

тину следует рассматривать как результат воспаления, его разрешение, а молодые клетки соединительной ткани - как субстрат для регенерации, для восстановления клеточного обновления. А если это так, то становится обоснованной назначаемая нами реабилитационная терапия, включающая препараты – антациды, обладающие цитопротекторным действием, препараты, улучшающие микроциркуляцию, биохимизм и биоэнергетику клетки, антиоксиданты, мембранстабилизаторы.

Целесообразность проведения реабилитационной терапии, направленной на повышение адаптивных возможностей как на уровне органа, так и на уровне организма подтверждается морфологическими исследованиями, проведенными в отдаленные сроки наблюдения – через 9-12 мес. после лечения, где наблюдалось не только отсутствие *H. pylori*, воспаления и его активности, но и уменьшение степени атрофического процесса. И особое удовлетворение мы получали, когда читали в заключении патоморфолога: «Структурных изменений не выявлено».

**О.Г. Макеев, А.В. Коротков, И.Х. Измайлов,
С.В. Костюкова, М.П. Аняньев, А.А. Агапочкин**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ПРОЦЕССАХ МУТАГЕНЕЗА В ЗОНЕ ВОСТОЧНО-
УРАЛЬСКОГО РАДИАЦИОННОГО СЛЕДА
СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Лаборатория радиоизотопных методов ЦНИЛ,
Кафедра патологической физиологии*

Скрытость изменчивости, присущая ядерной ДНК, включающей примерно тридцать тысяч генов, практически отсутствует у самостоятельной кольцевой ДНК митохондрий, включающей 16569 пар оснований и состоящей из 37 генов.

У митохондриальной ДНК (мтДНК) отсутствует диплоидность, рекомбинация и мейоз, но кодируются ключевые энергетические ферменты: субъединицы I, II и III оксидазы цитохрома C, VI-АТФазы и цитохрома В. Сейчас известно более 50 патологических синдромокомплексов человека, прямо связанных с мутациями в мтДНК, а высокие темпы накопления повреждений мтДНК и их незлиминируемость позволили А. Уилсону

сформулировать теорию биочасов, рассчитать время и место происхождения Homo Sapiens и константу скорости накопления мутаций для современных людей (Kocher T.D., Wilson A.C., 1991).

С целью оценки уровня повреждения генетического аппарата в зависимости от степени и продолжительности воздействия составляющих комплексного загрязнения, был выполнен анализ мтДНК из клеток периферической крови (Southern E. M., 1982) пар мать-дети, с использованием предварительной амплификации мтДНК путем полимеразной цепной реакции (Armor J. et al., 1988) у II и III поколения людей, проживающих на территории Восточно-Уральского радиационного следа Свердловской области.

Население ВУРС Каменского района подвергалось и подвергается воздействию не только ионизирующего излучения, но и химических мутагенных факторов, образующихся в результате деятельности Уральского алюминиевого завода, Синарского трубного завода, Синарской ТЭЦ. Поэтому важно подчеркнуть, что действие факторов среды проявляется не только в виде суммы, но и в виде добавочного мутагенного эффекта за счет взаимного усиления воздействующих элементов окружающей среды, имеющих общий акцептор результата действия.

Степень повреждения мтДНК оценивали путем сопоставления реплицируемых в ходе полимеразной цепной реакции длин локусов ДНК соответствующих пар с инициацией репликации семью праймерами.

У всех пациентов совместно со специалистами Регионального центра радиационной медицины (г. Екатеринбург) проводилось комплексное клинично-лабораторное исследование состояния здоровья обследуемых матерей и их детей с целью выявления у них заболеваний, в основе которых могут лежать как наследуемые мутации, так и патология, в патогенезе которой важное место занимает нарушение пластических и энергетических процессов в организме (Международная программа по химической безопасности, 1989):

1. Временная или полная стерильность у мужчин и женщин, сопровождающиеся: невынашиванием беременности, ростом перинатальной смертности; нарушением цикла или менопаузой у женщин в возрасте 20-30 лет; рождением умственно неполноценных детей; отставанием детей

в росте и развитии; наследственной патологией и врождёнными уродствами у детей.

2. Онкопатология.

3. Лабильность вегетососудистой регуляции сосудов, проявляющаяся в виде: изменения реакции сосудов на гистамин и адреналин; НЦД по гипотензивному типу, общей артериальной гипотонией; гипертонии; недостаточности регионального кровообращения; морфологических изменений в сосудах, капиллярах ногтевой пластинки, глазного дна, слизистой щек; ангиозктазий; ангиосклероза; нарушений в нейроэндокринной системе, связанных с поражением гипоталамуса; нарушений со стороны желез нейроэндокринной системы.

4. Органическое поражение ЦНС.

5. Апластические состояния: подавление гемопоэза; иммунодефициты.

6. Рецидивирующие геморрагические диатезы.

7. Аллергические реакции по типу крапивницы.

8. Изменение пигментации кожи.

9. Региональный остеопороз и остеосклероз.

Оказалось, что у жителей г. Каменск-Уральского – переселенцев из радиационно благополучных районов (1 группа, 36 пар мать-дети, время проживания матерей в г. Каменск-Уральский – 11.50 ± 3.75 года) заболеваемость составила 36%, в том числе связанная с повреждением генома – 11%, а у детей на момент обследования – 50% и 33% соответственно. Было выявлено 4 случая несовпадения локусов мтДНК в парах мать-дети (11.11%).

У коренных жителей г. Каменск-Уральский (2 группа, 103 пары, время проживания матерей на загрязненной территории 29.35 ± 5.20 года) заболеваемость II поколения составила 99.03%, в том числе связанная с повреждением генома – 38%, а III поколения – 141% и 68% соответственно. Выявлено 27 несовпадений локусов мтДНК (26.21%).

У коренных жителей сельских населенных пунктов Каменского района, располагающихся в некотором отдалении от оси ВУРС (3 группа, 108 пар мать-дети), общая заболеваемость матерей составила 35%, а связанная с повреждением ДНК – 10% (II поколение), у детей – соответственно 25 и 12%. Число выявленных несовпадений локусов – 2 (1.85%).

Показатели потомков переселенцев, отселенных из деревень, наиболее пострадавших в результате аварии 1957 г. и проживающих в тех же населенных пунктах, что и предыдущая группа (4 группа, обследовано 44 пары мать-дети, время проживания I поколения в эпицентре аварии – 0.5-3 года) составили: заболеваемость матерей – 80%, в том числе связанная с повреждением генома – 43% (II поколение), у их детей (III поколение) – 61% и 50% соответственно. Количество выявленных несовпадений локусов мтДНК в парах мать-дети – 13 (29.55%).

Следует отметить, что константы скорости накопления мутаций у обследованных жителей Каменского района составляли от 4.06 до $7.43 \cdot 10^{-6}$ на локус на поколение, что выше аналогичного показателя, рассчитанного как А. Уилсоном ($3.14 \cdot 10^{-6}$ на локус на поколение), так и Н.В. Тимофеевым-Ресовским для облученных крыс ($2.5 \cdot 10^{-6}$ на локус на поколение).

Важно отметить, что у 291 обследованной пары мать-дети большинство из 46 выявленных несовпадений пришлось на участки генов, ответственных за синтез комплекса цитохромоксидазы – 19 несовпадений (праймер D1D); НАДН-дегидрогеназы 6 – 10 (D7); тяжелой рибосомальной РНК – 10 (D17R); АТФ-синтетазы-5 (D11); дегидрогеназы-5 и 4 (D и DX соответственно).

Какую бы из приведенных мутаций мы не рассматривали, все они приводят косвенно (синтез митохондриальных белков) или прямо (нарушение функций ферментов митохондрии) к снижению энергетического обеспечения организма на 20-60% в зависимости от уровня нарушения. При этом будут страдать пластические процессы энергозависимых систем таких как:

- системы поддержания постоянства ядерной ДНК (системы репаративного синтеза) в результате чего мутация может быть не исправлена (онкопатология);
- систем, контролирующих рост клеток и постоянство антигенного состава организма (иммунная, нейроэндокринная и система неэффективного позза);
- систем, ответственных за элиминацию канцерогенов и препятствующих их проникновению в организм (детоксикация).

Скорость накопления мутаций в обследованных группах свидетельствует о развитии синдрома «нестабильности» генома, одним из проявлений которого является рост заболеваемости населения. Следует отме-

тить, что максимальный рост первичной заболеваемости приходится на 1999 г. Если превышение заболеваемости взрослых жителей Каменского района над среднеобластными данными составило лишь 7.25%, то у подростков и детей – 35.43% и 33.07% соответственно. Сходная ситуация наблюдается и по показателю общей заболеваемости. Более высокая заболеваемость младших возрастных групп может свидетельствовать о накоплении определенного уровня повреждений ДНК, достаточного для проявления в форме диагностируемого заболевания. Последнее может быть следствием процесса естественного отбора, действующего в популяции.

Согласно постулату Халдейна (Haldane J.B.S., 1935), генетическое равновесие между естественным отбором и мутационным процессом достигается поддержанием соответствия между вновь возникающими мутациями и числом вредных мутаций, теряющихся из популяции вследствие летальности. Тем самым, зарегистрированный в обследованной популяции более высокий уровень мутаций, со всей неизбежностью должен сопровождаться ростом числа смертей на начальном этапе жизни людей. Для человека этот показатель соответствует младенческой смертности.

Оказалось, что превышение этого показателя в Каменском районе по годам с 1994 г. по 1998 г. составляет 38.1, 37.7, 12.0, 145.1, 64.6 %%, а в 2000 году – 133.3% на фоне сохранения относительно постоянного уровня рождаемости.

Таким образом, полученные результаты, позволяют предположить, что поражение мтДНК у жителей зоны ВУРС Свердловской области и развивающийся вследствие этого энергодефицит адаптационных процессов может составлять основу процесса естественного отбора в современных условиях. При этом рост заболеваемости населения, отмечаемый в зоне ВУРС Свердловской области в последнее время, обусловлен накоплением повреждений в геноме под воздействием комплекса радиационного фактора и химических мутагенов. В этих условиях страдает мтДНК и как следствие – энергообеспечение адаптационных процессов в организме к повреждающему действию факторов окружающей среды.