների էֆեկտների բաշխումը բջջում (http://www.rerf.jp/radefx/basickno_e/radcell.htm):

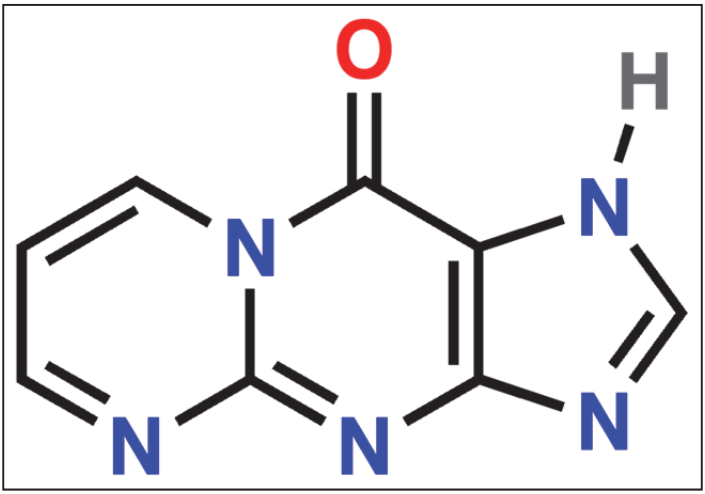
Նկար 15.

Մարդու լիմֆոցիտներում իոնացնող ճառագայթներով մակածված քրոմոսոմային ֆրագմենտներ և դիցենտրիկ (Schmid, Schrader, 2007):



Նկար 16.

ՈՒՄ ճառագայթման արդյունքում մակածվում են թիմինային դիմերներ՝ երկու հարևան թիմինային մոլեկուլների միջև նոր կապի առաջացման հեւանքով (http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio101/chap15/chap15.htm):



Նկար 17.

Պիրիմիդոպուրին (M1G), որն առաջանում է ճարպաթթուների պերօքսիդացման արգասիքի՝ մալոն դիալդեհիդի և գուանոզինի փոխազդեցության արդյունքում (https://ru.wikipedia.org/wiki/M1G#/media/File:DNA-adduct_M1G.png):

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Հովհաննիսյան Գալինա

ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԹՈՒՆԱՔԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐ

Ուսումնական ձեռնարկ

Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. սրբագրումը՝ Գ. Գրիգորյանի

Տպագրված է «ԷՅՋԻ ՏՊԱՐԱՆ» ՍՊԸ-ում:
ք. Երևան, Բագրատունյաց փ. /2-րդ նրբ./, թիվ 10

Չափսը՝ 60x84 $^{1}/_{16}$: Տպ. մամուլը՝ 4.5:
Տպաքանակը՝ 100 օրինակ:

ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալ. Մանուկյան 1

ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ 2016
publishing.ysu.am