

10 и 20 мс. Эти изменения прослеживаются при интенсивности 0,2–0,3, 0,5 и 40 мВт/см². Сдвиги противоположной направленности отмечаются у пачек, выявляемых на основе порога 5 мс при интенсивности 0,2–0,3 мВт/см² после облучения и при 0,5 мВт/см² во время облучения. При интенсивности 0,4 мВт/см² статистически достоверных изменений числа пачек не обнаружено.

Существует сходная зависимость эффектов со стороны средних величин межпачковых интервалов и числа вспышек пачечной активности от интенсивности СВЧ-облучения. Но не наблюдается параллелизма направленности изменений показателей. Имеет место сложная нелинейная зависимость числа пачек от средних межпачковых интервалов [12], а в пределах самой пачечной активности преобладают тоже сложные нелинейные взаимоотношения между разными ее типами [11].

Отсутствие линейности в отношении интенсивности облучения и наблюдаемых эффектов, по-видимому, связано со сложностью и многокомпонентностью самих перестроек в деятельности нейронных популяций. Внешнее отсутствие изменений нейронной активности иногда является следствием взаимного нивелирования сдвигов противоположной направленности. Зависимость характеристик перестроек в деятельности популяций корковых нейронов от интенсивности поля СВЧ позволяет прогнозировать нейрофизиологические события при облучении.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 00-04-48139).

Литература

1. Захарова Р.М. // Биофизика. – 1995. – Т. 40, № 3. – С. 695.
2. Лукьянова С.Н. и др. // Радиационная биол. Радиоэкол. – 1995. – Т. 35, № 1. – С. 53–56.
3. Лукьянова С.Н., Моисеева Н.В. // Радиационная биол. Радиоэкол. – 1998. – Т. 38, № 5. – С. 763–768.
4. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. – М.: Изд-во АН СССР, 1963. – 323 с.
5. Чиженкова Р.А. Исследование роли специфических и неспецифических образований в электрических реакциях мозга кролика, вызываемых электромагнитными полями УВЧ и СВЧ и постоянным магнитным полем. Дис... канд. мед. Наук, М.: Ин-т ВНД и НФ. – 1966. – 212 с.
6. Чиженкова Р.А. // Ж. высш. нервн. деят. – 1969. – Т. 19, № 3. – С. 495–501.
7. Чиженкова Р.А. Структурно-функциональная организация сенсорной коры. – М.: Наука, 1986. – 241 с.
8. Chizhenkova R.A. // Bioelectromag. – 1988. – Vol. 9, № 3. – P. 337–345.
9. Chizhenkova R.A. // Electro- and Magnetobiol. – 1996. – Vol. 15, № 3. – P. 253–258.
10. Chizhenkova R.A. // Electromagnetic fields: biological effects and hygienic standardization. / Ed. M.H. Repacholi, N.B. Rubtsova, A.M. Muc. Geneva (Switzerland): World Health Organization. – 1999. – P. 389–395.
11. Chizhenkova R.A. // Milltinnium workshop on biological effects electromagnetic fields. / Eds. P. Stavroulakis and P. Kostarakus. Crete (Greece): Demokritos. – 2000. – P. 104–108.
12. Chizhenkova R.A., Chernukhin V.Yu. // J. Biol. Physics. – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 67–75.
13. Chizhenkova R.A., Safiroshkina A.A. // Bioelectrochem. and Bioenerg. – 1993. – Vol. 30, № 1. – P. 287–291.
14. Johnson J.L. // Brain Res. – 1994. – № 1. – P. 125–127.

PULSE FLOWS OF POPULATIONS OF CORTICAL NEURONS UNDER MICROWAVE EXPOSURE OF DIFFERENT INTENSITY: INTERSPIKE INTERVALS AND BURST NUMBER

R.A. CHIZHENKOVA

Summary

In awake nonimmobilized rabbits it has been established that 1-min microwave exposure (0.2–0.3, 0.4, 0.5, and 40.0 mW/cm²) produces rearrangements of pulse flows of populations of neocortex neurons. The effect consists in change of mean values of interspike intervals and burst number. Nonlinear dependence of neurophysiological events on intensity of irradiation was observed.

Key words: neocortex neurons, exposure.

УДК 575+61 (07)

К МЕХАНИЗМУ НЕКОТОРЫХ СПОНТАННЫХ МУТАЦИЙ

И. Г. ГЕРАСИМОВ*

Одной из задач медицинской генетики является выяснение механизмов мутаций, ведущих к патологии. Генетические мутации ярко выражены в фенотипе при трисомиях, которые в отличие от мутаций, вызывающих дефект одного гена, ведут к появлению дополнительной хромосомы, содержащей не один ген, и повышению продукции ряда ферментов. Хотя в возникновении трисомии играет роль наследственность, механизмы нерасхождения хромосом остаются не известными. Эта патология связана не только с наследственностью: трисомии в родословной не всегда ведет к заболеванию у потомков. В такой ситуации можно вести речь не о генетической предрасположенности, а о факторах риска, среди которых наследственность является одной из многих.

Активные формы кислорода, как факторы спонтанных мутаций. Среди факторов, вызывающих спонтанные мутации, обсуждаются активные формы кислорода (АФК), в частности, супероксидный радикал (O₂[•]) и перекись водорода (H₂O₂) [4]. Для утилизации АФК в клетках имеются ферменты, например, супероксиддисмутазы (СОД), переводящие O₂[•] в H₂O₂, и каталаза, разлагающая H₂O₂ на кислород и воду. Однако не ясно, какие именно АФК (а их насчитывается более десятка [4]) ответственны за мутации. Мутагенным фактором считают повышенную продукцию АФК, хотя указывают на пероксинитрит (один из продуктов окисления азотсодержащих соединений) как на мутаген и ингибитор транспорта электронов. Непонятны причины, вызывающие спонтанные мутации, возникающие без видимых экзо- или эндогенных стимулов, как полагают, лишь в результате случайных ошибок в системах функционирования нуклеиновых кислот, происходящих «по статистическим соображениям». Такие мутации могут опосредоваться локальным ростом уровня АФК. Сверхпродукция АФК возникает в фагоцитах и гранулоцитах, в частности в нейтрофилах, и при этом не важно, имеют ли место фагоцитоз и воспаление. Это явление определено как «респираторный взрыв», в котором повышенное потребление кислорода непрофессиональными фагоцитами (нейтрофилами, базофилами) завершается наработкой O₂[•] и выбросом его и других АФК во внеклеточную среду. В итоге АФК проникают в клетки, обделенные (в отличие от потенциальных фагоцитов, имеющих соответствующие системы) средствами защиты от их высоких доз.

Для возникновения трисомий мутации должны происходить с определенным постоянством в мейозе (в стадии мейоз II), в момент, за которым следует расхождение хромосом или несколько ранее. Альтернатива этому – наличие необнаруженного дефекта гена (генов), кодирующего белок (или их группу), участвующий в образовании либо волокон веретена деления, либо в иных событиях, обеспечивающих равное распределение хромосом между дочерними клетками. Возможность мутаций в мейозе II, разумеется, существует, но их частота (не мутаций вообще, а именно приводящих к нерасхождению хромосом) должна быть достаточно высокой (например, вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна не менее 1:2000). Частота мутаций, ведущих к трисомиям, увеличивается с возрастом матери, когда женщины более 40 лет, и, вероятно, повышена в молодом возрасте, когда матери менее 18 лет. Аналогичная закономерность прослеживается и при невынашивании беременности: если женщине <20 лет или >35 лет, то вероятность спонтанного аборта повышена. Смертность (в частности, в результате остановки дыхания во сне [3]) новорожденных от матерей <20 лет вдвое выше, чем среди детей, родившихся у женщин 20–25 лет, хотя в обеих группах частота патологий репродуктивной системы и протекания беременности одинаковы [9]. В большинстве случаев неизвестны причины (в том числе возрастные), влияющие на частоту мутаций, которая зависит от многих факторов, в частности – от способа оценки. У одноклеточных она составляет 10^{–9}–10^{–6} на цикл генерации, а в клетках человека частота мутаций выше (≥10^{–5}), несмотря на то, что по сравнению с первыми многоклеточный организм имеет более мощные системы репарации ДНК. Возможно, это объясняется тем, что вероятность мутаций возрастает при стрессе, которым для ряда женщин оказывается и половой

* НИИ медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького Донецк, Украина

акт. Проявление повреждающего действия стресса у многоклеточных может быть именно по причине наличия в их организме мощных систем защиты от действия внешних факторов. Например, у дрозофил даже непродолжительный температурный шок в сто раз увеличивает число транспозиций одного из мобильных элементов (Dm-412) без существенных последствий.

При стрессе в кровь выделяются гормоны (адренокортикотропин, адреналин и норадреналин), влияющие на свертывающую систему [11]. В результате в крови растет уровень тромбина, что активирует тучные клетки и базофилы к секреции гликозамингликанов (гистамина, гепарина и хондроитинсульфата), стимулирующих нейтрофилы к респираторному взрыву [6]. Учитывая эти факты, можно предложить следующий механизм: «стресс → активация свертывающей системы → выделение тромбина и стимуляция им тучных клеток и базофилов → выброс гликозамингликанов → активация нейтрофилов и респираторный взрыв → образование и выделение во внеклеточную среду АФК → проникновение АФК в другие клетки → мутации.

Повышение выделения тромбина и свертываемости крови может происходить в ответ на боль. В то же время гепарин выделяется при повреждении сосудов и образовании тромбов, которые эпизодически получают не только в результате травм или при хирургических операциях, но и во время беременности или при применении оральных контрацептивов. Число нейтрофилов и тромбоцитов возрастает в период овуляции [7], что может вести к выделению в кровь антикоагулянтов (гепарина), и, по-видимому, призвано повысить в этот момент защитные свойства организма. Однако результат подобного опережения событий неоднозначен, поскольку рост числа таких клеток может привести к росту АФК и концентрации ионов водорода ($[H^+]$) и аномалиям в мейозе. Оплодотворение является критическим для организма в целом, а после 40 лет резко возрастает свертываемость крови [1]. Последнее может быть дополнительным мутагенным фактором, когда матери >40 лет. Гепарин может защищать от свободно-радикального повреждения внешние клеточные мембраны, но инактивируя СОД, способствует продукции O_2^- , не препятствуя функционированию H_2O_2 , которая образуется и при достаточно активной СОД [2]. Если в клетке повышено функционирование АФК, в ней возможно повреждение, в первую очередь, наиболее доступных для этого структур и молекул.

Внеядерные нуклеиновые кислоты, как мишени АФК. Повышенное функционирование АФК в клетках будет вести к локальному повреждению нуклеиновых кислот, находящихся вне защищенного мембраной ядра, то есть наиболее уязвимыми окажутся внуклеосомные полинуклеотиды. Такими структурами являются рибосомные РНК (рРНК) и информационные РНК (иРНК), а также митохондриальная ДНК (мтДНК). Митохондрии, будучи источником АФК, являются также их мишенями, а количество мутаций мтДНК человека увеличивается с возрастом и происходят примерно в 10 раз чаще, чем в ядерной ДНК [10]. Оксидативный стресс вызывает повреждение митохондрий, транспорт электронов в которых нарушается под действием пероксинитрита (одной из АФК). Митохондриальные болезни (болезни, обусловленные мутациями мтДНК) сопровождаются ацидозом [12], т. е. мутации мтДНК связаны со снижением рН. Дети с аномалиями развития (в том числе с генетическими) в 1/4 случаев рождены матерями, которые во время беременности перенесли инфекционные заболевания, находились в гипоксическом состоянии или были травмированы. Гипоксия и инфекция сопровождаются респираторным взрывом, а обе они и кровопотеря при травме приводят к повышению концентрации ионов водорода ($[H^+]$) и снижению рН (ацидозу), что способствует функционированию АФК, которые закисляют среду, замыкая порочный круг. Корреляция между рождением ребенка с синдромом Дауна и возрастом матери обусловлена $[H^+]$, которая в крови коррелирует с возрастом человека. При этом, если риск трисомии повышен, когда матери <20 лет, то и тогда в крови повышена $[H^+]$ (понижен рН) [5].

Помимо мтДНК, вне ядра функционируют рРНК и иРНК. Мутации в них не фатальны для организма и могут никак не проявиться в фенотипе. Однако их может оказаться достаточно для изменения структуры белка, участвующего в мейозе, и нарушения механизма последнего и/или для повреждения оплодотворенной яйцеклетки на стадиях дробления, что, в свою очередь, может привести к генетическим аномалиям в потомстве или

спонтанному аборт. Частота хромосомных аномалий среди абортусов весьма существенна, а наибольшая угроза самопроизвольных абортов у человека отмечена в периоды между 6–8, 10–12 и 16–24 неделями беременности. Что же касается рРНК, то вероятность их мутаций в яйцеклетке может быть выше, чем в соматических клетках: у многих видов животных во время оогенеза образуется большое число дополнительных внехромосомных генов для рРНК, которые подвержены мутагенному действию в большей мере, чем ядерная ДНК. ДНК в половых клетках мутируют чаще, чем в соматических, а у самок чаще, чем у самцов. Мутация рРНК может вести к клону аномальных клеток, которые синтезируют, например, дефектный структурный белок (остеопороз) либо даже являются неопластическими (трансформация и опухоленность). Нарушение считывания информации с ДНК и появление мутантного белка при том, что матрица для его синтеза не была аномальной, может вызывать и гепарин, уровень которого при стрессе повышается: гепарин, взаимодействует с b' -субъединицей РНК-полимеразы и, конкурируя с ДНК за связывание иРНК до начала инициации транскрипции.

Поскольку с физическими факторами – такими, как температура тела, или с изменением в организме концентраций таких веществ, как H_2O_2 и CO_2 , могут быть связаны генетические мутации, постольку в [2] со ссылкой на Дж. Сомеро поднимается вопрос о мутагенном влиянии температуры, давления и других параметров состояния среды, которые могут оказывать стрессорными. Подобное влияние представляется почти исключительно опосредованным: изменения давления и температуры ведут к изменениям в крови рН [8], парциальных напряжений CO_2 и O_2 , что вызовет рост продукции АФК со всеми вытекающими последствиями. В таких ситуациях наиболее уязвимыми оказываются внеядерные нуклеиновые кислоты. Возникновение внехромосомных мутаций обусловлено сочетанием экзогенных и эндогенных факторов, что обуславливает аномалии развития на 80%.

Заключение. Стресс, микротравма, боль, овуляция посредством активации свертывающей системы, повышения концентрации тромбина и выделения из тучных клеток и базофилов гепарина и др. гликозамингликанов стимулируют нейтрофилы и фагоциты к росту продукции АФК, а те – оказывают мутагенное действие (в том числе на мтДНК, иРНК и рРНК). К такого рода мутациям имеется генетическая или конституциональная предрасположенность, и тогда решающую роль играют наследственность и возраст. Повышенному функционированию АФК в молодом возрасте и в возрасте >40 лет способствует более высокая $[H^+]$ в крови, имеющая место в эти периоды. Сочетание этих факторов может обуславливать мутации и возрастные зависимости невынашивания, смертности новорожденных, генетические и другие патологии, обнаруживаемые уже в раннем возрасте.

Литература

1. Агаджанян Н. А. и др. Физиология человека. – СПб: Сотис, 1998. – 527 с.
2. Васнецова А. Л., Гладышев Г. П. Экологическая биофизическая химия. – М.: Наука, 1989. – 136 с.
3. Вейн А. и др. Синдром апноэ во сне и др. расстройства дыхания, связанные со сном. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 310 с.
4. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
5. Герасимов И. Г. / В кн. Биоэнергетика / Максимович В. А. и др. – Донецк: Изд-во Донецкого мед. ун-та, 2003. – С. 83–97.
6. Герасимов И., Игнатов Д. // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 2. – С. 155–158.
7. Герасимов И. Г. и др. Динамика клинических показателей крови в течение менструального цикла. – Деп. в Гос. мед. б-ке России 10.11.95. – № 24780. – 6 с.
8. Герасимов И., Самохина Е. Структура органических соединений и механизмы реакций. – Донецк, 1999. – Т.2. – С. 155–158.
9. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков. – СПб: ИКФ Фолиант, 2000. – 574 с.
10. Захарова Е. Ю. // Мед. генетика. – 2002. – № 1. – С. 4–12.
11. Калишевская Т. М. Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1982. – 184 с.
12. Князев Ю. А. и др. Митохондриальные болезни // Вестн. РАМН. – 2000. – №7. – С. 26.