

ПОТЕНЦІЙНА МУТАГЕННА І КАНЦЕРОГЕННА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ

Д.Л. Ткачова , О.М. Дуган , О.І. Яловенко
*Національний технічний університет України
 "КПІ" (Київ)
 Інститут гігієни і медичної екології
 ім. О.М.Марзєєва (Київ)*

Останні декілька десятиріч характеризуються підвищеною увагою з боку науковців, міжнародних організацій і громадськості до проблеми зменшення несприятливих зовнішніх впливів на організм людини та своєчасного виявлення і попередження різноманітних захворювань. На думку багатьох авторів [2-4,7] здоров'я і безпека населення значною мірою залежать від харчування. Харчування забезпечує ріст і розвиток організму людини, створює умови для її адекватної адаптації до довкілля. Їжа - один з основних каналів взаємодії організму з навколишнім середовищем - може бути джерелом великої кількості потенційно небезпечних для здоров'я людини хімічних і біологічних речовин [3,4]. Шкідливий вплив чужерідних речовин, що потрапляють в організм людини з їжею, характеризуються значною різноманітністю: від ураження окремих органів, загальнотоксичної дії до виникнення мутагенних і канцерогенних ефектів, прискорення процесів старіння та порушення репродуктивних функцій. Тому серед багатьох проблем охорони довкілля у всьому світі виділяють питання чистоти і якості харчових продуктів, як основних напрямів, що обумовлюють здоров'я населення і збереження генофонду нації [2,4].

Джерелами шкідливих для організму людини домішок є технологічний процес отримання продуктів харчування, особливо в процесі їхньої термічної обробки. Харчові продукти можуть забруднюватися циркулюючими в атмосфері, ґрунті і водоймах канцерогенними речовинами; у процесі технологіч-

ної обробки харчової сировини застосовують методи копчення, смаження, висушування та інші, в результаті чого в них можуть з'являтися канцерогенні домішки. Не останню роль у зниженні якості продукції відіграє фальсифікація, порушення технології вирощування, обробки, санітарних і гігієнічних вимог, використання недостатньо перевіреного обладнання, інвентарю, нових, недостатньо досліджених видів добавок [2]. Крім того, готова продукція потрапляє до споживача після зберігання і транспортування, що іноді створює додаткове джерело її забруднення [7]. Таким чином зрозуміло, що, внаслідок впливу забрудненого навколишнього середовища, при порушенні норм вирощування рослин або годування тварин, а також при порушенні технологічної обробки або умов зберігання у харчових продуктах можуть з'являтися токсичні речовини - забруднювачі, або контамінанти [9].

Взагалі, усі хімічні речовини харчових продуктів умовно можуть бути поділені на три основні групи. Першу групу представляють природні компоненти харчових продуктів, що обумовлюють харчову цінність їжі. Ці компоненти здійснюють негативний вплив, якщо:

- а) звичайні компоненти знаходяться у незвичайно високих концентраціях;
- б) вони є антиаліментарними компонентами;
- в) вони є незвичайними компонентами з нових джерел сировини;
- г) ці компоненти володіють вираженою фармакологічною активністю;
- д) компоненти з токсичною дією.

Другу і третю групу складають речовини, які потрапляють у харчові продукти з навколишнього середовища:

- а) контамінанти (забруднювачі) біологічного чи хімічного походження;
- б) речовини, що спеціально вносяться для досягнення певних технологічних ефектів, а саме харчові, технологічні і біологічно активні добавки [1,2,4].

Основними причинами забруднення продуктів харчування

та продовольчої сировини являються:

а) використання заборонених барвників, консервантів, антиоксидантів або застосування їх у підвищених дозах;

б) застосування нових технологій виробництва продуктів харчування або окремих харчових речовин, у тому числі отриманих шляхом хімічного чи мікробіологічного синтезу;

в) забруднення сільськогосподарських культур пестицидами, продуктів тваринництва - лікарськими засобами;

г) використання у тваринництві і птахівництві недозволених харчів, добавок, консервантів, стимуляторів росту або використання дозволених добавок у підвищених дозах;

д) випадання у продукти харчування токсичних речовин з технологічного обладнання, посуду, інвентарю, тари, пакування внаслідок використання недозволених полімерних, резино-вих чи металевих матеріалів;

е) утворення у продуктах харчування ендогенних токсичних сполук у процесі теплового впливу, кип'ятіння, опромінення та інших способів технологічної обробки;

є) недодержання санітарних норм при виробництві та зберігання харчових продуктів;

ж) потрапляння у продукти харчування токсичних речовин та радіонуклідів з довкілля [4].

За даними багатьох дослідників, до основних забруднень харчових продуктів відносяться: поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ); нітрати, нітроти, N-нітрозосполуки; гетероциклічні аміни; акриламід; деякі природні токсини (напр., афлатоксин В1); важкі метали (свинець, кадмій, ртуть, олово та ін.); пестициди та їхні метаболіти; стимулятори росту сільськогосподарських тварин; радіонукліди стронцію, цезію, йоду; деякі харчові добавки; залишки технологічних добавок; органічні і неорганічні речовини з обладнання та пакування [4,15,19,20,24,31,36,37].

Останнім часом, найбільш гостро постає проблема взаємозв'язку харчування і харчових продуктів з виникненням і розвитком ракових захворювань - однією з найбільш поширених причин смертності сучасної людини.

Історія хімічного канцерогенезу починається у 1775 р. з описання англійським лікарем Pott "хвороби сажотрусів" - раку шкіри мошонки, що виникає внаслідок контакту з печеною сажею. У 1895 р. Rehn встановив, що ароматичні аміни є причиною виникнення раку сечового міхура у фабричних робітників; в ці ж роки була встановлена залежність між тютюнопалінням і раком порожнин носу [26,27].

Наступним "етапом" у дослідженні етіології і патогенезу раку стала публікація у 1914 р. Vovegy, в якій вперше узагальнювалися роботи, присвячені ролі аномалій хроматину і хромосом у виникненні пухлин. Пізніше автор сформулював положення, відомі як "соматична мутаційна теорія раку" [26]. Загальновізнано, що ця робота є відправною ланкою у вивченні взаємозв'язку між процесами канцерогенезу і мутагенезу [3].

Загальноприйнятим також вважається, що випадки ракових захворювань різних органів мають чітку географічну залежність. Обстеження мігрантів показали, що випадки раку у великих регіонах тісно пов'язані зі стилем життя, в якому раціон харчування виступає як вагомий чинник виникнення пухлин [35].

Ракові пухлини, викликані агентами довкілля, найчастіше виникають у органах з найбільшою поверхнею, що зазнає впливу цих агентів: легені, кишково-шлунковий тракт та шкіра [26]. Вважається, що деякі харчові уподобання підвищують ризик виникнення раку, що є частково наслідком споживання харчових мутагенів. Ці мутагени сприяють виникненню раку вздовж шляху їхнього впливу (ротова порожнина, стравохід, шлунково-кишковий тракт) та у органах, що знаходяться поза шляхом безпосереднього впливу (печінка, сечовий міхур), але відповідають за перетворення і виведення цих сполук з організму [19].

На думку дослідників [10,35] існує 4 основні групи канцерогенних сполук, які можуть контамінувати харчові продукти: 1) поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ); 2) мікотоксини; 3) гетероциклічні аміни (ГЦА); 4) N-нітрозосполуки. До цього переліку можуть бути додані деякі харчові добавки, перехідні та важкі метали (арсен, хром, нікель, ртуть та ін.),

акриламід, діоксини і поліхлоровані біфеніли.

До найбільш поширених груп хімічних забруднювачів, що найчастіше зустрічаються у харчових продуктах відносяться наступні.

Поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ) представляють собою групу органічних сполук з двома і більше конденсованими бензольними кільцями і є географічно широко розповсюдженими, залишаючись у довкіллі тривалий час [22]. Багато з них, і насамперед, бенз(а)пірен, є потужними канцерогенами і мутагенами [11]. Відповідно до цих властивостей, вважається, що вони посідають верхній рядок у персліку найнебезпечніших речовин.

На думку Рубенчика Б.Л., навколишнє середовище забруднюється ПАВ внаслідок димових викидів опалювальних систем, промислових підприємств і автотранспорту, що призводить до накопичення канцерогенів в атмосфері, ґрунті і водоймах [7]. Забруднення атмосфери і ґрунту створює можливість прямого потрапляння канцерогенів у харчові продукти - на поверхню овочів, фруктів, злакових культур, рослинної сировини, продуктів, що зберігаються або отриманих на відкритому повітрі.

Накопичення ПАВ у водоймах призводить до виявлення цих сполук у морських водоростях, планктоні, молюсках, ракоподібних і рибах. В організм сільськогосподарських тварин канцерогени потрапляють з рослин або при водопоях із забруднених водойм.

З іншого боку, існує ще одно джерело забруднення ПАВ харчових продуктів. Так, більше 40 років назад Lijinsky і Shubik та Seppilli і Sforzolini визначили, що яловичина, підсмажена на відкритому полум'ї, містить велику кількість ПАВ [15]. Як виявилось, потрапляння ПАВ у харчові продукти відбувається в процесі смаження, смаження над вугіллям (гриль) та копчення [15,16].

Механізм утворення ПАВ до кінця не визначений, але відомо, що задіяні два основні шляхи формування ПАВ - піроліз і піросинтез. При високих температурах органічні сполуки розкладаються з утворенням здебільшого вільних радикалів, які

можуть перекомбінуватися з утворенням відносно стабільних ПАВ. Невелике число ПАВ утворюється при 400 °С, проте кількість ПАВ лінійно збільшується при зростанні температури до 1000 °С. ПАВ присутні у смаженому м'ясі та рибі у різних концентраціях (0 - 200 мкг/кг). Вміст бенз(а)пірену коливається від 0,2 до 50 мкг/кг. Тоді як ГДК бенз(а)пірену для копченої риби та ковбас в Україні встановлено на рівні 1 мкг/кг [2,11,24].

Згідно з Науковим комітетом з харчових продуктів Європейського співтовариства (SCF) бенз(а)пірен може бути використаний в якості маркера наявності і впливу канцерогенних ПАВ у їжі. Зокрема, членам Євросоюзу Комітет рекомендує досліджувати наявність у їжі 15-ти ПАВ, які визначені пріоритетними, та бенз(а)пірену як маркеру [16]. Пріоритетні ПАВ, які рекомендовані до аналізу: без(с)флуорен, бенз(а)антрацен, циклопента(с,д)пірен, хризен, 5-метилхризен, бенз(б)флуорантен, бенз(і)флуорантен, бенз(к)флуорантен, бенз(а)пірен, бенз(г,һ,і)пірілен, дибенз(а,һ)антрацен, ідено(1,2,3-сd)пірен, дибенз(а,е)пірен, дибенз(а,һ)пірен, дибенз(а,і)пірен та дибенз(а,л)пірен. Дибенз(а,л)пірен знаходиться у полі зорі науковців після токсикологічних досліджень, показавших потенційно більш сильну його канцерогенну дію у порівнянні з бенз(а)піреном [16, 35].

ПАВ зазнають багатьох метаболічних перетворень, що призводить до утворення електрофільних похідних, які здатні до ковалентної взаємодії з нуклеофільними центрами макромолекул. Механізм мутагенності ПАВ був досліджений на бенз(а)пірені та бенз(а)пірен-7,8-діол-9,10-епоксиді (BaPDE), які були застосовані в якості модельних сполук. BaPDE індукував ГТ трансверсії у бактерій та в клітинах ссавців *in vitro*, а бенз(а)пірен - у трансгенних мишів. Крім того, утворення адуктів ПАВ з ДНК викликало мутації зсуву рамки зчитування генетичного коду, розриви ланцюгів ДНК, а також хромосомні аберації [11].

Визначено, що у звичайному раціоні американців міститься три представника ПАВ - бенз(а)пірен, бенз(а)антрацен і

добенз(a,h)антрацен, які визначені канцерогенними для тварин. Міжнародне агентство з досліджень в області раку (IARC) класифікувало ці три ПАВ "ймовірно канцерогенними для людини" (група 2A), на основі даних, отриманих з експериментів на тваринах та бактеріальних тест-системах. Крім того, експериментальні дані вказують на те, що інші подібні сполуки відносяться до "можливо канцерогенних для людини" (група 2B) [23,24].

Канцерогенному ризику ПАВ, що містяться у їжі, приділено ще недостатньо уваги, оскільки їхні ефекти були вивчені у тютюновому димі та повітрі виробничих приміщень. У дослідженнях було показано, що органами-мішенями ПАВ є легені, ротоглотка, молочна залоза, уrogenітальний і шлунково-кишковий тракти. Вміст ПАВ у їжі пов'язують з ризиком розвитку раку прямої кишки [19]. Проте немає достовірних даних про взаємозв'язок між вживанням їжі, забрудненої ПАВ, та виникненням ракових захворювань у людини. Незважаючи на те, що є дані про зв'язок між споживанням копченої їжі і випадками раку шлунку, не можна однозначно сказати, що єдиним чинником є саме наявність ПАВ, оскільки харчові продукти містять і інші потенційно канцерогенні сполуки, такі як нітрити, нітрозаміни, гетероциклічні аміни тощо [24].

Нітрати, нітрити, N-нітрозосполуки. Основними джерелами надходження нітритів і нітратів в організм людини є, насамперед, продукти рослинного походження, що є наслідком надмірного використання мінеральних добрив, хімізації сільськогосподарства, погіршення стану довкілля. Серед овочів велику кількість нітратів містить шпинат, буряк, редис, баклажани, селера, салат та ін. У деяких овочах вміст нітрату складає 3000 мг/кг, у шпинаті вміст нітратів іноді доходить до 5000 мг/кг [2,7]. Слід зазначити, що ДДС нітратів складає 5 мг/кг маси тіла, а для нітритів - 0,2 мг/кг маси тіла [2]. Окрім того, нітрати використовуються у м'ясній промисловості для сухого і вологого посолу; нітрити більше використовуються у ковбасах і інших продуктах із подрібненого м'яса [8]. Згідно даних Сарафанової Л. А. нітрати (E251, E252) використовуються в якості консервантів та фіксаторів кольору у ковбас-

них і м'ясних продуктах, консервах, сирах, рибі. Також зазначається, що ризик для здоров'я представляють тільки нітрити, утворені з нітратів шляхом мікробіологічного відновлення, або токсичні і канцерогенні продукти взаємодії нітритів з вторинними амінами - N-нітрозаміни.

Незважаючи на те, що овочі несуть в собі більшу частину нітратів, одна третина середньодобового споживання нітратів припадає на копчені м'ясопродукти, одна третина - на випічку та зернові, та тільки менш ніж одна п'ята - на овочі [2,15].

Нітрати, що потрапляють до організму, виводяться з сечею, але в тваринному організмі є умови для їхнього перетворення у нітрити. Це пов'язано з денітрифікуючою мікрофлорою у шлунково-кишковому тракті сільськогосподарських тварин і у дітей у перші місяці життя, а також у сечовому міхурі і у ротовій порожнині дорослих людей. Так, завдяки мікрофлорі вміст нітриту у слині людини складає 1-10 мкг/л. Відновлення нітратів у нітрити під впливом мікроорганізмів відбувається також у овочах при зберіганні, у процесі обробки м'ясних і рибних продуктів [7]. Нітрати застосовують при копченні і консервуванні м'яса і риби, але у ряді країн для цих цілей використовують нітрити, які можна нормувати, і які пригнічують розвиток патогенної мікрофлори, а саме *Clostridium botulinum* [8].

Збільшення кількості зв'язаного азоту у біосфері відбувається внаслідок зростання масштабів промислового виробництва, споживання палива, використання азотовмісних добрив і пестицидів, викидів у атмосферу оксидів азоту, аміаку, амінів тощо [6]. Наприклад, N-нітросоаміни (НА) стабільні і здатні тривалий час циркулювати у довкіллі, призводячи до забруднення різноманітних об'єктів. Встановлено, що НА містяться у воді, повітрі, ґрунті, харчових і промислових продуктах, сільськогосподарських отрутохімікатах, ліках тощо [2,6].

У 60-х роках ХХ ст. було висловлено припущення про можливість синтезу канцерогенних нітрозосполук з попередників - нітритів та амінів [7]. На сьогодні встановлена можливість синтезу *in vitro* та *in vivo* нітрозосполук з попередників -

вторинних і третинних амінів, алкіл- або ариламідів - та нітрозуючих агентів - нітритів, NO, NO₂ або нітратів, здатних відновлюватися до нітритів [6,7,24]. Аміни їжі, зокрема біогенні аміни, утворюються в організмі з білків, амінокислот, фосфоліпідів. Відносно великий вміст вторинних амінів, особливо диметил- та діетиламіну, виявлено у рибних продуктах. Вторинні аміни містяться також у злакових рослинах, фруктових соках, чаї і тютюнових виробах. При піролізі білків, пов'язаному з приготуванням їжі, із амінокислот утворюються вторинні аміни, що нітروزуються, - піролідин та піперазин. Останні можуть утворюватися у м'ясі і рибі при їхньому тривалому зберіганні. Підраховано, що кількість амінів, які потрапляють до організму людини при одному прийомі їжі, може доходити до 10 мг [7].

Ймовірно, що нітрозилування *in vivo* відбувається при одночасному вживанні амінів/амідів і нітратів/нітритів [7,15,30]. Ключовими факторами, які визначають швидкість цієї реакції у шлунку є рН шлункового соку (здебільшого кисле середовище, рН 3-6); концентрація нітратів/нітритів та амінів/амідів; рівень нітрозилування субстратів; тип та кількість модуляторів нітрузування (аскорбінова кислота, феноли) у шлунку. Людина також може зазнавати впливу нітрозамінів, які утворюються у самих харчових продуктах, оброблених нітратами чи нітритами [7,15,24].

Велика група N-нітрозосполук, що зустрічаються у продуктах харчування, являють собою леткі канцерогенні N-нітрозаміни: N-нітрозодиметиламін (НДМА), N-нітрозодіетиламін (НДЕА), N-нітрозопіролідин (НПір) та N-нітрозопіперидин (НПіп). Проте, основні форми N-нітрозосполук у їжі є нелеткими, для яких не встановлена мутагенна чи канцерогенна активність, але вони можуть виступати в якості попередників для летких нітрозамінів.

Інша група N-нітрозосполук, нітрозаміди, включає такі сполуки як N-нітрозосечовина, N-нітрозокарбамат і N-нітрозогуанідин. Висока температура та довготривале смаження може призводити до утворення високих рівнів НА, наприклад, НПір. У той час як несмажене м'ясо може містити 0,5 мкг/кг нітро-

замінів, то смажене - вже 11,8 мкг/кг [24].

Нітрозаміни потребують метаболічної активації для проявлення своєї мутагенної дії, тоді як нітрозаміди є прямими мутагенами. Так, N-нітрозодиметиламін зазнає ферментативного гідрокислювання та наступного гідролізу до альдегіду і моноалкілнітрозаміну, який зазнає перебудови з утворенням вуглецевого радикалу, реактивного по відношенню до основ ДНК [19].

Таким чином, можна виділити ще одну групу речовин - N-нітрозосполук, з яких високою канцерогенною активністю володіють аліфатичні та деякі циклічні N-нітрузоаміни. Більше 50-ти років назад Barnes і Magee [30] вперше описали N-нітрозосполуки як чинники гострої печінкової інтоксикації. У наступних їхніх дослідженнях були показані випадки ракових захворювань, індукованих N-нітрозосполуками, у декількох видів тварин.

Експерименти на тваринах доводять сильні канцерогенні властивості N-нітрозамінів [7,19]. У цих дослідженнях було показано, що ракові пухлини спостерігалися у таких органах, як легені, печінка, нирки, молочні залози, шлунок, підшлункова залоза, сечовий міхур та стравохід. Вважається, що саме ці органи є мішенями дії нітрозосполук у людини. НДЕА вважається найбільш потенційним канцерогеном, тоді як канцерогенний потенціал зменшується в ряду НДМА, НПір, НПіп. Китайські дослідники встановили кореляційний зв'язок між харчовими НА або амінами, що ендогенно нітрузувалися до НА, і збільшенням випадків раку стравоходу. Крім того, був встановлений взаємозв'язок між вживанням просоленої риби та випадками раку шлунку у Японії і Норвегії, раку носової порожнини і стравоходу у Китаї та раку прямої кишки у Фінляндії [7,24].

Для західних країн середньодобове споживання летких НА складає 0,3 - 1,0 мкг на добу з копченим м'ясом і пивом як основними джерелами; споживання нелетких НА складає 10 - 100 мкг на добу. В Азії надходження летких НА з їжею набагато більше через вживання риби, обробленою нітратною посолочною сумішшю. Тютюновий дим є ще одним важливим

джерелом N-нітрозосполук. Вважається, що курець отримує 15 мкг летких НА за добу. Додатковим джерелом НА для людини є їхній ендogenous синтез з нітритів, амінів та амідів. Таким чином, сумарно людина може отримувати значні кількості N-нітрозамінів [24].

Гетероциклічні аміни. Починаючи з 60-х років ХХ століття були виділені генотоксичні сполуки з продуктів харчування, що зазнали кулінарної обробки. З того часу багато досліджень були спрямовані на ідентифікацію цих сполук та перевірку їхньої генотоксичності та канцерогенності. Крім ПАВ були визначені гетероциклічні аміни (ГЦА) та деякі продукти реакції Майяра [31]. Наявність ГЦА у продуктах харчування була показана Nagaо і Sugimura із співавторами у 1977 році [37]. Їхні дослідження показали, що мутагенна активність проб, отриманих з підсмаженої на відкритому вогні яловичини і риби, а також конденсатів диму, набагато вища, ніж активність ПАВ, що були присутні у цій їжі.

У дослідженнях на модельних системах було показано, що для утворення ГЦА необхідна наявність цукрів, амінокислот та креатиніну (або креатину) [20]. Ці звичайні компоненти їжі присутні у червоному м'ясі і можуть реагувати один з одним при нагріванні внаслідок реакції Майяра, завдяки якій їжа набуває свого характерного аромату, смаку та вигляду. Побічними продуктами цієї реакції є ГЦА, серед яких найбільш розповсюдженими є 2-аміно-3,8-диметилімідазо[4,5-f]хіноксалін (MeIQx), 2-аміно-3,4,8-триметилімідазо[4,5-f]хіноксалін (DiMeIQx) та 2-аміно-1-метил-6-феніллімідазо[4,5-b]піридин (PhIP) [29,34]. В основному всі ГЦА складаються з 2-х або 3-х кілець, до складу яких входять атоми азоту, а до вуглецю одно з циклів приєднана аміногрупа. ГЦА розділяють на декілька підгруп в залежності від їхньої будови: амінокарболіни (AAS), імідазохіноліни (IQ), імідазохіноксаліни (MeIQx) та імідазопіридини (PhIP) [24].

Високий вміст ГЦА спостерігається при смаженні і приготуванні м'яса на грилі (до 70 мкг/кг) при температурі 200°C і вище, тоді як при запіканні і варенні утворюються значно

менші кількості ГЦА. Найбільший вихід ГЦА спостерігався у залишках яловичини на сковороді - 82,4 мкг/кг [33].

У тесті Еймса з метаболічною активацією ГЦА проявили себе як потужні промутагени, що викликають як мутації із заміною пари основ, так і мутації із зсувом рамки зчитування [20]. Мутагенність ГЦА у тесті з *S. typhimurium* варіювала більш ніж у 160 000 разів між найпотужнішими і найслабкішими ГЦА [24]. ГЦА також індують хромосомні аберації та сестринські хроматидні обміни в культурах клітин *in vitro* і дали позитивний результат у spot-тесті на *Drosophila melanogaster* [37].

За даними [32], ГЦА, як і більшість хімічних мутагенів/канцерогенів, утворюють адукти ДНК. Загальновізнано, що ці ДНК-адукти відіграють роль у канцерогенезі, хоча цей взаємозв'язок досі остаточно не встановлений. Проте, з часів визначення ГЦА у смаженому м'ясі, було досягнуто значного прогресу у характеризованні ГЦА-ДНК-адуктів та встановлення шляхів метаболізму ГЦА, необхідних для формування адуктів ДНК.

Проведені довготривалі експерименти зі щурами та мишами, в раціон яких входили ГЦА, показали, що у тварин розвивалися пухлини печінки, кардіального відділу шлунку, легенів, кровоносних судин, гематопоетичної системи і лімфоїдної тканини. Більшість ГЦА проявляли саме гепатоканцерогенність [37]. Базуючись на експериментах на тваринах Міжнародне агентство з досліджень в області раку (IARC) класифікувало IQ як "ймовірний канцероген для людини" (група 2A), ще 8 ГЦА як "можливі канцерогени для людини" (група 2B) [23].

Вміст ГЦА у блюдах, що споживаються у повсякденному житті, низький і можливо не значний сам по собі, для того, щоб пояснити виникнення ракових захворювань. Проте, як було зазначено вище, сумісний вміст багатьох інших мутагенів/канцерогенів як екзогенного, так і ендogenous походження, ймовірно проявляє кумулятивний вплив.

Акриламід. За даними ВООЗ [5] акриламід є хімікатом, який застосовується у промисловості, у тому числі у виробництві поліакриламідної пластмаси та інших матеріалів, які можуть

містити низькі рівні залишкового акриламід. Акриламід присутній також у тютюновому димі. Добре відома токсична дія акриламід на нервову систему людини після значної професійної та випадкової експозиції. Дослідження також показали, що акриламід виявляє генотоксичність у тестових системах і викликає у тварин порушення у репродуктивній системі, а також є причиною ракових захворювань.

У 2002 р. проведені у Швеції дослідження вперше показали, що відносно високі рівні акриламід утворюються при звичайному смаженні або запіканні картоплі й зернових продуктів [24]. Акриламід є випадковим забруднювачем, що утворюється при температурі вище 120°C; він зустрічається у харчових продуктах, що виробляються на заводах харчової промисловості, установами громадського харчування і в домашніх умовах. Основними харчовими продуктами, що містять акриламід, є картопляні чіпси (170-3700 мкг/кг), картопля фрі (200-12000 мкг/кг), кава (170-351 мкг/кг), тістечка, солодке печиво, хліб, рулети та тости (30-3200 мкг/кг), при цьому акриламід не знайдений у несмажених чи неварених продуктах. Експерти ВООЗ визначили добове допустиме споживання (ДДС) акриламід на рівні 0,3 - 0,8 мкг/кг маси тіла дорослої людини, виходячи з допустимої добової дози (ДДД) 21 - 56 мкг/доба для людини з масою тіла 70 кг [5,24].

Акриламід утворюється внаслідок надзвичайно складної групи реакцій у процесі приготування їжі: реакції між аміногрупами вільного аспарагіну та карбонільної групи редуруючих цукрів (напр., глюкози) в процесі запікання чи смаження. У процесі цих реакцій також формується характерний аромат, колір і елементи структури, які асоціюються з певними продуктами харчування [24].

Дослідження на генотоксичність показали, що акриламід та його метаболіт гліцинамід утворюють ковалентнозв'язані ДНК-адукти у мишей та щурів, ковалентнозв'язані адукти з гемоглобіном у щурів і людей; акриламід індукує генні мутації та хромосомні аберації у статевих клітинах мишей і щурів та утворює ковалентнозв'язані адукти з протамінами у статевих

клітинах мишей; індукує хромосомні аберації у соматичних клітинах гризунів, а також викликає трансформацію у культурі клітин ссавців [14].

Комітет експертів ФАО/ВООЗ за результатами тестів на тваринах прийшов до висновку, що найбільш важливим токсичним наслідком акриламід є рак. Міжнародне агентство з досліджень в області раку (IARC) класифікувало акриламід як такий, що "ймовірно викликає рак у людей (група 2A)" [23].

Відносні рівні вмісту акриламід в харчових продуктах перевищують рівні багатьох інших відомих канцерогенів. Тому наявність його у їжі, зразки якої виявляють генотоксичність і канцерогенність у тестах на тваринах, викликає занепокоєння по відношенню до здоров'я людей.

Важкі метали. У всіх видах продовольчої сировини і харчових продуктів нормуються токсичні елементи: свинець, арсен, кадмій, ртуть. Додатково до перелічених елементів у консервованих продуктах нормуються оливо і хром. Також в деяких продуктах нормуються нікель, мідь, залізо і цинк. Усі мікроелементи, навіть необхідні для життєдіяльності, у певних дозах токсичні. З них тільки 4 (свинець, арсен, кадмій, ртуть) можуть бути безперечно віднесені до токсичних [25,28].

Забруднення водойм, атмосфери, ґрунтів, сільськогосподарських рослин і харчових продуктів важкими металами зумовлено дією наступних факторів: викиди промислових підприємств, міського транспорту, використання металовмісних пестицидів, використання у консервному виробництві неякісних покриттів [25].

Так, свинець може потрапляти у сільськогосподарську продукцію з ґрунту, на якому вирощується, і ґрунтових вод; у продукти тваринництва - з харчів та питної води. ГДК свинцю у основних харчових продуктах становить: нирки, риба, шоколад - 1 мг/кг; яйця, сир, напої - 0,3 мг/кг; рослинна олія, жири, питна вода - 0,1 мг/кг; фрукти - 0,4 мг/кг. За даними [2, 28] протягом доби до організму людини з їжею потрапляє 0,1 - 0,5 мг свинцю, з водою - 0,02 мг. Вміст свинцю у різних продуктах такий: фрукти - 0,01 - 0,6 мг/кг; овочі - 0,02 - 1,6 мг/кг; м'ясо і риба - 0,01 - 0,78 мг/кг; молоко - 0,01 - 0,1 мг/кг.

Механізм токсичної дії свинцю має подвійну направленість. По-перше, блокада функціональних SH-груп білків і, як наслідок, - інактивація ферментів; по-друге, проникнення свинцю у нервові та м'язові клітини, утворення лактату, а потім фосфату свинцю, які обумовлюють клітинний бар'єр для проникнення йонів кальцію [2].

Мутагенна дія свинцю встановлена на експериментальних тваринах, а також у людей, контактуючих з ним в умовах виробництва. Проте, зв'язаний свинець, що міститься у рослинних та тваринних продуктах харчування, проявляє мутагенну дію в меншій мірі, ніж свинець, що міститься в інших об'єктах довкілля [21].

Ще одним токсикантом є ртуть, яка потрапляє до організму людини в найбільшій мірі з рибопродуктами, проте рослини також можуть містити ртуть, якщо вирощувалися на ґрунтах, які оброблялися ртутьвмісними пестицидами. ГДК ртуті у продуктах харчування становить: риба - 0,3 мг/кг, м'ясо, ковбасні вироби, борошно - 0,03 мг/кг, хліб - 0,0015 мг/кг, гриби - 0,05 мг/кг, плоди і овочі - 0,05 мг/кг. За рекомендаціями FAO/WHO людина може отримувати з добовим раціоном біля 0,05 мг ртуті [2].

Ртуть, як і свинець, реагує з сульфгідрильними групами, блокуючи дію ферментів. Дані о генотоксичних властивостях сполук ртуті, що застосовуються в якості фунгіцидів, барвників, ліків і дезінфікуючих засобів, були узагальнені в обзорі [13]. Крім цього, у спеціальному епідеміологічному дослідженні була встановлена тісна кореляція між вмістом ртуті та збільшенням числа мікроядер у рибалок, які здебільшого харчувалися рибою, забрудненою ртуттю [18].

Металічний кадмій та його солі спричиняють виражену токсичну дію на людину та тварини. Механізми токсичності заключається в тому, що він інгібує ДНК-полімеразу, порушує синтез ДНК у стадії розплітання, роз'єднує окисне фосфорилювання у мітохондріях печінки, блокує сульфгідрильні групи білків. Відмічені тератогенний, мутагенний та канцерогенний ефекти кадмію [25].

ГДК кадмію для основних харчових продуктів становить: шоколад - 0,5 мг/кг, яйця і питна вода - 0,01 мг/кг, рослинна олія, м'ясо - 0,05 мг/кг, хліб - 0,07 мг/кг, риба - 0,02 мг/кг. WHO вважає, що ДД кадмію має бути 70 мкг/добу. Також експертами FAO встановлено, що доросла людина у середньому отримує з їжею 30 - 150 мкг кадмію за добу [2].

Арсеніти (солі тривалентного арсену) є тіоловими отрутами, що інгібують різні ферменти. Вони взаємодіють з тіоловими групами білків, цистеїну, ліполової кислоти, глутатіону, коферменту А. Арсеніти впливають на мітоз, синтез і розпарювання ДНК, що пов'язано з блокуванням тіолових груп ДНК-полімерази [25].

ГДК арсену у харчових продуктах: шоколад - 1 мг/кг, яйця, м'ясо - 0,1 мг/кг, молоко - 0,05 мг/кг, хліб - 0,15 мг/кг, борошно, овочі - 0,2 мг/кг, гриби - 0,5 мг/кг. ДД арсену становить 3 мг/добу, а по даним FAO добове споживання арсену людиною становить 0,45 мг за добу [2].

Досить велике число експериментальних досліджень вказують на генотоксичність сполук арсену, у тому числі для ссавців. Особливо важливо відмітити, що епідеміологічними дослідженнями, проведеними у осіб, що регулярно споживали питну воду з високим вмістом арсену (1,3 - 130 мкг/л) показано значне збільшення сестринських хроматидних обмінів (СХО) і мікроядер. Крім того, збільшення цитогенетичних пошкоджень у клітинах крові було виявлено у пацієнтів, що лікувалися препаратами арсену [3].

Таким чином, потрапляння в організм токсичних елементів та їх сполук, що перевищують його фізіологічні потреби, може представляти серйозну генотоксичну небезпеку.

Залишки пестицидів та ветеринарних препаратів. Декілька десятків різноманітних сполук, таких як пестициди і ветеринарні препарати, можуть накопичуватися в об'єктах рослинництва і тваринництва, забруднюючи харчові продукти.

На сьогодні у світі тривають суперечки про використання і шкідливий вплив пестицидів. Вчені наводять перекозливі докази як за, так і проти застосування пестицидів.

Джерелами надходження пестицидів в організм людини є їжа, повітря, вода, аерозолі. Потрапляння відбувається шляхом ковтання, інгаляції й адсорбції. Із їжею потрапляє до 25% хлорорганічних пестицидів, найбільш небезпечні серед яких - ДДТ і його аналоги, алдрин, ділдрин, гексахлорциклогексан, севин, хлорофос і рогор [2].

Залишки пестицидів у овочах і фруктах продовжують викликати занепокоєння з приводу їхнього потенційного віддаленого ефекту - канцерогенності. Пестициди, які застосовуються сьогодні, включають широкий спектр сполук, що належать до різних хімічних груп. Більш ніж 800 хімікатів множинного складу застосовується у ЄС - інсектициди, гербіциди, фунгіциди тощо; в Україні дозволено використовувати близько 300 видів пестицидів [2,12].

Більшість пестицидів була протестована на різних тестах на мутагенність, у яких було визначено, що пестициди є потенційними хімічними мутагенами. Автори [12] проаналізували дані літератури з генотоксичності 100 пестицидів, широко розповсюджених останніми роками. Результати цього аналізу показали, що 59% хімікатів викликали генні мутації, 83% - хромосомні аберації, 71% - пошкодження ДНК, і тільки 10% пестицидів у всіх тестах давали негативні результати.

Також, про потенційну небезпеку для людини залишкових кількостей пестицидів у їжі свідчать результати прямих цитогенетичних спостережень. Показано, що у сільськогосподарських робітників, що мають професійний контакт з пестицидами, значно збільшується рівень хромосомних аберацій, число мікроядер і СХО у лімфоцитах периферійної крові [3,12].

Ще одним прикладом є вивчення 230 пестицидів, яке показало, що принаймні 50% з них володіють генетоксичною активністю. Найбільш яскраво вона виражена у етилендибромиду, гідразину і параквату, а також відмічена у ендосульфана, манкозеба, фосфорорганічних, хлорорганічних і деяких пестицидів при їх випробуванні *in vivo* у соматичних і статевих клітинах ссавців. У експериментах на мишах і дрозофілі мутагенні властивості проявляли ліндан, малатіон, метацин. Фос-

форорганічні пестициди, діазинон, хлорпірифос, дисульфотон, етіон, паратіон і диметоат індукували утворення мікроядер у клітинах кісткового мозку мишей [3].

Особливо слід відмітити, що мутагенну небезпеку для людини можуть представляти залишкові кількості препаратів, які використовуються для стимуляції росту і лікування тварин. Наприклад, азоперон і ацепрамазин, що застосовуються при виробництві м'яса, мутагенні у тесті Еймса [7]. У той же час, випробування на генотоксичність колістину і еритроміцину показали негативні результати у тестах Еймса, відсутність індукції СХО і хромосомних аберацій для еритроміцину і наявність хромосомних аберацій у культурі лімфоцитів людини, викликаний коліцином, при негативних результатах в інших тестах, дали підґрунтя для визнання цих препаратів як тих, що не володіють генотоксичним потенціалом [17].

Таким чином, залишається ряд відкритих питань щодо генетичного ризику пестицидів та ветеринарних препаратів для споживачів, таких як небезпека при повторних вживаннях їхніх залишків у складі їжі і потенційні генотоксичні пошкодження від одночасного впливу декількох активних сполук.

За даними ВООЗ хімічні речовини є суттєвим чинником хвороб харчового походження, хоча цей вплив найчастіше важко пов'язати з вживанням того чи іншого харчового продукту. Хімічні контамінанти у харчових продуктах включають природні токсини, забруднювачі довкілля (важкі метали, радіонукліди, діоксини), деякі харчові добавки, залишкові кількості пестицидів і ветеринарних препаратів, а також сполуки, що утворюються в процесі термічної обробки і зберіганні харчових продуктів (ПАВ, ГЦА, акриламід, нітрозосполуки).

Визначення потенційних генотоксичності і канцерогенності хімічних контамінантів харчових продуктів є непростою задачею через те, що їжа є складною сумішшю сполук, які володіють як мутагенною, так і антимутагенною дією. Крім того, при визначенні впливу цих сполук на людину, треба брати до уваги багато факторів, таких як: різну чутливість людей в залежності від статі, віку і фізіологічного стану до чужерід-

них речовин, кумулятивний вплив декількох хімічних речовин у невеликих кількостях, частоту і тривалість вживання певних видів їжі, харчові звички, спосіб життя (наприклад, куріння), ендогенний синтез канцерогенних сполук (нітрозаміни), вплив інших факторів біологічної і фізичної природи (токсини, радіонукліди) і вплив забруднювачів навколишнього середовища. Очевидна складність вивчення проблеми хімічного забруднення харчових продуктів впливає у багаточисельні суперечливі дослідження з генотоксичності і канцерогенності складників їжі, що дає підстави для подальшого накопичення експериментальних даних і визначення потенційних ризиків при вживанні певних продуктів харчування за певних умов.

Література

1. Булдаков А.С. *Пищевые добавки. Справочник.* - СПб.: Ut, 1996. - 240 с.
2. Дубініна А.А., Малюк Л.П., Селютіна Г.А та ін. *Товарознавчі аспекти підвищення безпеки харчових продуктів: Монографія.* - Київ: Професіонал, 2005. - 176 с.
3. Дурнев А.Д., Середин С.Б. *Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий).* - М.: Медицина, 1998. - 328 с.
4. Жвиташвили Ю.Б. *Рак и питание.* - М.: Олма-Пресс, 2001. - 320 с.
5. Информационная записка ИНФОСАН №. 2/2005 - *Акриламид от 1.03.2005. Электронный ресурс/Режим доступа:*
http://www.who.int/entity/foodsafety/fs_management/No_02_Acrylamide_Mar05_ru_rev1.pdf
6. Костюковский Я.Л., Меламед Д.Б. *Канцерогенные N-нитрозаминны. Образование, свойства, анализ// Успехи химии.* - 1988. - Т. LVII, вып. 4. - С. 625 - 655.
7. Рубенчик Б.Л. *Питание, канцерогены и рак.* - Київ: Наукова думка, 1979. - с. 220.
8. Сарафанова Л.А. *Пищевые добавки: Энциклопедия.* - СПб: Гюрд, 2004. - 808 с.

9. Скурихин И.М., Нечаев А.П. *Все о пище с точки зрения химика: Справ. издание.* - М.: Высшая школа, 1991. - 288 с.

10. Anderson K. E., Kadlubar F.F., Kulldorff M. et al. *Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene associations with pancreatic cancer// Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2005. - Vol. 14, № 9. - С. 2261 - 2265.

11. *Background document to the opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food, expressed on 4 December 2002 / SCF/CS/CNTM/PAH/29 ADD1 Final.* - Brussel, Belgium, 2002. - 194 p.

12. Bolognesi C., Morasso G. *Genotoxicity of pesticides: potential risk for consumers// Trends Food Sci. Tech.* - 2000. - Vol. 11. - P. 182 - 187.

13. De Flora S., Bennicelli C., Bagnaso M. *Genotoxicity of mercury compounds. A review// Mutat. Res.* - 1994. - Vol. 317. - P. 57 - 79.

14. Dearfield K.L., Douglas G.R., Ehling U.H. et al. *Acrylamide - a review of its genotoxicity and assessment of heritable genetic risk// Mutat. Res.* - 1995. - Vol. 330. - P. 71 - 99.

15. *Diet, nutrition, and cancer / National Research Council.* - Washington DC: National Academy Press, 1982. - 496 p.

16. Djivic J., Popovic A., Wolfgang J. *Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in different types of smoked meat products from Serbia// Meat Science.* - 2008. - Vol. 80. - P. 449-456.

17. *Evaluation of certain veterinary drug residues in food / Sixty-six Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on the Food Additives.* - WHO technical report series. - 2006. - № 939. - 80 p.

18. Franchi E., Loprieno G., Ballardini M. et al. *Cytogenetic monitoring of fishermen with environmental mercury exposure // Mutat. Res.* - 1994. - Vol. 320. - P. 23 - 29.

19. Goldman R., Shields P.G. *Food mutagens// J.Nutr.*

(Suppl.) - 2003. - Vol. 133. - P. 965S - 973S.

20. Gooderham N.J., Murray S., Lynch A.M. et al. Food-derived heterocyclic amine mutagens: variable metabolism and significance to humans // *Drug Metab. Dispos.* - 2001. - Vol. 29, № 4, part 2. - P. 529 - 534.

21. Hartwig A. Role of DNA repair inhibition in lead- and cadmium-induced genotoxicity // *Environ. Health Perspect.* - 1994. - Vol. 102. - P. 45 - 50.

22. Howsam M., Jones K.C., Ineson P. PAHs associated with the leaves of three deciduous tree species. I - Concentrations and profiles // *Env. Pollut.* - 2000. - Vol. 108, № 3. - P. 413 - 424.

23. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluation of Carcinogenicity. Monographs. Volumes 1 to 99, Lyon: IARC: 1971 - 2006. Електронний ресурс / Режим доступу:

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

24. Jagerstad M., Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods // *Mutat. Res.* - 2005. - Vol. 574. - P. 156 - 172.

25. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination // *Br. Med. Bul.* - 2003. - Vol. 68. - P. 167-182.

26. Loeb L.A., Harries C.C. Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospective // *Cancer Res.* - 2008. - Vol. 68, № 17. - P. 6863 - 6872.

27. Longstaff E. Genetic toxicology: a review // *Add. Drug. React. Ac. Pois. Rev.* - 1986. - Vol. 4. - P. 235 - 255.

28. Mahaffey K. R., Corneliussen P. E., Jelinek C. F. et al. Heavy metal exposure from foods // *Env. Health Persp.* - 1975. - Vol. 12. - P. 63 - 69.

29. Murkovic M. Analysis of heterocyclic aromatic amines // *Anal. Bioanal. Chem.* - 2007. - Vol. 389. - P. 139 - 146.

30. Prasong Koonanuwatthaidet. N-nitroso compounds: environmental carcinogens // *J. Sci. Soc. Thailand.* - 1984. - Vol. 10. - P. 207 - 220.

31. Robbana-Barnat S., Rabache M., Riolland E., Fradin J.

Heterocyclic amines: occurrence and prevention in cooked food // *Env. Health Persp.* - 1996. - Vol. 104, № 3. - P. 280 - 288.

32. Schut H.A.J., Snyderwine E.G. DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis // *Carcinogenesis.* - 1999. - Vol. 20, № 3. - P. 353 - 368.

33. Skog K., Johansson M., Jagerstad M. et al. Carcinogenic heterocyclic amines in cooked foods and model systems - a review on formation and occurrence // *Food Chem. Toxicol.* - 1998. - Vol. 36. - P. 879 - 896.

34. Toribio F., Galceran M.T., Puignou L. Separation of heteroaromatic amines in food products // *J. Chromatogr.* - 2000. - Vol. 747. - P. 171 - 202.

35. Tricker A. R., Preussmann R. Chemical food contaminants in the initiation of cancer // *Proceed. Nutr. Society.* - 1990. - Vol. 49. - P. 133 - 144.

36. Turesky R.J. Formation and biochemistry of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in cooked meats // *Toxicol. Let.* - 2007. - Vol. 168. - P. 219 - 227.

37. Wakabayashi K., Nagao M., Esumi H., Sugimura T. Food-derived mutagens and carcinogens // *Cancer Res. (Suppl.)* - 1992. - Vol. 52. - P. 2092S - 2098S.

Резюме

Ткачова Д.Л., Дуган О.М., Яловенко О.І. Потенційна мутагенна і канцерогенна активність продуктів харчування.

Проведений аналіз сучасного стану проблеми про забруднення харчової сировини і продуктів харчування хімічними контамінантами, що є потенційними мутагенами і/або канцерогенами. Найбільшу увагу приділено таким генотоксикантам, як поліциклічні ароматичні вуглеводні, N-нітрозаміни, гетероциклічні аміни, акриламід і деякі важкі метали, що мають різні шляхи потрапляння і утворення у харчовій сировині, продуктах харчування, організмі людини і тварин.

Ключові слова: харчові контамінанти, мутагени, канцерогени, поліциклічні ароматичні вуглеводні, N-нітрозаміни, нітрати, нітрити, гетероциклічні аміни, акриламід, важкі метали.

Резюме

Ткачева Д.Л., Дуган А.М., Яловенко Е.И. Потенциальная мутагенная и канцерогенная активность продуктов питания.

Проведен анализ современного состояния проблемы о загрязнении пищевого сырья и продуктов питания химическими контаминантами, являющимися потенциальными мутагенами и/или канцерогенами. Наибольшее внимание уделено таким генотоксикантам, как полициклические ароматические углеводороды, N-нитрозамины, гетероциклические амины, акриламид и некоторые тяжелые металлы, имеющие различные пути поступления и образования в пищевом сырье, продуктах питания, организме человека и животных.

Ключевые слова: пищевые контаминанты, мутагены, канцерогены, полициклические ароматические углеводороды, N-нитрозамины, нитраты, нитриты, гетероциклические амины, акриламид, тяжелые металлы.

Summary

Tkachova D.L., Dugan A.M., Yalovenko E.I. Potential mutagenic and carcinogenic activity of food products.

The modern state of the problem concerning food chemical contamination with potential mutagens and/or carcinogens has been reviewed. Much attention has been given to such genotoxicants as polycyclic aromatic hydrocarbons, N-nitrosamines, heterocyclic amines, acrylamid and some heavy metals. They have various ways of intake and formation in the food raw material, the food stuffs and the human and animal organisms.

Key words: food contaminants, mutagens, carcinogens, polycyclic aromatic hydrocarbons, N-nitrosamines, nitrate, nitrite, heterocyclic amines, acrylamid, hard metals.

ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ КЛІТИН КОРЕНЕВОЇ МЕРИСТЕМИ ПІСЛЯ МУТАГЕННОГО ВПЛИВУ ТІОФОСФАМІДУ

В.М. Шкарупа, І.Р. Барияляк

Науковий центр радіаційної медицини

АМН України (Київ)

Вступ

Дослідження впливу хімічних речовин з мутагенною активністю на клітинну проліферацію виконуються, як правило, паралельно основному дослідженню кластогенних ефектів мутагенів. При цьому дослідників цікавить головним чином ступінь кореляції частот цитогенетичних ефектів зі зміною клітинної проліферації [1]. Процеси залежності проліферативної активності та дезінтеграції пулів проліферуючих клітин від дози мутагенного впливу вивчені на сьогодні недостатньо [2].

Метою роботи було дослідити динаміку змін мітотичної активності клітин кореневої меристеми *Allium* *sepa* L. та особливостей розподілу клітин по фазах мітозу в залежності від концентрації тіофосфаміду.

Матеріали і методи дослідження

В якості модельної системи використовували кореневу меристему проростків насіння *Allium* *sepa* L. (вік насіння на момент експерименту складав 9 місяців). Досліджували дію 12 концентрацій препарату ("Лэнс", РФ): 0,01; 0,02; 0,1; 0,2; 0,5; 1; 2; 5; 10; 20; 30; 40 мг/л. В якості контролю - дистильована вода. Після 72 годинної експозиції з мутагеном та фіксації матеріалу готували тимчасові препарати, пофарбовані ацетоорсеїном за загальноприйнятими методиками [3]. Проводили мікроскопічне вивчення меристематичної зони корінців. Для інтегральної оцінки впливу тіофосфаміду на клітинну проліферацію застосовували ряд цитогенетичних параметрів рослинної тест-системи: мітотичний індекс (МІ), дезінтеграція пулів