

Т.В. Харченко¹, Л.Г. Аржавкина¹, С.П. Лось²,
А.В. Язенок¹, А.Н. Жекалов¹,
А.С. Крючкова¹, Д.А. Синячкин¹

Генотоксическое действие токсикантов, относящихся к химическому оружию, и продуктов их деструкции на соматические клетки человека

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Федеральное управление по безопасному хранению и уничтожению химического оружия, Москва

Резюме. Установлено, что генотоксическое действие боевых отравляющих веществ является одним из важных последствий несмертельного поражения. Представлен обзор литературных данных по оценке генотоксического действия ипритов, люизита, фосфорорганических соединений и продуктов их деструкции. В качестве биомаркеров генотоксичности широко используются хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови. Генотоксические эффекты являются одной из причин возникновения отдаленных последствий для здоровья. Представлены обобщенные данные по цитогенетическому мониторингу связи уровня хромосомных aberrаций с состоянием здоровья. Обсуждается возможность использования хромосомных aberrаций для оценки генотоксичности химического оружия и продуктов его деструкции и отдаленных эффектов их воздействия на состояние здоровья.

Ключевые слова: хромосомные aberrации, генотоксическое действие, химическое оружие, иприт, люизит, фосфорорганические соединения, продукты деструкции, канцерогенез, биомаркеры, отдаленные последствия.

Два основных типа боевых отравляющих веществ (БОВ) – нервнопаралитического и кожно-нарывного действия, существуют без изменений уже свыше 50 лет. Эти вещества были специально разработаны для смертельного поражения или причинения иного вреда за счет своих токсических свойств и эффективны в малых дозах. Несмотря на то, что со времен Первой мировой войны химическое оружие (ХО) не применялось в широкомасштабных боевых действиях, имелись отдельные случаи его применения в локальных конфликтах и террористических актах [25, 36]. Клиника острых поражений и механизмы токсичности БОВ хорошо известны и детально изучены [7, 46]. Вместе с тем, вопросы специфического и неспецифического действия сверхмалых и подпороговых доз [19], а также их отдаленных последствий для состояния здоровья пораженных остаются весьма актуальными.

Одним из важных последствий несмертельного поражения БОВ является их генотоксическое действие – возникновение мутаций, стойких, передающихся через ряды клеточных поколений изменений в генетическом аппарате клетки [8]. Повреждение генетического аппарата клеток является одним из важных звеньев в системе «воздействие фактора на организм – заболеваемость – смертность». Причем сильные воздействия, как правило, приводят к гибели клеток-мишеней, тогда как относительно слабые повышают долю клеток с генетическими повреждениями [17]. Индуцированные мутации могут возникать как в половых, так и в соматических

клетках организма, причем, если мутации в половых клетках не оказывают непосредственного негативного влияния на организм и результат их действия можно обнаружить лишь при долгосрочных популяционных исследованиях, то мутации в соматических клетках неблагоприятным образом сказываются непосредственно на здоровье пострадавших.

Мутации в соматических клетках являются одним из механизмов как формирования непосредственно токсических эффектов через изменение экспрессии генов, так и возникновения отдаленных последствий для здоровья. Наиболее значимым результатом действия соматических мутаций является увеличение риска возникновения злокачественных новообразований, нарушение иммунитета и преждевременное старение [3].

В настоящее время при оценке опасности мутагенов для человека принята концепция беспороговости, согласно которой генотоксические эффекты могут быть вызваны сколь угодно малыми дозами мутагенов, в том числе и химической природы [12].

Особую актуальность проблема токсического действия сверхмалых и подпороговых доз БОВ приобрела в связи с проводимыми в настоящее время в России и за рубежом работами по уничтожению запасов химического оружия [6, 14, 16, 25], которые сопряжены с потенциальной опасностью воздействия различных по своей природе высокотоксичных соединений на организм человека [6, 25].

Исследования генотоксического действия сверхмалых доз токсичных химикатов, относящихся к химическому оружию, являются одним из ключевых моментов для понимания механизма возникновения последствий для здоровья. Кроме того, установление связи возникновения заболеваний, предположительно вызванных действием подпороговых доз БОВ, с выраженностью генотоксических повреждений может оказаться полезным при проведении экспертизы для установления связи ухудшения состояния здоровья с фактом работы на объектах по хранению и уничтожению ХО.

Существует целый ряд методик, позволяющих оценить генотоксичность в популяционных исследованиях, экспериментах *in vitro* или на модельных объектах [26]. При оценке генотоксического действия на соматические клетки человека наиболее распространенными являются цитогенетические методы (микроядерный тест, анализ частоты сестринских хроматидных обменов, учет нестабильных хромосомных aberrаций (ХА) в культуре лимфоцитов периферической крови, FISH-анализ). Каждый из этих методов имеет свои преимущества, но и свои ограничения. Наиболее универсальным, широко распространенным, хорошо апробированным и достаточно корректным методом оценки генотоксичности является анализ нестабильных ХА. Помимо изменения уровня ХА, при воздействии различных токсикантов могут возникать и изменения их спектра, иногда достаточно специфичные [33]. В целом, обменные aberrации хромосомного типа (дицентрические и кольцевые хромосомы) являются характерными для радиационного воздействия, хроматидные обмены – для химического мутагенеза [11]. Анализ нестабильных ХА применяется как для биодозиметрии и биоиндикации лучевых воздействий [13, 11, 22], так и в популяционных исследованиях генотоксического действия различных ксенобиотиков и производственных факторов на человека [2, 9, 18, 21]. В популяционных исследованиях часто наблюдается достаточно высокая зависимость между уровнем ХА и дозой токсиканта и (или) продолжительностью профессиональных контактов [35], однако точные биодозиметрические корреляции при химическом мутагенезе невозможны.

БОВ могут оказывать как непосредственное повреждающее действие на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), так и действовать опосредованно, через мутагенное действие пероксида водорода H_2O_2 [44] или повреждение белков, отвечающих за процессы репарации ДНК. Кроме того, степень повреждения генетического аппарата клетки зависит от индивидуальных особенностей, определяемых генами биотрансформации ксенобиотиков [4, 18, 28]. Такое многообразие путей формирования генотоксических эффектов под действием БОВ не позволяет говорить о прямой зависимости доза-эффект между уровнем ХА и количеством токсиканта.

Генотоксичность БОВ в тестах на мутагенность выражена с разной степенью, однако в той или иной

степени показана для всех токсикантов, относящихся к ХО. С точки зрения генотоксичности наиболее сильными и хорошо изученными мутагенами, обладающими радиомиметическим действием, являются алкилирующие агенты, в частности, иприты. Как универсально алкилирующие агенты они взаимодействуют с рядом ферментов и нуклеиновыми кислотами. Иприты обладают как прямым действием на ДНК, формируя моноаддукты с пуриновыми основаниями и сшивки двухцепочечной ДНК [7], так и супермутагенной активностью за счет нарушения процессов репарации. Хромосомные аномалии образуются через двунитевые разрывы ДНК, оказывая действие, схожее с действием ионизирующей радиации. Для действия ипритов характерно формирование анеуплоидий и структурных аномалий хромосом [34]. Имеются многочисленные публикации, показывающие генотоксическое действие ипритов на модельных объектах [27, 47], почвенном биоценозе [7]. Показано изменение цитогенетических показателей на модельных объектах под действием продуктов деструкции иприта [46] или его аналогов, используемых при химиотерапии [44].

В доступной литературе практически отсутствуют данные об изучении хромосомных аномалий у человека под действием ипритов, однако хорошо известны последствия их генотоксического действия. Достоверное увеличение частоты онкологических заболеваний у лиц, подвергшихся воздействию иприта [42], большинство исследователей объясняют именно через механизмы поломки двухцепочечной ДНК и непосредственно хромосом [36]. При этом увеличение частоты онкологических заболеваний показано даже при хроническом воздействии субтоксических доз. Помимо повышения частоты онкологических заболеваний, результатом действия соматических мутаций могут являться нарушения иммунитета. Косвенным доказательством того, что нарушения иммунитета связаны с генотоксическим действием иприта, является факт обнаружения цитогенетических нарушений одновременно со стойкими нарушениями иммунитета у иранских военнослужащих, подвергшихся воздействию иприта во время ирано-иракского конфликта, через 16–20 лет после воздействия [38, 45].

Люизит никогда не использовался в боевых действиях, поэтому достаточно масштабных исследований о его долгосрочном воздействии или генотоксическом эффекте на организм человека не проводилось. В экспериментах на лабораторных животных действие люизита давало значимое повышение выхода ХА.

Основным действующим веществом люизита является трехвалентный мышьяк. При изучении выхода хромосомных aberrаций у рабочих, занимавшихся уничтожением мышьяксодержащих БОВ времен Первой мировой войны (трихлорид мышьяка $(AsCl_3)$ в комбинации с фосгеном и цианводородом (HCN)), не обнаружили значимого изменения уровня ХА по сравнению с популяционным уровнем. Следует, однако, отметить, что сами исследователи говорят о недоста-

точности выборки и малом числе проанализированных метафаз. Микроядерный тест, проведенный у этих же людей на значительно большем числе клеток (2000 vs. 100), показал значимое превышение контрольного уровня [43].

Мышьяк и различные его соединения образуются при деструкции люизита и сами по себе могут оказывать выраженное генотоксическое действие. В отличие от исследований генотоксичности собственно люизита, генотоксичность мышьяка и мышьяксодержащих соединений изучена достаточно хорошо, в частности, соединения мышьяка индуцируют как *in vitro*, так и *in vivo* хромосомные аномалии [24]. Помимо прямого кластогенного действия, соединения мышьяка могут оказывать повреждающее действие на ферменты, задействованные в системе репарации ДНК, что также усиливает генетическую нестабильность под действием соединений мышьяка [32]. Результатом нарушения репарации под действием арсенидов является и то, что они могут усиливать повреждающее действие других факторов. Синергетический эффект в виде увеличения числа разрывов двуцепочечной ДНК при одновременном воздействии соединений мышьяка и физических мутагенов (ультрафиолетовое облучение) показан на культурах тканей клеточных линий [20, 41].

Ряд исследователей [5, 31] показали увеличение частоты ХА под действием различных соединений трехвалентного мышьяка в экспериментах на животных, в культурах тканей человека и в лимфоцитах периферической крови лиц, подвергавшихся воздействию солей мышьяка в связи со своей производственной деятельностью. При этом также показано синергетическое действие солей мышьяка при одновременном воздействии с другими мутагенами, как химической, так и физической природы. Доказанная способность соединений мышьяка оказывать синергетическое действие при взаимодействии с другими мутагенами, тем более важна при рассмотрении генотоксичности БОВ. При сочетанном действии иприта и люизита в иприт-люизитных смесях может возникать синергетический эффект, превышающий действие каждого из токсикантов в отдельности.

Многочисленные популяционные исследования в регионах с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде показали значимое повышение уровня ХА [25, 46, 32], при этом наиболее высокие показатели числа ХА наблюдались в группах лиц, имевших кожные проявления поражения мышьяком. Мышьяк является одним из наиболее сильных канцерогенов [24], что напрямую связано с его мутагенными свойствами [31]. Увеличение выхода ХА под воздействием мышьяка также рассматривалось в качестве биомаркера риска возникновения злокачественных новообразований.

В литературе имеются ограниченные данные по исследованиям генотоксичности фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ), главным образом, в экспериментах на животных и модельных объектах (дрожжевые и бактериальные тесты, дрозифила,

культуры клеточных линий). Сводные данные по генотоксичности ФОВ, приведенные в обзоре [46], свидетельствуют об отсутствии или слабой выраженности генотоксических эффектов. Вместе с тем, известно, что эксперименты на животных и бактериальных системах не в полной мере соответствуют ситуации с воздействием токсикантов на человека прежде всего из-за имеющихся различий в путях биотрансформации ксенобиотиков [24]. При практически полном отсутствии данных о генотоксическом действии ФОВ на организм человека в течение последних десятилетий проводятся многочисленные исследования по изучению генотоксичности фосфорорганических соединений (ФОС) – прежде всего фосфорорганических пестицидов и инсектицидов [15, 41]. Ежегодно большое число лиц, занятых в сельскохозяйственном производстве, подвергается хроническому воздействию подпороговых, а нередко и пороговых доз пестицидов и инсектицидов. Наблюдающиеся у них генотоксические эффекты в известной степени могут соответствовать изменениям, наблюдающимся у лиц, контактирующих с малыми и сверхмалыми дозами ФОВ. Достоверное увеличение частоты ХА было обнаружено у лиц, подвергшихся действию высоких доз ФОВ с целью суицида или при нарушении техники безопасности [42]. Большинство исследователей выявляют повышение частоты и изменение спектра ХА у лиц, профессионально контактирующих с фосфорорганическими пестицидами [38], при этом выявляются обменные аберрации как хромосомного, так и хроматидного типа [15]. Цитогенетический эффект может сохраняться в течение продолжительного периода после окончания воздействия [37, 30].

Одним из основных биологических эффектов токсического действия ФОС является антихолинэстеразная (АХЭ) активность, не проявляющаяся, однако, при действии подпороговых доз. Между тем ХА возникают уже при контакте с низкими дозами ФОС, не приводящими к снижению активности АХЭ [33], при воздействии более высоких доз обнаружена достоверная корреляция между уровнями АХЭ и частотой ХА [40]. Показано, что ФОС также могут являться комутагенами, усиливая генотоксическое действие других токсикантов [34, 41].

Риск развития неблагоприятного эффекта для здоровья разных людей под действием одной и той же дозы повреждающего агента может также существенно изменяться благодаря межличностным генетическим различиям [4, 6], при этом индивидуальные различия наиболее четко проявляются при воздействии именно низкоэффективных доз [23]. Точное измерение действия всех потенциально генотоксических факторов с учетом индивидуальной чувствительности практически невозможно, что делает необходимым поиск интегральных биологических маркеров, являющихся как биоиндикаторами генотоксического эффекта, так и предикторами индивидуального риска возникновения неблагоприятных последствий для здоровья [32].

В настоящее время изменение уровня ХА является одним из наиболее распространенных биомаркеров, используемых для оценки развития профессиональных, в частности, онкологических заболеваний у лиц, подвергающихся действию ксенобиотиков [28, 29]. Широкомасштабные исследования по биомониторингу, проводимые в течение более 30 лет в 11 европейских странах, позволили считать доказанной связь уровня хромосомных нарушений с онкологической заболеваемостью [39]. У лиц, профессионально связанных с воздействием ионизирующих излучений, химических мутагенов или сочетанными воздействиями, также выявлено увеличение частоты онкологических заболеваний в группах с высоким уровнем ХА [32, 40]. При обследовании работников Северского химического комбината с известными дозовыми нагрузками, в группах больных злокачественными новообразованиями уровень ХА был достоверно выше, чем у здоровых лиц при одинаковой кумулятивной дозе облучения. При цитогенетическом мониторинге районов, отличающихся по стандартизованным показателям онкологической заболеваемости, выявлено повышение уровня ХА в районах с высокой заболеваемостью по сравнению с контрольной группой [10]. С онкозаболеваемостью связана не только общая частота ХА, но и изменение некоторых отдельных показателей [37, 39]. Показана связь отдельных цитогенетических показателей не только с онкологической заболеваемостью, но и с течением некоторой соматической патологии, в частности, сердечно-сосудистой патологии и тяжести гипертонической болезни [39, 1].

До настоящего времени отсутствуют данные о связи возникновения заболеваний, предположительно вызванных субтоксическим действием боевых отравляющих веществ, с выраженностью генотоксических повреждений. Изменение уровня ХА, являющегося индикатором как наличия действия повреждающих факторов внешней среды, так и индивидуальной генетически детерминированной повышенной чувствительности к действию ксенобиотиков, может стать одним из объективных критериев оценки индивидуального профессионального риска у военнослужащих, профессионально связанных с воздействием подпороговых доз боевых отравляющих веществ и продуктов их деструкции.

Литература

- Алексанин, С.С. Чрезвычайные ситуации и геном человека / С.С. Алексанин, Н.М. Слозина, Е.Г. Неронова. – СПб.: Политехника-Сервис, 2010. – 84 с.
- Болтина, И.В. Использование культуры лимфоцитов периферической крови человека в токсикологических исследованиях / И.В. Болтина. – Актуальные проблемы транспортной медицины, 2010. – № 4 (22). – С. 111–119.
- Бочков, Н.П. Экологическая генетика человека / Н.П. Бочков. – Экологическая генетика, 2003. – Т. 1. – С. 16–21.
- Гармонов, С.Ю. Перспективные методы генетически детерминированной химической чувствительности организма человека / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгеньев, И.Е. Зыкова. – Химическая и биологическая безопасность, 2003. – № 11–12. – С. 3–16.
- Журков, В. С. Оценка опасности мутагенных воздействий для человека / В.С. Журков, Ю.А. Ревазова. – Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье: проблемы и пути их решения. – М., 2001. – С. 59–60.
- Каспаров, А.А. Основы безопасности, профессиональной и экологической медицины при уничтожении химического оружия в России: Руководство для врачей / А.А. Каспаров, В.Д. Рева, В.Д. Уйба. – М.: ФГОУ ИПК ФМБА России, 2008. – 743 с.
- Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб.: Фолиант, 2004. – 570 с.
- Куценко, С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / С.А. Куценко. – СПб.: Фолиант, 2004. – 528 с.
- Мансурова, Г.Н. Хромосомные aberrации и полиморфизм генов эксцизионной репарации у работников СХК с онкологическими заболеваниями / Г.Н. Мансурова [и др.]. – Сибирский онкологический журн., 2008. – Прилож. № 1. – С. 84–85.
- Минина, В.И. Количественные характеристики частоты хромосомных aberrаций у жителей районов с различным уровнем онкологической заболеваемости / В.И. Минина [и др.]. – Генетика, 2009. – Т. 45. – № 2. – С. 239–246.
- Назаренко, С.А. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье / С.А. Назаренко [и др.]. – Томск.: Печатная мануфактура, 2004. – 272 с.
- Никифоров, А.М. Генотоксические эффекты и проблемы биоиндикации / А.М. Никифоров, Н.М. Слозина, Е.Г. Неронова. – Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: «Бином», 2002. – 304 с.
- Нугис, В.Ю. Методология оценки доз по aberrациям хромосом в лимфоцитах периферической крови при хроническом радиационном воздействии / В.Ю. Нугис. – Мед. радиология и радиационная безопасность, 1996. – № 3. – С. 63–67.
- Онищенко, Г.Г. Химическая безопасность Российской Федерации и проблемы охраны здоровья / Г.Г. Онищенко. – Тез. докл. 3-го съезда токсикологов России. – М., 2008. – С. 20–22.
- Пилинская, М.А. Значение цитогенетических обследований профессиональных контингентов для гигиенической оценки пестицидов / М.А. Пилинская. – Гигиена труда и проф. заболевания, 1984. – № 4. – С. 28–32.
- Радилов, А.С. Методические подходы к токсикологической гигиенической оценке химического фактора при уничтожении химического оружия / А.С. Радилов, Е.Е. Ермолаева, И.Е. Искарва. – Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия. – Мат. Межд. симп. – Волгоград, 2003. – С. 266.
- Рахманин, Ю.А. Роль генетических исследований при оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье человека / Ю.А. Рахманин [и др.]. – Гигиена и санитария, 2005. – № 6. – С. 59–62.
- Ревазова, Ю.А. Нестабильность генома и действие химических веществ / Ю.А. Ревазова. – Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности. – СПб., 2001. – С. 178–181.
- Рембовский, В.Р. Проблема низких и сверхмалых доз в экотоксикологии / В.Р. Рембовский, В.А. Могиленкова, Е.Б. Туржова. – Мат. II Санкт-Петербургского международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека». – Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – Прилож. 2., 2008. – С. 172–173.
- Руководство по изучению генетических эффектов в популяции человека. – Женева: ВОЗ, 1989. – 121 с.
- Савченко, Я.А. Цитогенетический анализ генотоксических эффектов у работников теплоэнергетического производства / Я.А. Савченко [и др.]. – Генетика, 2008. – Т. 44. – № 6. – С. 857–862.

22. Снигирева, Г.П. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов. Медицинская технология / Г.П. Снигирева [и др.]. – М., 2007. – Пер. удостовер. № ФС-2007/015-У. – 29 с.
23. Тельнов, В.И. Радиационный и химический риск в генетически гетерогенной популяции / В.И. Тельнов // Сб. труд. Росс. научн. конф. с межд. участием «Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии». – СПб.: «Фолиант», 2011. – С. 91.
24. Худoley, В.В. Экологически опасные факторы / В.В. Худoley, И.В. Мизгирев. – СПб, 1996. – 184 с.
25. Шкодич, П.Е. Эколого-гигиенические проблемы уничтожения химического оружия / П.Е. Шкодич, В.Ф. Желтобрюхов, В.В. Клаучек. – Волгоград: Изд-во ВолГУ, 2004. – 236 с.
26. Шляхтин, Г.В. Опыт эксплуатации системы биологического мониторинга на объекте по уничтожению химического оружия в Саратовской области / Г.В. Шляхтин, Е.В. Завьялов, Т.В. Перевозникова / Известия самарского научного центра РАН, 2009. – Т. 9. – № 1. – С. 250–254.
27. Ashby, J. Genetic activity of the human carcinogen sulphur mustard towards Salmonella and the mouse bone marrow / J. Ashby [et al.] // Mutat. Res., 1991. – Vol. 257. – P. 307–311.
28. Au, W.W. Usefulness of biomarkers in population studies: from exposure to susceptibility and to prediction of cancer. // W.W. Au / Int. Hyg Environ Health, 2007. – Vol. 210. – № 3–4. – P. 239–246.
29. Au, W.W. Biomarkers in population studies: environmental mutagenesis and risk for cancer / W.W. Au, M. Ruchirawat. – Rev. environ health, 2009. – Vol. 24. – № 2. – P. 117–127.
30. Au, W.W. Cytogenetic effects from exposure to mixed pesticides and the influence from genetic susceptibility / W.W. Au [et al.]. – Environ Health Perspec, 1999. – Vol. 107. – P. 501–555.
31. Basu, A. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic – a review / A. Basu [et al.]. – Mutat. Res., 2001. – Vol. 488. – P. 171–194.
32. Bernstam, L. Molecular aspects of arsenic stress / L. Bernstam, J. Nriagu. – Toxicol environ health b. Crit Rev., 2000. – Vol. 3. – № 4. – P. 293–322.
33. Beskid, O. The effects of exposure to different clastogens on the pattern of chromosomal aberrations detected by FISH whole chromosome painting in occupationally exposed individuals / O. Beskid [et al.]. – Mutat. Res., 2006. – Vol. 594. – № 1–2. – P. 20–29.
34. Bignold, L.P. Alkylating agents and DNA polymerases / L.P. Bignold. – Anticancer res., 2006. – Vol. 26. – № 2 B. – P. 1327–1336.
35. Bindhya, S. Assessment of occupational cytogenetic risk, among petrol station workers / S. Bindhya [et al.]. – Bull. environ. contam. toxicol., 2010. – Vol. 85. – № 2. – P. 121–124.
36. Bismuth, C. Chemical weapons: documented use and compounds on the horizon / C. Bismuth [et al.]. – Toxicol. lett., 2004. – Vol. 149. – № (1–3). – P. 11–18.
37. Boffetta, P. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe / P. Boffetta [et al.]. – Am. j. epidemiol., 2007. – Vol. 165. – № 1. – P. 36–43.
38. Bolognesi, C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies / C. Bolognesi. – Mutat. res., 2003. – Vol. 543. – № 3. – P. 251–272.
39. Bonassi, S. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries / S. Bonassi [et al.]. – Carcinogenesis, 2008. – Vol. 29. – № 6. – P. 1178–1183.
40. Bonassi, S. Validation of biomarkers as early predictors of disease / S. Bonassi, M. Neri, R. Puntoni. mut at res., 2001. – Vol. 480–481. – P. 349–358.
41. Carbonell, E. Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides / E. Carbonell [et al.]. – Mutat. res., 1995. – Vol. 344. – P. 127–134.
42. Doi, M. Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer: a longitudinal study / M. Doi [et al.]. – Am. j. epidemiol., 2011. – Vol. 173. – № 6. – P. 659–666.
43. Hreljac, I. Organophosphorus pesticides enhance the genotoxicity of benzo(a)pyrene by modulating its metabolism / I. Hreljac, M. Filipic. – Mutat. res., 2009. – Vol. 671. – № 1–2. – P. 84–92.
44. Limoli, C.L. Persistent oxidative stress in chromosomally unstable cells / C.L. Limoli [et al.]. – Cancer res., 2003. – Vol. 63. – № 12. – P. 3107–3111.
45. Occupational health and workplace monitoring at chemical agent disposal / committee on review and evaluation of the army chemical stockpile disposal program, board on army science and technology, national research council. national academy press. Washington. – 2001. D.C. – 56 p.
46. Review of the U.S. Army's health risk assessments for oral exposure to six chemical-warfare agents. Introduction. J. toxicol environ health A., 2000. – Mar. 59. – (5–6). – P. 281–526.
47. Sanborn, M. Non-cancer health effects of pesticides / M. Sanborn [et al.]. – Can. fam. physician, 2007. – Vol. 53. – P. 1712–1720.

T.V. Kharchenko, L.G. Arzhavkina, S.P. Los, A.V. Yazenok, A.N. Zhekalov, A.S. Kriuchkova, D.A. Sinyachkin

Genotoxicity of chemical warfare and its destruction products on human somatic cells

Abstract. Genotoxicity is one of the main results of chemical warfare mild poisoning. Genotoxicity of mustard gas, lewisite, organophosphorus and their destruction products are discussed. Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes are widely applied as biomarkers in surveillance of human genotoxic exposure. Relationship between chromosomal aberrations level and health effects is discussed. In this review we have summarized results of studies on cytogenetic and health monitoring of individuals, exposed to chemical warfare and its destruction products. Potential usefulness of chromosomal aberrations studies for evaluating of chemical warfare and chemical warfare degradation agent genotoxicity and prediction of late health effects are discussed.

Key words: chemical warfare, destruction products, chromosomal aberrations, genotoxicity, mustard gas, lewisite; organophosphorus, destruction products carcinogenesis, biomarkers, late health effects.

Контактный телефон: 8-921-971-92-96; e-mail: vanadzor_@rambler.ru