

МУТАЦИИ И АНТИМУТАГЕНЫ В МЕДИЦИНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В. В. Мороз, С. Г. Смирнова, О. В. Иванова, Г. Г. Порошенко

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Mutations and Antimutagens in Emergency Medicine

V. V. Moroz, S. G. Smirnova, O. V. Ivanova, G. G. Poroshenko

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Гипоксия, выступающая ведущим звеном всех критических состояний, среди прочих отрицательных последствий приводит к увеличению частоты мутаций в клетках организма больного. К сожалению, мы не знаем специальных исследований, посвященных анализу частоты мутаций в половых клетках экспериментальных животных или человека. Но данные о таковых в соматических клетках появились в различных публикациях более 30 лет тому назад. В частности, такие явления описаны при острых повреждениях легких и инфарктах миокарда, как у крыс, так и человека. Но, к сожалению, такие исследования носили спорадический характер. А увеличение частоты соматических мутаций сказывается на частоте апоптоза, изменении характера иммунологических процессов и, возможно, даже на факторах канцерогенеза. Процессами мутагенеза можно управлять, модифицируя их частоту с помощью антимутагенов. **Ключевые слова:** мутагенез, критические состояния.

Among other negative sequels, hypoxia that is the leading cause of all critical conditions increases the frequency of cell mutations in the patient. Unfortunately, we do not know whether there are available special studies analyzing the frequency of mutations in the germ cells of experimental animals or humans. But those in the somatic cells were reported in various publications more than 30 years ago. Specifically, such phenomena have been described in acute lung injuries and myocardial infarction in both rats and man. But these studies have been sporadic. And the increase in the frequency of somatic mutation affects the incidence of apoptosis, the change in the pattern of immunological processes and, possibly, even the factors of carcinogenesis. Mutagenetic processes can be managed, by modifying their frequency with antimutagens. **Key words:** mutagenesis, critical conditions.

Критические состояния характеризуются, прежде всего, гипоксией, приводящей к нарушениям транспорта электронов в митохондриях, нарушениям выработки макроэргических соединений, нарушениям наружных и внутренних мембран, повреждению ядерных структур, усилением процессов апоптоза [1]. Гипоксия с последующим восстановлением обеспеченности тканей и органов кислородом вызывают усиление свободно-радикальных процессов.

Многие из этих процессов сопровождаются изменениями активности ферментов, обслуживающих ДНК, что выражается в возникновении ошибок ее репликации или прямому повреждению структуры (одно- и двуцепочечным разрывам), что, в конечном счете, приводит к формированию мутаций.

Мутации

Определенное значение в формировании мутаций играет организм, в котором развивается мутационный процесс. Выяснилось, что в зависимости от специфики организма, его генотипа и функционального состояния в момент мутагенеза, последний может существенно модифицироваться, вплоть до полного отсутствия каких-либо фенотипических проявлений.

Организм, в котором осуществляется действие того или иного мутагена, выступает не только как объект, но и как субъект мутационного процесса. Он может оказывать на этот процесс существенное модифицирующее влияние, усиливая его или, напротив, сводя до незначительных величин.

Токсикокинетика мутагенов позволяет выделить ключевые моменты воздействия организма на процесс мутагенеза. Так, любой мутаген для того, чтобы попасть в организм, должен

пройти через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, глаз или через кожу. Преодолев этот барьер, он оказывается в сосудистом русле, где в большинстве случаев связывается с каким-либо из компонентов плазмы, например с одним из глобулинов, с которым разносится по всему организму.

Такое связывание мутагена с белком плазмы имеет двойное значение: с одной стороны, оно на какое-то время «дезактивирует» мутаген или его часть, а с другой, на такое же время защищает мутаген от разрушающих ферментных систем организма, как бы депонируя его.

Достигнув клетки-мишени, мутаген должен преодолеть ее мембрану, что также в большинстве случаев осуществляется с участием соответствующих клеточных систем (рецепторов, ионных насосов, ферментов). Оказавшись внутри клетки, мутаген сталкивается с мощной системой ферментов, осуществляющих процессы метаболических превращений ксенобиотиков. В процессе превращений мутагена под влиянием этих ферментов выделяют два этапа. На первом из них образуется много хинонов, оксидов и прочих высокоактивных свободных радикалов, на втором — осуществляются процессы конъюгации, приводящие к образованию неактивных водорастворимых соединений. Процесс метаболической активации — важный момент в действии многих мутагенов, без которого их мутагенное действие не осуществится. Этот класс мутагенов назван мутагенами, требующими метаболической активации [2]. Процесс метаболической активации мутагенов осуществляет организм (его ферментные системы), в котором развивается мутационный процесс.

Мутаген или его метаболиты, возникшие в результате действия микросомных ферментов клетки, проникают в кле-

Заболевания, сопровождающиеся увеличением уровня свободных радикалов

Репарации ДНК	Нарушение нервной системы	Старение	Кардиоваскулярной системы крови	Аутоиммунной системы, хронические воспаления	Прочие
Пигментная кератодерма Атаксия-телеангиэктазия Синдром Блюма Анемия Фанкони	Эпилепсия Шизофрения Болезнь Паркинсона Болезнь Альцгеймера	Нормальное Преждевременное Ишемия	Инфаркт миокарда Гипертония Постгемическое состояние Анемия Талассемия Атеросклероз	Аутоиммунная в целом Хронические воспаления в целом Красная волчанка Ревматический артрит Склероз прогрессирующий, системный, множественный Язвенный илеоколит Крона	Синдром Дауна Некоторые ломкие сайты хромосом Диабет Алкоголизм Эмфизема Мышечная дистрофия Нейродермит Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки Отек легких (острый) Хронический остеомиелиит

точное ядро и вызывают первичные повреждения ДНК. Как только возникают первичные повреждения ДНК, включаются механизмы ее репарации, стремящиеся устранить возникший дефект [3]. В тех случаях, когда репарационная система работает эффективно и безошибочно, первичный дефект структуры ДНК устраняется и застраивается. Мутация как таковая не возникает.

Известно, что процессы репарации ДНК контролируются генетически, о чем свидетельствует наличие наследственных болезней человека, обусловленных мутациями в генах, контролирующих репарацию ДНК, а также существенных межиндивидуальных различий в уровне повреждений репарации ДНК, вызванных УФ-облучением. Но на процесс репарации ДНК влияют не только генетические, но и фенотипические факторы, в том числе и ряд заболеваний. Следовательно, процесс репарации ДНК контролируется генотипическими и фенотипическими факторами и выступает как одна из точек приложения факторов, модифицирующих мутационный процесс.

Мутагенные соединения и их метаболиты, как мутагенные, так и утратившие в результате метаболических превращений свою мутагенность, выводятся из организма. На этом этапе также возможно вмешательство в процесс мутагенеза, так как мутагенные соединения, задержавшись на каком-либо из этапов выведения из организма, могут вызвать мутации в соответствующих клетках, а немутагенные в процессе выведения из организма могут превратиться в мутагенные под влиянием ферментов организма или находящихся в нем микроорганизмов. Все это указывает на то, что на этапе выведения мутагенов также возможны влияния организма, модифицирующие мутагенное действие.

Следовательно, процесс мутагенеза можно существенно модифицировать в сторону снижения мутагенных эффектов. Это делает возможным направленный поиск антимутагенов, так как, согласно нашей концепции, в качестве антимутагенов выступают вещества, действующие в критических точках токсикокинетики мутагенов.

Представление о мутациях как внезапных изменениях наследственных структур сформировалось в первом десятилетии XX века вскоре после переоткрытия законов Менделя. Вначале считалось, что существующий, достаточно невысокий уровень спонтанных мутаций, возникающий в результате каких-то ошибок воспроизведения наследственного материала, остается постоянным и его нельзя изменить. Потом было открыто мутагенное действие ионизирующих излучений, а позднее и химических соединений. Мнение неспециалистов качнулось в другую сторону: возникло представление о том, что для появления мутации нужно какое-то сильное внешнее воздействие. О спонтанных мутациях стали забывать. Но любой внешний фактор можно признать мутагенным лишь в том случае, если он существенно увеличивает спонтанный уровень мутаций.

Неверно представление о том, что мутации возникают только под влиянием высокой дозы облучения (доказано, что нет генетически безвредной дозы такового) или химического мутагена. К ним приводят и сбои в обычной жизнедеятельности организма.

Наибольшие успехи получены в изучении процессов образования в тканях и органах свободных радикалов. Возможны колебания активности этих жизненно необходимых для организма процессов, которые порой достигают такого уровня, что начинают сказываться на генетическом материале клеток. Это возникает в тех случаях, когда излишние свободные радикалы начинают повреждать непосредственно нуклеиновые кислоты клетки или ее белки-ферменты, обеспечивающие нормальное функционирование первых.

Так, при попадании в организм болезнетворных бактерий, их начинают фагоцитировать полиморфноядерные лейкоциты, образующие при этом повышенный уровень свободных радикалов, часть из которых может повреждать генетический аппарат собственных клеток. Отсюда увеличение числа мутаций при воспалительных заболеваниях.

На основе анализа литературных материалов В. П. Ранчалис и Л. С. Бальчюнене [4] привели перечень заболеваний, при которых описан увеличенный уровень свободных радикалов (см. таблицу).

Е. Ю. Москалева с соавторами показали, что уровень способности лимфоцитов периферической крови к репарации повреждений ДНК колеблется у разных «практически здоровых» доноров крови [5]. Этой же группе авторов удалось установить изменение уровня репарации ДНК у больных с неспецифическими заболеваниями легких [6]. В дальнейшем эти авторы сопоставили уровни репарации ДНК с частотой сестринских хроматидных обменов, считающихся мутационными событиями, у больных с неспецифическими заболеваниями легких [7]. Им удалось показать, что при воспалении легких в лимфоцитах периферической крови больных существенно возрастает частота сестринских хроматидных обменов (СХО) при одновременном снижении уровня репарации ДНК. При этом выяснилось, что проводимая больным антибиотикотерапия еще больше повреждала генетические структуры клеток (рис. 1).

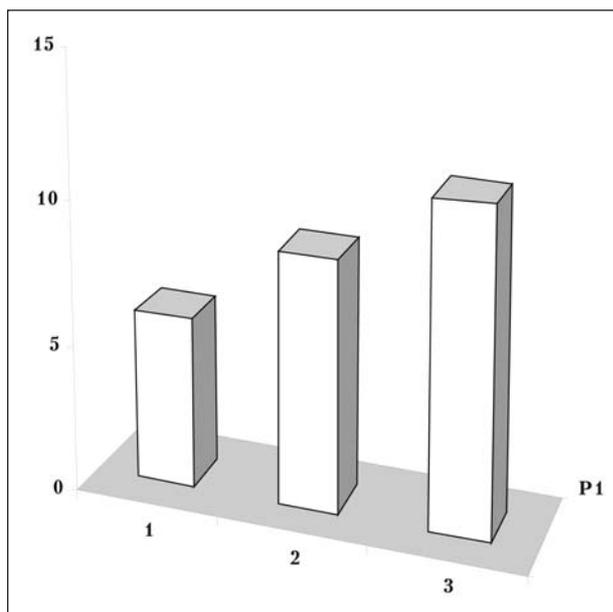


Рис. 1. Частота СХО в лимфоцитах периферической крови здоровых лиц (1) и больных неспецифическими заболеваниями легких (2 — до лечения, 3 — после антибиотикотерапии).

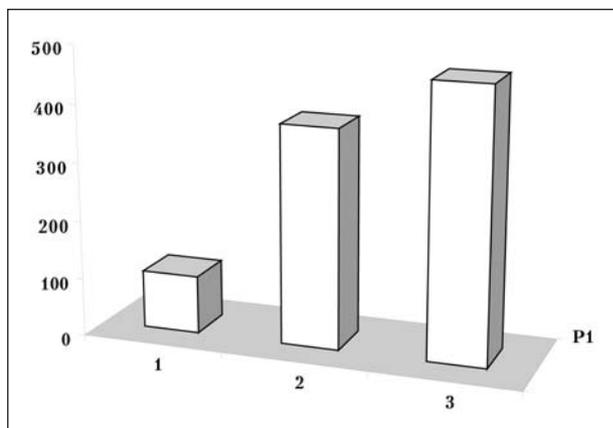


Рис. 2. Спонтанный репаративный синтез в лимфоцитах периферической крови здоровых лиц (1), больных пневмонией (2) и больных с острым инфарктом миокарда (3).

В дальнейшем удалось показать, что снижение активности процессов репарации ДНК имеет место и при специфических заболеваниях легких (туберкулезе) [8, 9] и у больных хроническими вирусными гепатитами [10–12].

Меерсон Ф. З. с соавт. [13] показали в эксперименте на крысах, что в неинфартированных отделах сердца при экспериментальном инфаркте возникают повреждения и последующая репарация ДНК, которые могут быть предупреждены блокадой β -рецепторов и ингибированием ионолом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Авторы объяснили это тем, что эмоционально-болевого стресс, возникающий при инфаркте миокарда ведет к активации во всем миокарде ПОЛ и повреждению ДНК [14]. При этом у молодых животных репарация ДНК в миокарде происходит быстро, чем у животных старшей группы. Позднее другие авторы [15] показали, что повреждения ДНК с последующей их репарацией возникают не только в миокарде, но и в лимфоцитах периферической крови больных с острым инфарктом миокарда. Это позволяет предположить, что такие нарушения ДНК, являющиеся предпосылкой мутационных событий, возникают при остром инфаркте миокарда в клетках многих, если не всех, тканей организма больного. Вероятно, события, приводящие к таким изменениям, но-

сят системный характер. Если стать на позицию Ф. З. Меерсона о том, что такие нарушения структуры ДНК при инфаркте миокарда обусловлены возрастанием повышенной выработкой свободных радикалов в результате эмоционально-болевого стресса, то так оно и должно быть.

Эти данные позволяют предположить, что одним из неспецифических признаков критических состояний выступает повреждение генетического аппарата в соматических клетках больного. У нас нет на сегодняшний день четких данных о генетических повреждениях в половых клетках больных, находящихся в критических состояниях, эти повреждения должны сказываться на потомстве. Это очень важная проблема. Важная для популяции, так как возникшие мутации со временем распространяются по всему сообществу. А это не только медицинская, но и социальная сторона проблемы возникновения мутаций в половых клетках. Но на течении заболевания данного больного она не сказывается. Другое дело, мутации, возникающие в соматических клетках. Они приводят к нарушениям функционирования всех внутриклеточных процессов. Отсюда — усиление процессов апоптоза, нарушения выработки цитокинов, изменения процессов фагоцитоза и других иммунологических факторов. Поэтому повреждения генетического аппарата соматических клеток должны сказываться на течении заболевания и успешности выздоровления больного. Определение уровня поврежденных генетического аппарата соматических клеток у данного больного может служить одним из прогностических методов.

Но кроме прогноза перед врачом стоит проблема лечения заболевания. В этом плане он должен думать о снижении уровня поврежденности генетического аппарата соматических клеток больных в критических состояниях, то есть об использовании антимутагенов.

Не следует забывать, что в основе развития апоптоза лежит деградация молекулы ядерной ДНК. Из этого следует, что все исследования апоптоза у больных в критических состояниях косвенно касаются проблемы повреждения ДНК, о чем сообщают ряд авторов [16–18].

Проблемы повреждения генетического аппарата клеток при критических состояниях мы обсуждали и ранее [19].

В настоящее время возникновение мутации рассматривают не как одномоментное событие, а как процесс, в котором активно участвуют вне- и внутриклеточные механизмы [20, 21].

Антимутагенез

Предположение о возможности снижения уровня мутаций путем специальных воздействий на организм, подвергающийся действию мутагенов, было выдвинуто на основе изучения подобных процессов у микроорганизмов. Возникло понятие — антимутагены [22].

В 1984 году было предложено [23, 24] делить антимутагены на десмутагены, разрушающие мутагены до их попадания в организм, и биоантимутагены, оказывающие воздействие на мутагены в процессе их токсикокинетики в организме.

Описанные выше этапы превращения мутагенов в организме свидетельствуют о том, что процесс мутагенеза можно существенно модифицировать в сторону снижения мутагенных эффектов, и делает возможным направленный поиск антимутагенов, так как, согласно нашей концепции, в качестве антимутагенов выступают вещества, действующие в критических точках токсикокинетики мутагенов. Учитывая такие особенности мутагенеза один из нас предложил усовершенствованную классификацию антимутагенов [20], выделяя среди биоантимутагенов: мембранные; метаболические; связывающие свободные радикалы и репарационные антимутагены.

Исходя из представлений о токсикокинетики мутагенов, эту классификацию можно еще более усложнить, введя понятие об антимутагенах, нарушающих транспорт мутагенов по организму; об антимутагенах, тем или иным способом нарушающих взаимодействие мутагенов с клеточными рецепторами; а

также об антимутагенах, ускоряющих вывод мутагенов или их активных метаболитов из организма [25].

Но при попытках расположить известные антимутагены согласно предложенной схеме, возникают определенные трудности, обусловленные тем, что многие антимутагены оказываются задействованными на нескольких этапах токсикокинетики мутагенов и попытки отнести их лишь к одной группе оказываются субъективными.

При поиске антимутагенов десмутагенного действия приходится руководствоваться лишь данными о химической структуре соответствующего мутагена, чтобы подобрать для него соответствующий десмутаген. В отношении же биоантимутагенов важным моментом для их поиска является знание токсикокинетики каждого конкретного мутагена. Такие знания позволяют целенаправленно подбирать вещества, которые могут воздействовать на тот или иной этап токсикокинетики данного мутагена, снижая выход мутаций.

Можно рассмотреть и другой вопрос: оказывают ли антимутагены универсальное действие или для каждого мутагена нужно подбирать специфический антимутаген. Вероятно, нельзя дать утвердительные ответы на этот вопрос, не погрешив против истины. Это связано с тем, что мутагены, обладающие сходной токсикокинетикой, должны иметь и сходные антимутагены. Но в то же время многие химические соединения, выступающие в качестве антимутагенов, оказывают воздействие на ряд этапов токсикокинетики, да и последняя может быть сходной у ряда мутагенов. Так, в отношении мутагенов, требующих метаболической активации, у которых последняя осуществляется оксигеназами смешанных функций, в качестве антимутагенов выступают вещества, угнетающие функцию этих ферментов [26]. Но в ряде случаев те же вещества выступают в качестве антиоксидантов или соединений, активирующих процессы репарации ДНК. Это расширяет круг мутагенов, по отношению к которым данное вещество выступает как антимутаген.

На протяжении своего эволюционного развития живой организм постоянно испытывал воздействие многих мутагенных факторов как внешнего, так и внутреннего происхождения. Естественный радиационный фон, химические соединения минерального происхождения, химические воздействия, исходящие от соседей по экологической нише, свободнорадикальные процессы в ходе нормального метаболизма, инфекционные заболевания, механические и термические повреждения тканей, просто стохастические процессы, которые происходят в молекулах ДНК при температуре тела, — вот лишь немногие из мутагенных воздействий, которые испытывают все организмы даже в условиях, исключающих загрязнение окружающей среды химическими вредностями или радионуклидами.

В этих условиях необходимость сохранения постоянства генетического аппарата требовала создания в организмах специального антимутагенного аппарата, призванного осуществлять надзор за уровнем мутационных событий. Уже двойная структура молекулы ДНК служит одним из элементов такой системы, так как две нити труднее повредить, чем одну, и каждая из нитей служит эталоном для проверки правильности построения другой, матрицей для правильного застраивания поврежденного участка соседней нити в процессе репарации ДНК.

Важным элементом организменной системы антимутагенеза выступает система репарации ДНК. Это одна из наиболее изученных сторон системы антимутагенеза, о ней многое известно.

Видное место в организменной системе антимутагенеза занимает и индуцибельность многих ферментов, так или иначе задействованных в процессах мутагенеза. В связи с этим необходимо прежде всего отметить, что индуцибельными являются ферменты, участвующие в процессах репарации ДНК.

Антимутагенный аппарат организма включает в себя и иммунную систему не только как механизм устранения клеток, претерпевших мутационные изменения. Ряд иммунных механизмов работает и на более ранних этапах. Например, интерферон выступает как активатор процессов репарации ДНК.

Известно также, что активность системы цитохромов P-450, задействованных в процессах метаболической активации мутагенов, находится в антагонистических взаимоотношениях с уровнем иммунной защиты организма [27]. А если это так, то повышение уровня иммунных сил организма должно автоматически снижать активность ферментов, участвующих в метаболической активации мутагенов, и, следовательно, выступать как антимутагенный фактор по отношению к мутагенам, для которых такая активация необходима.

В той же публикации показано, что в организме работают механизмы обратной связи, снижающие уровень цитохромов P-450 при чрезмерном поступлении из окружающей среды ксенобиотиков, образующих токсичные метаболиты. Избыток таких метаболитов отрицательно воздействует на белки организма, в том числе и на цитохромы P-450, снижая их активность. Безусловно, этот механизм работает и по отношению к мутагенам, выступая одним из составляющих антимутагенной системы организма.

В качестве еще одной составляющей этой же системы выступают естественные антиоксиданты, имеющиеся в каждом организме. Если бы таких антиоксидантов не существовало, то в процессе естественного метаболизма организм разрушал бы свои структуры постоянно образующимися свободными радикалами и жизнь не могла бы существовать. Неудивительно, что имеется достаточно много публикаций, описывающих антимутагенное действие продуктов, образующихся на путях метаболических превращений тирозина, меланина, хлорофилла, миоглобина, кумаринов, карнозина. Последний в больших количествах (от 150 до 1000 мг на 100 г ткани) содержится в скелетной мускулатуре позвоночных. Он является активным антиоксидантом, препятствующим перекисному окислению липидов. Несмотря на его большое количество в мышечной ткани, его функциональное значение не до конца ясно. Учитывая все сказанное выше, можно предположить, что одной из важных функций карнозина выступает его участие в антимутагенной системе организма.

Ту же роль играют и многие витамины. Существует ряд публикаций, отмечающих антимутагенное действие витаминов А, С, Е. Ссылки на часть из них можно найти в [20].

Модифицировать процесс мутагенеза могут и вещества, влияющие на проницаемость клеточных мембран. В организме имеется определенное количество таких веществ. Достаточно назвать лишь стероидные гормоны, существенно изменяющие текучесть мембран клеток. В этом же ряду находятся и простагландины. Часто бывает трудно определить точку приложения антимутагенного действия того или другого естественного вещества, так как оно в большинстве случаев многообразно. Так, многие антиоксиданты одновременно оказывают стабилизирующее влияние на клеточные мембраны.

В качестве антимутагенов выступают и имеющиеся в организме ненасыщенные жирные кислоты. Уровень ненасыщенных кислот, так же как пул предшественников ДНК, может являться одним из регуляторов мутационного процесса в организме.

Антимутагенное действие оказывают и многие вещества, обладающие общеукрепляющими и тонизирующими свойствами. К ним относится, например, женьшень [28]. Они стимулируют механизмы иммунной защиты, усиливают процессы репарации ДНК, влияют на проницаемость клеточных мембран и оказывают антиоксидантное действие. Кроме того, они оказывают стимулирующее влияние на деятельность ЦНС, а последняя — каким-то образом активирует антимутагенные процессы в организме. В связи с этим необходимо отметить, что биохимический путь синтеза адреналина из тирозина включает в себя ряд этапов, на которых образуются вещества, обладающие антимутагенной активностью. Существует определенная связь и между антимутагенным действием того или иного вещества и его влиянием на процессы клеточной пролиферации. Как правило, антимутагенной активностью обладают те из них, ко-

торые в определенной степени стимулируют процессы клеточного деления. Во всех случаях, когда об антимуtagenном действии судили по уменьшению частоты сестринских хроматидных обменов, использование 5-бромдезоксипуридина позволяло судить о пролиферативных процессах в исследуемых клетках. При этом всегда антимуtagenное действие сочеталось с ускорением пролиферации клеток.

Антимуtagenная система организма работает не только за счет собственных веществ, но и путем использования химических соединений, поступающих с пищей. Так, естественные компоненты пищи (пектины, пищевые волокна) вызывают двоякий антимуtagenный эффект: с одной стороны они связывают мутагены, выступая как десмутагены, а с другой, ускоряют опорожнение кишечника и выведение мутагенов из организма, усиливая перистальтику.

Литература

1. Голубев А. М., Москалева Е. Ю., Северин С. Е. и др. Апоптоз при критических состояниях. Общая реаниматология 2006; 2 (5–6): 184–190.
2. Абилов С. К. Метаболическая активация химических мутагенов. В кн.: Итоги науки и техники. Сер. Общая генетика. М.; 1986; 9: 5–96.
3. Биохимические системы репарации ДНК у эукариотов. Итоги науки и техники. Сер. Общая генетика. М.; 1978; 4.
4. Ранчалис В. П., Бальчионене Л. С. «Парадоксальное» действие тиоловых соединений. Вестн. РАМН 1995; 1: 44–49.
5. Москалева Е. Ю., Илюшина Н. А., Захаров В. Н. и др. Способность лимфоцитов периферической крови здоровых доноров к репарации ДНК. Терапевт. архив 1985; 58 (7): 116–118.
6. Сильвестров В. П., Москалева Е. Ю., Илюшина Н. А., Порошенко Г. Г. Система репарации ДНК при неспецифических заболеваниях легких. Терапевт. архив 1985; 58 (7): 114–116.
7. Умнова Н. В., Москалева Е. Ю., Порошенко Г. Г. Участие процессов репарации ДНК в изменении частоты сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови при воспалительных заболеваниях. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1986; 107 (12): 743–745.
8. Салихова Р. А., Фокеева И. Н., Стрельцов В. П., Порошенко Г. Г. Снижение активности системы репарации ДНК лимфоцитов периферической крови больных туберкулезом. В кн.: 5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1995. 1010.
9. Салихова Р. А., Порошенко Г. Г. Репарация ДНК при туберкулезе. Туберкулез: Реф. сб. ВИНТИ; 1998.
10. Логинов А. С., Решетняк В. И., Ильченко Л. Ю. и др. Исследование структуры ДНК лейкоцитов периферической крови больных хроническими вирусными гепатитами. Рос. гастроэнтерологический журн. 2000; (2): 108–109.
11. Reshetnyak V. I., Sharafanova N. I., Ilchenko L. U. et al. Peripheral blood lymphocytes DNA in patients with chronic liver diseases. World J. Gastroenterol. 2001; 2 (7): 235–237.
12. Решетняк В. И., Шарафанова Т. И., Ильченко Л. Ю., Порошенко Г. Г. Исследование структуры ДНК лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными поражениями печени. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2002; 133 (4): 459–461.
13. Меерсон Ф. З., Васильев В. К., Досмагамбетова Р. С. Повреждения ДНК в неишемизированной зоне сердечной мышцы крыс при экспериментальном инфаркте миокарда и его предупреждение. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1982; 93 (6): 57–59.
14. Васильев В. К., Меерсон Ф. З. Возрастные особенности постреанимационной репарации ДНК миокарда. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1984; 98 (12): 649–651.
15. Радзевич А. Э., Москалева Е. Ю., Гешина В. Н. и др. Повреждение генома лимфоцитов и изменение иммунологических показателей при остром инфаркте миокарда. Сов. медицина 1987; (2): 19–22.
16. Almendro V., Carbo N., Busquets S. et al. Sepsis induces DNA fragmentation in rat skeletal muscle. Eu. Cytokine Netw. 2003; 14 (4): 256–259.
17. Didenko V. V., Wang X., Yang L., Hornsby P. L. DNA damage and p21 (WAF1/CIP1/SDI1) in experimental injury of the rat adrenal cortex and trauma-associated damage of the human adrenal cortex. J. Pathol. 1999; 189 (1): 119–126.
18. Murphy F. J., Hayes I., Cotter T. G. Targeting inflammatory diseases via apoptotic mechanisms. Curr. Opin Pharmacol. 2003; 3 (4): 412–419.
19. Мороз В. В., Тучина Л. М. Проблемы структурной и функциональной геномики при критических состояниях. Общая реаниматология 2005; 1 (4): 55–64.
20. Порошенко Г. Г., Абилов С. К. Антропогенные мутагены и природные антимуtagenны. М.: ИНТ ВИНТИ, Общая генетика; 1988. 12.
21. Порошенко Г. Г., Горькова С. Н. Экогенетические аспекты мутагенеза. Природа 1989; 3: 3–12.
22. Novick A., Szilard L. Antimutagens. Nature 1952; 170: 926–927.
23. Kada T. Desmutagens and bio-antimutagens. In: Problems of threshold in chemical mutagenesis. Tokyo; 1984. 73–82.
24. Kada T. Desmutagens and bio-antimutagens — their modes of action. Bioassays 1987; 7: 113–116.
25. Порошенко Г. Г. Антимуtagenны: Подходы к классификации и перспектива поиска активных соединений. Вестн. РАМН 1995; 1: 38–41.
26. Умнова Н. В., Мичурина Т. Л., Смирнова Н. И. и др. Изучение антимуtagenных свойств биожененья на клетках млекопитающих *in vitro* и *in vivo*. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1991; 5 (111): 507–509.
27. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука; 1985.
28. Салихова Р. А., Умнова Н. В., Фомина М. М., Порошенко Г. Г. Изучение антимуtagenности биожененья. Изв. РАН. Сер. биол. 1994; 1: 48–55.

Поступила 14.03.07