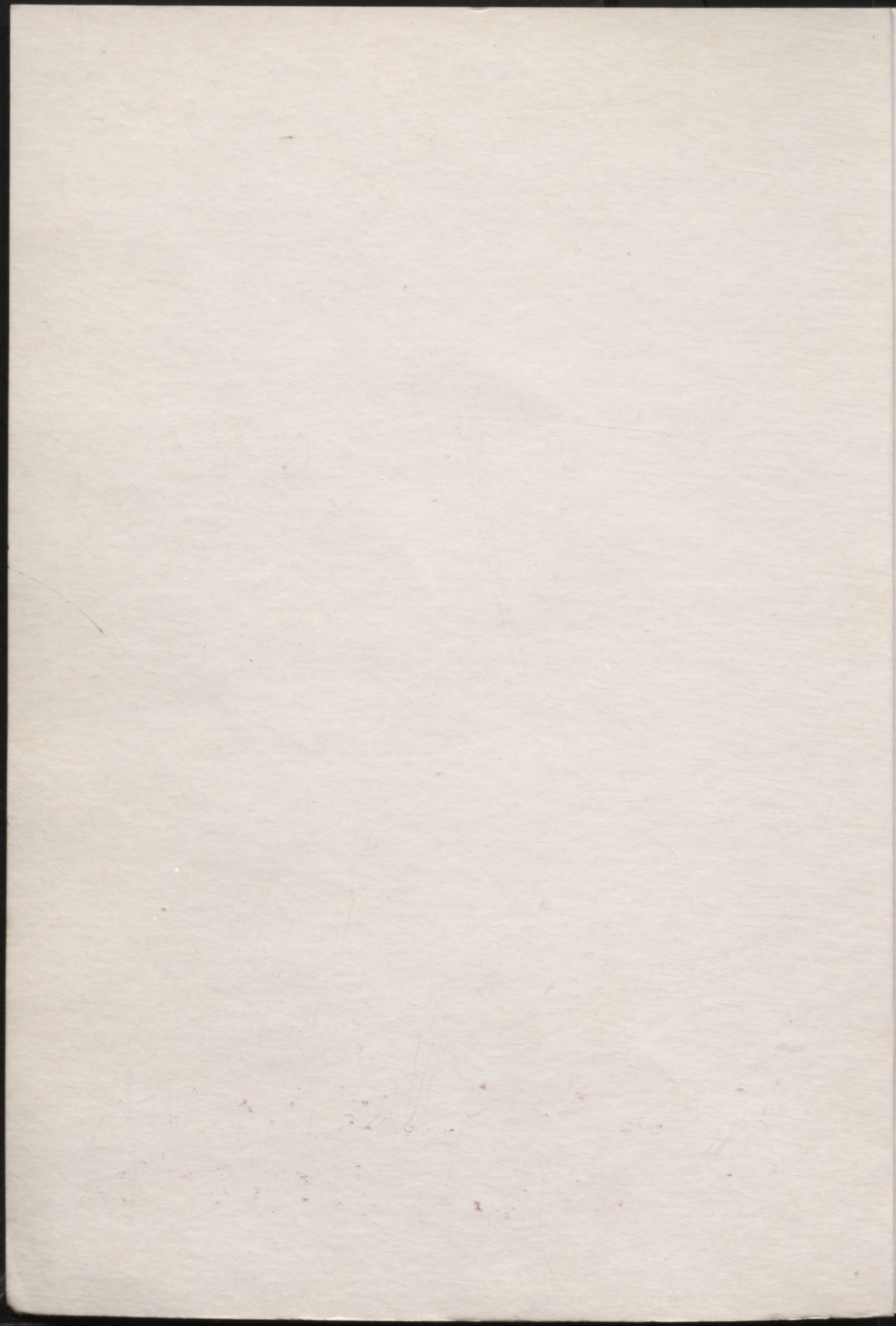




**JĒKABS RAIPULIS**  
**VIDES PIESĀRŅOJUMA**  
**IETEKME UZ IEDZIMTĪBU**



L 99-3  
L 408

Latvijas nacionālā  
BIBLIOTĒKA

~~00-10-002~~  
0304051032

UDK 505.3:272.1  
Rē 336

L  
57

Jēkabs Raipulis

# VIDES PIESĀRŅOJUMA IETEKME UZ IEDZIMTĪBU

«Vērmanparks»  
1999., Rīga

ISBN 9984-08-014-3

Latvijas Nacionālā  
BIBLIOTĒKA

~~99-10.095~~  
0304051035

UDK 502.3:575.1

Ra 336

Jēkabs Raipulis

VIDES PIESĀRŅOJUMA

IETEKME UZ IEDZIMTĪBU

Zinātniskā redaktore: Ilze Raipule

Literārā redaktore: Selga Kaņepe

Datorsalikums: Silvija Selecka

Korektore: Laima Zītare

Maketētājs un vāka autors: Raivo Šulcs

Grāmata izdota ar Vides fonda finansiālo atbalstu

Jēkabs Raipulis «VIDES PIESĀRŅOJUMA IETEKME UZ IEDZIMTĪBU».

Grāmata sagatavota un salikta izdevniecībā «Vērmanparks».

Reģistrācijas apliecība Nr. 000328548.

Līgumcena

«Vērmanparks»  
1999. gada

ISBN 9984-08-014-5

# Saturs

<b>I. Lazovska ievads</b>	<b>5</b>
<b>Ievads</b>	<b>8</b>
<b><u>1. nodaļa. Cilvēka darbības spiediens uz apkārtējo vidi</u></b>	<b><u>10</u></b>
Faktori, kas piesārņo vidi	15
Genotoksīnu pētīšanas vēsture	18
Kaitīgo vides faktoru iedarbības tipi uz cilvēka organismu	21
Vides piesārņojuma bīstamības vērtēšana	30
Ģenētisko cēloņu izraisītās slimības un defekti	32
Ļaundabīgās transformācijas izraisītāji	40
Dažu vides piesārņojuma sastāvdaļu ietekme uz veselību	44
Genotoksisko faktoru raksturīgās un specifiskās īpašības	52
<b><u>2. nodaļa. Fizikālo faktoru ietekme uz iedzimtību</u></b>	<b><u>64</u></b>
Jonizējošās radiācijas avoti	66
Radiācijas bioloģiskās iedarbības mehānismi	70
Radiācijas iedzimstošo izmaiņu izraisīšanas aktivitāte	71
Radiācijas kancerogēnie efekti	76
Citi radiācijas kaitīgie efekti	86
Radiofrekvenču elektromagnētiskā starojuma iedarbība uz dzīvajiem organismiem	88
Mīnerālu šķiedras un citi mehāniskie kairinātāji	90
Troksnis	92
Vibrācijas	93
<b><u>3. nodaļa. Ķīmiskās genotoksiskās vielas</u></b>	<b><u>95</u></b>
Ķīmisko vielu ģenētiskās iedarbības	95
Mutāciju rašanās biežuma pieaugums populācijās	
ķīmisko mutagēnu iedarbības rezultātā	101
Genotoksiskās ķīmiskās vielas pārtikas produktos	104
Tabakas dūmu komponentu mutagēnā aktivitāte	115
Gaisa piesārņojums dzīvojamās telpās	118
Autotransporta degvielas sadegšanas produktu mutagēnā aktivitāte	119
Dabas ūdensbaseinu antropoloģiskā piesārņojuma mutagēnā aktivitāte	121
Rūpniecības uzņēmumu notekūdeņu mutagēnā aktivitāte	124
Rūpniecībā izmantojamās vielas	126

Sadzīves ķīmija	129
Farmaceutiskie preparāti	131
<b><u>4. nodaļa. Atsevišķu ķīmisko mutagēnu klašu genotoksicitāte</u></b>	<b>137</b>
Policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži (PAO)	137
Metālu genotoksiskās un kancerogēnās īpašības	145
Nitrātu genotoksiskā aktivitāte	163
Pesticīdu genotoksiskās aktivitātes	170
<b><u>5. nodaļa. Faktori, kas izraisa embrionālās attīstības traucējumus</u></b>	<b>194</b>
Embriogēnēze - jutīgākais cilvēka attīstības periods	194
Nelabvēlīgo vides faktoru iedarbība uz embrionālo attīstību	200
Embrionālās attīstības traucējumu cēloņi	203
Transplacentārā kancerogēnēze	210
Embriju un augļu bojāejas cēloņi	216
Prenatālās diagnostikas metodes	217
Pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem	219
<b><u>6. nodaļa. Genotoksisko faktoru noteikšanas metodes</u></b>	<b>225</b>
Baktēriju testsistēmas mutagēnu konstatēšanai	226
Raugu izmantošana genotoksisko vielu noteikšanai	232
Zīdītāju audu kultūras	237
Augstāko augu izmantošana genotoksisko vielu testēšanai	244
Ar dzimumu saistīto recesīvo letālo mutāciju uzskaitē drozofilām	252
Citoģenētiskā <i>in vivo</i> analīze	258
Dominanto letālo mutāciju inducēšanas metode	261
Nemutagēnie kancerogēni	264
Vielu nekaitīguma novērtēšana	265
<b><u>7. nodaļa. Genotoksisko vielu iedarbības efekta ierobežošana</u></b>	<b>267</b>
Ģenētiskais monitorings	268
Iespējas prognozēt vielu kancerogēnās un mutagēnās īpašības	273
Profilakses pasākumi	277
Vides veidošana	284
Saīsinājumi	288
Galvenie jēdzieni	290
Literatūra	300

## IEVADS

Cilvēka un apkārtējās vides attiecībās jau izsenis, līdz pat mūsu gadsimtam vērojami trīs maldi. 1. Zemes apdzīvotāju galvenais uzdevums ir valdīt pār dabu un to izmantot. Galvenie valditāji un izmantotāji ir cilvēki. 2. Cilvēki un daba atrodas pastāvīgā cīņā un tādējādi tie patiesībā ir ienaidnieki. No seniem mītiem līdz mūsdienu ekoloģiskajām problēmām cilvēka iejaukšanos vienmēr attaisnoja ar dabas it kā šķietamo naidīgumu. 3. Viss, ar ko cilvēki iejaucas dabā un regulē tās norises, ir saistīts un atvasināts no matemātiskām konstrukcijām, kas paver iespējas visu paredzēt un noregulēt.

Mūsu dienās šie maldi pakāpeniski izbāl. Apkārtējā vide, tās daudzveidība kļūst nabadzīgāka, ar kaitīgu vielu pārbagātību draudošāka. Mēs sākam saistīt apkārtējās vides parādības ar veselību. Rodas nepieciešamība pēc ķīmiskiem, farmakoloģiskiem un medicīniskiem pētījumiem, lai nodrošinātu to, kas pieder pie dzīvošanas augstākajām vērtībām – veselību. Šajā procesā rūpniecība un saimniecība, ko tirgus attīsta aizvien vairāk, saduras ar apkārtējās vides un veselības standartiem, ko tā nedrīkst pārkāpt. Šīs sadures punktā bieži vien dzimst iracionālas bailes, kas iesūcas iedzīvotājos gan nezināšanas dēļ, gan arī dažādu pārspilējumu dēļ.

Nereti viss, ko pievieno uztura līdzekļiem, tiek uzskatīts par indi. Tai pašā laikā gandrīz viss, kas iegūts vai ražots bez ķīmijas, tiek uzskatīts par veselīgu, jo tas ir tuvāks dabai. Tā rodas situācija, ka labība, kas nonākusi saskarē ar agroķīmiju, piemēram, ar augu aizsardzības līdzekļiem, lai cik arī mazā koncentrācijā tie būtu, tiek uzskatīta par bīstamu. Turpretī dabiski, ar ķīmiskām vielām nēsaskārušies graudi, kas toties var saturēt melno rudzu graudu vai arī pelējuma sēnītes *Aspergillus flavus* kancerogēno indi – aflatoksinu, tiek uzskatīti par nekaitīgiem, jo tie visi ir «dabas produkti». Jaunā dogma skan: «Daba vienmēr ir veselīga, ja to atstāj mierā, ķīmija vienmēr ir kaitīga».

Jāsaprot, ka apgalvojumi «ķīmija vienmēr ir bīstama» un arī «daba nekad nav toksiska» kā galējības bieži vien ir gluži aplami. Tā mēs nonākam pie jautājuma par dabas un kultūras saskari: vai

7, 10 vai vēl vairāk miljardu zemeslodes iedzīvotāju nākotnē uz aizvien šaurāka zemes gabaliņa varēs iztikt tikai ar dabisko saimniekošanas veidu? Vai tie spēs pārtikt tikai no dabiskām kultūrām, pilnīgi izvairoties no ķīmijas? Šķiet, ka tas diez vai būs iespējams.

Sakarā ar cilvēku tiek veikti ne tikai ķīmiski un farmakoloģiski, bet arī bioloģiski pētījumi. Tā mēs nonākam pie ģēnu tehnoloģijas. Pirmo reizi cilvēka rokās drīz būs līdzekļi, kas ļaus mainīt viņa paša dabu, ģenētisko identitāti, un radīsies iespēja manipulēt ar cilvēku ne tikai ideoloģiski, kā tas ir bijis līdz šim, bet arī bioloģiski. Pētnieks no ētiskā, kā arī juridiskā viedokļa, kļūst par potenciālo «vainīgo». Tas kļūst saprotami, ja mēs iedomājamies pētījumus ar cilvēka embrijiem, mākslīgo apaugļošanu, selekciju utt.

J.Raipulis analizējis vides un cilvēka attiecību problēmu no vienas puses – pārlūkodams, kādu ļaunumu cilvēkam var slēpt apkārtējā vide, ja tajā notikušas tehnoloģijas attīstības laikmeta radītās pārvērtības: kāpināta radiācija, piesārņojums ar ķīmiskām vielām, kas ne tikai izraisa vai vismaz veicina dažādas slimības, bet arī darbojas kā mutagēni. Grāmatā uzsvars likts tieši uz ārējās vides ģenētisko ietekmi uz cilvēku. Tas arī ir saprotams, jo daudzu inžū tiešo kaitīgo iedarbi var novērst, to lietošanu ierobežojot vai pārtraucot. Bet šo vielu radītos ģenētiskos defektus mantos paaudze pēc paaudzes. Tas var radīt pamatotas bažas, vai šādu vides spiedienu cilvēce (ne tikai viens vai daži cilvēki!) izturēs.

Jāpiezīmē, ka grāmatas atsevišķas nodaļas katram lasītājam nav vienlīdz viegli saprotamas. To izpratnei bieži vajadzīgi papildu informācijas avoti gan ķīmijā, gan medicīnā, gan fizikā, bet it sevišķi – terminoloģijā. Tomēr, tīri filozofiski pieejot jāatzīst, ka meklējot skaidrojumu cilvēks allaž uzzina kaut ko jaunu un tādējādi pastāvīgi mācās, kas arī uzskatāms par šīs grāmatas ieguvumu. Tādējādi J.Raipuļa grāmata ir reizē gan informācija, gan brīdinājums, gan dzenulis izzināt aplūkotās problēmas dziļāk.

Grāmatā tās izklāstītas iespaidīgi un pārlicinoši, vietumis arī hiperbolizēti, izmantojot vēl ne gluži pierādītus apgalvojumus. Tomēr savu galveno uzdevumu autors ir veicis – grāmata atgādina un brīdina: cilvēki, apdomājiet savas rīcības sekas! Katram cilvēkam neapzināti dominē tieksme dzīvot «šo iso dzīvi» pēc iespējas

lielākā tiksmē, nedomājot par to, kas notiks pēc mums. Te palīdzēt var tikai izglītošana, iekšējās morāles un arī dabas cienīšanas veidošana, ko var sekmēt atgādināšana un skaidrošana. J.Raipuļa grāmata kalpo šim nolūkam pilnā mērā.

Rīgā, 1998. gada 10. novembrī.

*Iekšējgo slimību profesors Dr.habil.med. Ilmārs Lazovskis*

## IEVADS

Pieaugot cilvēku skaitam uz Zemes, intensificējoties rūpniecībai un lauksaimniecībai, kā arī tām papildinoties ar jaunākajiem laboratorijās radītajiem materiāliem, mainoties cilvēku dzīvesveidam, kurā pieaug prasības pēc komforta un dažādām ērtībām, aizvien vairāk pārmainās vide, kurā mēs dzīvojam. Samazinās mežu platības, sevišķi tropiskajos apgabalos, erodē augsnes, izsīkst vai aizaug upes un ezeri. Mūsu acu priekšā izmirst augu un dzīvnieku sugas. Iznīkst mikroorganismi un citas sīkbūtnes, kas nodrošina augsnes veidošanos un atmirušo organismu noārdīšanos. Cilvēka darbības rezultātā vidē – gaisā, augsnē un ūdenī – nonāk daudz dažādu vielu un elementu, kas maina dabas procesus un to līdzsvaru, kāds bija izveidojies dabas evolūcijas gaitā. Cilvēka aktivitātes jau tik lielā mērā ir pārveidojušas vidi, ka tā kļūst maz pielāgota un bīstama paša cilvēka veselībai un cilvēka kā sugas izdzīvošanai. Teiktais, protams, nenozīmē, ka vajadzētu atteikties no tiem zinātnes un tehnikas sasniegumiem, kuri atbrīvo cilvēku no smaga, nogurdinoša darba, rada iespējas vairāk laika veltīt sev patīkamām nodarbībām un sevis pilnveidošanai. Diemžēl pagaidām vēl cilvēka dzīves ērtībām nepieciešamā iegūšana rada atkritumu kalnus, no kuriem gan bīstamas, gan mazāk bīstamas vielas aizplūst vidē. Tāpat, steidzoties radīt dažādus atvieglojumus ikdienas dzīvei vai efektīvākus medicīnas un higiēnas preparātus, izmantošanā nereti ievieš kaitīguma ziņā nepietiekami pārbaudītas vielas un produktus. Pieaugot vides piesārņojumam, mazinās organismu pretestības spējas pret dažādām saslimšanām, rodas dažādas hroniskas slimības, saīsinās dzīves ilgums.

Novērtējot apkārtējās vides piesārņojuma kaitīgās sekas, galvenokārt tiek konstatēta tā toksicitāte vai ietekme uz vispārējā saslimšanas līmeņa palielināšanos. Nepietiekami vai nemaz netiek analizēta kaitīgo vielu ietekme uz iedzimtības materiālu, kura neizpaužas tūlīt pamanāmā veidā, bet konstatējama tikai pēc gadu desmitiem vai pat tikai nākamajās paaudzēs. *Vielas, kas iedarbojas uz iedzimtības informācijas nesējām struktūrām, ir mutagēni, kancerogēni, rekombinogēni un daļēji arī teratogēni. Vienkāršības labad*

visas vielas un faktorus, kas izraisa izmaiņas ģenētiskajā materiālā, sauc par genotoksiskām vielām jeb genotoksīniem.

Jau minētā iemesla dēļ – ka iedarbības uz iedzimtības informāciju saturošajām struktūrām izpaužas tikai pēc ilgāka laika – genotoksisko faktoru un vielu konstatēšana ir stipri apgrūtināta. Lai noteiktu genotoksisko faktoru klātbūtni apkārtējā vidē, ir jāizmanto dažādas mikroorganismu, augu un dzīvnieku testsistēmas. Taču tās dod tikai orientējošu informāciju, kuru ar lielāku vai mazāku ticamību var attiecināt uz cilvēku. Daļa genotoksisko faktoru jau ir identificēta un tiem noteiktas arī pieļaujamās devas, par kurām augstākas vidē nedrīkst būt, lai nekaitētu cilvēka veselībai. Šie faktori ir konstatējami, un to koncentrācijas nosakāmas ar analītiskām metodēm.

*Genotoksisko faktoru daudzuma palielināšanās apkārtējā vidē apdraud ne tikai pašreiz dzīvojošo cilvēku, bet arī nākamo paaudžu veselību, un ģenētiskā sloga palielināšanās līdz kādai kritiskai robežai var apdraudēt cilvēka kā sugas eksistēšanu.*

Autors

## 1. nodaļa

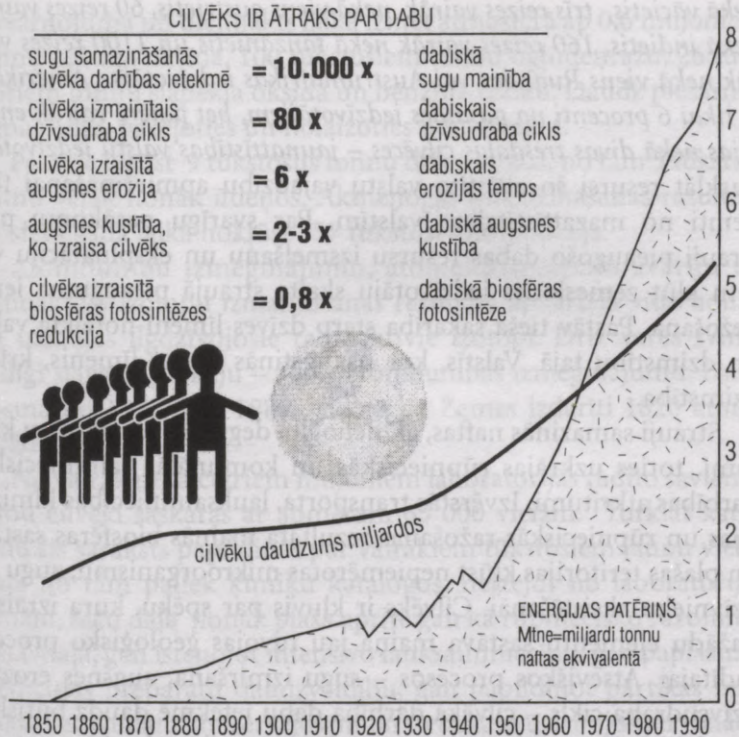
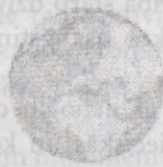
# CILVĒKA DARBĪBAS SPIEDIENS UZ APKĀRTĒJO VIDI

Daudzu miljonu gadu laikā uz Zemes ir izveidojusies pašreizējā dzīvo organismu daudzveidība, kuri atrodas gaisā, uz zemes, ūdeņņi, zemes virskārtā. Saskaņotas dzīvo organismu darbības rezultātā noris gāzu, minerālvielu un organisko vielu apmaiņa. Gan atmosfēra, gan Zemes virsma ir veidojusies dzīvo organismu darbības rezultātā. Tā, piemēram, viss skābeklis, kas atrodas Zemes atmosfērā un ir nepieciešams vairākumam organismu, ir fotosintezējošo organismu dzīvības procesu rezultāts. Dzīvie organismi – augi, dzīvnieki un mikroorganismi – katru gadu veido ap 83 miljardus tonnu organisko vielu. Zeme pagaidām ir vienīgā zināmā planēta, uz kuras ir izveidojusies dzīvība, trauslā slānī aptverot to. Sfēru, kurā uzturas dzīvie organismi ap Zemi, sauc par biosfēru. Šī sfēra ne tikai atražo sevi, bet arī aktīvi to veido. Līdz nesēnai pagātnēi visa šī organismu daudzveidība atradās noteiktās harmoniskās attiecībās, ko gan regulēja visai nežēlīgs mehānisms – cīņa par eksistenci, tomēr tās bija sabalansētas.

Straujas izmaiņas sākās līdz ar cilvēka aktīvu iejaukšanos uz Zemes notiekošajos procesos un norisēs. Situācija ir kļuvusi dramatiskā līdz ar cilvēku skaita straujo pieaugumu, kas prasa aizvien plašāku dabas resursu – tajā skaitā arī dzīvo organismu – izmantošanu savu vajadzību un iegribu apmierināšanai. 1850. gadā cilvēce sasniedza 1 miljardu cilvēku, mūsdienās šis skaitlis ir seškārtšojies, turklāt katrs nākamais miljards nāk klāt aizvien īsākā laikā: 1850. gadā uz Zemes bija viens miljards cilvēku, 1930. gadā – divi miljardi, trīs miljardi cilvēku bija 1960. gadā, četri miljardi – 1975. gadā un seši miljardi 1990. gadā, bet 2000. gadā prognozē jau septiņus miljardus (1.1. att.). Raksturīgi, ka, pieaugot iedzīvotāju skaitam uz Zemes, enerģijas patēriņš palielinās daudz straujāk. Īpaši straujš temps enerģijas patēriņā tika uzņemts pēc Otrā pasaules kara, tas ir saglabājies līdz šim brīdim, un tam nav tendences samazināties. Līdz ar cilvēku skaita pieaugumu samazinās mežu

## CILVĒKS IR ĀTRĀKS PAR DABU

sugu samazināšanās cilvēka darbības ietekmē	<b>= 10.000 x</b>	dabiskā sugu mainība
cilvēka izmainītais dzīvsudraba cikls	<b>= 80 x</b>	dabiskais dzīvsudraba cikls
cilvēka izraisītā augšnes erozija	<b>= 6 x</b>	dabiskais erozijas temps
augšnes kustība, ko izraisa cilvēks	<b>= 2-3 x</b>	dabiskā augšnes kustība
cilvēka izraisītā biosfēras fotosintēzes reducija	<b>= 0,8 x</b>	dabiskā biosfēras fotosintēze



### 1.1. attēls

#### Cilvēku daudzuma pieaugums un enerģijas patēriņš

platības, dzīvnieku un mikroorganismu sugu skaits. Šobrīd cilvēce ekspluatē 55 procentus sauszemes, 12 procentus ūdeņu, iegūst no Zemes dziļēm 100 miljardus tonnu rūdas, naftas u.c. derīgo izrakteņu, ražo ap 40 miljoniem tonnu dažādu sintētisko vielu. Pārēķinot uz vienu cilvēku, ik gadus no Zemes dziļēm iegūst 25 tonnu dažādu materiālu. Tikai 1 – 1,5 procenti no šī daudzuma kļūst par izmantojamu produktu. Pārējais paliek kā vides piesārņojums.

Dabas resursus izmanto ļoti nevienmērīgi. Ekonomiski attīstītajās valstīs patēriņš ir ievērojami lielāks nekā mazattīstītajās. Tā, piemēram, katrs ASV iedzīvotājs patērē divas reizes vairāk enerģijas

nekā vācietis, trīs reizes vairāk nekā viens austrietis, 60 reizes vairāk nekā indietis, 160 reizes vairāk nekā tanzānietis un 1100 reizes vairāk nekā viens Ruandas vai Austrumāfrikas iedzīvotājs. Amerikāņi ir tikai 6 procenti no pasaules iedzīvotājiem, bet patērē vairāk enerģijas nekā divas trešdaļas cilvēces – jaunattīstības valstu iedzīvotāji. Turklāt resursi šo attīstīto valstu vajadzību apmierināšanai tiek ņemti no mazattīstītajām valstīm. Par svarīgu pasākumu pret strauji pieaugošo dabas resursu izsmelšanu un ekspluatāciju varētu kļūt zemeslodes iedzīvotāju skaita straujā pieauguma ierobežošana. Pastāv tieša sakarība starp dzīves līmeni noteiktā valstī un dzimstību tajā. Valstīs, kur paaugstinās dzīves līmenis, krītas dzimstība.

Strauji samazinās naftas, akmeņogļu, deggāzes u.c. resursu krājumi, toties uzkrājas rūpnieciskās un komunālās saimnieciskās darbības atkritumi. Izvērstās transporta, lauksaimniecības ķimizācijas un rūpnieciskās ražošanas rezultātā mainās biosfēras sastāvs un plašas teritorijas kļūst nepiemērotas mikroorganismu, augu un dzīvnieku eksistēšanai. Cilvēks ir kļuvis par spēku, kura izraisītā dažādu elementu sastāva maiņa jau tuvojas ģeoloģisko procesu radītajai. Atsevišķos procesos – sugu izmiršana, augsnes erozija, dzīvsudraba cikls – cilvēka darbība dabu ietekmē daudz būtiskāk par dabiskajām norisēm (1.1. att.). Rūpnīcas ik gadus izmet atmosfērā 200 miljonus tonnu putekļu, ap 100 miljonus tonnu sēra anhidrīda, vairāk par 250 tūkstošiem tonnu svina, tāpat cinku, dzīvsudrabu un citus toksiskus elementus. Nerūpnieciskajos rajonos putekļu ir ne vairāk par 2 līdz 3 miligramiem kubikmetrā, turpretī rūpnieciskajos – 6 līdz 50 miligrami, t.i., 3 līdz 17 reizes vairāk. Naftas un akmeņogļu sadegšanas produktos (pelnos) ir 70 dažādu elementu. Vienā tonnā pelnu ir 200 gramu cinka, 300 gramu kobalta, 400 gramu urāna, 500 gramu germānija un arsēna. Maksimālais stroncija, kadmija, cinka un germānija daudzums var sasniegt 10 kilogramus vienā tonnā pelnu. Ik gadus sadedzinot 2,4 miljardus tonnu akmeņogļu un 0,9 miljardus tonnu brūnogļu, kopā ar pelniem izsējas 200 tūkstoši tonnu arsēna, 224 tūkstoši tonnu urāna, kamēr to ieguve gadā ir atbilstoši 40 un 30 tūkstoši tonnu. Autotransports rada aptuveni 61 procentu no svina kopējā

piesārņojuma un diennakts laikā izmet atmosfērā ap 0,6 miljoniem tonnu oglekļa oksīda, 100 tūkstošiem tonnu ogļūdeņražu, 26 tūkstošiem tonnu slāpekļa oksīda un benzīna tvaiku. Daudz piesārņojuma rodas, paceļoties un nolaižoties lidmašīnām.

Pasaulē iegūst 9 tūkstošus tonnu dzīvsudraba, no tām 5 tūkstoši tonnu vēlāk nonāk ūdeņos. Akmeņogļu sadedzināšanas rezultātā biosfērā gada laikā nokļūst 357 tūkstoši tonnu niķeļa.

Atombumbu izmēģinājumu, atomelektrostaciju avāriju un radioaktīvo izotopu izmantošanas rezultātā apkārtējā vidē nonāk un uzkrājas ilgdzīvojošie radioaktīvie izotopi. Drīz varēs svinēt bēdīgi slavenu jubileju – 2000. atombumbas izmēģinājumu. Laika posmā no 1945. līdz 1989. gadam uz Zemes izdarīti 1820 atomsprādzieni.

No vairāk nekā četriem miljoniem laboratorijās radīto savienojumu cilvēki saskaras ar apmēram 63 000 vielām. Turklāt katru gadu šis saraksts papildinās par vairākiem tūkstošiem jaunu vielu. Daļa no tām paliek ķīmiķu katalogos, neizejot no laboratorijas sienām, taču daļa nonāk plašā aprītē gan kā rūpniecisko ražojumu sastāvdaļa, gan īstenojot intensīvo lauksaimniecību, gan paplašinot medicīnas preparātu daudzveidību, gan papildinot pārtikas produktus ar jaunām konservējošām un to izskatu uzlabojošām vielām. Vairākums šo vielu nokļūst apgrozībā bez pietiekamām pārbaudēm un dažkārt sagādā nepatīkamus pārsteigumus, it sevišķi tad, ja tās ir mutagēni vai kancerogēni. Ne vienreiz vien spēcīgi mutagēni un kancerogēni ir izmantoti dažādās dzīves nozarēs, nenojaušot par to postošo iedarbību. Tā, piemēram, rentgenstarus ilgus gadus izmantoja grūtnieču caurskatīšanai un augļa novietojuma un defektu konstatēšanai. Tikai pirms dažiem gadu desmitiem pa istam novērtēja šo caurskašu lomu iedzimto slimību un audzēju izraisīšanā. Piecdesmitajos gados traģiskas sekas bija trankvilizatora talidomīda izmantošanai grūtniecības laikā. Tā rezultātā dzima bērni bez rokām un kājām.

**Iespējas veikt vielu kaitīguma pārbaudi.** Loģiska liktos prasība, ka visām saimniecībā un pārtikā plaši izmantojamām vielām jāpārbauda mutagēnā un kancerogēnā aktivitāte. Lai gan pēdējā laikā šim jautājumam pievērš aizvien lielāku uzmanību, tomēr praktiski

īstenot šādu vispārēju pārbaudi ir grūti, jo, analizējot vielas, ir jānosaka ne tikai to toksicitāte, bet arī mutagēnais, kancerogēnais un teratogēnais efekts. Tas ir darbietilpīgs process, kura veikšanai ir nepieciešamas labi iekārtotas laboratorijas un kvalificēti speciālisti. Mutagēnā efekta noskaidrošanai ir pakļautas vairāk par 20 tūkstošiem vielu. Kopš 1945. gada ir radīti un lauksaimniecībā lietoti ap 35 000 pesticīdu, bet tikai 10 procentiem pārbaudīts kaitīguma līmenis. Turklāt vielām, kurām konstatēta kāda nelabvēlīga ietekme uz dzīvajiem organismiem, ir jānosaka maksimāli pieļaujamā deva, lai nekaitētu cilvēka veselībai. No vairāk nekā četriem miljoniem cilvēka radīto vielu ap 20 000 ir lielāka vai mazāka toksiskā bīstamība. Katru gadu ražošanai piedāvā ap 6 000 jaunas ķīmiskas vielas, no kurām ievieš ap 10 procentus. *Tā kā kaitīgais efekts jānovērtē ne tikai atsevišķai vielai, bet arī vielu kombinācijām, tad vienlaikus atmosfērā nonākošo vielu daudzums un to kombinācijas sasniedz astronomisku lielumu –  $10^{60}$ , kas praktiski nav aptverams ar analizēm un kontrolēm.* Tikai 600 gaistošām vielām, 200 vielām ūdenī un 100 vielām augsnē ir noteikta cilvēkam maksimāli pieļaujamā deva. Pēc aptuveniem aprēķiniem, 5 – 10 procentiem toksisko vielu ir mutagēnas īpašības. Ap 500 ķīmisko savienojumu un industriālo procesu, kuros grūti noskaidrot tiešo aģentu, ir ļaundabīgo audzēju ierosinātāji.

Pēdējā laikā aizvien lielāka vērība tiek veltīta bioloģiskajiem mutagēniem un kancerogēniem, kas arī ar cilvēka līdzdalību izplatās apkārtējā vidē un apdraud viņa ģenētisko veselību. Vairākas audzēju formas izraisa vīrusi, kas vai nu paši inducē ļaundabīgo transformāciju, vai arī aktivē onkogēnus, kas atrodas ikviena cilvēka genomā. Paaugstināts vīrusu daudzums var būt par cēloni jaunu vīrusu formu tapšanai ar ļoti nelabvēlīgām iedarbībām. Daudz ko liek pārdomāt AIDS izraisītāja HIV vīrusa rašanās un izplatīšanās vēsture. Šī vīrusa priekštecis vairojas Āfrikas pērtiķos, neizraisot tiem smagas saslimšanas. Nokļuvis cilvēka organismā, tas dažu nelielu pārvērtību rezultātā ir kļuvis par vienu no bīstamākajiem slimību izraisītājiem. Ļoti plaši ir izplatīta liellopu leikoze, un daudzi cilvēki nonāk saskarē ar tās izraisītāju – liellopu leikozes vīrusu, kurš pēc savas uzbūves un funkcijām ir tuvs HIV vīrusam. Ir

ļoti pamatotas bažas, ka šis vīruss var kļūt bīstams arī cilvēkam. Vīrusi, iekļuvuši šūnās, izraisa ne tikai metaboliskas izmaiņas, bet var inducēt arī ģenētiskas izmaiņas. Regulāras gripas epidēmijas, kuru laikā daudzi cilvēki kontaktē ar šīs slimības izraisītāju vīrusu, arī atstāj iespaidu uz ģenētiskajām struktūrām. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā ir slimojušas ar gripu, ir paaugstināta varbūtība saslimt ar leikozi.

### ***Faktori, kas piesārņo vidi***

Cilvēka saimnieciskajā darbībā, ražošanā un sadzīvē, radot visu dzīvei nepieciešamo, veidojas dažādi blakus produkti. Tāpat arī modernajai saimniecībai nepieciešamo faktoru nepareiza lietošana kļūst par vides piesārņošanas cēloni, tādējādi apdraudot pašu cilvēku.

**Fizikālie faktori.** Fizikālie faktori vides piesārņojumā pārsvarā nonāk nepietiekami ievērojot ražošanas tehnoloģijas, bet ir arī kā nevēlami pārpalikumi dažādās cilvēka sadzīves norisēs. Visvairāk nepatīkšanu sagādā jonizējošā radiācija, kuru plaši izmanto dažādās tehnoloģijās, enerģijas ieguvei, medicīnā un vēl joprojām arī kā draudīgāko iznīcināšanas ieroču materiālu. Lai gan ir stingri noteikumi par radioaktīvo vielu izmantošanu un glabāšanu, tomēr apkārtējā vidē vēl aizvien nonāk šis bīstamais piesārņojums, palielinot jonizējošā starojuma fonu. Radioaktīvo vielu piesārņojums ir sevišķi bīstams tādēļ, ka izraisa izmaiņas iedzimtības informācijas nesējās struktūrās, un arī tādēļ, ka vairākiem radioaktīvajiem izotopiem ir ļoti ilgs sabrukšanas laiks, tātad tie gadu desmitiem un simtiem paliek apkārtējā vidē.

Arī citiem izstarojuma veidiem ir noteikta bioloģiskā iedarbība. Pēdējā laikā nopietnu uzmanību pievērš elektromagnētiskajam starojumam, kurš veidojas ap elektropārvades vadiem, ekspluatējot dažādas elektriskās ierīces, piemēram, mikroviļņu krāsnis, un izmantojot elektromagnētisko starojumu radiolokācijā.

Bīstams vides piesārņotājs ir troksnis. Tas ir neatņemama mūsu dzīves sastāvdaļa, bet, pastāvīgi atrodoties paaugstināta trokšņa ietekmē, cilvēkiem rodas dažādi veselības traucējumi.

Profesionālas saslimšanas izraisa vibrācijas. Arī ekstremālas temperatūras ir fizikāls faktors, kas negatīvi ietekmē cilvēka veselību.

Pēdējā laikā kā bīstams vides piesārņotājs tiek vērtēti arī putekļi, it sevišķi tādi, kuri sastāv no sīkām šķiedriņām, piemēram, tādām kā azbests.

**Ķīmiskais piesārņojums.** Ķīmisko vielu, kas var veidot vides piesārņojumu, ir ievērojami vairāk par fizikālajiem faktoriem, un tos iedalīt kādās noteiktās grupās ir grūti. Daļu ķīmisko piesārņotāju var izdalīt pēc piederības kādai ķīmisko vielu grupai. Piemēram, atsevišķie ķīmiskie elementi, tajā skaitā – smagie metāli, polikliskie aromātiskie ogļūdeņraži, nitrāti un nitrīti, hlororganiskie savienojumi. Dažas piesārņojumu grupas var aprakstīt pēc šo vielu lietojuma. Piemēram, pesticīdi, kas apvieno vairākas ķīmisko savienojumu grupas, kuras izmanto cīņai ar nezālēm un kaitēkļiem. Medicīnas preparāti, it sevišķi tie, kurus izmanto ļaundabīgo audzēju ierobežošanai un arī cīņā ar infekcijas slimībām. Arī kosmētiskos līdzekļus, kā, piemēram, matu krāsas u.c., kas pieder pie dažādām ķīmisko savienojumu grupām un ir bioloģiski aktīvas, apvieno vienā grupā. Kaitīgās vielas var sistematizēt arī pēc to izcelšanās avotiem. Piemēram, pirogēnās vielas, kas rodas, termiski apstrādājot pārtikas produktus. Cilvēkiem bīstamas ir mikroorganismu izcelsmes vielas, iekšdedzes dzinēju izmešos un smēķu dūmos esošās kaitīgās vielas u.c.

Katrā šajā grupā ir vielas, kuras, kaut gan ir vairāk vai mazāk kaitīgas, tomēr ir ļoti vajadzīgas vai nu saimnieciskajā dzīvē, kā, piemēram, pesticīdi, vai medicīnā, kā, piemēram, dažādas citostatiskas vielas, kuras nepieciešamas vēža ārstēšanai. Šajos gadījumos ir jābūt stingri noteiktiem šādu vielu lietošanas priekšrakstiem, lai tās nekaitētu cilvēka veselībai. *Tā kā daudzos ražošanas un sadzīves procesos nav iespējams izvairīties no kaitīgu vielu izmantošanas, tad, lai samazinātu vai pilnīgi novērstu šo vielu nelabvēlīgo ietekmi uz cilvēka veselību, nosaka šo vielu maksimāli pieļaujamās devas apkārtējā vidē. Šīs devas ir tā robeža, kuru nedrīkst pārsniegt. Dažādās vidēs, piemēram, gaisā, ūdenī, augsnē, šīs maksimāli pieļaujamās devas atšķiras. Tas nenozīmē, ka zem šīs robežas attiecīgajai*

vielai vai faktoram nebūtu nekādas iedarbības. Taču tā nav tāda, kas apdraudētu cilvēka veselību. Šādas maksimāli pieļaujamās devas nosaka arī fizikālajiem faktoriem.

Dažkārt, izšķiroties par atļauju kādu vielu vai faktoru lietot saimniecībā vai medicīnā, ir rūpīgi jāizsver, kā būs vairāk – labuma vai ļaunuma. Bet šāda izšķiršanās ir pieļaujama tikai īpašos gadījumos, kad citas iespējas nav. Protams, gadījumos, kad cilvēki ir pakļauti veselībai kaitīgām iedarbībām, viņiem ir jābūt informētiem par iespējamām sekām.

Jāpiebilst, ka vielu maksimāli pieļaujamās devas nav nekas nemaināms un absolūts. Tās var mainīties atkarībā no tā, kāda ir uzkrājusies pieredze par to īpašībām.

Ķīmiskais piesārņojums visvairāk nonāk saskarē ar cilvēka organismu, kad tas ir pārtikā, gaisā, ūdenī. Kontakta ar kaitīgajām vielām ietekmē dzīvesveids. Ķīmiskajā piesārņojumā ir arī daudz vielu un to atvasinājumu, kuri var reaģēt ar iedzimtības informāciju nesējām struktūrām, izraisot tajās izmaiņas.

**Bioloģiskie vides piesārņotāji.** Cilvēka darbības rezultātā apkārtējā vidē nonāk arī dažādi bioloģiskie objekti, kas var būt kā piesārņotāji. Vides piesārņojums ar tiem ir ne mazāk bīstams kā ar fizikālajiem un ķīmiskajiem. Vislielākā uzmanība šajā aspektā ir jāvelta vīrusiem. Liela grupa vīrusu, tā saucamie integratīvie vīrusi, *iebūvējas* cilvēka un arī citu dzīvo būtņu ģenētiskajā materiālā, ienesot tur jaunu informāciju, un, izejot no genoma, rada tur dažādus smagus bojājumus.

Bioloģisko piesārņojumu, kas var būt bīstams cilvēka veselībai, var radīt dažādas ražošanas nozares, sevišķi tās, kurās izmanto mikroorganismus, kā, piemēram, mikroskopiskās sēnes. Paplašinoties biotehnoloģiskajai ražošanai, kurā izmanto ar ģēnu inženieriju iegūtas jaunas vīrusu un mikroorganismu formas, vidē var nokļūt cilvēka veselībai kaitīgi organismi un molekulas.

Par bīstamu piesārņotāju var uzskatīt mājdzīvnieku vīrusus, kuri sevišķi izplatīti nelabvēlīgās liellopu leikozes epidemioloģijas rezultātā. Šie vīrusi, rekombinējot ar cilvēka vīrusiem, var veidot cilvēkam bīstamus rekombinantus vīrusus.

## Genotoksīnu pētīšanas vēsture

Ziņas par konkrētu vides faktoru nelabvēlīgo iedarbību uz veselību parādījās viduslaikos, kad tā laika alķīmiķi un mediķi aprakstīja vairāku saslimšanu saistību ar konkrētu profesiju.

Par kalnraču slimībām, kuras izraisa konkrēta profesija, rakstīja metalurģs un ārsts G.Agrikola, kurš ārstēja kalnračus. Viņš aprakstīja plaušu slimību, ko nosauca par «kalnu slimību», ar kuru slimoja un mira daudzi kalnrači Rūdu kalnos tagadējās Čehijas un Vācijas teritorijā. Desmit gadus vēlāk šo slimību aprakstīja arī alķīmiķis un ārsts Paracelzs (1493 – 1541). Viņš aprakstīja arī simptomus, kādi ir kalnračiem, saindējoties ar sēru, dzīvsudrabu, svīnu un arsēnu. Raktuves Vācijā un Čehijā, kuru strādnieku slimības aprakstīja G.Agrikola un Paracelzs, funkcionēja arī pagājušajā gadsimtā, un vācu patologi F.Hirtings un V.Hese konstatēja, ka šī «kalnu slimība» ir plaušu vēzis. Rūdu kalnu raktuvēs ir daudz radioaktīvo rūdu, kuru izstarojums arī ir plaušu vēža cēlonis. Vēl līdz nesēnai pagātnēi šajās teritorijās saslimšana ar plaušu vēzi bija 50 reizes augstāka par saslimšanu ar visām citām vēža formām.

B.Ramacins (1633 – 1714) plašā darbā «Par amatnieku slimībām. Pārdomas» 1700. gadā sniedza vispusīgu aprakstu par arodslimībām un izteica domu, ka kaitīgākās ir gāzes un tvaiki, ko ieelpo strādnieki. Viņš aprakstīja arī mūķeņu neparasti augsto saslimšanu ar piena dziedzera vēzi. Pēc 100 gadiem jau precīzākā uzskaitē konstatēja, ka mūķenēm krūts vēzis ir ap trim reizēm biežāk nekā sievietēm, kas dzemdējušas bērnus. Tagad mēs zinām, ka šī vēža rašanās lielā mērā ir atkarīga no hormonālās regulācijas.

16. gadsimtā Anglijā G.Beikers ieinteresējās par Devonšīras endēmiskām kolikām, ar kurām galvenokārt slimoja šī reģiona trūcīgie iedzīvotāji. Slimības uzliesmojumiem bija sezonas raksturs un masveidīga tā kļuva rudenos. G.Beikers konstatēja, ka cilvēki, kas sirga ar šo slimību, rudenos dzēra daudz ābolu sīdru. Vēl nebija skaidrs, kādēļ tieši Devonšīrā ir šo koliku saasinājums, kaut gan sīdru rudenī daudz dzēra visā Anglijā bez īpašām kaitīgām sekām. Izrādījās, ka šo Devonšīras īpatnību nosaka sīdru iegūšanas tehnoloģija. Citur Anglijā ābolu spiedēs sīdru iegūšanai izmantoja akmeņus,

bet tikai Devonšīrā šie spiedēs izmantotie akmeņi bija apkalti ar svinu. Acīmredzot Devonšīras kolikas izraisīja saindēšanās ar svinu.

Angļu ārsts J.Hills 1761. gadā aprakstīja sakarību starp tabakas šņaukšanu un deguna polipu veidošanos. Vēlāk šie polipi var ļaundabīgi transformēties.

Pirmo reizi profesionālo vēzi skursteņslauķiem aprakstīja angļu ķirurgs P.Pots (1714 – 1788) 1775. gadā. Anglijā kamīnu skursteņu tīrīšanai izmantoja zēnus, kurus, virvē iesietus, nolaida skurstenī, kur tie nokasīja sodrējus un darvu. Pēc gadiem šiem zēniem attīstījās sēklinieku maisīņa vēzis. P.Pots konstatēja šīs slimības ļaundabību un arī to, ka tās cēlonis ir ādas ilgstošs kontakts ar sodrējiem. Mūsu gadsimta 30. gados sodrējos atrastā policiklisko aromātisko ogļūdeņražu kancerogēnā aktivitāte apstiprināja P.Pota secinājuma pareizību. Vēzis ir minēts jau ļoti senos aprakstos, piemēram, Ebera papirusā 1550 gadus pirms mūsu ēras. To pazina arī Hipokrāts. Taču vēža rašanās saistību ar konkrētu ierosinājumu pamanīja P.Pots.

Gadsimtu pēc P.Pota atklājuma L.Rēns 1895. gadā Vācijā konstatēja augstu saslimstības biežumu ar urīnpūšļa vēzi anilīna krāsvielu ražošanas strādniekiem. Kā vēlāk noskaidroja, šis vēža formas izraisītāji ir aromātiskie amīni – 2-naftilamīns, benzidīns un 4-aminobifenils.

1915. gadā Japānas zinātnieki K.Jamagava un K.Išikava eksperimentāli izraisīja ādas vēzi trušiem, to ausu ādu atkārtoti apsmērojot ar akmeņogļu darvu. Faktiski eksperimentāli tika apstiprināti P.Pota epidemioloģisko novērojumu secinājumi.

1911. gadā P.Rouzs atklāja, ka vēzi vistām izraisa vīruss. Ilgāku laiku notika strīdi par to, kas tad īsti ir vēža izraisītājs – vīrusi vai ķīmiskas vielas? Vēlāk zinātnieki nonāca pie secinājuma, ka ļaundabīgo transformāciju var izraisīt gan viens, gan otrs faktors, gan abi – mijiedarbojoties.

Laikā no 1925. līdz 1933. gadam E.Kenueja vadībā, pētot sintētiskā policikliskā ogļūdeņraža dibenz(a)antracēna un no ogļu darvas izdalītā benz(a)pirēna īpašības, konstatēja to kancerogēno aktivitāti.

Par radiācijas bīstamību sāka runāt jau 1909. gadā, kad ārsti pamanīja, ka vairākkārtēja apstarošana ar rentgenstariem izraisa dermatītu un kārpju veidošanos, kuras var kļūt arī ļaundabīgas. Pirmā pasaules kara laikā strādnieces armijas tehnikas mēraparatūras skalām un pulksteņiem ciparus un rādītājus pārklāja ar luminiscējošu rādija un mezatorija kārtiņu. Lai otiņas sari turētos kopā, strādnieces tos aplaizīja, tad mērca krāsā un to uztriepa uz vajadzīgās virsmas. 20. gadu vidū un 30. gadu sākumā šīs strādnieces sāka slimot ar neizārstējamu osteomielītu (kaulu smadzeņu iekaisumu pie kauliem un skrimšļiem). Vēlāk tur attīstījās ļaundabīgie audzēji. No 1495 ciparnīcu zīmētājam 42 saslima ar osteomielītu, 18 – ar galvas audzējiem. Saslimšana ar kaulu audzējiem sākās pēc 7 gadu latentā perioda, ar galvas audzējiem pēc – 19 gadiem. Rādijs, tāpat kā stroncijs, uzkrājas kaulos un apstaro kaulu smadzenes. Otrajā pasaules karā arī bija liels pieprasījums pēc luminiscējošām aparatūras skalām, taču rūgtā pagātnes pieredze lika izstrādāt tehniku, kas strādniecēm nepieļāva kontaktu ar radioaktīvo luminiscējošo materiālu.

Gadsimta sākumā ārsti propagandēja un arī izrakstīja pacientiem «rādija ūdeni», kuram piedēvēja brīnumainas dziednieciskas īpašības. Īstā iedarbība gan parādījās tikai pēc daudziem gadiem, un tā bija ļoti negatīva.

Nepiesardīga strādāšana ar radioaktīvajiem elementiem un vispār radiāciju prasīja upurus. 1936. gadā Hamburgā uzcēla pieminekli, kurā ierakstīti 110 zinātnieku un inženieru vārdi, kuri kļuva par upuriem pirmajos eksperimentos ar rentgenstariem.

1927. gadā amerikāņu ģenētiķis H.Mellers, ar rentgenstariem apstarojot augļu mušiņas drozofilas, konstatēja, ka apstarotajām mušām mutāciju rašanās biežums ir palielinājies 150 reīzu salīdzinājumā ar neapstarotajām mušām. Tātad bija konstatēta rentgenstaru mutagēnā aktivitāte. 30. gadu beigās un 40. gadu sākumā vairāki zinātnieki – J.Rapoports, Š.Auerbaha u.c. – mutagēno aktivitāti konstatēja vairākām ķīmiskām vielām, kā formaldehīds, uretāns, iprīts, etilēnimīns, etilēna oksīds u.c. Drīz vien kļuva skaidrs, ka vairākums mutagēnu ir arī kancerogēni.

Arī epidemioloģisko pētījumu pirmsākumi ir meklējami 17. gadsimtā. Angļu pētnieks Dž. Graunts 1662. gadā publicēja pirmo sistemātisko pētījumu par mirstību. Viņš atklāja vairākas mirstības statistikas pamatsakarības. Taču demogrāfiskās un medicīnas statistikas metodes noformējās tikai 19. gadsimtā. Mūsu gadsimta 40. un 50. gados epidemioloģijā sākās nobīde no infekcijas slimībām uz sirds un asinsvadu slimībām un vēzi. 60. un 70. gados strauji attīstījās epidemioloģijas metodes, bet 70. gadu vidū arī vides epidemioloģija.

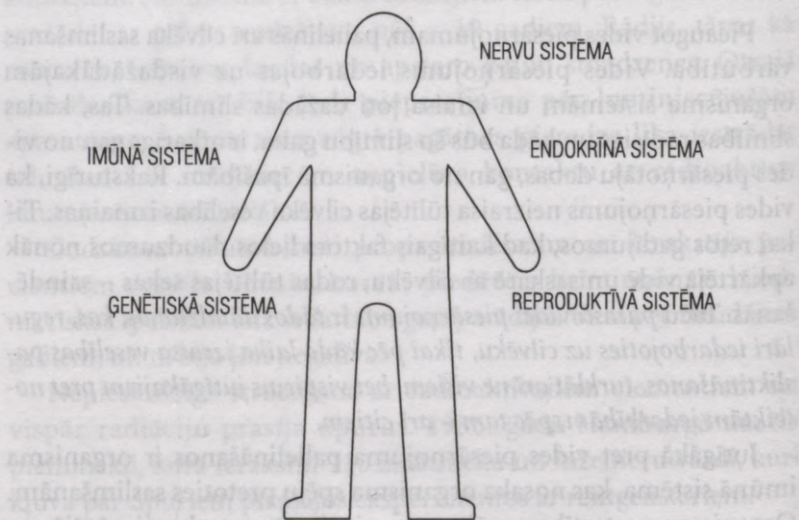
### ***Kaitīgo vides faktoru iedarbības tipi uz cilvēka organismu***

Pieaugot vides piesārņojumam, palielinās arī cilvēka saslimšanas varbūtība. Vides piesārņojums iedarbojas uz visdažādākajām organisma sistēmām un izraisa ļoti dažādas slimības. Tas, kādas slimības radīsies un kāda būs šo slimību gaita, ir atkarīgs gan no vides piesārņotāju dabas, gan no organisma īpašībām. Raksturīgi, ka vides piesārņojums neizraisa tūlītējas cilvēka veselības izmaiņas. Tikai retos gadījumos, kad kaitīgais faktors lielos daudzumos nonāk apkārtējā vidē un saskarē ar cilvēku, rodas tūlītējas sekas – saindēšanās. Taču *parasti vides piesārņojums ir tādos daudzumos, kas, regulāri iedarbojoties uz cilvēku, tikai pēc kāda laika izraisa veselības pasliktināšanos, turklāt arī ne visiem, bet vispirms jutīgākajiem pret noteiktām iedarbībām, pēc tam – arī citiem.*

Jutīgākā pret vides piesārņojuma palielināšanos ir organisma imūnā sistēma, kas nosaka organisma spēju pretoties saslimšanām. Organisma pretestības spēju pazemināšanās nosaka vispārējā saslimšanas līmeņa palielināšanos. Vispirms palielinās bērnu respiratorās saslimšanas, un arī pieaugušo augšējo elpošanas ceļu saslimšanas līmenis pieaug. Saglabājoties piesārņojuma līmenim vai tam nepārtraukti palielinoties, notiek sensibilizācija pret atsevišķām iedarbībām (vielām un faktoriem), kas izpaužas kā alergiskās reakcijas (bronhiālā astma, dermatīti, diatēzes u.c.). Pēc ilgstošākas iedarbības palielinās saslimšanas ar sirds un asinsvadu slimībām, gremošanas trakta bojājumiem, nieru un urīnvada slimībām, kļūst

biežāki bērnu garīgās attīstības traucējumi. Piesārņojumam iedarbojoties uz māti un augļa attīstību, palielinās spontāno abortu biežums, nedzīvi dzimušo daudzums un bērnu ar dažādām fiziskām un garīgām kaitēm skaits un pazeminās auglība. Vēl pēc ilgāka laika notiek izmaiņas, ko vides piesārņojums ir izraisījis ģenētiskajās struktūrās – pieaug saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem un palielinās iedzimtības slimību sastopamība.

Atsevišķo saslimšanu pieauguma pamatā ir vides piesārņojuma iedarbība uz vispārējām organisma sistēmām, kuru funkciju traucējumi arī sekmē šīs saslimšanas (1.2. att). Taču konkrētās kaitīgās vielas un faktori iedarbojas uz noteiktiem vielmaiņas procesiem, izjaucot to pareizas saskaņotas norises.



### 1.2. attēls

*Vides piesārņojuma iedarbība uz atsevišķām cilvēka orgānu sistēmām*

**Imūnā sistēma.** Imūnā sistēma aizsargā organismu no dažādām ārējām iedarbībām un infekcijām, arī aizkavē vēža šūnu dalīšanos un audzēju strauju attīstīšanos. Vides piesārņojums var ievērojami

mainīt šīs sistēmas funkcijas, pavājinot organisma aizsargspējas. Vides piesārņojuma nelabvēlīgā ietekme uz imūno sistēmu var būt tieša, piemēram, radioaktīvajam starojumam traucējot imūno šūnu dalīšanos vai izraisot tajās nelabvēlīgas izmaiņas. Līdzīgi var iedarboties arī dažādas aktīvas ķīmiskas vielas.

Palielinoties vides piesārņojumam, organismā nonāk dažādas imūno sistēmu ierosinošas vielas – antigēni vai mikroorganismi, kas pārslogo imūno sistēmu un kļūst par cēloni dažādām nevelamām novirzēm. Tā viena no imūnās sistēmas izmaiņām, kas ievērojami saasinās piesārņotā vidē, ir alergiskās reakcijas. Tās var veidoties pret visdažādākajiem vides faktoriem un ir ļoti grūti ārstējamas.

Imūnās sistēmas funkcijas apkārtējās vides piesārņojums var skart arī netieši, ar citu organisma sistēmu starpniecību. Tā, piemēram, stress nelabvēlīgi ietekmē organisma imūnās aizsargsistēmas funkcijas. Tāpat arī imūnās sistēmas darbība ir atkarīga no centrālās nervu sistēmas un endokrīnās (hormonālās) sistēmas.

Kā jau teikts iepriekš, par imūnās sistēmas aizsargspēju pazeminašanos liecina tas, ka pieaug saslimstības ar dažādām infekcijas slimībām. Taču ir izstrādātas arī metodes, ar kuru palīdzību var noteikt, kāda ir organisma imūnās sistēmas aktivitāte un tās pretošanās spējas saslimšanām vai vēža attīstībai. Šīs metodes tad arī izmanto ārsti un pētnieki, lai novērtētu vides piesārņojuma izraisītās izmaiņas imūnajā sistēmā un to bīstamību.

**Endokrīnā sistēma.** Iekšējās sekrēcijas dziedzeru sistēma ar tajā sintezēto hormonu starpniecību regulē daudzas organisma funkcijas, un tās darbības traucējumi ir ļoti nelabvēlīgi. Hipofīzes hormoni regulē augšanu, dzimumhormoni – pareizu dzimuma attīstību un auglību, vairogdziedzera hormoni – metabolisma aktivitāti un garīgās spējas utt. Visas šīs hormonu sistēmas ir cita ar citu cieši saistītas, un traucējumi vienā ietekmē arī citas funkcijas.

Spontāno abortu biežuma pieaugums un mazuļu neiznēsāšana, palielinoties vides piesārņojumam, tāpat arī neauglības palielināšanās ir tieši saistīti ar dzimumhormonu veidošanās traucējumiem. Pēc Černobiļas avārijas daudziem Ukrainas un Baltkrievijas iedzīvotājiem vairogdziedzeri tika pakļauti radioaktīvajai iedarbībai, jo tajos uzkrājās radioaktīvais jods, un tas mainīja vairogdziedzera

hormonu un dzimumhormonu sistēmas līdzsvaru. Ja pietiekamā daudzumā nesintezējas vairogdziedzera hormons, rodas augšanas un attīstības traucējumi, psihiska un fiziska nepilnvērtība (kretinisms). Arī pastiprināta šī hormona veidošanās izraisa vairāku organisma funkciju nelabvēlīgas izmaiņas.

Ļoti liela loma hormonu darbības regulācijā ir melatonīnam, ko sintezē epifīze – dziedzeris galvas smadzenēs. Ar tā nepietiekamību saista gan neauglību, gan audzēju intensīvāku attīstības procesu.

Vairākas dzimumhormonus imitējošas vielas, kas ir vides piesārņojumā, var negatīvi ietekmēt auglību. Tas sevišķi attiecas uz estrogēno (sievīšķo) hormonu imitatoriem, ja tie nonāk vīriešu organismā.

**Centrālā nervu sistēma.** Nervu sistēma saista visas orgānu sistēmas un to daļas. Centrālā nervu sistēma ir vissarežģītākā cilvēka organisma struktūra un tā arī visjutīgāk reaģē uz vides piesārņojumu. Nervu sistēmu skar gan pārmērīgi trokšņi, gan dažādu ķīmisko savienojumu, kā alkohola, nikotīna, smago metālu u.c. tā saucamo nervu inžu iedarbība. Sevišķi bīstama dažādo faktoru iedarbība uz centrālo nervu sistēmu ir embriogēneses un bērna augšanas periodā, kad nelabvēlīgie vides faktori var izraisīt smadzeņu darbības neatgriezeniskus traucējumus un garīgo atpalicību. Nelabvēlīgi vides apstākļi ir cēlonis psihosomatiskajām slimībām. Šī tipa slimības skar gandrīz visus orgānus un orgānu sistēmas. Psihosomatiskas izcelsmes ir daudzas sirds un asinsvadu slimības, kuņģa un zarnu trakta u.c. vainas.

**Ģenētiskā sistēma.** Vides piesārņojums iedarbojas arī uz iedzimtības informācijas nesējām (ģenētiskajām) struktūrām. Tā kā ģenētiskā informācija nosaka visas organisma funkcijas, tad izmaiņas šajā sistēmā ietekmē jebkuru no organisma sistēmām. *Nelabvēlīgo faktoru iedarbības rezultātā rodas izmaiņas iedzimtības informācijā, kas izpaužas kā ļaundabīgo audzēju veidošanās vai kādu somatisko šūnu procesu traucējumi indivīda dzīves laikā vai arī kā iedzimstošas slimības vai defekti nākamajās paaudzēs.* Kā jau minējām, pēdējā laikā aizvien biežāk šādas kaitīgas vielas (faktorus) sauc par genotoksīniem jeb genotoksiskām vielām.

Faktorus, kas izraisa audzēju veidošanos, sauc par kancerogēniem; tos, kas inducē iedzimstošas izmaiņas, – par mutagēniem.

Vairākums vielu (ap 90%), kas izraisa mutācijas, ir arī kancerogēni, t.i., izraisa audzēju veidošanos (1.1. tabula, 1.3. att.). Bez tam ir arī tādi kancerogēni, kuriem nav mutagēnās aktivitātes, bet kas var inducēt audzēju veidošanos. Tāpat kā mutagēnie kancerogēni, arī tie iedarbojas uz šūnu ģenētiskajām struktūrām.

1.1. tabula

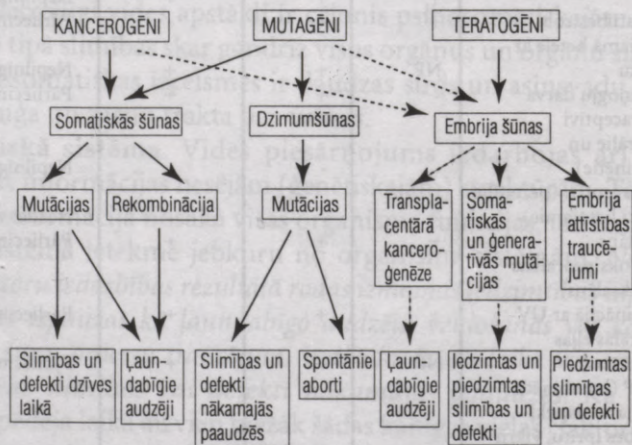
*Cilvēkam kancerogēno ķīmisko vielu genotoksiskais vērtējums*

Kancerogēns	DNS bojājumi	Mutagenitāte	Citogēnētiskās izmaiņas	Kancerogenitāte dzīvniekiem
Azatioprēns	NP	+	+	Nepilnīgi
4-aminobifenils	+	+	NP	Pārlicinoši
Azbests	-	-	+	Pārlicinoši
Analģētiķi ar fenacetīnu	NP	+	+	Nepilnīgi
Aflatoksīni	+	+	+	Pārlicinoši
Benzidīns	+	+	+	Pārlicinoši
Benzols	+	+	+	Pārlicinoši
Bis(hlormetil) ēteris un tehniskais hlormetilēteris	+	+	-	Pārlicinoši
1,4-Butanodioldimetānsulfonāts (milerāns)	+	+	+	Nepilnīgi
Vinilhlorīds	+	+	+	Pārlicinoši
Iprīts	+	+	+	Nepilnīgi
Dietilstilbestrols	+	-	-	Pārlicinoši
Košājāmā beteļe ar tabaku	NP	+	+	Nepilnīgi
Akmeņogļu darva	-	+	+	Pārlicinoši
Kontraceptīvi (perorālie un kombinētie)	-	-	-	Nepilnīgi
Kontraceptīvi (perorālie cikliski lietojamie)	-	-	-	Neadekvāti
Melfalāns	+	+	+	Pārlicinoši
8-Metoksipsoralēns (metoksalēns)	-	-	-	-
kombinācijā ar UV	+	+	+	Pārlicinoši
Mīnērālās eļļas (neattīrītas)	NP	+	+	Pārlicinoši
MOPP (kombinētā terapija ar slāpekļpaskābes ipritu, vikristīnu un prednizolonu)	+	+	+	Neadekvāti
Arsēns un tā savienojumi	-	-	+	Nepilnīgi

1.1. tabulas turpinājums

Kancerogēns	DNS bojājumi	Mutagenitāte	Citogēnētiskās izmaiņas	Kancerogenitāte dzīvniekiem
2-Naftilamīns	+	+	+	Pārlicinoši
Niķelis un tā savienojumi	+	-	+	Pārlicinoši
Nesteroīdie estrogēni	-	-	-	Nepilnīgi
Kvēpi	NP	+	+	Neadekvāti
Degakmens eļļas	+	+	+	Pārlicinoši
Steroīdie estrogēni	-	-	-	Nepilnīgi
Tabaka (smēķēšana, tabakas dūmi)	+	+	+	Pārlicinoši
Tabaka (zelēšana)	NP	+	+	Neadekvāti
Talks, kas satur azbestveida šķiedras	NP	-	-	Neadekvāti
Treosulfāns	NP	NP	+	Nav konstatēta
Hlorambucils	NP	+	+	Pārlicinoši
Hlornaftazīns	+	+	+	Nepilnīgi
Hroms (sešvērtīgais), tā savienojumi	+	+	+	Pārlicinoši
Ciklofosfamīds	+	+	+	Pārlicinoši
Erionīts	+	NP	NP	Pārlicinoši

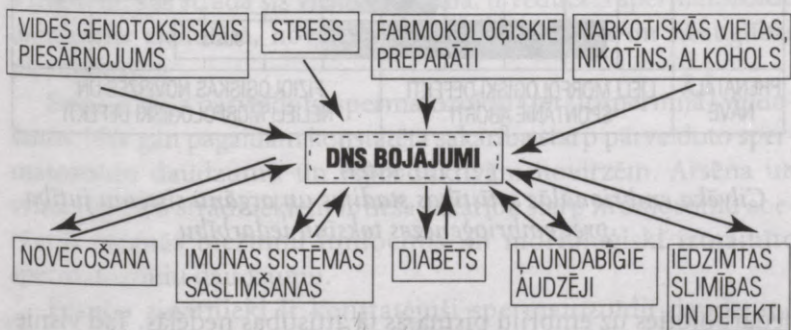
NP – nav pārbaudīta, {+} – pozitīvs rezultāts, {-} – negatīvs rezultāts.



1.3. attēls

Mutagēnu, kancerogēnu un teratogēnu izraisītās izmaiņas

Augstākajiem organismiem ir krasi nodalītas somatiskās jeb ķermeņa šūnas, kas realizē organisma funkcijas un ģeneratīvās jeb dzimumšūnas, kas nodrošina vairošanos, t.i., iedzimtības informācijas pārnesanu uz nākamajām paaudzēm. Ģenētiskās izmaiņas somatiskajās šūnās ir cēlonis ļaundabīgajiem audzējiem. Taču ģenētiskās izmaiņas somatiskajās šūnās var izraisīt arī dažādu organisma funkciju izmaiņas, kas izpaužas kā dažādas slimības vai mūža garuma saīsināšanās. *Mutācijas dzimumšūnās izpaužas kā iedzimtības slimības vai defekti nākamajās paaudzēs.* 1.4. attēlā parādīts, ka nelabvēlīgie vides faktori, kas var izraisīt izmaiņas iedzimtības informācijas nesējās DNS molekulās, ir vides genotoksiskais piesārņojums, stress, farmakoloģiskie preparāti un narkotiskās vielas, nikotīns, alkohols.



1.4. attēls  
DNS bojājumu bioloģiskie efekti

Šīs izmaiņas DNS molekulās sekmē novecošanos, imūnās sistēmas slimības, diabēta veidošanos, ļaundabīgos audzējus un iedzimtības slimības. Savukārt šīs nosauktās ģenētisko bojājumu izraisītās izmaiņas veicina ģenētisko bojājumu veidošanos.

Vēl mutagēnu un kancerogēnu grupā ieskaita arī teratogēnus. *Teratogēni izraisa embrionālās attīstības traucējumus. Šīs vielas no mātes organisma nokļūst augļa šūnās un traucē tā attīstību. Teratogēni var būt gan mutagēni, gan kancerogēni, gan arī vielas bez šīm īpašībām (1.3. att.).*

Teratogēnu iedarbība fiziskus defektus un kroplības izraisa,

→	EMBRĪJA PERIODS (NEDĒĻĀS) →					AUGĻA PERIODS (NEDĒĻĀS) →				VISS PERIODS		
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20 - 36	38
DALOŠĀS OLŠUNAS IMPLANTĀCIJAS UN GASTRULĀCIJAS STADIJA	centrālā nervu sistēma											
	galva											
	rokas											
	acis											
	kājas											
	zobi											
	augslējas											
	ārējie dzimumorgāni											
	ausis											
	DĪGLIS IR MAZJUTĪGS PRET TERA-TOGĒNO IEDARBĪBU											
PRENATĀLĀ NĀVE	LIELI MORFOĻOĢISKI DEFEKTI SPONTĀNIE ABORTI						FIZIOĻOĢISKĀS NOVIRZES UN NELIELI MORFOĻOĢISKI DEFEKTI					

### 1.5. attēls

*Cilvēka embrionālās attīstības stadijas un orgānu sistēmu jutība pret embriogēnēzes toksīnu iedarbību*

iedarbojoties uz embriju pirmajās tā attīstības nedēļās. Tad visnecīgākās izmaiņas var reflektēties kā lieli defekti tālākajā attīstībā. Kā attēlā (1.5. att.) redzams, dažādi orgāni embriogēnēzē aizmetas dažādā laikā. Šajos orgānu aizmešanās periodos tie arī ir visbūtiskāk ietekmējami. Piemēram, teratogēns talidomīds izraisīja roku un kāju veidošanās traucējumus, un šī iedarbība bija visnelabvēlīgākā 4. grūtniecības nedēļā. Pēc 7. grūtniecības nedēļas augļa periodā vairs nerodas lieli morfoloģiski defekti, bet pārsvarā veidojas fizioloģiskas novirzes.

**Reproduktīvie traucējumi.** Runājot par dzimumhormonu darbības traucējumiem nelabvēlīgu vides faktoru ietekmē, jau minējām par neauglības rašanos. Neauglības cēloņi var būt arī ģenētiskas dabas. Sievietēm, kuras dzīvo netālu no arsēna un svina pārstrādes rūpnīcām, ir paaugstināts spontāno abortu biežums.

Medicīnas māsām anesteziologēm un grūtniecēm, kam pirmajā grūtniecības trimestrī ir bijusi saskare ar pretvēža līdzekļiem ciklofosfamīdu, dezoksirubicīnu un vinkristīnu, ir paaugstināta spontāno abortu rašanās un bērna attīstības traucējumi. Somijā ir konstatēts paaugstināts abortu daudzums sievietēm, kas sterilizē medicīnas instrumentus ar etilēna oksīdu. Ne augļa svara krišanās, ne teratogēnais efekts etilēna oksīda ietekmē nav novērots. Ievērojami spontāno abortu daudzumu palielina darbs ar pesticīdiem – DDT, dieldrīnu, parationu, metaritoksu, vara sulfātu u.c. līdzīgām vielām. Zviedrijā sievietēm, kas strādā degvielas pārstrādes rūpniecībā, biežāk ir aborti.

Vīriešu spermatogēnēzi traucē potenciālais alkilējošais aģents dibromhloropropāns (DBCP), kurš izmantots kā pesticīds. Vīriešiem, kas strādā šīs vielas ražošanā, ir reducēts spermatozoīdu daudzums ejakulātā, novērota testikulārā atrofija un neauglības pieaugums.

Svins izraisa pārveidotu spermatozoīdu (teratospermija) veidošanos. Nav gan pagaidām konstatēta sakarība starp pārveidoto spermatozoīdu daudzumu un reprodktīvām novirzēm. Arsēna un svina rūpnīcu strādniekiem ir tieša sakarība starp hromosomu aberrāciju rašanās biežumu limfocītos un morfoloģiski izmainīto spermatozoīdu daudzumu.

Franču zinātnieki ir konstatējuši spermatozoīdu daudzuma samazināšanos vīriešu ejakulātā, kas korelē ar kāda DDT noārdīšanās produkta daudzumu vidē un kuram ir estrogēnā hormona īpašības. Estrogēnus imitējoša viela ir bifenols A, kurš ietilpst pārtikas produktu iesaiņojuma plastmasu sastāvā, epoksīdu sveķos, ar kuriem pārklātas pārtikas konservu kārbu iekšpusēs, polikarbonēto plastmasas pudeļu sastāvā un balto plombu Bis-GMA sveķos.

Par vides nelabvēlīgo faktoru ietekmi uz reprodktīvo sistēmu liecina arī jaundzimušo zēnu un meiteņu proporcijas novirzes. Normāla attiecība vidēji ir 104 puisīši pret 96 meitenēm, turpretī nelabvēlīgu vides faktoru ietekmē puisīšu daudzums šajā attiecībā samazinās. Tāpat pie reprodktīvajiem traucējumiem pieder spontāno abortu biežuma palielināšanās, kas liecina par ļoti bīstamu vides piesārņojuma līmeni.

## **Vides piesārņojuma bīstamības vērtēšana**

Vides piesārņojuma bīstamības vērtēšanai izmanto divas pieejas. Viena ir – ar analītiskajām metodēm analizēt piesārņojumu vidē un substrātos, ar kuriem saskaras cilvēks. Šo metodi sauc par ģeoķīmisko. Zinot, kādas vielas un kādās koncentrācijās un kombinācijās tās iedarbojas uz organismu, nosaka to bīstamības pakāpi veselībai jau pēc agrāk empiriski noteiktām sakarībām. Otra pieeja ir sekot iedzīvotāju veselības stāvoklim attiecīgajā pilsētā vai apdzīvotajā vietā. Pēc raksturīgajām saslimšanām – epidemioloģiskā metode – var izdarīt secinājumus par piesārņojuma pakāpi un raksturu attiecīgajā teritorijā. Protams, visnoderīgākie ir rezultāti, kas iegūti, vienlaikus veicot ģeoķīmiskus un medicīniskus – epidemioloģiskus – pētījumus par cilvēku veselības stāvokli atkarībā no attiecīgā piesārņojuma apkārtējā vidē.

**Ģeoķīmiskie vides piesārņojuma bīstamības rādītāji.** Ģeoķīmisko datu iegūšanai veic piesārņojošo vielu noteikšanu gaisā, augsnē, sniegā, ūdenī, ūdensbaseinu nogulsnēs un augos. Tā kā vidē ir ne tikai viens piesārņojošais elements vai viela, tad, lai raksturotu vides stāvokli ar daudziem komponentiem, izmanto speciālu koeficientu. Šajā koeficientā ir ietverts ķīmisko elementu reālais daudzums salīdzinājumā ar fonu. Šo koeficientu sauc par summāro koncentrācijas rādītāju – SKR, un tas rāda visu ķīmisko vielu summu, kas pārsniedz dabisko fonu. Izdala 6 SKR līmeņus: SKR mazāks par 8 – vide praktiski tīra, SKR no 8 līdz 16 – vāji piesārņota, 17 – 32 – vidēji piesārņota, 33 – 64 – stipri piesārņota, 65 – 128 – ļoti stipri piesārņota, virs 128 – maksimāli piesārņota (1.2. tabula).

Kā redzams no tabulas datiem, SKR līmenis tieši korelē ar saslimstības pieaugumu, t.i., vides piesārņojuma bīstamības pakāpi, un tādēļ ir izmantojams vides kaitīguma iedarbības noteikšanai uz cilvēka veselību.

Bīstamo vielu daudzuma un sastāva salīdzināšana ar veselības stāvokli ļauj noteikt tehnogēnā piesārņojuma sloga pieauguma līmeņus.

Pētot antropogēno piesārņojumu ar biogeoķīmiskajām meto-

## 1.2. tabula

## Augsnes piesārņojuma bīstamības orientējoši vērtējošā skala pēc summārajām ķīmisko elementu koncentrācijām – SKR

SKR lielums	Iedzīvotāju veselības stāvoklis	Bīstamības pakāpe
Zem 16	Saslimšanas līmenis nepārsniedz normu, minimālas funkcionālas izmaiņas	Nav bīstama
17 – 32	Bērnu vispārējās saslimstības palielināšanās	Mēreni bīstama
33 – 128	Vispārējās saslimstības un bieži slimojošu bērnu daudzuma pieaugums. Bērnu ar hroniskām saslimšanām, sirds un asinsvadu funkcionālām izmaiņām daudzuma pieaugums	Bīstama
Virš 128	Bērnu saslimšana kļūst visaptveroša. Sieviešu reproduktīvo funkciju traucējumi (grūtniecības toksikozes, priekšlaicīgas dzemdības, nedzīvi dzimušie, jaundzimušo hipertrofijas), iedzimtības izmaiņas	Ļoti bīstama

dēm, ir jānoskaidro ķīmisko elementu sastāvs apkārtējā vidē un cilvēkos, veicot sinhronus ģeoķīmiskus novērojumus par elementu izplatīšanos šādā virknē: piesārņojuma avotos (izmešos, atkritumos, notekūdeņos, ķimizācijas līdzekļos), deponējošos substrātos – koncentrētajos (augsnē, nogulsnēs), transportējošos un galvenos dzīvības procesus nodrošinošajos substrātos (ūdenī, gaisā) – cilvēka organismā.

Par pilsētas bioģeoķīmisko stāvokli svarīgu informāciju sniedz mikroelementu uzkrāšanās dažādos cilvēka biosubstrātos (urīnā, fekālijās, matos, nagos u.c.). Mikroelementi uzkrājas biosubstrātos gan tad, kad šo elementu daudzums pārsniedz maksimāli pieļaujamās devas, gan arī tad, kad tas ir zemāks par maksimāli pieļaujamajām devām. Matos uzkrājas svins, dzīvsudrabs, kadmijs, sudrabs, hroms, broms, vanādijs. Pilsētniekiem salīdzinājumā ar lauciniekiem dzīvsudraba un sudraba daudzums matos ir paaugstināts

ne tikai pie piesārņojuma avotiem, bet arī «tīrajos» rajonos, kas liecina, ka notiek uzkrāšanās arī tad, kad ir zems iedarbības līmenis.

Dažādu elementu uzkrāšanās biosubstrātos ir atšķirīga. Svina daudzums organismā ir mazs, un pat neliela tā daudzuma palielināšanās atmosfērā nosaka tā biokoncentrācijas pieaugumu vismaz 2 reizes, bet ražošanas apstākļos pat simtiem reizu. Fluora organismā ir vairāk, tādēļ fluora daudzuma palielināšanās gaisā pat 250 reizu biosubstrātos izraisa tā palielināšanos tikai 4 reizes. Vienlaicīga svina un broma palielināšanās bērnu matos liecina par etilētu benzīnu saturošu automobiļu izplūdes gāzu paaugstinātu daudzumu. TEC piesārņojums palielina vanādijs daudzumu, akumulatoru rūpnīcas – kadmija, termometru rūpnīcas – dzīvsudraba uzkrāšanos utt.

Līdztekus mikroelementu sastāva pētījumiem biosubstrātos ir jāpēta arī dažādi bioķīmiskie, imunoloģiskie u.c. procesi organismā. Šie rādītāji parasti ir līdzīgi dažādām iedarbībām. Taču ir arī specifiskas bioķīmiskas reakcijas atsevišķiem elementiem: svins izraisa porfirīna vielumaiņas traucējumus, kadmijs veicina zemmolekulāru olbaltumvielu izdalīšanos no organisma u.c.

Viena vides substrāta piesārņojums paaugstina arī citu substrātu piesārņojumu. Augšņu piesārņojums pilsētu teritorijā paaugstina gaisa piesārņojumu. Tā, piemēram, ja augsnē ir 250 mg/kg vai sniegā 1500 mg/kg svina, tad tā daudzums gaisā pārsniedz maksimāli pieļaujamo devu. Ja augsnē svina daudzums ir virs 500 mg/kg, tad bērniem, kas uzturas šajā teritorijā, rodas psihoneiroloģiskas novirzes. Ja putekļu daudzums pārsniedz 640 mg/kg, pieaug saslimšana ar bronhītu, bronhiālo astmu, otītu, konjunktivītu u.c. slimībām.

### ***Ģenētisko cēloņu izraisītās slimības un defekti***

Lai novērtētu apkārtējās vides piesārņojuma nelabvēlīgās iedarbības sekas uz iedzimtību, ir jāvērtē tās izmaiņas, kuras liecina par nelabvēlīgo ietekmi uz ģenētiskajām struktūrām. Kā jau teikts, izmaiņas ģenētiskajā materiālā izpaužas vai nu kā iedzimtības slimības un defekti, vai kā ļaundabīgie audzēji.

Ir plaši izplatīts maldīgs priekšstats, ka ģenētiski noteikto slimību un defektu ir maz salīdzinājumā ar citiem. Statistika tomēr liecina par ko citu. *Pasaulē ik gadus dzimst ap 1,5 miljoni bērnu ar smagiem iedzimtiem defektiem un slimībām.* Pēc ANO datiem, laikā no 1961. līdz 1982. gadam 9,44 procenti no kopējā slimību daudzuma bija ģenētiskas izcelsmes (0,12 procenti – autosomāli dominantās un saistītas ar dzimumu, 0,11 procenti – recesīvās, 0,20 procenti – hromosomu slimības, 4,28 procenti – iedzimtas kromosomu slimības un 4,73 procenti – citas daudzfaktoru slimības). Piemēram, ar Dauna sindromu pasaulē dzimst 150 (bijušajā PSRS – 5 – 6 ) tūkstoši bērnu. Attīstītās zemēs bērni ar iedzimtām patoloģijām ir 15 – 20 procenti no slimnīcu kontingenta. 30 procenti bērnu, kas nomirst līdz viena gada vecumam, ir ar iedzimtām novirzēm. 10 procentiem jaundzimušo ir noteikti ģenētiskā sloga komponenti – iedzimti fiziski defekti, garīgi traucējumi utt. 10 procenti laulību ir neauglīgas arī ģenētisku cēloņu dēļ.

Ģenētiskie faktori ietekmē arī embriogēnēzi visās tās stadijās. Piecdesmit procenti apaugļoto olšūnu aiziet bojā vēl pirms grūtniecības konstatēšanas lielu hromosomu aberāciju izraisītu traucējumu rezultātā vai arī no tām attīstās organismi, kas nespēj vairoties. 10 procenti embriju iet bojā agrīnās attīstības stadijās. 20 procenti neiznēsāto grūtniecību ir ģenētisku noviržu izraisītas (50 procentiem no tām ir hromosomu aberācijas, 50 procentiem – gēnu mutācijas). 5. – 28. grūtniecības nedēļā hromosomu anomāliju rezultātā rodas ap 40 procenti no abortiem, 5. – 7. nedēļā – 17,5 procenti, 8. – 15. nedēļā – 50 procenti, 16. – 19. nedēļā – 30 procenti, 20. – 28. nedēļā – ap 10 procenti. 5,7 procentiem no nedzīvi dzimušajiem ir hromosomu anomālijas.

Runājot par iedzimtības slimībām, parasti domā tās novirzes un defektus, kas parādās tūlīt pēc dzimšanas. Šādā secinājumā ir divas neprecizitātes. Pirmā: *pēc dzimšanas parādās ne tikai iedzimtības defektu izraisītās izmaiņas, t.i., pazīmes, kuru veidošanos nosaka ģenotips un kuras saglabājas no paaudzes uz paaudzi, bet arī iegūtās izmaiņas, kas veidojas, nelabvēlīgiem faktoriem iedarbojoties uz embriogēnēzi, un neiedzimst nākamajās paaudzēs.* Iedzimtās un iegūtās pazīmes, kas organismam piemīt kopš dzimšanas, kopā sauc par

piedzimtām. No piedzimto slimību un defektu cēloņiem ap 50 procenti ir ģenētiskie faktori, t.i., izmaiņas iedzimtības informācijas nesējās struktūrās, 50 procenti – dažādu ārējo faktoru (teratogēnu) nelabvēlīga iedarbība.

Otra neprecizitāte ir tā, ka *daudzas iedzimstošās novirzes neparādās tūlīt pēc dzimšanas, bet gan dzīves laikā dažādā vecumā*. Tās gan pārsvarā nav fiziskie defekti, bet dažādi funkcionāli traucējumi un slimības, kuru rašanos lielākā vai mazākā mērā nosaka mutācijas. Ja rēķina iedzimto slimību parādīšanos līdz 21 gada vecumam (pēc pētījumiem, kas veikti Kanādā), tad slimību un defektu dabiskais līmenis ir 10,6 procenti, t.i., 106 tūkstoši uz miljonu jaundzimušo. Šis dabiskais iedzimto noviržu līmenis dažādām tautām var būt nedaudz atšķirīgs no šī lieluma.

Ungārijā ir veikti pētījumi, kuros analizēta saslimšanas cēloņu struktūra līdz 70 gadu vecumam. Šajā pētījumā noskaidrots, ka 67,7 procenti cilvēku slimo ar dažādām slimībām, kurās ir noteikts ģenētiskais komponents. Tādas neregulāri iedzimstošas daudz-faktoru slimības kā, piemēram, cukura diabēts, podagra, šizofrēnija, izkaisītā skleroze, glaukoma, hipertoniya, kuņģa čūla, astma u.c. (pavisam 25 slimības), parādās pusmūža gados un vecumā. Mutāciju komponents šajās slimībās ir no 5 līdz 50 procentiem.

*Ģenētiskie defekti pazemina organisma dzīvotspēju un ietekmē darbaspējas. Vairāk nekā 50 procenti iedzimto slimību izraisa priekšlaicīgu nāvi, it sevišķi bērnībā*. Ļoti slikta prognoze ir iedzimtiem imūno sistēmu defektiem. Tie saīsina dzīves ilgumu (64 procenti no tiem ir par nāves cēloni jau līdz 20 gadu vecumam). Nākamās, kas samazina dzīves ilgumu, ir elpošanas ceļu slimības, tad – asinsrites un asinsrades šūnu un nervu sistēmas slimības.

Apmēram 69 procentos gadījumu iedzimtās slimības pazemina reprodukcijas spējas, tātad – tieši ietekmē paaudžu likteni. Uz reprodukcijas spējām vislielāko iespaidu atstāj imūnās, endokrīnās, izvadorgānu un dzimumorgānu, kā arī nervu sistēmas saslimšanas. *Ap 75 procenti iedzimto slimību, kas neizraisa nāvi, pazemina spējas apgūt skolas uzdevumus un pavājina darbaspējas*.

Iedzimto slimību ārstēšanas iespējas ir ļoti ierobežotas. Ar ārstniecības metodēm var pagarināt dzīves ilgumu 15 procentiem

anomāliju nesēju, paaugstināt reprodukcijas spējas – 11 procentiem, sociālo adaptāciju – 6 procentiem.

Tātad iedzimto izmaiņu daudzums cilvēku populācijās ir visai ievērojams. Vismaz katram otrajam cilvēkam ir kāda iedzimta izmaiņa, kas negatīvi ietekmē dzīves ilgumu un darbaspējas.

Cilvēka pazīmju reģistrācijas katalogos ir ierakstīti 4,3 tūkstoši monogēni iedzimstošu pazīmju, kuras nosaka ap 2 tūkstoši gēnu. Pašreiz ir diagnosticētas ap 700 iedzimtības slimību un defektu.

Mutāciju rašanās biežumu – MRB aprēķina pēc vienkāršas formulas:

$$\text{MRB} = \frac{\text{Sporādiski radušos mutāciju biežums}}{\text{apsekoto indivīdu daudzums} \times 2}$$

Šo – tā saucamo tiešo – metodi var izmantot, lai aprēķinātu mutāciju rašanās biežumu gan pazīmēm, kuras nosaka viens gēns, gan arī genoma un hromosomu mutāciju rašanās biežuma noteikšanai.

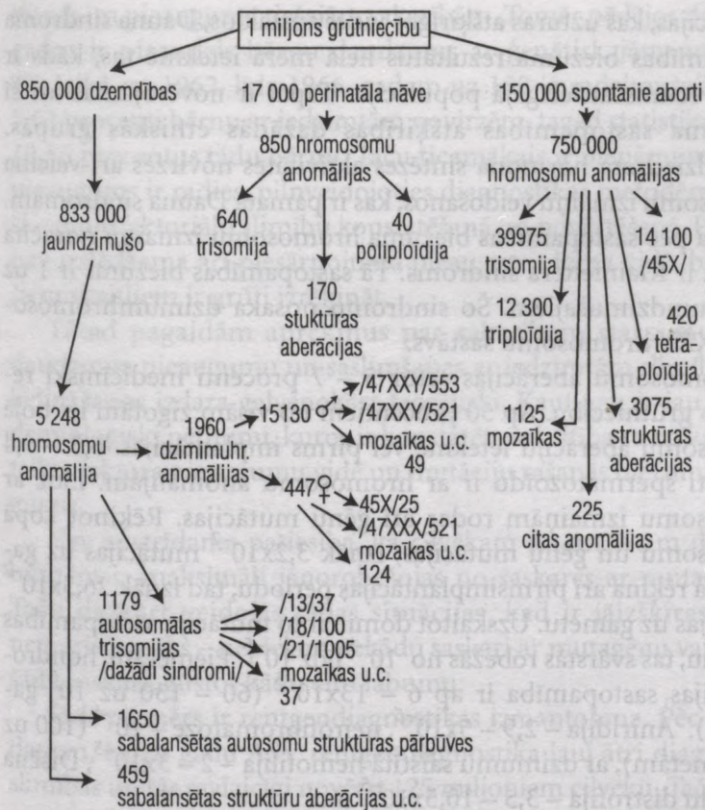
Haploidālā cilvēka genomā ir  $3 \times 10^9$  nukleotīdu pāru. Trīsdesmit procenti no tiem ir atkārtotās secības, t.i., tās, kuras nekodē atsevišķus polipeptīdus. Pārējie 70 procenti, t.i., ap  $2 \times 10^9$  nukleotīdu pāru ir unikālas secības. Ap 90 procentiem RNS, kas transkribējas no unikālās DNS, neiziet no šūnas kodola. Tikai ap 10 procentiem, kas hromosomā atbilst  $2 \times 10^8$  nukleotīdu pāriem, iziet citoplazmā. Vidēji olbaltumvielu kodējošā mRNS sastāv no 1500 nukleotīdiem. Tātad cilvēka genoms satur informāciju apmēram 130 000 olbaltumvielām ( $2 \times 10^8 : 1500 = 130\ 000$ ). Daži gēni var atkārtoties un kodēt vienu un to pašu polipeptīdu, tad var rēķināt, ka kodējošo polipeptīdu daudzums svārstās robežās no 70 000 līdz 130 000. Taču, kā redzams no reģistrēto mutāciju (mutanto pazīmju) daudzuma, tad tikai neliela daļa no tām pagaidām ir zināma.

**Mutāciju rašanās biežuma pieauguma uzskaitē izmantojamās iedzimtās novirzes.** Mutāciju rašanās biežuma noteikšanai ne tik svarīgi ir zināt visu kopējo mutāciju daudzumu kā to, kas katrā paaudzē no jauna nāk klāt. Daudz mutanto gēnu (it īpaši recesīvo) nāk no iepriekšējām paaudzēm. Kā zināms, recesīvās mutācijas,

kas radušās autosomās un atrodas heterozigotā stāvoklī, neparādās fenotipiski, t.i., kā kāda slimība vai iedzimts defekts. Tādēļ jaunradušos mutāciju biežuma novērtēšanai ir izmantojamas tikai autosomāli dominantās un ar dzimumu saistītās dominantās un recesīvās mutācijas un arī hromosomu aberācijas, kuru izpausme ir redzama nākamajā paaudzē. Taču arī dominantās mutācijas ne visas dod pietiekami daudz informācijas, jo notiek tik reti, ka nav statistiski novērtējamas. No 1828 zināmajām autosomāli dominantajām pazīmēm tikai 41 var izmantot mutāciju rašanās biežuma uzskaitēi. *Lai novērtētu izmaiņas, kas rodas no jauna nelabvēlīgo faktoru iedarbības rezultātā, ir jāzina, cik liels ir šo mutāciju de nova rašanās biežums un īpatsvars attiecīgo slimību rašanās biežumā.* Vislielākais jaunradušos mutāciju īpatsvars ir hromosomu izmaiņām. Tā, piemēram, no hromosomu anomālijām 90 procenti katrā jaunā paaudzē rodas no jauna. Apsekojot 65 bērnus, 0,6 procentiem konstatē hromosomu anomālijas. No tām 1/3 bija dzimumhromosomu anomālijas, 1/4 – autosomu skaita novirzes, 1/3 – sabalansētas autosomu pārbūves. Ar dzimumhromosomu anomālijām bija 3 puisīši un 1,5 meitenes uz 1000 jaundzimušajiem. Aptuveni 1/3 no visām hromosomu anomālijām bija klīniski nozīmīgas (ap 3,2 uz 1000 jaundzimušajiem). No miljons grūtniecībām 150 000 pārtraucas ar abortu, kura izraisīšanā liela loma ir hromosomu aberācijām. Arī perinatālajā nāvē tām ir nozīme. No 850 000 dzīvi dzimušo 5248 ir ar dažādām hromosomu izmaiņām (1.6. att.).

No plašāk izplatītākajām autosomāli dominantajām un ar dzimumu saistītajām slimībām un defektiem apmēram 15 procenti ir jaunas mutācijas.

Viena no izplatītākajām hromosomu izmaiņu izraisītajām slimībām ir Dauna sindroms. Tā sastopamības biežums ir 1 – 2 slimnieki uz 1000 jaundzimušajiem. Šo sindromu nosaka 21. hromosomas trisomija, un lielākais daudzums slimnieku (95%) ir ar hromosomu izmaiņām, kas radušās, veidojoties vecāku dzimumšūnām. Tikai neliela daļa (ap 1%) slimnieku manto lieko 21. hromosomu no vecākiem, kuri ir 21. un 16. hromosomas translokācijas nēsātāji un kas ar 1/3 varbūtību nosaka slima bērna piedzimšanu šīs



1.6. attēls

Dažādu hromosomu izmaiņu biežums jaundzimušajiem, spontānas izcelsmes un perinatāli mirušajiem

translokācijas nēsātājiem. Vienam procentam Dauna sindroma slimnieku ir 21. hromosomas trisomijas mozaika. Tātad Dauna sindroms ir pietiekami bieži sastopams, lai varētu iegūt statistiski ticamus rezultātus par vides nelabvēlīgo faktoru ietekmi uz ģenētiskajām izmaiņām. Tomēr ir daži blakusapstākļi, kas sarežģī šāda aprēķina veikšanu. Bērnu dzimšanas ar Dauna sindromu varbūtība lielā mērā ir atkarīga no mātes vecuma. Jo vecāka ir māte, jo lielāka varbūtība, ka bērns var piedzimt ar šo sindromu. Salīdzinot dažādas

populācijas, kas uzturas atšķirīgos vides apstākļos, Dauna sindroma sastopamības biežuma rezultātus lielā mērā ietekmē tas, kāds ir māšu vecums attiecīgajā populācijā. Tāpat ir novērojamas arī šī sindroma sastopamības atšķirības dažādās etniskās grupās. Vairogdziedzera hormona sintēzes aktivitātes novirzes arī veicina hromosomu izmaiņu veidošanos, kas ir pamatā Dauna sindromam.

Otra pēc sastopamības biežuma hromosomu izmaiņu nosacīta slimība ir Klainfeltera sindroms. Tā sastopamības biežums ir 1 uz 1000 jaundzimušajiem. Šo sindromu nosaka dzimumhromosomu – XXY hromosomu sastāvs.

Hromosomu aberācijas satur 5 – 7 procenti medicīniski reģistrēto grūtniecību. Ap 50 procentiem no visām zigotām iet bojā hromosomu aberāciju ietekmē vēl pirms implantācijas. 6,5 – 9,4 procenti spermatozoīdu ir ar hromosomu anomālijām. Līdz ar hromosomu izmaiņām rodas arī gēnu mutācijas. Rēķinot kopā hromosomu un gēnu mutācijas, iznāk  $3,2 \times 10^{-2}$  mutācijas uz gametu. Ja rēķina arī pirmsimplantācijas periodu, tad iznāk  $26,5 \times 10^{-2}$  mutācijas uz gametu. Uzskaitot dominanto mutāciju sastopamības biežumu, tas svārstās robežās no  $10^{-4}$  līdz  $10^{-6}$ . Piemēram, hondrodistrofijas sastopamība ir ap  $6 - 13 \times 10^{-5}$  ( $60 - 130$  uz  $10^6$  gametām). Aniridija –  $2,9 - 5 \times 10^{-6}$ , neurofibromatoze –  $10^{-4}$  ( $100$  uz  $10^6$  gametām), ar dzimumu saistītā hemofilija –  $2 - 3 \times 10^{-5}$ , Dišēna muskuļu distrofija –  $3,5 - 10,5 \times 10^{-5}$  u.c.

Pēc X hromosomā notikušo mutāciju fenotipisko izpausmju biežuma ir aprēķināts, ka mutāciju biežums ir  $4 \times 10^{-6}$  mutācijas vienā paaudzē uz gametu. Pēc autosomāli dominanto mutāciju uzskaites, vidējais mutāciju rašanās biežums ir  $1,5 \times 10^{-7}$ . Retu fermentu variantu parādīšanās biežums ļauj izrēķināt, ka mutāciju rašanās biežums ir  $2,24 \times 10^{-5}$  uz gēnu vienā paaudzē. Tātad mutāciju rašanās biežums ir  $10^{-5} - 10^{-7}$  uz genoma lokusu. Tas iznāk, ka uz vienu haploīdo cilvēka gēnu komplektu paaudzes laikā rodas 1 – 10 jaunas mutācijas. 3 – 10 procenti dzimumšūnu satur jaunas mutācijas (ja neskaita iespējamo izlasi jau dzimumšūnu līmenī, kad iet bojā tās gametas, kurās ir notikušas mutācijas).

**Mutagēnu fona pieauguma sekas.** Pēc statistikas datiem ir grūti spriest par vides piesārņojuma un saslimstības ar iedzimtības

slimībām pieauguma tiešajām sakarībām. Tomēr pēdējos divdesmit gados ir pieaudzis bērnu daudzums ar ģenētiskajām novirzēm. Tā, laikā no 1962. līdz 1966. gadam uz 100 jaundzimušajiem bija 5,62 procenti bērnu ar iedzimtām novirzēm, tagad statistika uzrāda 10,65 procentus tādu bērnu. Taču ticamākais ir pieņēmums, ka šis pieaugums ir radies, pilnveidojoties diagnostikas metodēm un tieši – multifaktoriālo slimību konstatēšanā un novērtēšanā. Protams, nav izslēdzama arī piesārņojuma pieauguma loma vidē, bet to no šiem skaitļiem ir grūti izrēķināt.

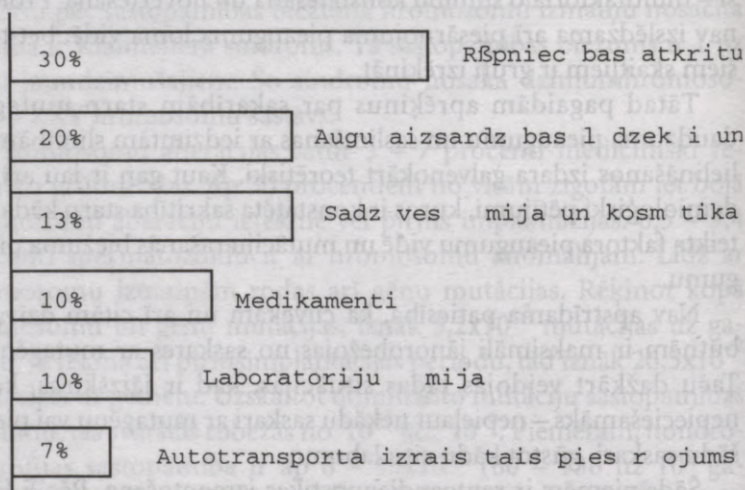
Tātad pagaidām aprēķinus par sakarībām starp mutagēnu daudzuma pieaugumu un saslimšanas ar iedzimtām slimībām palielināšanos izdara galvenokārt teorētiski. Kaut gan ir jau arī epidemioloģiski pētījumi, kuros ir konstatēta sakritība starp kāda noteikta faktora pieaugumu vidē un mutāciju rašanās biežuma pieaugumu.

Nav apstrīdama patiesība, ka cilvēkam un arī citām dzīvajām būtnēm ir maksimāli jānorobežojas no saskares ar mutagēniem. Taču dažkārt veidojas tādas situācijas, kad ir jāizšķiras, kas ir nepieciešamāks – nepieļaut nekādu saskari ar mutagēnu vai pieļaut šādu saskari, gūstot kādu citu labumu.

Šāds piemērs ir rentgendiagnostikas izmantošana. Pēc E.Holla datiem, katru gadu ASV rentgendiagnostika ļauj ātri diagnosticēt slimības un tās savlaicīgi novērst 125 miljoniem cilvēku. Taču šī pati rentgendiagnostika palielina risku saslimt ar vēzi 2000 cilvēkiem, no tiem ar leikozi 347 – 678 cilvēkiem. Šīs iedarbības rezultātā papildus spontānajam fonam rodas arī 2000 mutācijas, no kurām 700 var būt par cēloni smagām iedzimtām slimībām vai defektiem.

Svarīgi ir arī novērtēt, kādi apkārtējās vides piesārņotāji dod vislielāko mutagēno efektu. To ir grūti izdarīt, jo uz cilvēku vienlaikus iedarbojas vairāki faktori no dažādiem avotiem, turklāt vienu faktoru iedarbības mutagēnie efekti ir labāk izpētīti, citu – sliktāk. Tomēr ir mēģināts novērtēt dažādo piesārņojuma avotu lomu mutagēnaktīvo vielu kvantitatīvajās attiecībās. Vairākums zinātnieku ir vienisprātis, *ka vislielākais mutagēnā piesārņojuma radītājs ir rūpnieciskā ražošana – 30 procenti no vidi piesārņojošiem mutagēniem, nākamajā vietā ir augu aizsardzības līdzekļi un mēslojums –*

ap 20 procentiem. Tikpat daudz dod arī sadzīves ķīmija un kosmēti ka – ap 20 procentiem. Medikamenti mutagēno piesārņojumu papildina par 13 procentiem, laboratorijas ķīmija – par 7 procentiem (1.7. att.). Neapšaubāmi, šis vērtējums ir ļoti aptuvenš un katrā konkrētajā teritorijā atkarīgs no saimnieciskās darbības specifikas u.c. apstākļiem.



1.7. attēls  
Galvenie vides genotoksiskā piesārņojuma avoti

### Ļaundabīgās transformācijas izraisītāji

Ļaundabīgā audzēja rašanās un veidošanās ir daudzpakāpju process, kas turpinās gadiem, līdz no normāli funkcionējošām šūnām izveidojas vēža šūnas. Kancerogēni ir vielas, kas ar ticamu biežumu palielina vēža rašanos populācijās. Ir trīs tipu vielas, kas saistāmas ar kancerogēnēzi: vienas, kas izraisa neatgriezeniskus DNS bojājumus. Šīs vielas sauc par iniciatoriem. Citas vielas veicina pirmējo DNS izmaiņu progresiju un ekspresiju. Tās sauc par enhanseriem – pastiprinātājiem. Vielas, kas izraisa gan iniciāciju, gan ļaundabīgās augšanas prolongāciju, ir pilnie kancerogēni.

Apkārtējā vidē atrodas visu trīs tipu vielas. Pirmā un trešā tipa faktorus var konstatēt ar parastajām mutagēnu noteikšanas metodēm, tāpat arī – ar kancerogēnu konstatēšanas metodēm, turpretī grūtāk ir identificēt enhanserus. Šīm vielām vienām pašām īpašas izpausmes nav. Tās konstatē kombinācijā ar kancerogēniem – iniciatoriem.

Kā jau teikts, apmēram 90 procentos gadījumu kancerogēni ir mutagēni, tādēļ tos arī iekļauj genotoksīnos. Taču par kancerogēnu izraisītajām izmaiņām šūnas ģenētiskajā materiālā, kas ir cēlonis ļaundabīgajai transformācijai, vēl ir daudz nezināma. Neapšaubāmi vēža rašanās pirmējās izmaiņas ir dažādas gan dažādu tipu audzēju, gan viena tipa audzēju veidošanās procesā. Viens no ļaundabīgās transformācijas rašanās cēloņiem ir protoonkogēnu aktivēšana somatisko šūnu genomā. Šī aktivēšana visbiežāk ir vienas punktu mutācijas izraisīta, kuras rezultātā viena konkrēta protoonkogēna kodētās olbaltumvielas kāda aminoskābe tiek aizstāta ar citu. Tā, piemēram, Ki–ras protoonkogēns kļūst par aktīvu onkogēnu, ja gēna 12. tripletā GGT mutē uz GAT, kā rezultātā olbaltumvielas molekulā glicīnu aizstāj asparagīnskābe. Šī protoonkogēna Ki–ras mutācija ir atrasta cilvēka urīnpūšļa, aizkuņģa dziedzera, bronhiālo alveolu un taisnās zarnas karcinomās. Ha–ras protoonkogēna mutācija 12. tripletā GGC mutē uz GAC, kā rezultātā glicīnu aizstāj asparagīnskābe, ir konstatēta piena dziedzera karcinomā. Ki–ras 12. tripleta mutācija GGT uz AGT un glicīna aizstāšana ar serīnu konstatēta plaušu adenokarcinomā un kuņģa vēža šūnās. N–ras mutācija 12. tripletā GGT – uz GAT – glicīns – uz asparagīnskābi un 13. tripletā GGT – uz GAT – glicīns – uz asparagīnskābi ir akūtās mieloleikozes transformētajās šūnās. Šāda tipa mutācijas visbiežāk izraisa N–nitrozosavienojumi.

Aprakstītās izmaiņas nav visos minēto audzēju tipos. Tas nozīmē, ka šos pašus audzējus var ierosināt arī citas izmaiņas.

Otrs ļaundabīgās transformācijas ierosinātājs ir vīrusi, kuru onkogēno aktivitāti nereti inducē kancerogēni. Vēža izraisītāji vīrusi cilvēkam ir papilomas vīruss (HPV), Epšteina–Barra vīruss (EBV), B un C hepatīta vīrusi (HBV, HCV), herpes vīruss (HHV) u.c.

Kancerogēnu izplatību apkārtējā vidē un audzēju epidemioloģiju pēta Starptautiskā komisija apkārtējās vides aizsardzībai no

mutagēniem un kancerogēniem (*International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens - ICPEMC*).

Vispārējā vēža epidemioloģija liecina, ka saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem nepārtraukti pieaug. *Pēc Vispasaules Veselības aizsardzības organizācijas datiem, pēdējos 20 gados 28 rūpnieciski attīstītākajās valstīs saslimšana ar vēzi ir pieaugusi par 18 procentiem.* Tas sevišķi attiecas uz piena dziedzera un plaušu vēzi, pie mums arī – uz kuņģa un zarnu trakta audzējiem. Jāpiezīmē, ka daudzās Rietumeiropas un Ziemeļamerikas valstīs saslimšana un mirstība ar kuņģa un zarnu trakta vēzi krītas. Sagaidāms arī, ka samazināsies saslimstība ar plaušu vēzi, jo vairākās zemēs iesākta vispusīga un sekmīga cīņa ar smēķēšanu.

No Starptautiskās Vēža pētīšanas aģentūras savāktā materiāla izriet, ka 80 procentos audzēju rašanās cēlonis ir nelabvēlīgo vides faktoru ietekme uz somatisko šūnu ģenētisko materiālu.

Bijušajā PSRS un arī Latvijā nepārtraukti pieauga saslimšana ar piena dziedzera vēzi un šī tendence saglabājas. Latvijā saslimšana ar piena dziedzera vēzi bija augstāka nekā vidēji bijušajā PSRS. Vienīgi Igaunijā tā bija vēl augstāka, bet Turkmēnijā tā bija ievērojami zemāka (1.3. tabula).

1.3. tabula

*Sieviešu saslimšana ar piena dziedzera vēzi  
bijušās PSRS teritorijā*

Valsts	Gadi					
	1970	1975	1980	1985	1990	1995
Bijusī PSRS	15,4	19,2	22,4	27,1	30,1	33,6
Turkmenistāna	9,2	9,6	9,9	13,6	14,3	14,4
Igaunija	25,6	29,6	31,0	36,1	37,2	40,4
Latvija	23,0	24,3	29,4	32,2	34,2	37,4

Analizējot piena dziedzera vēža rašanās cēloņus, jāatzīmē, ka tie vispirms ir fizioloģiskas dabas. Sievietēm, kurām ir daudz bērnu, ir mazāka varbūtība saslimt ar piena dziedzera vēzi nekā sievietēm, kam nav bērnu vai to ir maz. Šī sakarība ir labi redzama arī tabulā.

Turkmenistānā, kur sievietēm ir daudz bērnu, saslimšana ar šo vēža formu ir ievērojami zemāka nekā Latvijā un Igaunijā, kur bērnu ir maz. Nelabvēlīga ir arī vēla pirmā grūtniecība un pirmā bērna dzimšana. Otrs riska faktors ir pārtika. Dienvidnieču racionā ir ievērojami mazāk dzīvnieku tauku (tātad piesātināto taukskābju) nekā ziemeļnieču uzturā. Amerikāņu zinātnieki ir aprēķinājuši, ka, samazinot ar taukvielām (dzīvnieku taukiem) uzņemto kaloriju daudzumu pārtikas bilancē no 40 procentiem līdz 30 procentiem, ievērojami samazināsies saslimšana ar piena dziedzera un taisnās zarnas vēzi. Runājot par tauku lomu saslimšanā ar vēzi, jāpiemin, ka cilvēkiem ar lieliem rezerves tauku uzkrājumiem ķermenī ir lielāka varbūtība saslimt ar audzējiem tādēļ, ka taukos uzkrājas kaitīgas vielas, tajā skaitā arī kancerogēni.

Tabulā ir redzams, ka visās teritorijās, kurās analizēta piena dziedzera vēža rašanās, saslimšana nepārtraukti pieaug. Acīmredzot šis parādības cēlonis ir meklējams vispārējā vides piesārņojuma pieaugumā.

Vērtējot apkārtējās vides dažādo faktoru lomu ļaundabīgo audzēju rašanās procesā, ir izveidota šāda rangu tabula (1.4.tabula), norādot arī robežas, kādās var svārstīties šo faktoru iedarbības efekts.

1.4.tabula  
Dažādu faktoru īpatsvars vēža rašanās cēloņos

Faktori	Iespējamākais lielums	Iespējamās robežas
Pārtikas un ēšanas īpatnības	35	10 – 70
Smēķēšana	30	25 – 40
Bioloģiskie, infekcijas	10 ?	1 – ?
Dzimumdzīves higiēna un dzemdības	7	1 – 13
Kaitīgās profesionālās iedarbības	4	2 – 8
Alkohola lietošana	3	2 – 3
Ģeofiziskie faktori	3	4 – 4
Vides piesārņojums	2	1 – 5
Plaši lietojamie ķīmiskie izstrādājumi	1	1 – 2
Ārstniecības vielas un procedūras	1	0,5 – 3
Pārtikas piedevas	1	2 – 3

Kā redzams no šīs tabulas, *lielākais īpatsvars vēža rašanās cēloņos ir dzīvesveidam un kaitīgiem ieradumiem*. Varētu likties, ka vides piesārņojumam nav pārāk liela loma vēža rašanās procesā. Tomēr tas tā nav, jo ar pārtiku un smēķiem cilvēki arī visvairāk uzņem dažādos vidi piesārņojošos faktoros. Jāpiebilst arī, ka tabulā minētie skaitļi ir visai aptuveni.

### ***Dažu vides piesārņojuma sastāvdaļu ietekme uz veselību***

**Radiācija.** Jonizējošo radiāciju plaši izmanto dažādās ražošanas, medicīnas un enerģētikas nozarēs. Ļoti daudz radioaktīvo izotopu nonāca apkārtējā vidē atomieroču izmēģinājumu rezultātā, kā arī avarējot atomelektrostacijām. Arī vidē, kura nav piesārņota ar radioaktīvajām vielām, ir noteikts dabiskās radiācijas fons ( $10^{-3}$  –  $5 \times 10^{-3}$  greji gadā). Radioaktīvais piesārņojums, kas tieši rodas cilvēka darbības rezultātā, pieskaitāms šim dabiskajam radiācijas fonam.

Sekas, ko izraisa radiācijas iedarbība uz cilvēku, ir dažādas, zināmā mērā to nosaka arī apstarojuma deva.

Lielu apstarojuma devu iedarbības rezultātā nāve var iestāties apstarošanas laikā vai arī drīz pēc tam *staru* slimības rezultātā. Jau nelielas jonizējošā starojuma devas izraisa izmaiņas somatiskajās šūnās, kuru rezultātā rodas ļaundabīgie audzēji.

Radiācijai iedarbojoties uz dzimumšūnām, tajās rodas ģenētiskās mutācijas, kuras ietekmē nākamās paaudzes. Grūtnieces apstarošanas rezultātā rodas embriogēnēzes traucējumi. Jonizējošās radiācijas nelielu devu ģenētiskie efekti neizpaužas tūlīt, bet pēc ilgāka laika. Tā, piemēram, pēc Hirosimas un Nagasaki atombombardēšanas pirmos saslimšanas gadījumus ar leikozi konstatēja pēc divu gadu slēptā perioda. Saslimšana ar leikozi sasniedza maksimumu pēc sešiem septiņiem gadiem, tad samazinājās. Citi ļaundabīgo audzēju tipi (piemēram, piena dziedzera vēzis) tika biežāk konstatēti tikai pēc desmit gadiem no apstarošanas brīža.

Ļoti bīstama ir vides jonizējošā starojuma fona palielināšanās vides piesārņojuma rezultātā. Kā rāda pētījumi, hroniskajam

piesārņojumam apkārtējā vidē pieaugot divas reizes, saslimstība ar iedzimtajām slimībām pirmajā paaudzē palielinās par 15 procentiem, otrajā paaudzē – par 24 procentiem, desmitajā – par 50 procentiem no sākotnējā saslimstības līmeņa, līdz sasniedz līdzsvara līmeni, kas saglabājas pastāvīgs šīs paaugstinātās radiācijas iedarbības ietekmē.

**Ķīmisko vielu piesārņojums.** Ļoti daudzām vielām, kas nonāk vidē cilvēka darbības rezultātā, ir cilvēka veselībai kaitīga iedarbība. Šo vielu daudzveidību ir grūti iekļaut kādā vienā sistēmā, tādēļ turpmākajā izklāstā būs runa gan par vielām, kas ietilpst kādā noteiktā vielu vai savienojumu grupā, gan par savienojumiem, kurus izmanto kādu līdzīgu funkciju veikšanai.

**Metāli.** Metālu plašā izmantošana dažādās tautsaimniecības nozarēs izraisa to plašu izplatīšanos apkārtējā vidē un uzkrāšanos tādās koncentrācijās, kas kļūst bīstamas cilvēka veselībai. Ar metālu uzkrāšanos vidē ir saistīti vairāki traģiski gadījumi. Tā, piemēram, Japānā ar notekūdeņiem no polivinilhlorīda rūpnīcas, kur kā katalizatoru izmantoja dzīvsudrabu, tas nokļuva Minamatas upē. Upes ūdeņi dzīvsudrabu ieskaloja jūras līcī, kur dzīvsudrabs uzkrājās zivīs. Ēdot šīs zivis, nomira 200 cilvēku. Kumamoto un Kagosimas prefektūrās ar maņu orgānu un nervu sistēmas traucējumiem saslima ap 100 000 cilvēku. Pašā Minamatā 25 procentiem cilvēku bija kustību koordinācijas traucējumi, 29 procentiem – dzirdes defekti, 13 procentiem – redzes traucējumi. No 1955. līdz 1958. gadam 6 procentiem Minamatā dzimušajiem bērniem bija cerebrālā trieka. Līdzīgs nelaimes gadījums 1972. gadā notika Irākā, kur maizes cepšanai izmantoja miltus, kas bija iegūti no graudiem, kas kodināti ar dzīvsudrabu. Slimnīcās nonāca 6530 cilvēku, no kuriem 495 nomira. Pasaulē ik gadu iegūst 9000 tonnas dzīvsudraba. No šī daudzuma 5000 tonnas nokļūst jūrās un okeānos. Tā kā dzīvsudrabs ļoti nelabvēlīgi ietekmē veselību, ir ļoti jāuzmanās, lai strādājot ar dzīvsudrabu saturošiem aparātiem un iekārtām, tas nenonāktu apkārtējā vidē. Tā, piemēram, nedrīkst izmest dzīvsudraba termometrus vai dzīvsudraba dienasgaismas spuldzes.

No iekšdedzes dzinēju izmešiem apkārtējā vidē nonāk liels daudzums svina, kurš tālāk uzkrājas dārzeņos un arī lopkopības

produktos. Svins nelabvēlīgi ietekmē centrālās nervu sistēmas attīstību un darbību, izraisa plaušu un asinsrites sistēmas bojājumus. Par svina kaitīgumu veselībai liecina arī šādi statistikas dati: 1974.gada pirmajā ceturksnī, kad naftas krīzes laikā Sanfrancisko samazinājās etilētā (ar tetraetilsvinu uzlabotā) benzīna patēriņš par 9,5 procentiem, iedzīvotāju mirstība pamazinājās par 13,4 procentiem, sirds un asinsvadu slimības – par 16,7 procentiem, hroniskas plaušu saslimšanas par 32,9 procentiem. Kādā industriālā rajonā Šveicē pie šosejas ar dzīvu satiksmi (no 5000 līdz 6000 automašīnām dienā) saslimšana ar vēzi bija 9 reizes biežāka nekā tiem iedzīvotājiem, kuri dzīvo 400 metru attālumā no šosejas.

Bīstams vides piesārņotājs ir kadmijs, kuru pievieno krāsām, lakām, emaljām, kā stabilizatoru plastmasām, elektriskajās baterijās. Kadmiju iegūst ap 5000 tonnu gadā, un tas ir toksiskāks par svīnu. Tas izraisa nervu sistēmas un nieru bojājumus, aizdusu, mazasinību. Arī ar kadmija piesārņojumu saistīti traģiski notikumi. Japānā cinka raktuves piesārņoja ar kadmiju Dzinās upi. Ar šīs upes ūdeņiem laistīja rīsu laukus. Pēc 15 – 30 gadiem lietojot šos rīsus, vairāk par 150 cilvēkiem nomira no hroniskas saindēšanās, kas izpaudās kā skeleta muskuļu atrofija. Šo slimību aprakstīja kā *itai-itai* slimību. Kadmijs ir arī tabakas sastāvā, un smēķētājiem aknās un nierēs kadmija ir divreiz vairāk nekā nesmēķētājiem.

Vēl pie bīstamiem vides piesārņotājiem pieder arsēns, kurš izraisa dažādus ādas bojājumus un kuram ir kancerogēnas īpašības. Arī hromam un niķelim ir kancerogēnas īpašības.

Jāpiezīmē gan, ka šie elementi nelielās koncentrācijās nav kaitīgi vai ir pat nepieciešami organisma funkcijām, taču, kad to koncentrācija pārsniedz kādu noteiktu robežu, tie sāk traucēt normālām organisma norisēm.

**Nitrāti.** Par aktuālu veselības aizsardzības problēmu ir kļuvusi arī nitrātu daudzuma palielināšanās apkārtējā vidē, cilvēku pārtikā un dzeramajā ūdenī. Nitrātu avoti ir minerālmēsli, ko lielos daudzumos izsēj uz laukiem, lai paaugstinātu lauksaimniecības produktu ražas, tāpat transports un rūpnīcu darbība, kas izmet atmosfērā lielus slāpekļa oksīdu daudzumus. Paši nitrāti nav toksiski, bet tie pārtop par nitrītiem, kas, savienojoties ar amīniem

un amīdiem, veido spēcīgus mutagēnus – nitrozosavienojumus. Šie savienojumi sekmē vēža rašanos. Tā, piemēram, Anglijā, Verskofā, nitrātu līmenis dzeramajā ūdenī bija 90 mg/l, kas ir divas reizes augstāks par starptautiskajām normām. Šeit arī saslimstība ar kuņģa vēzi laikā no 1963. līdz 1971. gadam sievietēm bija 16 reizes augstāka nekā vidēji valstī. Lai cilvēka veselību nepakļautu briesmām, ir noteiktas pieļaujamās nitrātu devas, kuras cilvēks drīkst uzņemt ar pārtiku un ūdeni. Šāda pieļaujamā nitrātu deva pieaugušajam cilvēkam ir 5 mg nitrātu uz vienu kilogramu ķermeņa masas diennaktī. Tātad cilvēks, kurš sver 60 kilogramus, dienā drīkst patērēt ne vairāk kā 300 mg nitrātu. Bērni ir jutīgāki pret nitrātiem, tādēļ tiem, piemēram, zīdaiņiem, pieļaujamā deva ir 1,88 mg/kg ķermeņa masas diennaktī.

Visvairāk nitrātu uzkrājas dārzeņos un salātos, ja tos audzē uz bagātīgi mēslošanas augsnes. Tāpēc šajos produktos ir jānosaka nitrātu daudzums.

**Policikliskie aromātiskie ogleņūdeņraži (PAO).** Galvenie PAO izcelsmes avoti ir rūpniecība, apkures sistēmas un transports, kur nepilnīgas ogļu, naftas produktu u.c. kurināmā sadegšanas rezultātā rodas vairāki simti policiklisko aromātisko ogleņūdeņražu. Pēc aptuveniem aprēķiniem, katru gadu cilvēku darbības rezultātā atmosfērā nokļūst ap 5000 tonnu benzpirēna, kurš ir visbīstamākais no PAO savienojumiem. Benzpirēns un vēl arī daži citi PAO ir bīstami kancerogēni un mutagēni. Vidēji piesārņotās pilsētās ir 6 mg benzpirēna 1000 m<sup>3</sup> gaisa. Šāda benzpirēna koncentrācija izraisa 24 saslimšanas gadījumus ar plaušu vēzi uz 100 000 cilvēkiem. Benzpirēnu daudzumam pieaugot par 1 mg 1000 m<sup>3</sup> gaisa, saslimšana ar plaušu vēzi pieaug par 5 procentiem. Benzpirēns ir arī smēķu dūmu sastāvā, kas palielina smēķētāju risku saslimt ar plaušu vēzi.

**Pesticīdi.** Pesticīdi ir vielas, kuras izmanto cīņā ar augu slimībām un kaitēkļiem, nezālēm: ar sēnīšu slimībām – fungicīdi, ar baktēriju slimībām – baktericīdi, ar kukaiņiem – insekticīdi, ar graužējiem – rodenticīdi, ar nezālēm – herbicīdi. Pesticīdi ļauj ievērojami palielināt ražu un pasargāt to no zudumiem, taču to lietošanā ir jāievēro daudzi priekšnoteikumi, kurus pārkāpjot, pesticīdi piesārņo vidi, kā arī pārtikas produktus un kļūst bīstami cilvēka

veselībai. Daudziem pesticīdiem gan pašiem, gan to metabolītiem, gan degradācijas produktiem, gan savienojumiem ar citām vielām ir mutagēnas īpašības. Ģenētiskā iedarbība ir konstatēta 64,6 procentos no pārbaudītajiem pesticīdiem.

Visvairāk informācijas ir par insekticīdu DDT. Par DDT iegūšanu Brazīlijas ķīmiķim P. Milleram piešķīra Nobela prēmiju. Tiešām, DDT bija efektīvākais līdzeklis cīņā ar malārijas izplatītāju – malārijas odu, ar izsitumu tīfa izplatītājam – drēbju utīm utt. 1948. gadā Indijā no malārijas nomira 3 miljoni cilvēku, 1965. gadā viens. Grieķijā 1938. gadā ar malāriju slimoja miljons cilvēku, 1959. gadā tikai 1200. Taču DDT sāka uzkrāties barības ķēdēs un, kad ASV mātes pienā DDT līmenis kļuva četras reizes augstāks par pieļaujamo, DDT izmantošanu aizliedza. Lai gan jau kopš 1970. gada DDT izmantošanu ierobežoja visā pasaulē, vēl šodien DDT līmenis zivīs ir augsts.

1968. gadā tūkstošiem japāņu saslima ar neparastu slimību *jušo* pēc rīsu eļļas lietošanas. Pētījumi pierādīja, ka šī eļļa ir piesārņota ar polihlorētiem bifenilu (PCB) un dibenzofurāniem. Tā kā PCB praktiski izmanto nelielos daudzumos, tad radās jautājums, no kurienes vidē nokļūst veselībai bīstami PCB daudzumi. Ļoti ticams ir pieņēmums, ka PCB veidojas no DDT ultravioletā starojuma iedarbības rezultātā. PCB ir daudz toksiskāks par DDT, un, piemēram, 5 mg PCB uz kilogramu Amerikas ūdeņu barībā izraisīja tām neauglību.

**Veselībai kaitīgās vielas pārtikā.** Pārtikas produktos ir pieci iespējamākie kaitīgo vielu rašanās avoti: 1. vielas, ko pievieno pārtikai, lai uzlabotu to garšu un izskata īpašības, paildzinātu uzglabāšanas laiku; 2. vielas, kas nokļūst pārtikas produktos to iegūšanas laikā (pesticīdi, nitrāti, smagie metāli u.c.); 3. vielas, kas ir dažādu pārtikā izmantojamu augu un augļu sastāvā (alkoloīdi, flavonoīdi u.c.); 4. vielas, kas rodas, produktus apstrādājot pie augstām temperatūrām (aminoskābju un olbaltumvielu pirolizāti); 5. vielas un savienojumi, kas rodas nepareizas glabāšanas un glabāšanas termiņu neievērošanas rezultātā (mikotoksīni u.c.).

1. Mākslīgās pārtikas piedevas ir tādas, kas pastiprina dabisko aromātu, uzlabo krāsu un garšu, pasargā produktus no bojāšanās vai oksidatīvām reakcijām. Ilgāku laiku Japānā kā labu konservantu

atzina AF-2, kurš vēlākās pārbaudēs izrādījās mutagēns. Arī žāvētos produktos kā konservējošās sastāvdaļas ir formaldehīds un benzopirēns, kuriem ir mutagēnas īpašības.

2. Pārtikas produktos nitrāti nonāk, gan pārdozējot slāpekļa mēslojumu, gan arī izmantojot nitrātus konservēšanā. 80 procenti nitrātu cilvēka organismā nonāk ar augu barību. No tiem 70 procenti ar dārzeņiem un kartupeļiem. 19 procentus nitrātu dod gaļa. Pesticīdu un to metabolisma produktu daudz ir zivīs, kuras uzkrāj šīs vielas no ūdens baseinos ieskalotajiem pesticīdiem.

3. Flavonoīdi ir fenola savienojumi, kas veidojas augstākajos augos. Daudzi flavonoīdi ir pigmenti, kas augu daļām dod krāsu. Dažiem flavonoīdiem, kā, piemēram, kvarcetīnam un kemfenolam, ir konstatēta mutagēnā aktivitāte. Kvarcetīns ir vairākos augos, tējās, sarkanajos vīnos un vēl dažos citos augu produktos.

4. Pētījumi rāda, ka pārtikas produktu termiskās apstrādes rezultātā rodas mutagēni un kancerogēni, kurus sauc par pirolizātiem. Pirolizāti no aminoskābēm un olbaltumvielām sāk veidoties jau pie 200<sup>0</sup>C, bet maksimumu sasniedz 600 – 700<sup>0</sup>C. Pirolizāti sevišķi intensīvi veidojas, apstrādājot augstās temperatūrās zivis. Arī novērojumi rāda, ka biežāk ar kuņģa vēzi slimo tie cilvēki, kuri daudz lieto stipri apceptus gaļas un zivju produktus, nekā tie, kuri lieto maz termiski apstrādātu produktu.

5. Mikotoksīni ir sekundāri pelējumsēņu metabolīti, kuriem ir izteiktas toksiskas īpašības. Mikotoksīnus producē 250 mikroskopisku sēņu sugas, kuru substrāts ir dažādas lauksaimniecības kultūras. Cilvēki mikotoksīnus uzņem, ēdot produktus, kuros šīs sēnītes ir savairojušās, vai arī ar piena un gaļas produktiem no dzīvniekiem, kas ēduši ar mikotoksīniem piesārņotu barību. Visbiežāk sastopamie mikotoksīni ir aflatoksīni, kuri metaboliskās aktivēšanas rezultātā kļūst par bīstamiem kancerogēniem.

**Bioloģiskie genotoksīni** P.Rouzs 1911. gadā atklāja, ka vistām vēzi var izraisīt tā saucamais sarkomas vīruss. Pēc ķīmisko kancerogēnu atklāšanas vīrusu lomu ļaundabīgo audzēju etioloģijā, it sevišķi cilvēkam, pietiekami nenovērtēja. Tagad ir zināma vesela grupa vīrusu, kas arī cilvēkam var izraisīt vēzi. Cilvēkam Berkita limfomu izraisa Epšteina–Barra vīruss, dzemdes kakla, ādas, mutes

dobuma un balsenes vēzi – papilomas vīrusi, aknu vēzi – hepatīta B un hepatīta C vīrusi. Vēl ļaundabīgo audzēju izraisīšanā var piedalīties arī *herpes simplex* vīrusa otrā forma un citomegalovīruss.

Šie vīrusi var ilgstoši atrasties cilvēka organismā un neizraisīt ļaundabīgo transformāciju. Tā, piemēram, inficējoties ar hepatīta C vīrusu (HCV) 15 – 20 procentiem cilvēku rodas akūts hepatīts, 80 – 85 procentiem vīruss neizraisa akūtu saslimšanu, taču 20 – 40 procentiem inficēto cilvēku attīstās aknu ciroze, bet 8 – 15 procentiem – vēzis hepatokarcinoma. Svarīga loma cilvēka onkogēno vīrusu kancerogēneses procesā ir faktoriem, kas aktivē vīrusus un rada labvēlīgus apstākļus ļaundabīgās transformācijas procesam.

Kā bioloģiskie ļaundabīgās transformācijas ierosinātāji var būt arī mikroorganismi vai parazīti, kuri izdala kancerogēni veicinošus faktoros. Tā, piemēram, sievietēm, kuras inficētas ar mikroorganismu *Proteus mirabilis*, urīnā ir konstatēts kancerogēns – N-nitrozodimetilamīns. Ēģiptē urīnpūšļa vēža pacientiem urīnā bija kancerogēnie nitrozoamīni tajos rajonos, kur ir izplatīts parazīts *Schistosoma haematobium*.

**Vīrusu un ķīmisko kancerogēnu mijiedarbība.** Ļoti svarīga kancerogēneses procesā ir vīrusu un ķīmisko un fizikālo kancerogēnu mijiedarbība. Par šādu vīrusu un kancerogēnu mijiedarbību ir daudz pētījumu ar eksperimentālajiem dzīvniekiem. Piemēram, trušu ādas vēzi var izraisīt ar Šoupa vīrusu. Ja vienlaikus iedarbojas ar Šoupa vīrusu un 3-metilholantrēnu, vēzis attīstās ātrāk un progresē straujāk.

Par vīrusu un kancerogēnu mijiedarbības negatīvajām sekām, iedarbojoties uz cilvēku, var spriest pēc epidemioloģiskajiem pētījumiem. Visvairāk datu ir par papilomas vīrusa (HPV), Epšteina-Barra vīrusa (EBV), hepatīta B vīrusa (HBV), hepatīta C vīrusa (HCV) un *herpes simplex* vīrusa (HSV) mijiedarbību ar tādiem vēža inducētājiem kā tabakas smēķēšanas produkti, saules un jonizējošais starojums, N-nitrozoamīni, B aflatoksīni un alkohols.

Ziemeļāfrikā deguna un rīkles vēzis ir 7 procentiem no visiem vēža slimniekiem, Dienvidaustrumāfrikā – pat 20 procentiem. Arī Ziemeļķīnā, Honkongā un ķīniešiem Singapūrā šī vēža forma ir

biežāk nekā citur. Šo audzēju izraisa Epšteina–Barra vīruss. Tajos rajonos, kur biežāk slimo ar rīkles un deguna dobuma vēzi, pārtikā ir daudz N–nitrozoamīnu. Uzska, ka EBV un N–nitrozoamīna mijiedarbība ir paaugstinātās saslimšanas cēlonis, jo latentu EBV aktivē N–nitrozoamīns. Cilvēka papilomas vīruss 6 (HPV–6), 11 (HPV–11) un 16 (HPV–16) ir asociēti ar balsenes polipu veidošanos. 20 procentiem pieaugušo šie polipi kļūst par ļaundabīgajiem audzējiem. Apstarojot šos polipus ar rentgenstariem, pēc 4 – 40 gadiem tie kļūst ļaundabīgi. Polipu pārveidošanos par ļaundabīgiem sekmē arī smēķēšana un alkohols.

Aknu vēzi (hepatokarcinomu) var izraisīt hepatīta B un hepatīta C vīrusi. Šo vīrusu kancerogēno aktivitāti stimulē aflatoksīni, alkohols, zems selēna saturs pārtikā u.c. Tā, piemēram, indivīdi, kas dienā patērē vairāk par 21 g absolūtā alkohola un ar pārtiku uzņem 4 µg B aflatoksīna, 35 reizes biežāk slimo ar aknu vēzi nekā pārējie. Visbiežāk ar aknu vēzi slimo ekvatoriālajā Āfrikā un Dienvidāzijā, kur izplatīts ir HBV vīruss un aflatoksīni pārtikā. Savukārt HBV vīrusa izplatīšanās notiek ar asins serumu vai seksuāli transmisīvā ceļā.

Dzemes kakla vēža rašanās procesā kā ierosinātājs var būt *herpes simplex* vīruss 2 (HSV–2), cilvēka papilomas vīruss un, iespējams, arī citomegalovīruss. Dzemes kakla vēzis biežāk ir sievietēm, kuras agri sāk dzimumdzīvi un bieži maina partnerus, tātad rada labvēlīgus vīrusa izplatīšanās apstākļus. Šo vīrusu aktivēšanos veicina smēķu kancerogēni – N–nitrozoamīni un benzpirēns. Sievietes, kuras strādā ar tādām ķīmikālijām kā nafta, darva, biežāk slimo ar dzemes kakla vēzi nekā vidēji populācijā.

Par iespējamu uzskata arī HSV un HPV vīrusu sinerģisko mijiedarbību ļaundabīgās transformācijas procesā. HSV ir audzēju inducētājs, HPV – transformēto šūnu dalīšanās veicinātājs. Ar dzemes kakla vēzi visbiežāk slimo Dienvidamerikā, Honkongā, Vācijas austrumdaļā, Rumānijā un prostitūtas visā pasaulē.

Epidermas zvīņu karcinomu (ādas vēzi) var izraisīt HPV, mijiedarbojoties ar tādiem vides faktoriem kā saules radiācija, jonizējošais starojums, ķīmikālijas u.c. 30 procenti indivīdu ar iedzimstošu epidermas kārpaino displāziju saslimst ar ļaundabīgajiem

audzējiem. HPV vīruss un kancerogēni ievērojami palielina šo indivīdu saslimšanas varbūtību.

*Dažādu vides faktoru ietekme uz vīrusu izraisīto cilvēku kancerogēni vēl ir maz izpētīta, taču, palielinoties vides piesārņojumam, šis mehānisms var būt ļoti nozīmīgs pieauguma veicinātājs saslimstībai ar vēzi.*

### **Genotoksisko faktoru raksturīgās un specifiskās īpašības**

Genotoksīni ir gan dažādi fizikālie faktori, gan atšķirīgas ķīmiskās vielas un savienojumi. Tos vieno tikai spēja iedarboties uz iedzimtības informācijas nesējam molekulām un izraisīt tajās izmaiņas. Tomēr, meklējot šos faktorus apkārtējās vides piesārņojumā, ir jāņem vērā vairākas tiem raksturīgās kopīgās īpašības, lai varētu mērķtiecīgi un efektīvi šos faktorus atklāt un raksturot.

**Genotoksisko vielu un faktoru daudzums apkārtējā vidē visumā ir niecīgs.** Šo vielu (faktoru) daudzums dažkārt ir tik niecīgs, ka atrodas uz analītisko metožu augstākās jutības robežas. Taču, dienu no dienas iedarbojoties uz cilvēku (arī citām dzīvajām būtnēm), tās izraisa izmaiņas ģenētiskajās struktūrās. Šādu nelielu genotoksisko faktoru daudzumi sagādā grūtības arī tādējādi: bioloģiskajās sistēmās neparādās sakarība, ka, pieaugot genotoksiskā faktora daudzumam, palielinās arī ģenētisko izmaiņu daudzums.

**Ilgstošs periods no iedarbības līdz izpaušmei.** *Cilvēkam no iedarbības brīža un izraisītajām izmaiņām ģenētiskajā materiālā līdz šīs izmaiņas izpaušmei (audzēji, iedzimtas slimības vai defekti) paiet gadi, gadu desmiti, pat paaudzes.* Šajā aspektā cilvēks kā genotoksisko faktoru konstatēšanas objekts ir maz piemērots. Tomēr galvenais, kas mūs interesē, ir genotoksisko faktoru iedarbības sekas uz cilvēku. Piemēram, pēc radioaktīvā starojuma iedarbības saslimstība ar vēzi sāk palielināties pēc vairākiem gadiem vai pat gadu desmitiem. Smēķētājiem plaušu vēža rašanās varbūtība pieaug pēc 25 un vairāk gadiem pēc smēķēšanas sākuma. Tāpat ir arī ar citiem kancerogēniem. Vēl ilgstošāks periods var paiet no mutagēna iedarbības sākuma līdz iedzimtības slimības izpaušmei. Ja mutācija ir

notikusi dzimumšūnas ģenētiskajā materiālā, tad tikai dominantā mutācija vai saistītā ar dzimumu parādīsies nākamajā paaudzē. Recesīvās mutācijas var palikt neizpaudušās vairākas paaudzes pēc to rašanās. Tādēļ parasti ir ļoti grūti *ar atpakaļejošu datumu* noskaidrot, kāds tad ir bijis cēlonis kādām ļaundabīgo audzēju vai iedzimstošo slimību rašanās biežuma izmaiņām. Arī ar modeļobjektiem pastāv šī problēma. Jo tuvāks filoģenētiski cilvēkam ir modeļobjekts, jo ilgāks laiks paiet no ģenētiskā bojājuma rašanās brīža līdz tā izpausmei.

**Uzkrāšanās barības ķēdēs.** Kā jau minējām, genotoksisko vielu un faktoru daudzums apkārtējā vidē parasti ir niecīgs, taču to koncentrācija var palielināties tā saucamajās barošanās (trofiskajās) ķēdēs. Sauszemes organismiem šāda ķēde var būt augi, kas izmanto augsnes minerālvielas, zālēdāji dzīvnieki, plēsēji, kas izmanto zālēdājus dzīvniekus, un plēsēji, kas izmanto plēsējus. *Niecīgais kādas vielas daudzums, kas ir augsnē, gaisā vai ūdenī, ar katru nākamo barības ķēdes locekli sasniedz augstāku koncentrāciju.*

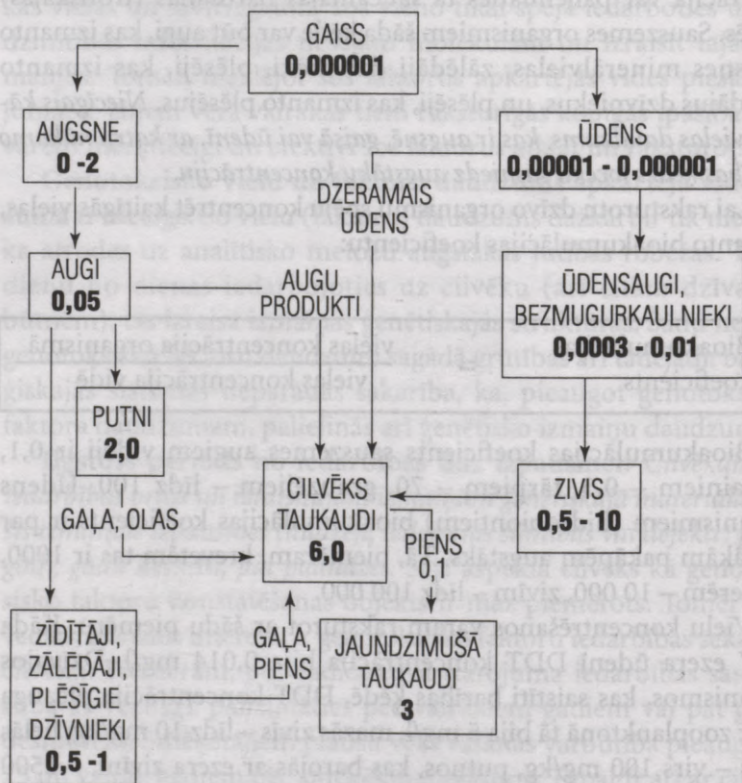
Lai raksturotu dzīvo organismu spēju koncentrēt kaitīgās vielas, izmanto bioakumulācijas koeficientu:

Bioakumulācijas koeficients	=	$\frac{\text{vielas koncentrācija organismā}}{\text{vielas koncentrācija vidē}}$
-----------------------------	---	--

Bioakumulācijas koeficients sauszemes augiem vidēji ir 0,1, kukaiņiem – 0,3, tārpiem – 70, grauzējiem – līdz 100. Ūdens organismiem (hidrobiontiem) bioakumulācijas koeficients ir par vairākām pakāpēm augstāks. Tā, piemēram, krevetēm tas ir 1000, austerēm – 10 000, zivīm – līdz 100 000.

Vielu koncentrēšanos varam raksturot ar šādu piemēru. Kāda ASV ezera ūdenī DDT koncentrācija bija 0,014 mg/l. Dzīvajos organismos, kas saistīti barības ķēdē, DDT koncentrācija pieauga šādi: zooplanktonā tā bija 5 mg/l, mazās zivīs – līdz 10 mg/kg, lielās zivīs – virs 100 mg/kg, putnos, kas barojās ar ezera zivīm, – 2500 mg/kg. Putnu olu čaumalās uzkrājās tik daudz DDT, ka olas saplīsa perēšanas laikā, un putniem nebija pēcteču.

Tā kā cilvēks atrodas barības ķēdes pašā virsotnē, tad arī viņš piesārņotā vidē saņem augstas dažādu nevēlamu vielu koncentrācijas ar pārtiku un dzeramo ūdeni. Tā, piemēram, ja augsnē DDT koncentrācija ir līdz 2 mg/kg, tad augos tas ir 0,05 mg/kg, zīdītājiem, ko cilvēks izmanto pārtikā – 0,5 – 1,0 mg/kg. Bērns ar mātes pienu vai vēl agrāk mātes organismā jau saņem tādas koncentrācijas, kas jaundzimušajam nosaka DDT uzkrāšanos taukaudos līdz 3 mg/kg, bet pieaugušajam cilvēkam – 6,0 mg/kg šī pesticīda (1.8. att.). DDT tagad ir izņemts no apgrozības, bet citas lauksaimniecībā intensīvi izmantojamas vielas uzkrājas pēc tādām pašām likumsakarībām.



1.8. attēls

DDT saturs apkārtējā vidē un cilvēka organismā mg/kg

**Kumulācija.** Atsevišķas genotoksiskās vielas vai faktori var pakāpeniski organismā uzkrāties, vai nu nokļūstot tajā nepārtraukti, vai pa porcijām, turklāt viss jau iepriekš organismā nonākušais summējas. Tā, piemēram, radiācijas ģenētiskā kaitīgā efekta novērtēšanai jāņem vērā jau agrāk uz organismu iedarbojušās apstarojuma devas. Dažkārt šāda vairākkārtīgi organismā nonākušo vielu vai faktoru darbība summējas, izraisot strauju kaitīgā efekta palielinājumu – kumulatīvo efektu. Kumulācijas (uzkrāšanās) ietekmes novērtēšanai ir svarīga loma tāda aprēķina veikšanai kā, piemēram, pieļaujamā radiācijas deva cilvēkam, lai tā neizraisītu kaitīgas sekas.

**Mazu mutagēna devu efekta novērtēšana.** Mazas mutagēna devas ne vienmēr saglabā tās mutāciju inducēšanas sakarības, kādas uzskata par mutagēnu darbības pamatīpašībām. Viena no šādām novirzēm ir mutagēna devas un mutāciju rašanās biežuma sakarības izjukšana. Dažiem mutagēniem, lietojot zemas devas, pie kurām vēl vajadzēja mutācijām rasties, tās vairs nerodas vai arī nelielas mutagēna devas var izraisīt spēju mutāciju rašanās biežuma pieaugumu. Šādas novirzes nosaka desmutagēnu darbība, antimutagēni un reparācijas fermenti. Desmutagēni ir faktori, kas inaktīvē mutagēnus ceļā līdz šūnai. Antimutagēni ir mutagēnu darbības nomācēji šūnās.

**Sliekšņa deva.** Vairākumam genotoksisko vielu un faktoru nav sliekšņa devas. Tātad visniecīgākais šo faktoru daudzums var izraisīt ģenētiskās izmaiņas. Tas ir pietiekami pārliecinoši pierādīts radiācijai. Arī etilējošiem ķīmiskajiem mutagēniem nav sliekšņa devas. Vairākiem ķīmiskajiem mutagēniem it kā konstatē sliekšņa devu, taču faktiski tās nav. Šīs sliekšņa devas iespaidu rada reparācijas sistēmas darbība, kas izlabo genotoksiskās vielas izraisītos bojājumus. Tomēr dažiem mutagēniem ir konstatēta arī reāla vielas koncentrācija, par kuru zemāka neizraisa mutācijas. Tā, piemēram, metilējošā aģenta – mutagēna metilmetānsulfonāta – sliekšņa deva ir  $2 \times 10^{-4}$ . Mazākas šīs vielas koncentrācijas neizraisa mutācijas.

**Mutagēnu un kancerogēnu veidošanās un noārdīšanās dabā un genotoksiskie starpprodukti.** Vairākas plaši izmantojamas vielas dabas procesos var veidot genotoksiskas vielas un savienojumus. Tā, piemēram, nitrāti, kurus lieto lauksaimniecībā kā mēslojumu,

mikroorganismu vielumaiņas reakcijās pārvēršas par nitrītiem un reakcijās ar amīniem un amīdiem veido mutagēnos nitrozosavienojumus. Augsnē nitrīti, reaģējot arī ar pesticīdiem, veido mutagēnus un kancerogēnus savienojumus. Nitrāti par kancerogēniem var pārvērsties arī dzīvnieku, piemēram, govju, kuņģi un cilvēka barības traktā.

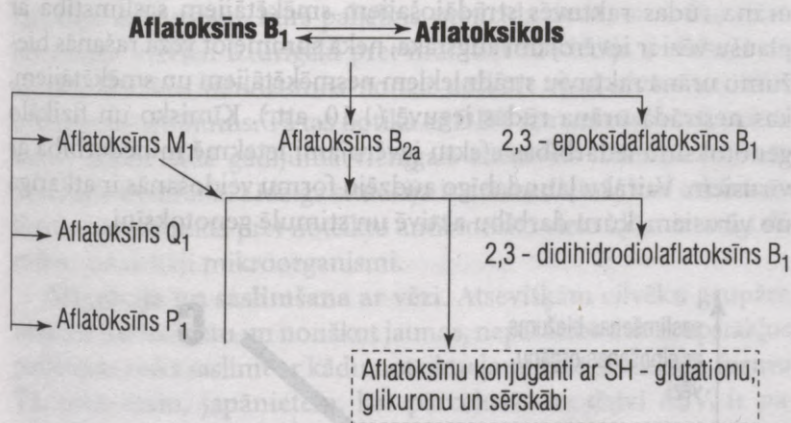
Kancerogēni rodas, termiski pārstrādājot pārtikas produktus. Piemēram, cepot gaļu vai zivis augstā temperatūrā, no olbaltumvielām un aminoskābēm veidojas pirogēnas vielas, kurām ir mutagēnas un kancerogēnas īpašības.

*Vairākas vāji mutagēnas vai kancerogēnas vielas noārdīšanās procesā var kļūt ievērojami aktīvākas. Tās sevišķi novērojams ar pesticīdiem, kuri, mikroorganismu un augsnes nepareiza pH ietekmē noārdoties, veido genotoksiskus starpproduktus vai arī šie starpprodukti, reaģējot ar citām vielām, rada bīstamus savienojumus.*

Radioaktīvo izotopu sabrukšanas rezultātā rodas vairāk vai mazāk bīstami starojuma avoti.

**Vielu metaboliskā aktivēšana.** Daļai bīstamu mutagēnu un kancerogēnu šīs īpašības nepiemīt parastajās to pastāvēšanas formās, un tās tieši neiedarbojas uz ģenētiskajām struktūrām (DNS molekulām). Šīs vielas par genotoksiskām kļūst organismā metabolisko pārvērtību rezultātā. Vielu pārvērtības sākas tūlīt ar nonākšanu organismā. Tās pakļauj mutes siekalu fermentu iedarbībai, tālāk barības traktā – fermentu un mikroorganismu ietekmei. Taču visbīstamākās protokancerogēnu pārvērtības notiek zidītāju aknu hepatocītu mikrosomu citohroma P-450 ietekmē. Šī sistēma atbrīvo organismu no kaitīgajām vielām, tās sašķeļot un pārveidojot. Taču dažas vielas šajā pārveidošanas procesā kļūst aktīvi kancerogēni vai mutagēni. Tā, piemēram, sēnītes *Aspergillus flavum* metabolīts aflatoksīns citohroma P-450 darbības ietekmē kļūst par ļoti spēcīgu kancerogēnu. Aflatoksīnam B1 reaģējot ar monooksigenāzēm, notiek tā molekulas hidroksilēšana dažādās pozīcijās. Tā rodas dažādi aflatoksīna atvasinājumi un neaktīvas hidroksiformas. Aktīvākais aflatoksīna metabolīts ir 2,3-epoksīds. B1 aflatoksīna metabolismu zidītāju organismā attēlo šādā shēmā (1.9. att.).

Pavājinot citohromu P-450 ar elipticīnu, penkoneaolu un prepikonazolu, pavājinās aflatoksīna kancerogēnās īpašības.

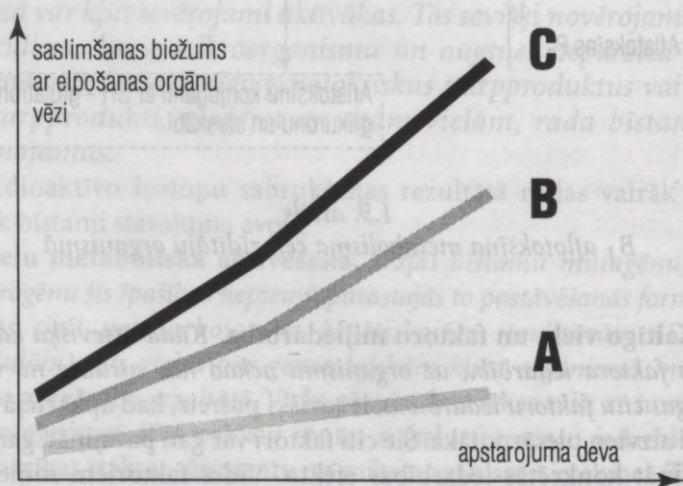


1.9. attēls

*B<sub>1</sub> aflatoksīna metabolisma ceļi zīdītāju organismā*

**Kaitīgo vielu un faktoru mijiedarbība.** Kāda atsevišķa kaitīgā vides faktora iedarbība uz organismu nekad nav atrauta no vienlaicīgas citu faktoru iedarbības, it sevišķi pašreiz, kad apkārtējā vide kļūst aizvien piesārņotāka. Šie citi faktori var gan pavājināt, gan pastiprināt konkrētās iedarbības efektu. Vides faktoriem mijiedarbojoties, var būt trīs atšķirīgi šīs sadarbības rezultāti: 1. Diviem faktoriem vienlaicīgi iedarbojoties, var būt summējošs (aditīvs) efekts, t.i., abu faktoru vienlaicīga iedarbība dod tādu pašu kaitīgo efektu, kādu dotu to iedarbība neatkarīgi vienam no otra. 2. Diviem faktoriem vienlaicīgi iedarbojoties, viens faktors var samazināt otra efektu. Šādu sadarbību sauc par antagonistisku, t.i., efekts ir mazāks par abu faktoru iedarbības summu. Šo efektu izmanto, lai pavājinātu kādas kaitīgās vielas nelabvēlīgo iedarbību. Tādas vielas, piemēram, ir radioprotektori, t.i., vielas, kas samazina jonizējošās radiācijas kaitīgo efektu. 3. Divu faktoru mijiedarbības efekts ir lielāks par atsevišķo faktoru iedarbības summu. Šo mijiedarbību sauc par

sinerģisko. Tā ir visbīstamākā un nodara vislielāko ļaunumu cilvēka veselībai. Sinerģiskais efekts ir konstatēts, tabakas dūmiem mijiedarbojoties ar citiem kaitīgiem faktoriem vienlaicīgi. Tā, piemēram, urāna rūdas raktuvēs strādājošajiem smēķētājiem saslimstība ar plaušu vēzi ir ievērojami augstāka, nekā summējot vēža rašanās biežumu urāna raktuviņu strādniekiem nesmēķētājiem un smēķētājiem, kas nestrādā urāna rūdas ieguvē (1.10. att.). Ķīmisko un fizikālo genotoksīnu iedarbības efektu ievērojami ietekmē mijiedarbība ar vīrusiem. Vairāku ļaundabīgo audzēju formu veidošanās ir atkarīga no vīrusiem, kuru darbību aktīvē un stimulē genotoksīni.



1.10.attēls

*Smēķēšana un radiācija*

*Saslimstība ar plaušu vēzi urāna rūdas ieguves strādniekiem*

A - strādniekiem nesmēķētājiem

B - strādniekiem, kas dienā izsmēķē mazāk par 20 cigaretēm

C - strādniekiem, kas dienā izsmēķē vairāk par 20 cigaretēm

**Rezistences veidošanās.** Atkārtota pesticīdu izmantošana cīņai ar slimību pārnēsātājiem kukaiņiem vai augu kaitēkļiem var izraisīt šo kukaiņu izturību pret insekticīdu formu veidošanos. Šādu formu

veidošanās pazemina attiecīgā insekticīda lietošanas efektivitāti. Lai insekticīda lietošana dotu efektu, palielina tā lietojamo daudzumu. Taču kukaiņi kļūst aizvien izturīgāki. Tā sākas sacensība starp kukaiņu apkarotāju, kurš palielina pesticīda devu, un kukaiņiem, kuri kļūst aizvien izturīgāki pret indi. Bet zaudētāja ir daba, kurā aizvien lielākos daudzumos nonāk dažkārt visai aktīvs un videi bīstams savienojums. Tā tas notika ar DDT izmantošanu un uzkrāšanos dabā. Šādā gadījumā vienīgais efektīvais līdzeklis ir jauna pesticīda lietošana. Līdzīga situācija ir arī medicīnā, kad atkārtotas lietošanas rezultātā pret noteiktu antibiotisko vielu kļūst izturīgi slimības izraisītāji mikroorganismi.

**Migrācija un saslimšana ar vēzi.** Atsevišķām cilvēku grupām, mainot dzīves vietu un nonākot jaunos, neparastos dzīves apstākļos, palielinās risks saslimt ar kādu noteiktu ļaundabīgā audzēja formu. Tā, piemēram, japāņietēm, kas pārcēlušās uz dzīvi ASV, ir paaugstināta saslimstība ar piena dziedzeru vēzi. Iespējams, ka to nosaka jaunais dzīves stils un diētas atšķirības no japāņu tradicionālās. Ir konstatēta arī augsta saslimstība ar kuņģa vēzi ieceļotājiem Amerikas Savienotajās Valstīs no Viduseiropas. Eiropiešiem, kas apmetušies uz dzīvi Austrālijā un Dienvidāfrikā, ir paaugstināta saslimstība ar ādas vēzi. Pēdējā gadījumā vēža izraisītājs ir skaidrs. Tā ir saules radiācija.

**Organismu jutības atšķirības pret kaitīgo vides piesārņojumu iedarbību.** Vērtējot vides piesārņojuma kaitīgo iedarbību uz organismu, ir jāņem vērā cilvēku bioloģiskās atšķirības. Tas, kas vienam neizraisa nekādas novirzes no normas, citam var radīt bīstamus veselības traucējumus. Šādas atšķirības ir gan starp vienas grupas atsevišķiem indivīdiem, gan starp dažādu etnosu pārstāvjiem, gan dažādām rasēm. Jutības atšķirības ir arī starp dažādu vecuma grupu indivīdiem. Visjutīgākie pret kaitīgām iedarbībām ir bērni, tad – cilvēki pāri pusmūžam. Visizturīgākie ir jauni un pusmūža cilvēki. Savukārt, šīs atšķirības var būt gan iedzimtas, gan dzīves laikā iegūtas.

**Dažādās organismu reakcijas uz genotoksīnu iedarbību un saslimšanas risks.** Nav šaubu, ka vieni cilvēku populācijas indivīdi ir izturīgāki pret genotoksīnu iedarbību, citi – jutīgāki. Tas nozīmē, ka vieniem konkrētās aroda iedarbības neizraisīs īpašas ļaunas

sekas, bet citiem saslimšanas risks ir augsts. Līdzīgi tas ir arī ar smēķēšanu, alkohola lietošanu, ārstniecības vielām, diētas īpatnībām u.c. genotoksisko faktoru iedarbības sekām uz katru atsevišķu indivīdu.

Ļoti svarīgi būtu noskaidrot tos indivīdus, kuriem ir paaugstināts risks saslimt ar vēzi noteiktu faktoru iedarbības rezultātā, lai šādus cilvēkus norobežotu no riska faktoriem.

Ģenētiskie pētījumi rāda, ka pirmās pakāpes radiniekiem piena dziedzerā vēža rašanās varbūtība ir ievērojami palielināta. Tāpat arī smēķētājiem, kuru radiniekiem ir plaušu vēzis, risks saslimt ar plaušu vēzi ir trīs reizes lielāks nekā nesmēķētājiem.

Diemžēl šī paaugstinātā riska varbūtība neļauj konstatēt konkrēto cilvēku, kuram ir paaugstināta saslimšanas varbūtība un kādi ir šīs jutības iemesli.

Šajā jomā perspektīvāki ir pētījumi par atsevišķu fermentu sistēmu, kas veic organismam svešu vielu (ksenobiontu), tajā skaitā arī genotoksīnu, metabolizēšanas sistēmu saistību ar risku saslimt ar vēzi. Ir atrasta saistība starp arilhidroksikarbonhidroksilāzes (AHH) aktivitāti cilvēka plaušu alveolu makrofāgos un smēķētāju saslimšanu ar plaušu vēzi. Augstāka AHH aktivitāte ir smēķētājiem, kuri saslimuši ar šo slimību. Smēķētāju saslimšana ar plaušu vēzi pozitīvi korelē arī ar DNS restrikcijas fragmentu garuma polimorfismu.

Otrā sistēma, kurai ir augsta variabilitāte un saistība ar lielāku vai mazāku vēža saslimšanas risku, ir aknu hepatocītu mikrosomu citohroma P-450 sistēma. Tā veic dažādu vielu noārdīšanu vai pārveidošanu. Šī sistēma arī pārveido aflatoksīnus un benzpirēnu, kā rezultātā tie no mazaktīviem kļūst par spēcīgiem kancerogēniem. Ir konstatētas desmitkārtīgas atšķirības aflatoksīna B metabolizēšanas ātrumā starp dažādiem indivīdiem. Citohroma P-450 sistēmas aktivitātes analīzei izmanto dažu nekaitīgu vielu metabolizēšanu. Ja tā korelē ar kāda kancerogēna metabolizēšanas aktivitāti, tad to var izmantot kā attiecīgā indivīda citohroma P-450 sistēmas metaboliskās aktivēšanas rādītāju konkrētajam kancerogēnam. Tā, piemēram, antipirēna hidroksilēšanas ātrums citohroma P-450 sistēmā korelē ar benzpirēna hidroksilēšanas ātrumu. Tātad antipirēnu var izmantot, lai noskaidrotu konkrētā indivīda spēju

pārveidot benzpirēnu par kancerogēnu. Citohroma P-450 sistēmas aktivitāti paaugstina vairākas dabiskas un arī mākslīgi sintezētas vielas, tā paaugstinot šīs sistēmas kancerogēnu metabolizēšanas intensitāti.

Antipirētiskās vielas debrisoķīna hidroksilēšanas ātrumu var noteikt pēc šīs vielas 4-hidroksimetabolīta daudzuma urīnā. Cilvēku populācijās ap 10 procenti indivīdu vāji metabolizē šo vielu, 90 procenti to metabolizē aktīvi. Aktīvajiem metabolizētājiem urīnā izdalās 10 – 200 reizes vairāk 4-hidroksidebrisoķīna nekā vājajiem metabolizētājiem. Vājo metabolizētāju ir relatīvi mazāk starp smēķētājiem vēža pacientiem – 2 procenti pret 9 procentiem kontrolē. Vājajiem metabolizētājiem ir mazs citohroma P-450 daudzums aknu hepatocītos, un, pētot šīs īpatnības cēloņus, ir konstatēts, ka nenorīt normāli cit. P-450 pre-mRNS pārveidošanās par mRNS.

Diemžēl šis marķieris neatbilst vēža predisponētības noteikšanas kritērijiem, jo paaugstinātais risks ir 90 procentiem cilvēku. Ja šīs predisponētības rādītājs būtu 10 procentiem populācijas indivīdu, tad to jau varētu uzskatīt par riska grupu.

Šie pētījumi rāda, ka ir atšķirības prokancerogēnu metabolizēšanas ātrumā atsevišķiem indivīdiem, kuras arī nosaka paaugstinātu vai pazeminātu varbūtību saslimt ar vēzi. Uzkrājoties zināšanām, šīs metabolizēšanas ātruma atšķirības varēs izmantot kā vēža predisponētības rādītājus.

Cilvēku populācijās ir arī citu sistēmu polimorfisms, kas nosaka vairāku medikamentu metabolisma atšķirības. Tā, tuberkulozes ārstēšanai izmantojamais izoniazīds dažādiem indivīdiem metabolizējas atšķirīgi. Ir indivīdi, kuriem šī viela acetilējas ātri, un indivīdi, kuriem – lēni. Acetilēšanas ātrums ir atkarīgs no aknu fermenta acetiltransferāzes aktivitātes. Vai šīs metabolizēšanās atšķirības ir saistāmas ar cilvēka kancerogēnēzi, pašreiz vēl nav skaidrs. Pelēm izoniazīds un acetilizoniazīds ir kancerogēni. Līdzīgi metabolizējas arī sulfonilamīdi. Interesanti atzīmēt, ka starp eiropiešiem «ātrie» un «lēnie» acetilētāji ir apmēram vienādā daudzumā, kamēr japāņiem «lēnie» metabolizētāji ir tikai 10 – 15 procenti.

Vēža rašanās procesā svarīga loma ir reparācijas sistēmām, t.i., sistēmām, kuras izlabo DNS molekulās notikušās izmaiņas.

Atsevišķu patoloģiju, kā, piemēram, *ataxia teleangiectatica* gadījumā, kad ir bojāta DNS reparācijas sistēma, šiem slimniekiem ir paaugstināts risks saslimt ar ļaundabīgajiem audzējiem (limfomām). Diemžēl pagaidām vēl nav atrasti marķieri, pēc kuriem varētu pētīt veselu cilvēku DNS reparācijas polimorfismu.

Saslimstības predisponētība ir saistībā arī ar alfa-1-antitripsīna līmeni plaušu audos. Zems šī fermenta līmenis palielina varbūtību indivīdam saslimt ar plaušu emfizēmu putekļainā vidē.

Vai provocējošā vidē radiesies audzējs vai ne, liela loma ir konkrēta cilvēka hormonu līmeņiem, dzimumam un vispārīgās ģenētiskās konstitūcijas īpatnībām.

Atsevišķas saslimšanas, kas nosaka augstu vēža predisponētību, var konstatēt jau agrā embriogēnēzē, un tādu grūtniecību var pārtraukt.

Saules radiācijas izraisītā vēža rašanās biežums Austrālijā un Dienvidāfrikā ieceļojušajiem eiropiešiem pozitīvi korelē ar ādas pigmentācijas pakāpi. Rudmatainiem cilvēkiem ar bālu ādu ir daudz lielāka varbūtība saslimt ar ādas vēzi nekā cilvēkiem ar tumšāku ādas pigmentāciju. Šīs problēmas ir aktuālas zemēs ar intensīvu saules radiāciju. Piemēram, Austrālijā valdība bērniem un pieaugušajiem cilvēkiem ar bālu ādu ir sākusi aizsargāšanas kampaņu pret tiešu saules staru iedarbību. Pašreiz, kad samazinās ozona slāņa aizsargspējas, arī mūsu platuma grādos jāsaūļojas apdomīgi, it īpaši tiem, kuriem ir vājāka ādas pigmentācija.

Atsevišķas asins un histosaderības grupas ir asociētas ar paaugstinātu vēža saslimšanas risku. Tā, piemēram, A asins grupa ir asociēta ar kuņģa vēža saslimšanas paaugstinātu risku, limfoblastā leukēmija – ar A2 histosaderības grupu, Hodžkina slimība un dzemdes kakla vēzis – ar A1, A5, B8 un B18 histosaderības grupām. Deģuna un rīkles vēzis Dienvidaustrumāzijā – ar imunogēnās HLA sistēmas H5 antigēnu. Šīs asociācijas ir nelielas, tādēļ tām kā riska grupas rādītājam nav lielas nozīmes.

**Iedzimtības slimības, kuras palielina jutību pret kancerogēnu iedarbību.** Monogēni iedzimstošā ģimeņu adenomatozā polipoze ir asociēta ar paaugstinātu resnās zarnas vēža rašanos. Ķīmiskie kancerogēni veicina šiem indivīdiem ļaundabīgo transformāciju.

Bazālo šūnu *naevus* (dzimumzīmes) sindroms veicina ādas vēža rašanos. Saules un jonizējošā radiācija inducē ādas vēža rašanos šiem indivīdiem. Epidermodisplāzija *verruciformis* nosaka paaugstinātu jutību pret papilomas vīrusu, un saules apspīdētajās ķermeņa vietās šai slimībai raksturīgās kārpas kļūst ļaundabīgas.

Augsta jutība pret kancerogēnu iedarbību ir heterozigotajiem pigmentārās kserodermas nēsātājiem. Ultravioletā radiācija un daži ķīmiskie kancerogēni, kā, piemēram, 4-nitrokvinolīna-1-oksīds, izraisa paaugstinātu ādas vēža rašanos. Šiem indivīdiem nav novērota paaugstināta vēža veidošanās iekšējos orgānos. Indivīdiem ar pigmentāro kserodermu ir traucēta DNS pārrāvumu reparācija.

Jonizējošā radiācija un radiomimētiskās ķīmiskās vielas izraisa paaugstinātu dažādu audzēju veidošanos, bet pārsvarā – leukēmijas un limfomas, iedzimtības slimības – *ataxia teleangiectatica* slimniekiem. Šiem slimniekiem ir paaugstināta spontānā hromosomu aberāciju veidošanās un DNS reparācijas defekti. Viņiem ir arī imūndeficīts.

Fankoni anēmijas slimniekiem ir paaugstināta jutība pret mitomocīna C un diepoksibutāna iedarbību. Tie bieži saslimst ar mielomonocītu leukēmiju. Slimību ārstējot ar oksimetalonu, paaugstinās saslimstība ar aknu audzējiem.

Blūma sindroma slimniekiem ir paaugstināta jutība pret ķīmiskajiem kancerogēniem. Etilmetānsulfonāts inducē hromosomu aberācijas šo slimnieku audu kultūrās. Indivīdiem ar augstu spontāno aberāciju rašanās biežumu ir arī lielāka jutība pret kancerogēnu iedarbību.

Imūndeficīta slimības palielina leukēmijas un limfomu rašanās risku. Tā, piemēram, ar dzimumu saistīti iedzimstošais Vis-kott-Aldriha sindroms izraisa paaugstinātu saslimšanu ar limfomām.

Ar dzimumu saistītā Dunkana slimība nosaka paaugstinātu jutību pret Epšteina-Barra vīrusu un līdz ar to – arī varbūtību saslimt ar limfomu.

Lī Fraumani sindroms palielina bērnu mīksto audu sarkomu, bet sievietēm – piena dziedzeru vēža rašanās varbūtību.

## 2. nodaļa

# FIZIKĀLO FAKTORU IETEKME UZ IEDZIMTĪBU

Vairāki fizikālie faktori – ekstremālas temperatūras, troksnis, vibrācijas, minerālu šķiedriņas un radiācija – var nelabvēlīgi ietekmēt veselību. No šiem faktoriem visvairāk uzmanības ir veltīts radiācijai, jo to ļoti plaši lieto un tai ir arī liela postoša iedarbība, ja to izmanto militāriem nolūkiem vai ja avarē atomelektrostacijas. Radiācija var būt dažādu tipu – atkarībā no viļņu garuma un jaudas. Garo viļņu starojums ir radioviļņi, īsāku viļņu garuma – infrasarkanais starojums, vēl īsāka – redzamā gaisma, tad – ultravioletais starojums, īsviļņu jeb jonizējošais starojums un kosmiskais starojums (2.1. att.).

ENERĢIJA	VIĻŅU GARUMS				
< 1eV	ULTRA ĪSVIĻŅI, INFRASARKANAIS STAROJUMS $\lambda 10^9$ cm				
1 - 4 eV	REDZAMĀ GAISMA, ULTRAVIOLETAIS STAROJUMS UV $\lambda 10^{-4}$ cm				
> 32 eV	RENTGENSTARI $\lambda 10^{-5} - 10^0$ cm				
> 3 MeV	SUPERCIETAIS STAROJUMS $\lambda 10^{-10}$ cm				
> 30 KeV	KOSMISKĀ RADIĀCIJA $\lambda 10^{-11}$ cm				
	SASLIMŠANA	FOTOKĪMISKĀS REAKCIJAS	JONIZĀCIJA	ATOMU REAKCIJAS	ATOMA KODOLU SABRUKŠANA

### 2.1. attēls

*Bioloģiskās aktivitātes atkarībā no elektromagnētisko viļņu garuma un enerģijas*

**Jonizējošais starojums.** Jonizējošo radiāciju dažādās saimniecības nozarēs izmanto ļoti plaši. Bez jonizējošā starojuma un radioaktīvajiem nuklīdiem nav iedomājama modernā medicīna.

Tāpat daudzas ražošanas nozares, sākot ar enerģētiku, dažādiem mēraparātiem, kultūraugu un mikroorganismu selekciju utt., lielā mērā balstās uz jonizējošās radiācijas izmantošanu. Taču jonizējošā radiācija ir atklāta tikai pirms gadsimta. Sākumā daudzus aizrāva iespēja caurskatīt cilvēka organismu un arī citus blīvus priekšmetus, īpaši neinteresējoties, vai šīm iedarbībām ir arī kādas kaitīgas sekas. Nelielas radiācijas devas, arī tādas, kuras izmanto cilvēka audu caurskatīšanai, neizraisa tūlītējas izmaiņas. Tas daudziem radīja priekšstatu par jonizējošās radiācijas nekaitīgumu. Taču jau 1927. gadā amerikāņu ģenētiķis H. Mellers konstatēja, ka, apstarojot ar rentgenstariem augļu mušu – drozofilu, mutāciju biežums palielinās 150 reizes. Šis atklājums lika daudz nopietnāk izturēties un vērtēt jonizējošās radiācijas ietekmi uz cilvēka veselību. Vēlāk konstatēja, ka jonizējošajai radiācijai ir arī kancerogēna iedarbība.

Cilvēki ir pakļauti nepārtrauktam apstarojumam, jo radioaktīvās vielas, kas atrodas Zemes ieros, radioaktīvie nuklīdi, kas var būt «iebūvējušies» organisma audos, un kosmiskais starojums iedarbojas nepārtraukti. Dabiskais radiācijas fons vidēji ir  $1 \times 10^{-3}$  –  $5 \times 10^{-3}$  greji gadā ( $2,7 \times 10^{-6}$  –  $15,5 \times 10^{-6}$  greji diennaktī). No tā apmēram 65 procenti ir iekšējais apstarojums, t.i., radioaktīvie izotopi organismā. Šis ir tā saucamais dabiskais apstarojuma fons, un no tā izvairīties nav iespējams. Dabiskais fons dažādās zemeslodes vietās ir atšķirīgs, un tā saucamajās radioaktīvā starojuma anomālijās tas var būt desmit vai pat simt reižu augstāks nekā pārējās teritorijās. Taču dabiskais fons veselībai bīstamas sekas neizraisa, un arī šajās anomālijās vietējiem iedzīvotājiem nenovēro nekādas kaitīgas novirzes. Nelielas starojuma devas var būt pat ar zināmu stimulējošu efektu. Tā, piemēram, apstarojot graudaugu sēklas ar nelielām jonizējošā starojuma devām, stimulē to dīgšanu un augšanas ātrumu. Tomēr šis paņēmieni jāizmanto ļoti uzmanīgi, jo pat visnecīgākās radiācijas devas izraisa mutācijas, kas var nelabvēlīgi ietekmēt organisma funkcijas un dzīvotspēju.

No radiācijas fona praktiski izvairīties nav iespējams, tādēļ svarīgi ir novērtēt, kāda bīstamība varētu būt tam radiācijas daudzuma pieaugumam, kurš rodas cilvēka darbības rezultātā.

Ja dabisko radiācijas fonu pieņem par 100 procentiem, tad me-

dicīnas vajadzībām lietotā rentgendiagnostika un fluorogrāfija šai dabiskajai radiācijai papildus pievieno 20 procentus, atomieroču izmēģinājumi 1 procentu, atomenerģijas ražošana 0,1 procentu. Pēc cita aprēķina, ja visu apstarojuma devu, ko saņem 30 gadus cilvēks, pieņem par 100 procentiem (0,03 – 0,05 Gy), tad medicīniskais apstarojums dod 51 procentu, dabiskā radiācija – 43,4 procentus, atomizmēģinājumi – 2,5 procentus, būvmateriāli – 2,0 procentus, lidojumi aviolinejās – 0,3 procentus, televizors – 0,28 procentus, atomenerģētika – 0,06 procentus, t.i., cilvēka darbība divkārtšo dabiskā fona apstarojumu, un tā sasniedz 0,07 Gy.

Cilvēkam radiācijas iedarbības izraisītās sekas ir dažādas, un efekti lielā mērā atkarīgi no apstarojuma veida un devas. Radiācijas izraisītās sekas var iedalīt šādās lielās grupās.

1. Izmaiņas somatiskajās šūnās, kuru rezultātā rodas ļaundabīgie audzēji.

2. Ģenētiskās mutācijas dzimumšūnās, kuras ietekmē nākamo paaudžu veselību un dzīvotspēju.

3. Ietekme uz dīgļi un augļi grūtnieces apstarošanas laikā, kā rezultātā rodas iedzimti defekti.

4. Nāve apstarošanas laikā vai arī drīz pēc tam – *staru slimība*, kas rodas tikai lielu apstarojuma devu ietekmē.

### ***Jonizējošās radiācijas avoti***

Atoms sastāv no protoniem – pozitīvi lādētām daļiņām, neutroniem – neitrālām daļiņām atoma kodolā un elektroniem atoma apvalkā. Protonu skaits kodolā nosaka, kādam ķīmiskajam elementam pieder atoms. Ūdeņraža atomā ir 1 protons, urāna – 92. Atomus ar vienādu protonu skaitu, bet dažādu neutronu skaitu sauc par izotopiem. Lai atšķirtu vienu izotopu no cita, pierakstā summē protonu un neutronu skaitu un pieraksta aiz simbola. Tā urāns–238 (U238) sastāv no 92 protoniem un 146 neutroniem, urāns–235 (U235) sastāv no 92 protoniem un 143 neutroniem. Visu ķīmisko elementu izotopu kodolus sauc par nuklīdiem. Daži nuklīdi ir stabili, t.i., bez ārējas iedarbības tajos nekādas pārvērtības nenotiek. Taču vairākums nuklīdu ir nestabili un visu laiku pār-

vēršas par citiem nuklīdiem.

Piemēram, no urāna-238 nuklīda izraujas 4 daļiņu kompakta grupa – divi neitroni un divi protoni ( $\alpha$ -daļiņa) un urāns-238 pārvēršas par toriju-234, kura kodolā ir 90 protoni un 144 neitroni. Arī torijs-234 nav stabils. Viens tā neitrons pārvēršas par protonu un rodas protaktīnijs-234. Šis kodola izmaiņas izjauc elektronu kustību orbitālījās, un viens no tiem kļūst nesapārots un izlido no atoma –  $\beta$  starojums. Protaktīnijs tāpat ir nestabils un pārvēršas citā elementā. Šī pārvērtību ķēdīte turpinās, līdz rodas stabils svina nuklīds (2.2. att.). Katrā pārvērtības aktā atbrīvojas enerģija, kura izdalās kā izstarojums. Tātad *divu protonu un divu neitronu izdalīšanās (kaut arī dažkārt citās kombinācijās), ir  $\alpha$  starojums, elektrona iziešana no atoma –  $\beta$  starojums. Bieži nestabils nuklīds ir tik «uzbudināts», ka daļiņu izmešana nenonem «uzbudinājumu». Tad nuklīds izstaro tīras enerģijas devu, ko sauc par gamma starojumu ( $\gamma$  kvantu). Šajā gadījumā neizdalās nekādas daļiņas. Tātad ir divi augstas enerģijas realizācijas tipi: elektromagnētiskie viļņi –  $\gamma$  starojums – un korpuskulārais starojums –  $\alpha$  un  $\beta$  daļiņas.*

Neierosināto nestabilo nuklīdu sabrukumu sauc par radioaktīvo

Izstarojuma veids		nuklīdi	pussabrukšanas periods
$\alpha$	238 U	ur ns 92	4,48 miljardi gadu
	↓ 234 Th	torijs	24,1 diennakts
$\beta$	↓ 234 Pa	protaktīnijs	1,17 minūtes
$\beta$	↓ 234 U	ur ns 92	245 000 gadi
$\alpha$	↓ 230 Th	torijs	8000 gadi
$\alpha$	↓ 226 Ra	radījs	1620 gadi
$\alpha\gamma$	↓ 222 Rn	radons 86	3,823 diennaktis

Izstarojuma veids		nuklīdi	pussabrukšanas periods
$\alpha\gamma$	↓ 218 Po	polonijs 84	3,05 minūtes
$\alpha$	↓ 214 Pb	svins 82	28,8 minūtes
$\beta\gamma$	↓ 214 Bi	bismuts 83	19,7 minūtes
$\beta\gamma$	↓ 214 Po	polonijs 84	$1,64 \times 10^4$ sekundes
$\alpha\gamma$	↓ 210 Pb	svins 82	22,3 gadi
$\beta\gamma$	↓ 210 Bi	bismuts 83	5,01 diennakts
$\beta$	↓ 210 Po	polonijs 84	138,4 diennaktis
$\alpha\gamma$	↓ 206 Pb	svins 82	stabilis

2.2. attēls  
Radioaktīvā urāna-328 sabrukšana

sabrukšanu, bet nuklīdus par radionuklīdiem.

Dažādu radionuklīdu sabrukšanas periods ir atšķirīgs. Piemēram, protaktīnijs-234 sabrūk gandrīz momentāni, bet urāns-238 ļoti lēni. Puse protaktīnija atomu sabrūk apmēram minūtes laikā, puse urāna-238 pārvēršas par toriju-234 četrarpus miljardos gadu. Laiku, kurā sabrūk puse no izotopa, sauc par pussabrukšanas periodu.

Radioaktīvās sabrukšanas aktivitāti paraugā nosaka pēc radioaktīvās sabrukšanas impulsu daudzuma sekundē. Par mērvienību ir pieņemts viens bekerels (Bq), t.i., viens impulss sekundē.

Dažādiem izstarojuma veidiem ir dažāda enerģija un spēja iespieties audos vai kādā citā vidē. Alfa daļiņas ir smagu daļiņu plūsma, ko praktiski aiztur pat papīra lapa, un tās nespēj izkļūt cauri ādas raga slānim. Tādēļ alfa daļiņu kaitīgā iedarbība ārpus

organisma ir niecīga, taču tā kļūst bīstama, kad daļiņas ir iekļuvušas organismā.

Beta daļiņas spēj iespieties 1 – 2 centimetrus dziļi audos. Gamma stari, kuri izplatās ar gaismas ātrumu, spēj iziet cauri dažādiem audiem. Tos spēj aizturēt tikai bieza svina vai betona plāksne.

**Radiācijas vienības.** *Starojuma izraisītais bojājumu lielums ir atkarīgs no tā, cik enerģijas tas var ienest audos. Jo vairāk enerģijas ienesīs audos, jo bojājumi būs lielāki. Tādu audos ienestu enerģiju sauc par starojuma devu.*

*Apstarojuma enerģijas daudzumu, ko absorbē apstarotā ķermeņa masas vienība, sauc par absorbēto devu, un to izsaka grejos (Gy). Taču šis lielums neņem vērā to, ka absorbētās devas alfa starojumam ir daudz bīstamākas nekā beta daļiņu vai gamma starojumam. Pētījumi rāda, ka alfa daļiņu bīstamība ir 20 reizes lielāka nekā beta un gamma starojumam. Ņemot vērā šo atšķirību un to pievienojot aprēķinam, iegūst starojuma ekvivalento devu, ko sauc par zīvertu (Sv). Vēl ir arī citi radiācijas devas izteikšanas veidi, piemēram, atkarībā no radiācijas jutības. Vieni cilvēka audi vai orgāni ir jutīgāki pret radiācijas iedarbību, citi – mazāk jutīgi. Piemēram, ar vienu ekvivalento apstarojuma devu iedarbojoties uz plaušu audiem, tajos ļaundabīgās izmaiņas radīsies ar lielāku varbūtību nekā vairogdziedzera audos. Sevišķi augsts ģenētiskais risks ir – apstarojot dzimumorgānus. Tādēļ, lai iegūtu efektīvo ekvivalento apstarojuma devu, ekvivalentā deva ir jāpareizina ar atbilstošu koeficientu: kaulu smadzenēm – ar 0,12, kaulu audiem – ar 0,03, vairogdziedzerim – ar 0,03, piena dziedzeriem – ar 0,15, plaušām – ar 0,12, olnīcām un sēkliniekiem – ar 0,25 utt. Trīs ceturtdaļas no efektīvās ekvivalentās apstarojuma devas, ko cilvēks saņem no dabiskajiem radiācijas avotiem, ir radioaktīvo vielu starojums, kuras nokļūst organismā ar pārtiku, ūdeni un gaisu.*

**Dažādo radiācijas vienību definīcijas un savstarpējās attiecības.** Pašreiz pieņemtajā SI sistēmā lieto šādas radiācijas vienības: Bekerels (Bq) – nuklīda aktivitātes vienība radioaktīvajā vielā: 1 Bq ir nuklīda sabrukšana 1 sekundē; Grejs (Gy) – absorbētās devas vienībai jonizējošā starojuma daudzums, ko absorbē ķermeņa

masas vienība:  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Dž/kg}$  Zīverts (Sv) – ekvivalentās devas vienība; absorbētā deva, kas pareizināta ar koeficientu, lai vienādotu dažādā apstarojuma bīstamības atšķirības.  $1 \text{ Sv}$  rentgenstariem, gamma un beta starojumam ir absorbētā deva  $1 \text{ Dž/kg}$ .

Vēsturiski lietotās radiācijas vienības: kīri (Cu) – izotopa aktivitātes vienība;  $1 \text{ Cu} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ ; rentgens (rad) – starojuma absorbētās devas vienība;  $1 \text{ rad} = 0,01 \text{ Gy}$ ; bērs (rem) – ekvivalentās devas vienība;  $1 \text{ rem} = 0,01 \text{ Sv}$ .

### ***Radiācijas bioloģiskās iedarbības mehānismi***

Radiācijas bioloģiskais efekts ir ļoti atkarīgs no tā, kāda ir izstarojuma avota lokalizācija (organismā vai ārpus tā), izstarojuma tips (elektromagnētiskie viļņi, uzlādētas vai neuzlādētas daļiņas – korpuskulas), izstarojuma enerģija un īpašības (blīvums, ūdens saturs apstarojamajā objektā). Elektromagnētiskais starojums, kam jau ir mutagēns efekts, ir ultravioletie stari ar viļņu garumu  $10^{-4} \text{ cm}$  (2.1. att). *Lai starojumam būtu mutagēnais efekts, tā enerģijai jābūt vismaz tik lielai, lai elektroni pārvietotos no iekšējiem līmeņiem uz ārējo, kas atomam rada nestabilu stāvokli un palielina tā tieksmi iesaistīties ķīmiskās reakcijās.* Ultravioletajiem stariem šādas īpašības piemīt. Iedarbojoties uz DNS, tie izraisa mutācijas. Šis starojuma veids izraisa punktu mutācijas. Tas ir ar vāju caursišanas spēju, tādēļ cilvēkam var izraisīt tikai ādas vēzi. Fotoni ar lielu enerģiju (rentgenstari un gamma stari) spēj izsist elektronus no atoma ārējā līmeņa, pārvēršot atomu par pozitīvu jonu. Tas, savukārt, sadarbojoties ar citiem atomiem, pārvērš tos par negatīvi lādētiem joniem. Abu tipu joni kopā ar brīvajiem radikāļiem veido materiālu sekundārajām ķīmiskajām reakcijām. Jonizācijas produkti, ko inducē neitroni, ir cieši koncentrēti ap daļiņu treku, elektromagnētiskie viļņi – X stari un gamma stari – izraisa difūzu jonizāciju.

Ir arī citi netiešās radiācijas iedarbības veidi. Piemēram, neitroni var ieslēgties atomu kodolos, bet var arī atdot savu kinētisko enerģiju ūdeņraža kodoliem – protoniem. Šie protoni pātrinās un iesaistās daudzās sekundārās reakcijās ar citām molekulām.

Kā jau teikts, mutācijas ir radiācijas izraisītās bīstamākās izmai-

ņas apstarotajā organismā. Dzimumšūnās radušos mutāciju sekas ir iedzimstoši defekti un novirzes, toties somatiskajās šūnās radušos mutāciju sekas ir ļaundabīgā transformācija jeb vēzis. Otro efektu sauc par kancerogēni.

### ***Radiācijas iedzimstošo izmaiņu izraisīšanas aktivitāte***

Apstarojuma devas, kas iedarbojas uz cilvēku, parasti ir nelielas, un tādēļ to izraisīto izmaiņu efektivitātes novērtējums ir visai sarežģīts. Tikai atsevišķos gadījumos, kad ir zināma precīza apstarojuma deva, kas iedarbojusies uz noteiktu cilvēku daudzumu, ir iespējams novērtēt iedarbības efektu. Plaši pētījumi veikti pēc Hirosimas un Nagasaki bombardēšanas, novērtējot dažādu iedzimstošu defektu un arī jaunu olbaltumvielu variantu parādīšanos to cilvēku pēctečiem, kuri tika apstaroti šīs bombardēšanas rezultātā. Cilvēka iedzimtības slimību un defektu rašanās biežuma novērtējumu radiācijas iedarbības rezultātā apgrūtina tas, ka: 1) visu ģenētisko defektu pilna parādīšanās notiek daudzu paaudžu laikā; 2) šos defektus nekādi nevar atšķirt no tiem, kuri radušies citu faktoru iedarbības rezultātā.

Taču visvairāk informācijas iegūst, eksperimentējot ar dzīvniekiem un šo informāciju attiecinot uz cilvēku. Tā, piemēram, apstarojot peles ar nelielām hroniska apstarojuma devām, ir novērtēts dominanto skeleta defektu un kataraktas rašanās biežums. Pārnēsot šos rezultātus uz cilvēku, tika iegūts, ka apstarojuma deva 1 Gy inducēs 2000 jaundzimušajiem no miljona skeleta defektus un šī pati deva 1000 jaundzimušajiem no miljona – acu kataraktu.

Apstarojot cilvēka un rēzus makaka embrionālās šūnas ar 1 Gy radiācijas devu, iegūtie rezultāti ļāva secināt, ka jaundzimušo skaits ar hromosomu aberācijām varētu būt no 200 līdz 3000 uz 1 miljonu jaundzimušo.

Ar ekstrapolācijas metodi iegūtie rezultāti ir ļoti vērtīgi radiācijas bīstamības novērtēšanai cilvēkam, taču tiem vienmēr ir jāpieiet kritiski, lai nepieļautu liktenīgas kļūdas. Tā, piemēram, apstarojot peļu oocītus, mutāciju daudzums pieaug proporcionāli apstaroju-

ma devas pieaugumam līdz devai 50 rad. Virs 50 rad vairs mutācijas nerodas. Izskaidrojums šai parādībai ir vienkāršs. Virs devas 50 rad bojā iet ap 99 procenti oocītu, un šis viens procents, kas izdzīvo, ir bez vai ar nedaudzām mutācijām. Nekas tamlīdzīgs nav novērojams cilvēkam. Cilvēka oocīti ir nejutīgāki pret radiāciju un neiet bojā arī pie lielākām devām par 50 rad, un arī virs šīs devas mutāciju biežums joprojām pieaug, palielinoties apstarojuma devai. Savukārt, cilvēka embrija jutība ir vairāku desmitu reižu augstāka par peļu embriju radiācijas jutību. Šī cilvēka embrija augstā jutība arī nosaka to, ka cilvēkam deviņos embriogēzes mēnešos teratogēno defektu (fenokopiju) daudzums ir tikpat liels, cik 30 gados rodas mutāciju rašanās rezultātā dzimumšūnās.

*Mazu radiācijas devu izraisīto mutāciju viena daļa reparē, t.i., mutāciju novēršanas sistēma tās izlabo jeb neļauj tām realizēties un nostiprināties ģenētiskajā materiālā. Ar to arī ir izskaidrojams, ka 500 rad īslaicīgs apstarojums izraisa 3 reizes vairāk mutāciju uz devas vienību nekā hronisks, ilgstošs apstarojums 0,8 rad/min. Robežas no 0,0007 rad/min līdz 0,8 rad/min mutāciju iznākums uz devas vienību nemainās, t.i., šajā apstarojuma diapazonā reparācijas sistēma tiek galā ar izraisītajiem bojājumiem.*

**Mutācijas divkāršojoša radiācijas deva.** Radiācijas bīstamības novērtēšanai lieto dažādus kritērijus. Viens no tiem ir mutācijas divkāršojošā radiācijas deva. Jāpiezīmē, ka šī deva nav vienāda ar dabiskā radiācijas fona divkāršošanos, bet ir ievērojami lielāka. *Pēc ANO Zinātnes komitejas datiem, spontānais mutāciju biežums divkāršojas 30 rad radiācijas devas ietekmē. Nepārtraukts ilgstošs apstarojums, kad reparācijas mehānismi daļu mutāciju novērš, mutāciju divkāršojošā deva varētu būt 100 rad 30 gados (cilvēka reproduktīvajā periodā).*

Pēc krievu zinātnieka V.Ševčenko datiem, alfa un beta starojuma īslaicīga 0,3 – 0,4 Sv vai 1 Sv hroniska apstarojuma iedarbība atbilst šai mutāciju divkāršojošajai devai.

Rezultāti, kas iegūti, pētot Hirosimas un Nagasaki atombombardēšanas sekas, rāda, ka *mutāciju divkāršojošā deva ir 0,46 Gy vīriešiem un 1,25 Gy sievietēm, hroniska apstarojuma ietekmē – vīriešiem 1,38 Gy, sievietēm 10 Gy.* Šajā pētījumā parādās interesanta sakarība:

sievietēm ir lielāka izturība pret mutāciju rašanos salīdzinājumā ar vīriešiem. Šis atšķirības acīmredzot gan neattiecas uz mutāciju rašanās biežumu vispār ģenētiskajā materiālā, bet gan uz vīrišķo un sievišķo dzimumšūnu radiācijas jutību.

Starptautiskā Radiācijas aizsardzības komisija ir atzinusi, ka mutācijas dubultojošā deva ir 0,5 Gy. Taču iekšējā apstarojuma gadījumā, kur tiešajam starojuma efektam pievienojas arī radioaktīvo elementu transmutācijas efekts, mutāciju dubultošanas var izraisīt 5 reizes mazāka apstarojuma deva.

Pieņemot, ka dabiskais radiācijas fons ir galvenais iemesls, kas izraisa 2 procentiem zemeslodes iedzīvotāju iedzimtības slimības un defektus, radiācijas fona paaugstināšanās par 0,01 Gy vienas paaudzes laikā izraisīs papildus 10 miljonu bērnu dzimšanu ar dažādām iedzimtības novirzēm.

Jāpiezīmē, ka kaut kādas stingri noteiktas mutāciju divkāršojošas devas nav. Var runāt tikai par orientējošu lielumu. Lai rastos iedzimstošas izmaiņas, radiācijai ir jāiedarbojas uz dzimumšūnām. Ja radiācija iedarbojas lokāli uz ķermeņa daļām, kuras nav saistītas ar vairošanās orgānu sistēmu, iedzimstošās izmaiņas neradīsies vai, ja radīsies, tad – neatbilstoši apstarojuma devai. Vienas un tās pašas radiācijas devas, iedarbojoties uz dažādām dzimumšūnu attīstības stadijām, izraisīs atšķirīgu mutāciju daudzumu. Tāpat mutāciju biežums ir atkarīgs no radiācijas veida un jaudas, arī no mutāciju tipa, kāds radīsies apstarojuma iedarbības rezultātā, no organisma funkcionālā stāvokļa, vecuma u.c.

Pēc radiācijas ģenētikas speciālistu sprieduma, mutāciju rašanās biežuma divkāršošanās cilvēku populācijās var būt tām liktenīgas, t.i., var kļūt par populāciju izmiršanas cēloni.

Lai novērtētu ģenētiskās sekas radiācijas iedarbībai uz cilvēku, ir jāpieņem šādi pamatprincipi. 1. Mutāciju biežums ir tieši proporcionāls jonizējošā starojuma devai. Šis secinājums izriet no novērojumiem par vidēju un lielu apstarojuma devu izraisīto mutāciju biežumu. Mazām devām gan šī sakarība precīzi nerealizējās, jo, kā jau minēts, reparācijas sistēma daļu mutāciju novērš. 2. Pieņem, ka spontāno mutāciju spektrs neatšķiras no inducēto mutāciju spektra. Šis pieņēmums ļauj salīdzināt dabisko mutāciju un gai-

dāmo radiācijas inducēto mutagēno efektu. 3. Pieņem, ka radiācija izraisa līdzīgas mutācijas cilvēkam un dzīvniekiem, tādējādi radot iespēju ar eksperimentu dzīvniekiem iegūtos rezultātus ekstrapolēt uz cilvēku.

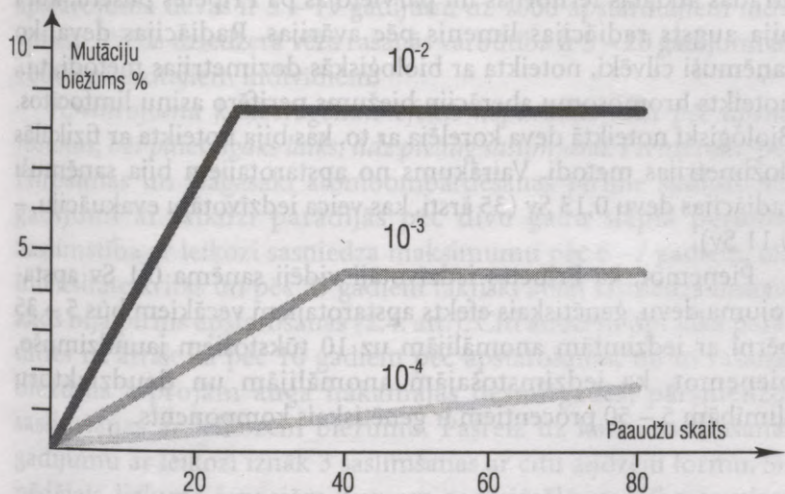
**Mutāciju saglabāšanās dinamika populācijās.** Svarīga ir mutāciju rašanās biežuma un mutāciju saglabāšanās dinamika populācijās, kad uz tām nepārtraukti iedarbojas radiācija, kas ir lielāka par dabisko fonu. Vispirms ir jānoskaidro, kā mutācijas saglabājas nākamajās paaudzēs pēc vienreizēja apstarojuma. *Mutāciju daudzums pēc vienreizēja apstarojuma populācijā, kas nepārtraukti vairojas, no paaudzes uz paaudzi pazeminās eksponenciāli un samazinās līdz dabiskajam mutāciju rašanās līmenim (spontāno mutāciju līmenim) vairākās desmit paaudzēs.*

Ja populācija ir pakļauta hroniskam apstarojumam, mutācijas uzkrājas un pēc vairākām paaudzēm sasniedz jaunu, augstāku mutāciju daudzuma līmeni. To sauc par līdzsvara līmeni, kas saglabājas pastāvīgas radiācijas devas iedarbības ietekmē. Šo līmeni saglabā līdzsvars starp mutāciju procesu un dabisko izlasi. Līdzsvara līmenis ir svarīgs radiācijas ģenētisko seku kritērijs. Šis līdzsvara līmenis ir augstāks pie augstākas apstarojuma devas un arī iestājas agrāk nekā pie zemākas devas (2.3. att.).

Tā, piemēram, ja uz populāciju iedarbojas hronisks apstarojums 0,01 Sv, tad pirmajā paaudzē no apstarotiem vecākiem iedzimstošo anomāliju pieaugums būs 17 uz 1 miljonu jaundzimušo. Otrajā paaudzē mutāciju daudzums, kas nāks klāt, būs 14. Nākamajās paaudzēs tas vēl pieaugs, līdz sasniegs līdzsvaru, kas pēc aprēķiniem būs 120 gadījumi uz 1 miljonu jaundzimušo.

Pēc 1 Sv apstarojuma devas mutāciju pieaugums pirmajā paaudzē būs 1700, bet līdzsvars iestāsies, sasniedzot 12 tūkstošus indivīdu ar iedzimstošām anomālijām uz 1 miljonu jaundzimušo.

ANO Radiācijas darbības ekspertu zinātniskā komiteja ierosina novērtēt ģenētiskos zaudējumus ar dzīves ilguma samazināšanos un nepilnvērtīgas dzīves (slimību) ilgumu cilvēkiem, kas slimo ar iedzimstošām slimībām, salīdzinājumā ar kontroles grupu, t.i., ar veselajiem. Pēc šīs pašas komitejas vērtējuma 1982. gadā, apstarojot ar 1 Sv radiācijas devu 1 miljonu jaundzimušo, ģenētisko anomāliju rezultātā šīs paaudzes dzīves ilgums, kurš varēja būt 70 miljoni



2.3. attēls

Mutāciju uzkrāšanās dinamika, kad populācijā ir dažāds mutāciju rašanās temps ( $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ )

gadu (ņemot par vidējo dzīves ilgumu 70 gadus), samazinātos par 50 tūkstošiem gadu, un tikpat gadu vēl jāatņem arī kā nepilnvērtīgi nodzīvoti. Ja apstarojums ir hronisks, tad līdzsvara sasniegšanas laikā, t.i., pēc 7 – 10 paaudzēm, ģenētiskie zaudējumi būs 286 tūkstoši un 340 tūkstoši gadu atbilstoši.

Ļoti svarīgi ir noskaidrot, cik tad lielām devām drīkst pakļaut cilvēku, nenodarot ļaunumu viņa veselībai un arī nākamo paaudžu veselībai? Radiācijai, tāpat kā vairākām toksiskām ķīmiskām vielām, ir noteikta maksimāli pieļaujamā deva. Pēc ANO Zinātnes komisijas definīcijas, tā ir starojuma deva, pēc kuras iedarbības cilvēkiem ir maza varbūtība saslimt ar radiācijas izraisītajiem bojājumiem. Pieņemts, ka paaudzes laikā (30 gados) cilvēks nedrīkst saņemt apstarojumu, kas pārsniegtu 50 mSv (50 miliziverti), kas atbilst 5 rentgeniem.

**Černobiļas avārijas ģenētisko seku vērtēšana.** Vairākkārt ir veikti aprēķini par ģenētisko ļaunumu, ko izraisīs Černobiļas avārija. Sākot ar 1986. gada 1. jūniju, pārbaudīti vairāki tūkstoši cilvēku – ārsti, mīļi, pilsētas saimniecības darbinieki –, kas ilgstoši

atradās atklātās teritorijās un pārvietojās pa Pripetes pilsētu, kurā bija augsts radiācijas līmenis pēc avārijas. Radiācijas deva, ko saņēmuši cilvēki, noteikta ar bioloģiskās dozimetrijas metodi, t.i., noteikts hromosomu aberāciju biežums perifēro asiņu limfocītos. Bioloģiski noteiktā deva korelēja ar to, kas bija noteikta ar fizikālās dozimetrijas metodi. Vairākums no apstarotajiem bija saņēmuši radiācijas devu 0,13 Sv (35 ārsti, kas veica iedzīvotāju evakuāciju, – 0,11 Sv).

Pieņemot, ka Pripetes iedzīvotāji vidēji saņēma 0,1 Sv apstarojuma devu, ģenētiskais efekts apstarotajiem vecākiem būs 5 – 35 bērni ar iedzimtām anomālijām uz 10 tūkstošiem jaundzimušo, pieņemot, ka iedzimstošajām anomālijām un daudzfaktoru slimībām 5 – 50 procentiem ir ģenētiskais komponents.

### ***Radiācijas kancerogēnie efekti***

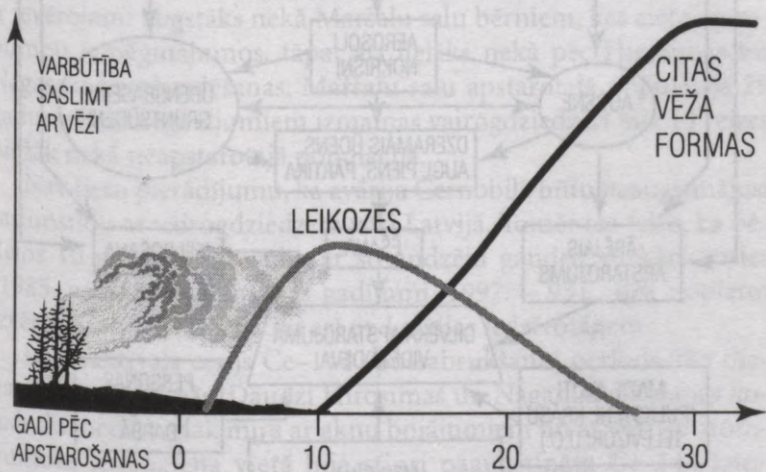
*Par radiācijas ģenētiskajiem efektiem liecina arī ļaundabīgo audzēju veidošanās dinamika radiācijas ietekmē.* Radiācijas izraisīto iedzimstošo defektu, (kas ir mutāciju rezultāts), konstatēšana cilvēkiem ir saistīta ar lielām grūtībām, un pagaidām nav daudz datu par radiācijas izraisīto mutāciju daudzuma pieaugumu cilvēku populācijās, toties par ļaundabīgo audzēju (tajā skaitā arī leikozu) rašanās pieaugumu ir pietiekami daudz precīzi reģistrētu faktu. Tā, piemēram, 30. un 40. gados Anglijā, apstarojot slimniekus ar rentgenstariem, ar sekmēm ārstēja ankilizējošo spondilītu. Ar noteiktu devu apstaroja 14 000 slimniekus, un tiem veselības stāvoklis uzlabojās. Taču, sekojot tālāk to liktenim, noskaidrojās, ka viņi biežāk nekā neapstarotie saslimst ar leikozi. No 14 000 šo apstaroto pacientu ar leikozi saslima 70 cilvēku. Tas nav sevišķi daudz, taču tikpat lielā neapstaroto cilvēku grupā ar leikozi saslima tikai 2 cilvēki.

Pēc Hirosimas un Nagasaki bombardēšanā apstaroto cilvēku ilggadējas apsekošanas un medicīnā lietotas radiācijas seku novērtēšanas rezultātiem, risks saslimt ar leikozi ir 1,5 – 2,5 uz 1000 apstarotajiem indivīdiem, kuri apstaroti ar 1 Sv radiācijas devu. Vairogdziedzera vēža rašanās biežuma varbūtība pie tās pašas

apstarojuma devas ir 5 – 15 gadījumi uz 1000 apstarotajiem indivīdiem. Piena dziedzera vēža rašanās varbūtība ir 5 – 20 gadījumi uz 1000 apstarotajiem indivīdiem.

Apstarojuma kancerogēnais efekts neparādās tūlīt pēc apstarošanas, bet pāiet ilgāks laiks, līdz pieaug saslimšana. Piemēram, pēc Hirosimas un Nagasaki atombombardēšanas pirmie saslimšanas gadījumi ar leikozi parādījās pēc divu gadu slēptā perioda. Saslimstība ar leikozi sasniedza maksimumu pēc 6 – 7 gadiem, tad intensitāte kritās un pēc 25 gadiem faktiski atkal sasniedza līmeni, kāds bija pirms apstarošanas (2.4. att.). Citi audzēju tipi sāka parādīties ne ātrāk kā pēc 10 gadiem pēc apstarošanas, un to rašanās biežums joprojām auga nākamajās desmitgadēs, pārsniedzot saslimšanas ar leikozēm biežumu. Pašreiz uz katru saslimšanas gadījumu ar leikozi iznāk 3 saslimšanas ar citu audzēju formu. Šis pēdējais lielums joprojām aug, un maksimālā starpība sasniegs apmēram 5.

Būtisks audzēju rašanās inducētājs var būt radioaktīvie izotopi,

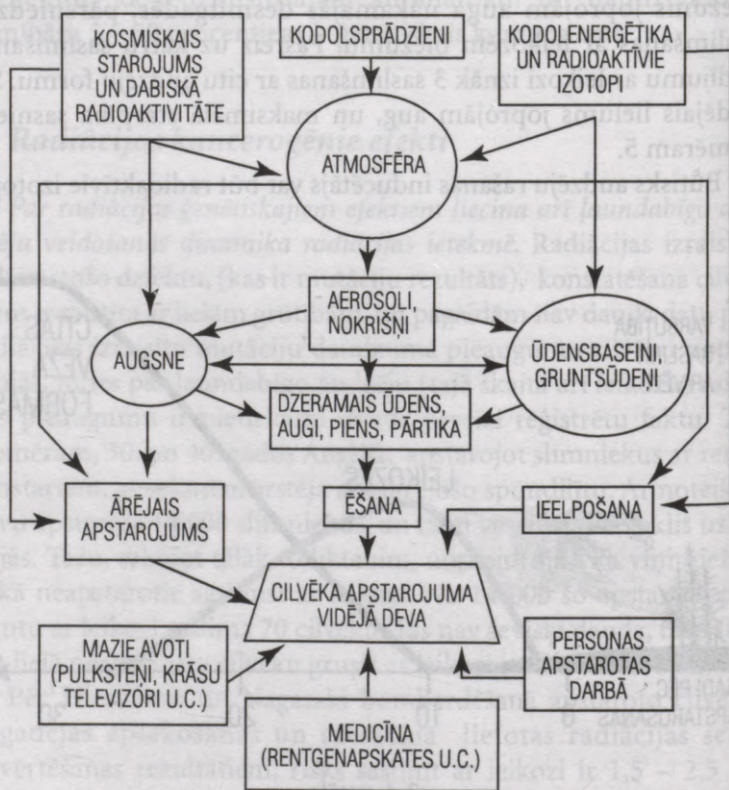


2.4. attēls

Saslimšanas ar leikozēm un citām vēža formām dinamika pēc Hirosimas un Nagasaki atombombardēšanas

kas nonāk cilvēka organismā ar pārtiku, ūdeni un gaisu (2.5. att.). Piemēram, Ziemeļurālu tundras briežkopji ar briežu gaļu, kas ir piesārņota ar radioaktīvajiem izotopiem, kuri apkārtējā vidē nonāca pēc atombumbu un ūdeņraža bumbu izmēģinājumiem Novajā Zemļā no 1950. līdz 1960. gadam, uzkrāj organismā radioaktīvos izotopus poloniju-210 un cēziju-137. Šo izotopu ilgstošā iedarbības rezultātā saslīgstība ar aknu vēzi briežkopjiem ir 10 reizes augstāka nekā vidēji populācijā, ar plaušu vēzi – 3 reizes, bet saslīgstība ar gremošanas orgānu vēzi pēdējos 20 gados ir divkārtšojusies.

Aptuveni aprēķini rāda, ka varbūtība saslimt ar leikozītiem



2.5. attēls

Kā radiācija nonāk saskarē ar cilvēku

cilvēkiem, kurus evakuēja no Pripetes pēc Černobiļas avārijas, ir vairāki gadījumi uz 1000 apstarotajiem pieaugušajiem. Bērniem saslimšanas varbūtība ir vismaz 2 reizes augstāka.

Radioaktīvais jods J-131, kas lielā daudzumā tika izmests apkārtējā vidē Černobiļas AES avārijas laikā, uzkrājas vairogdziedzerī. Lai gan radioaktīvajam jodam ir īss pussabrukšanas periods (8 dienas), tomēr šajā periodā izraisītās izmaiņas vairogdziedzera šūnu ģenētiskajā materiālā ievērojami palielināja saslimšanas varbūtību ar vairogdziedzera vēzi. Tā, piemēram, Baltkrievijas sešos visvairāk piesārņotajos rajonos un Minskā, sākot ar 1990. gadu, strauji palielinājās bērnu saslimstība ar vairogdziedzera vēzi. 1990. gadā saslimstība šajos rajonos bija 16 reizes augstāka nekā 1986. gadā, 1991. gadā – 22 reizes. Vislielākais saslimstības pieaugums bija Gomeļas rajonā, kurā no vienas saslimšanas 1986. gadā tā pieauga līdz trīsdesmit astoņām 1991. gadā. Pēc 1991. un 1992. gada datiem, Gomeļā saslimšanas biežums ir 80 gadījumi uz miljons bērniem. Neapstarotajās teritorijās saslimšanas varbūtība ir 1 uz miljons bērniem. Saslimstības pieaugums ar vairogdziedzera vēzi šajās teritorijās turpinās arī vēl 12 gadus pēc avārijas. Šis saslimšanas biežums ir ievērojami augstāks nekā Maršalu salu bērniem, kas cieta atombumbu izmēģinājumos, tāpat arī lielāks nekā pēc Hirosimas un Nagasaki bombardēšanas. Maršalu salu apstarotajā populācijā 29 gadus pēc izmēģinājumiem izmaiņas vairogdziedzerī bija 13 reizes biežāk nekā neapstarotajā populācijā.

Nav tiešu pierādījumu, ka avārija Černobiļā būtu paaugstinājusi saslimstību ar vairogdziedzera vēzi Latvijā. Tomēr tas fakts, ka pēdējos 10 gados saslimstība ar šo audzēju gandrīz divkārtšojusies (1985. gadā 50 saslimšanas gadījumi, 1997. – 93), liek nopietni izvērtēt Černobiļas ietekmi arī uz Latvijas iedzīvotājiem.

Radioaktīvais cerijs Ce-144 (pussabrukšanas periods 285 dienas) uzkrājas aknās. Daudzi Hirosimas un Nagasaki glābšanas komandu locekļi vēlāk mira ar aknu bojājumiem un ar vēzi, jo atombumbas sprādziena vietā bija stipri paaugstināta Ce-144 koncentrācija.

Radioaktīvais stroncijs Sr-90 (pussabrukšanas periods 2810 gadi) uzkrājas kaulos.

Grūtnieču caurskatīšana ar rentgenstariem palielināja bērnu

saslimšanas varbūtību ar leikozi par 40 procentiem.

Noteiktas audzēju formas veidošanās ir atkarīga no veida, kādā cilvēks saņem apstarojumu. Tā, piemēram, plaušu vēzis urāna rūdas raktuvju strādniekiem ir 4 – 7 reizes biežāk nekā cilvēkiem, kas ar tādu pašu devu tika apstaroti Hirosimā un Nagasaki. Urāna raktuvēs veselībai kaitīgais ir gāzveida radons, ko ieelpo raktuvju strādnieki. Urāna rūdas raktuvju strādniekiem saslimšanas risks palielinās, pieaugot darba stāžam no 20 līdz 50 gadiem šajās ieguvēs. Risks saslimt ar vēzi ir 50 uz 100 000 strādniekiem.

*Cilvēkiem, kas vecāki par 35 gadiem, pēc apstarošanas varbūtība saslimt ar plaušu vēzi ir 2 reizes augstāka nekā citās vecuma grupās. Smēķējošiem urāna rūdas ieguvējiem plaušu vēzis parādās agrāk nekā nesmēķējošiem, un slimība progresē straujāk. Šinī gadījumā parādās sinerģiskais efekts.*

Kā kancerogēns faktors ir jāmin arī saules radiācija. Vides piesārņojums apdraud ozona slāni, kura sabrukšana palielina ultravioletā starojuma ietekmi uz dzīvajiem organismiem un arī palielina ādas vēža rašanās varbūtību cilvēkiem.

**Radioaktīvo nuklīdu koncentrēšanās barības ķēdēs.** Radiācija var kļūt bīstama, radioaktīvajiem nuklīdiem koncentrējoties barības ķēdēs. Ir vairāki šāda veida novērojumi. Tā, piemēram, Henfordas (ASV) atomelektrostacijas ūdeņi skaitījās nekaitīgi līdz tam brīdim, kamēr nebija konstatēts, ka ūdenskrātuvēs, kur šie ūdeņi ieplūst, planktonam ir 2000 reižu paaugstināta radioaktivitāte salīdzinājumā ar ūdens radioaktivitāti. Pīlēm, kas barojās ar šo radioaktīvo planktonu, radioaktivitāte bija 40 000 reižu augstāka, bet zivīm – 150 000 reižu augstāka nekā ūdenim. Bezdelīgām, kas barojās ar kukaiņiem, kuru kāpuri attīstījās šajā ūdenī, bija 500 000 reižu augstāka radioaktivitāte.

Līdzīga parādība novērota arī Ziemeļurālu un tiem piegulošo rajonu tundrā, kur no atombumbu izmēģinājumu vietām Novaja Zemļā radioaktīvie nuklīdi ar vēju un nokrišņiem izplatījās pa plašu teritoriju. Radioaktīvos nuklīdus – svinu-210, poloniju-210 un cēziju-137 – uzkrāja Islandes ķērpis. Savukārt, ar Islandes ķērpi barojās ziemeļbrieži, kas ir svarīgs pārtikas objekts vietējiem iedzīvotājiem. Ar briežu gaļu iedzīvotāji uzņem radioaktīvo poloniju-210, kura

apstarojums (iekšējais) iedzīvotājiem 35 reizes pārsniedz dabisko radiācijas fonu, bet radioaktīvais cēzijs atsevišķos orgānos – pat 100 reizi. 1966. gadā briezķopjiem skeletā bija 1800 SrV un ap 111 kBq/kg Cs-137. Japānā 1967. gadā cilvēku kaulos bija 20 SrV. Jāpiezīmē, ka Cs piesārņojums ziemeļbriežu ganiem vīriešiem bija divas reizes augstāks nekā sievietēm. Lai pasargātu Zviedrijas iedzīvotājus no radioaktīvo izotopu uzņemšanas ar gaļu, vairākus gadus pēc Černobiļas avārijas ziemeļbriežu gaļu iznīcināja.

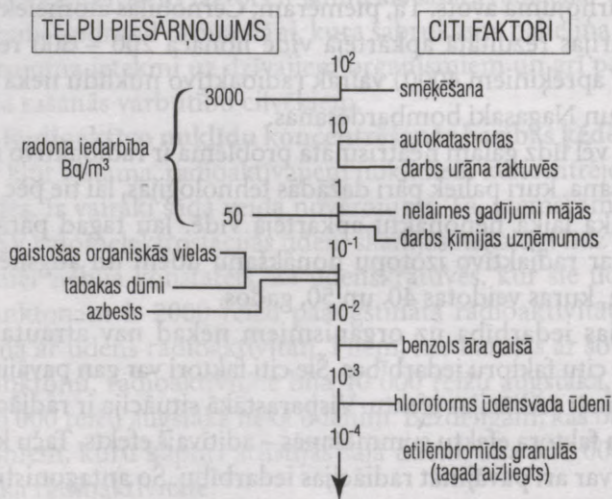
*Pēc atombumbu izmēģinājumiem atmosfērā radioaktīvie izotopi uzkrājas labībā, gaļā, pienā, augļos, dārzeņos u.c pārtikas produktos globāli.* Tagad, kad atombumbu izmēģinājumi atmosfērā ir pārtraukti, arī izotopu uzkrāšanās ir samazinājusies. Tomēr atomenerģijas izmantošana enerģētikā un radioaktīvo izotopu lietošana dažādās tehnoloģijās, kur ir iespējamās avārijas, ir potenciāls radioaktīvā piesārņojuma avots. Tā, piemēram, Černobiļas atomelektrostacijas avārijas rezultātā apkārtējā vidē nonāca 200 – 300 reizes (pēc citiem aprēķiniem 4000) vairāk radioaktīvo nuklīdu nekā pēc Hirosimas un Nagasaki bombardēšanas.

Svarīga, vēl līdz galam neatrisināta problēma ir radioaktīvo izotopu glabāšana, kuri paliek pāri dažādās tehnoloģijās, lai tie pēc isāka vai garāka laika nenonāktu apkārtējā vidē. Jau tagad parādās ziņojumi par radiaktīvo izotopu nonākšanu ūdenī un augsnē no glabātuvēm, kuras veidotas 40. un 50. gados.

Radiācijas iedarbība uz organismiem nekad nav atrauta no vienlaicīgas citu faktoru iedarbības. Šie citi faktori var gan pavājināt, gan pastiprināt radiācijas efektu. Visparastākā situācija ir radiācijas un kāda cita faktora efektu summēšanās – aditīvais efekts. Taču kāds cits faktors var arī pavājināt radiācijas iedarbību. Šo antagonistisko mijiedarbību izmanto, lai izstrādātu metodes, ar kurām samazināt radiācijas kaitīgo iedarbību personām, kurām iznāk saskarties ar radiāciju. Tā, piemēram, sēru saturošām aminoskābēm ir radioprotektīvais efekts. Taču ir arī faktori, kuri, mijiedarbojoties ar radiāciju, pastiprina tās kaitīgos efektus – sinerģiskais efekts. Kā tāds sinerģiskais faktors ir tabakas dūmi, kas ievērojami palielina plaušu vēža rašanās risku cilvēkiem, kas kontaktē ar radioaktīvo radonu.

Sinergiskais efekts ir konstatēts arī, radiācijai mijiedarbojoties ar nitrātiem un pesticīdiem.

**Radiācija telpās.** Pēdējā laikā liela vērība tiek veltīta apstarojumam, ko dod radioaktīvais radons-222. Tas ir smaga gāze, kas izdalās no zemes garozas, no ēku sienām, kas būvētas no radonu-222 saturošiem būvmateriāliem, tāpat no ūdensvada ūdens un gāzu plītis sadedzinātās gāzes. Radons uzkrājas slikti vēdinātās telpās. Tā parādījās kā problēma dažās Eiropas un Amerikas valstīs enerģijas krīzes gados, kad siltuma taupīšanas nolūkā telpas maksimāli hermetizēja. *Tas radona-222 daudzums, kurš uzkrājas dzīvokļos (no 100 līdz 10 000 Bq/m<sup>3</sup>), var palielināt saslimšanu ar vēzi vairāk nekā 10 reizi (2.6. att.). Kopš 1980. gada ASV radons aiz smēķēšanas ir otrais lielākais plaušu vēža izraisītājs. Anglijā pēdējos 10 gados no radona iedarbības ik gadus mirst ap 2500 cilvēku.*

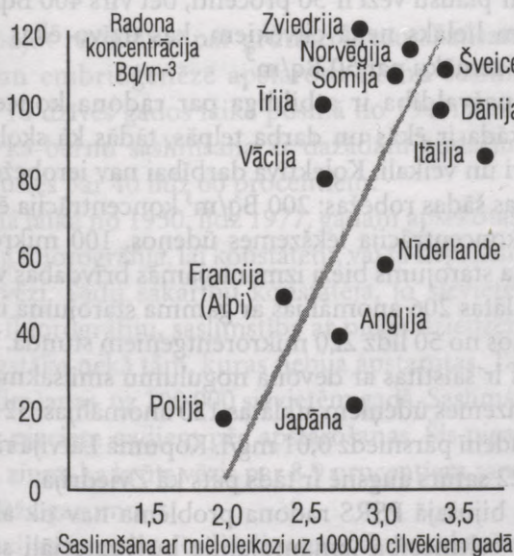


2.6. attēls

Priekšlaicīgas nāves varbūtība (%)

ASV maksimāli pieļaujama radona līmenis telpās ir 150 Bq/m<sup>3</sup>. Seši procenti ASV iedzīvotāju dzīvo telpās, kurās šis līmenis ir augstāks. Tas plaušu vēža rašanās risku palielina par 15 procentiem. Somijā šāda riska palielināšanās nav novērota.

Zinātnieks C.Rīds ir salīdzinājis vidējo radona daudzumu vienā kubikmetrā gaisa dažādās pasaules valstīs ar saslimšanas biežumu ar leikozī. Pētījumā konstatēja, ka, palielinoties radona koncentrācijai, proporcionāli palielinās saslimšana ar vēzi (2.7. att.).



2.7. attēls  
Saslimšana ar leikozī dažādās pasaules valstīs

Radona problēma ļoti aktīvi tiek risināta Zviedrijā un arī ASV, kur būvmateriālus, kuros ir augsta radona koncentrācija, izņem no apgrozības. Zviedrijā 1981. gadā pirmo reizi publicēja radona gamma starojuma pieļaujamās koncentrācijas ēkās. Līdz 1992. gadam bija apsektas 240 000 ēkas (6% no Zviedrijas ēkām). Astoņdesmitajos gados radona vidējā koncentrācija dzīvokļos bija 80 Bq/m<sup>3</sup>, bet privātmājās – 120 Bq/m<sup>3</sup>.

Maksimāli pieļaujamās radona koncentrācijas pastāvošajās ēkās un darba telpās ir 400 Bq/m<sup>3</sup>, jaunbūvējamajām ēkām – 200 Bq/m<sup>3</sup>.

No 1997. gada 1. jūlija Zviedrijā ir spēkā radona gāzes limits darbavietās. Tas ir 400 Bq/m<sup>3</sup> visām darbavietām, izņemot raktuves un

pazemes darbus. Ekspozīcijas limits ir 2,5 mSv gadā, kas aptuveni atbilst vidējai koncentrācijai 1500 Bq/m<sup>3</sup> 1600 darba stundu laikā gadā.

Apsekojot vēža slimniekus un radona koncentrāciju dzīvokļos, konstatēja, ka pie vidējās radona koncentrācijas 140 – 400 Bq/m<sup>3</sup> risks saslimt ar plaušu vēzi ir 30 procenti, bet virs 400 Bq/m<sup>3</sup> – par 80 procentiem lielāks nekā cilvēkiem, kas dzīvo ēkās ar vidējo koncentrāciju zemāku par 50 Bq/m<sup>3</sup>.

Zviedrijā pašvaldība ir atbildīga par radona koncentrācijas uzraudzību, kāda ir ēkās un darba telpās, tādās kā skolas, bērnu aprūpes centri un veikali. Kolektīva darbībai nav ierobežojumu, ja nav pārsniegtas šādas robežas: 200 Bq/m<sup>3</sup> koncentrācija ēkās, 1000 Bq/l radona koncentrācija iekšzemes ūdeņos, 100 mikrorentgeni stundā gamma starojums bieži izmantojamās brīvdabas vietās.

Latvijā atklātas 206 anomālijas ar gamma starojuma intensitāti iežu nogulumos no 50 līdz 220 mikrorentgeniem stundā. Visbiežāk šīs anomālijas ir saistītas ar devona nogulumu smilšakmens–māla slāņkopām. Pazemes ūdeņiem atklātas 120 anomālijas. 32 urbumos urāna saturs ūdenī pārsniedz 0,01 mg/l. Kopumā Latvijā rādija–226 un radona–222 saturs augsnē ir tāds pats kā Zviedrijā.

Latvijā un bijušajā PSRS radona problēma nav tik aktuāla, jo pamatieži un celtniecībā izmantojamie būvmateriāli satur maz radona. Piemēram, vidēji pasaulē cilvēki no būvmateriāliem, kas izdala radonu, gadā saņem 1260 mk Sv apstarojuma, Lielbritānijā – 1300 mk Sv, bijušajā PSRS un arī Latvijā – ap 480 mk Sv.

**Radiācija un diagnostika.** Jonizējoša starojuma un radioaktīvo izotopu izmantošana slimību noteikšanā ļauj savlaicīgi un precīzi noteikt diagnozi, tādējādi nodrošinot daudzu slimību sekmīgu izārstēšanu. Taču šī diagnostikas metode nav pilnīgi nekaitīga, jo palielina vēža rašanās risku. Jāsaka gan, ka šis risks ir nesalīdzināmi mazāks par to labumu, ko dod sekmīga slimības diagnosticēšana. Pašreizējās radiācijas diagnostikas metodes nodara minimālu ļaunumu, un par tām trūkst statistikas. Minēšu vairāku pētījumu rezultātus par radiodiagnostikas sekām, kad vēl netika ievērota nepieciešamā piesardzība.

Laikā no 1930. līdz 1951. gadam kā kontrastvielu rentģencaur-  
skatīšanai izmantoja torotrastu – šķīdrumu, kura sastāvā bija ThO<sub>2</sub>

(Th-232). Pēc ievadišanas tas koncentrējās atsevišķos orgānos – 59% aknās, 29% liesā, 9% kaulu smadzenēs, 2% kaulos. No 2135 pacientiem, kam torotrastu izmantoja diagnostikai, 216 saslima ar aknu vēzi, 207 – ar aknu cirozi, 27 – ar leikozi. Paaugstinātā saslimšana sākās pēc 16 gadu latentā perioda un tāda palika vismaz 20 gadus.

Apkopojot rezultātus par grūtnieču caurskatīšanu ar rentgenstariem un embriogēnēzē apstaroto bērnu saslimšanu ar vēzi pirmajos 10 dzīves gados laika posmā no 1947. līdz 1960. gadam, izrādījās, ka bērnu saslimšana ar dažādām audzēju formām bija palielinājusies par 40 līdz 60 procentiem.

Kanādā laikā no 1950. līdz 1977. gadam apsekotas sievietes, kurām veikta fluorogrāfija, lai konstatētu, vai tā nepalielina saslimstību ar krūts vēzi. Šādu sakarību konstatēja, jo sievietēm, kuras bija izgājušas fluorogrāfiju, saslimstība ar piena dziedera vēzi bija 1,6 reizes augstāka nekā tām, kuras nebija apstarotas. Tas deva 6,5 papildu saslimšanas uz 100 000 sievietēm gadā. Saslimšana neparādās ātrāk par pieciem gadiem pēc apstarošanas. Šis pieaugums ir vēra ņemams, zinot, ka krūts vēzis par 8,9 procentiem samazina sieviešu vidējo mūža garumu.

**Radiācijas terapija.** Radiācijas terapiju ar sekmēm izmanto vairāku grūti ārstējamu slimību – tajā skaitā arī ļaundabīgo audzēju – ārstēšanā. Radiācijas terapijā, tāpat kā diagnostikā, izmanto gan rentgenstarus u.c. jonizējošo starojumu, gan radioaktīvos izotopus. Ārstējot ankilizējošo spondilītu ar rentgenstaru apstarojumu, palielinās saslimstība ar leikozi, kas ir 5 reizes augstāka nekā vidēji populācijā. Saslimšanas riska maksimums ir starp 3 līdz 5 gadiem pēc apstarošanas. Ārstējot ankilizējošo spondilītu un kaulu tuberkulozi ar radioaktīvo rādiju Ra-224, no 898 pacientiem ilgāk par 19 gadiem pēc ārstēšanas nodzīvoja 582 pacienti (65%). No šiem pacientiem sekundārā kaulu sarkoma bija 53 cilvēkiem. Pieauga arī saslimšana ar sirds sinusa karcinomu. Pirmās sarkomas parādījās četrus gadus pēc ārstēšanas, sirds sinusa audzēji – pēc 19 gadiem.

Ar apstarošanu ārstējot Vilmsa, Hodžkina slimības un neuroblastomu, papildus ar vēzi saslima 3,1 cilvēks no 1000 gadā. 25

gados sekundārā vēža rašanās bija 12 procentiem personu, kas izdzīvoja ilgāk par 5 gadiem. Visbiežāk radās kaulu audzēji, nedaudz retāk – vairogdziedzera un saistaudu vēzis.

Apstarojot bērnu galvu, lai novērstu galvas ēdi un citas līdzīgas slimības, pieauga to saslimstība ar leikozi, vairogdziedzera un centrālās nervu sistēmas vēzi. Vislielākā saslimstība bija Marokā un Tunisā. Tur saslimstība ar leikozi pieauga 3 reizes, ar vairogdziedzera vēzi – 25 reizes un centrālās nervu sistēmas vēzi – 6,4 reizes. Ar vairogdziedzera vēzi sievietes saslimst 1,5 līdz 4 reizes biežāk nekā vīrieši, toties leikozes un CNS audzēji biežāk ir vīriešiem. Jo jaunākus bērnus ārstē ar apstarošanu, jo augstāka ir varbūtība, ka viņi saslims ar vēzi.

Ārstējot dzemdes kakla vēzi ar apstarošanu, sekundāro audzēju rašanās risks plaušās, urīnpūslī, dzimumorgānos un tievajā zarnā ir divas reizes augstāks.

Ārstējot hipertiroidismu un vairogdziedzera vēzi ar radioaktīvo jodu J-131, palielinājās sekundārā vairogdziedzera vēža rašanās varbūtība.

### ***Citi radiācijas kaitīgie efekti***

**Ietekme uz embriogēnēzi.** Jonizējošā radiācija ļoti nelabvēlīgi ietekmē embrionālo attīstību. Grūtnieču rentgenoskopija izraisīja dažādus fiziskos defektus: mikrocefāliju, acu, mugurkaula, galvaskausa defektus un ekstremitāšu deformāciju. Mātēm, kuras gaidīja bērnus Hirosimas bombardēšanas laikā un tika pakļautas apstarošanai, mazuļi biežāk nekā parasti dzima garīgi atpalikuši un ar dažādiem fiziskiem defektiem.

Tā kā radiācijas ietekme uz agrīnajām embriogēnēzes stadijām ir ļoti bīstama, tad vairākās valstīs ir ieviesti stingri noteikumi un ierobežojumi sieviešu rentgenoloģiskajai caurskatīšanai grūtniecības laikā un noteikts, kas jādara, ja grūtniece ir bijusi pakļauta apstarošanai. Piemēram, Anglijā ievēro 10 dienu noteikumu. Sievietēm reproduktīvajā vecumā vēdera un gūžu joslas orgānu rentgenogrāfiju drīkst veikt tikai pirmajās 10 menstruālā cikla

dienās, kad ir droši, ka nav iespējama grūtniecība. Vairākās valstīs ir pieņemts, ka grūtniecēm, kas pirmajās 6 grūtniecības nedēļās ir apstarotas ar lielāku radiācijas devu par 0,1 Gy, grūtniecība ir jāpārtrauc. Tikai tajos gadījumos, kad atkārtota grūtniecība nav iespējama, ir atļauts riskēt un dzemdēt bērnu arī tad, ja apstarojums ir bijis vairāk par 0,1 Gy.

Arī pēc Černobiļas katastrofas daļai grūtnieču agrīnās grūtniecības stadijās izraisīja abortu, kas ir atzīstams par attaisnojamu pasākumu.

Jāpiezīmē, ka embriogēzes kritiskajos periodos embriju radiācijas jutība ir 4 – 5 reizes augstāka par citu embriogēzes periodu un jaundzimušo jutība.

**Radiācijas ietekme uz veselību.** Ir zināms, ka radiācijas ietekmē samazinās organisma imūnās aizsardzības spējas, kā rezultātā pieaug saslimstība ar infekcijas slimībām. To arī novēro, apsekojot tos cilvēkus, kuri bija Černobiļas atomelektrostacijas avārijas zonā vai arī piedalījās avārijas seku likvidēšanas darbos, vai arī vēl pašreiz dzīvo ar radioaktīvajiem izotopiem piesārņotajā teritorijā. Černobiļas avārijas seku likvidatoriem novēro arī reimatoīdas saslimšanas, dažādas neirozes, depresiju un izmaiņas vielumainā. Tas attiecas ne tikai uz cilvēkiem. Tā, piemēram, Černobiļas avārijas rezultātā piesārņotajos rajonos ir paaugstināta liellopu saslimšana ar leikozēm. Kā zināms, liellopu leikozī izraisa vīruss. Saslimšanas uzliesmojums ir izskaidrojams ar imūnās sistēmas aizsardzības spēju pazemināšanos.

Ziņas par to, kas sagaida ar radioaktīvajiem izotopiem piesārņoto Ukrainas, Baltkrievijas teritoriju un Brjanskas apgabala iedzīvotājus, var iegūt no Sanktpēterburgas Radiācijas higiēnas institūta materiāliem, kas savākti, apsekojot Ziemeļurālu tundras iedzīvotāju veselību, kuri dzīvo ar radioaktīvajiem izotopiem piesārņotā vidē. Briežkopjiem imūnās sistēmas depresijas rezultātā ļoti bieži uzliesmo tuberkuloze, izplatītas ir baktēriju, vīrusu un parazītu slimības. 20 procentiem iedzīvotāju ir paaugstināts asinsspiediens, kamēr 1959. gadā tas bija paaugstināts tikai procentam. Šo rajonu iedzīvotāju vidējais mūža ilgums ir 45 gadi, bet bērnu mirstība ir 70 līdz 100 no tūkstošiem jaundzimušajiem.

## **Radiofrekvenču elektromagnētiskā starojuma iedarbība uz dzīvajiem organismiem**

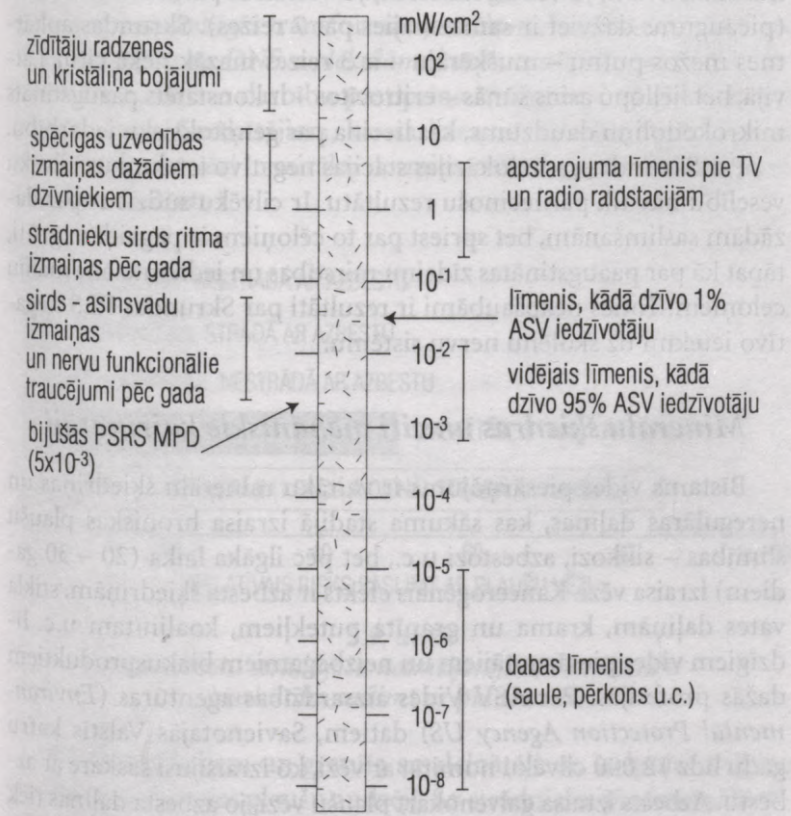
Garviļņu elektromagnētiskais starojums gan rodas ap elektrības vadiem, gan to izstaro radio un televīzijas raidītāji, mobilie telefoni, mikroviļņu krāsnis, arī televizori un datori – tātad daudzas sadzīves un ražošanas elektrotehniskās ierīces, bez kuru izmantošanas mūsdienu dzīve vispār nav iedomājama. Vairākums cilvēku nonāk lielākā vai mazākā saskarē ar šo starojumu. Ir pierādīts arī tas, ka šis starojums nav pilnīgi inerts saskarē ar dzīvajām būtnēm. Bioloģiskās iedarbības efekts ir atkarīgs gan no starojuma frekvences, gan jaudas. Jutīgākiem cilvēkiem pat ieslēgta naktslampiņa pie gultas galvgaļa izraisa galvassāpes. Augstsprieguma elektrolīniju strādniekiem arī novēro dažādas neirozes, bezmiegu un depresiju. Elektromagnētiskais starojums izraisa izmaiņas asins ainā – paaugstina hematokritu, pazemina neitrofilu un paaugstina limfocītu, eozinofilu un monocītu daudzumu.

*Radiofrekvenču elektromagnētiskais starojums neienes audos tik daudz enerģijas, lai izraisītu tiešus ģenētisko informāciju saturošu molekulu bojājumus. Taču epidemioloģiskie pētījumi rāda, ka šī tipa elektromagnētiskajam starojumam var būt genotoksisks efekts.* Telegrāfa, radio un radaru operatoriem novēro statistiski ticamu paaugstinātu saslimstību ar leikozi. Ir novērota arī paaugstināta to cilvēku saslimšana ar smadzeņu audzējiem, kuri pakļauti intensīvam elektromagnētiskajam starojumam. Augstsprieguma elektro-pārvades līniju tuvumā bērni biežāk nekā citur saslimst ar leikozi. Sievietēm, kas strādā ar elektromagnētiskajiem apstarotajiem terapeitiskos nolūkos (27,12 MHz, 915 MHz un 2450 MHz), ir novērots paaugstināts spontāno abortu biežums.

Šī paaugstinātā saslimšana, kas novērota epidemioloģiskajos pētījumos, vēl neliecina par stingru elektromagnētiskā piesārņojuma ierobežojumu ieviešanas nepieciešamību, taču problēmai ir jāpievērš nopietna uzmanība. Sevišķi svarīgi būtu pētīt paaugstinātā elektromagnētiskā starojuma fona mijiedarbību ar citiem veselībai un iedzimtībai bīstamiem faktoriem. Visticamāk, ka radiofrekvenču elektromagnētiskais starojums iedarbojas uz hormonālajām

sistēmām, kas, savukārt, ietekmē mutāciju rašanās biežumu organisma ģenētiskajā materiālā.

Vairākās valstīs ir noteiktas maksimāli pieļaujamās starojuma devas (2.8. att.). Diemžēl līdzšinējo zināšanu līmenī ir grūti pateikt, vai šie ierobežojumi tiešām pasargā cilvēkus no kaitīgās iedarbības.



2.8. attēls

*Mikroviļņu un radioviļņu radiācijas ietekme uz organismu*

Maz izpētīts ir impulsu starojums, ko izmanto radiolokatoros militāriem nolūkiem. Latvijā šāds lokators darbojas Skrundas apkārtnē radiofrekvenču diapazonā 154 – 162 MHz. Tā starojums

ietekmēja apkārtējos iedzīvotājus, augu un dzīvnieku valsti vairāk nekā 25 gadus. Pārlicinoši ir rezultāti par šī starojuma nomācošo efektu uz priežu augšanu. Koku gadskārtās ir ierakstīta informācija par to, kā koks ir «juties» katru gadu. Pēc Skrundas RLS darbības uzsākšanas priežu stumbru ikgadējais pieaugums ir sācis būtiski samazināties, un, jo tuvāk radaram, jo vairāk šī parādība ir izteikta (pieaugums dažviet ir samazinājies pat 7 reizes). Skrundas apkārtnes mežos putnu – mušķērāju – ir 3 reizes mazāk nekā citur Latvijā, bet liellopu asins šūnās – eritrocītos – ir konstatēts paaugstināts mikro kodoliņu daudzums, kas liecina par genotoksisku iedarbību.

Par Skrundas radiolokācijas stacijas negatīvo ietekmi uz cilvēku veselību nav tik pārlicinošu rezultātu. Ir cilvēku sūdzības par dažādām saslimšanām, bet spriest par to cēloņiem ir pagaidām grūti, tāpat kā par paaugstinātas zīdaiņu mirstības un iedzimto anomāliju cēloņiem. Toties neapšaubāmi ir rezultāti par Skrundas RLS negatīvo ietekmi uz skolēnu nervu sistēmu.

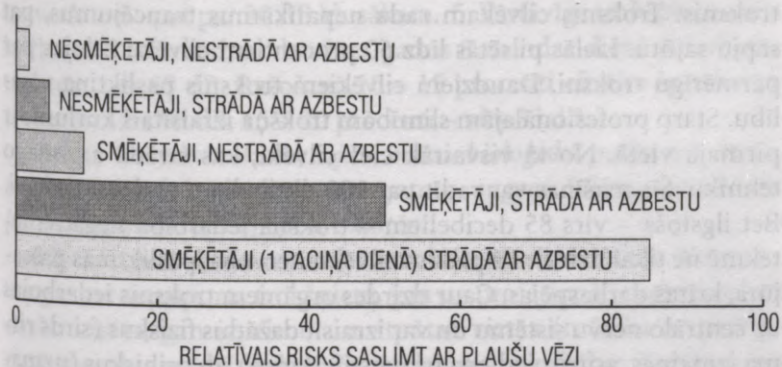
### ***Minerālu šķiedras un citi mehāniskie kairinātāji***

Bīstams vides piesārņojums ir vairāku minerālu šķiedriņas un neregulāras daļiņas, kas sākuma stadijā izraisa hroniskas plaušu slimības – silikozi, azbestozi u.c., bet pēc ilgāka laika (20 – 30 gadiem) izraisa vēzi. Kancerogēnais efekts ir azbesta šķiedriņām, stikla vates daļiņām, krama un granīta putekļiem, koalīnītam u.c. līdzīgiem vides piesārņotājiem un neizbēgamiem blakusproduktiem dažās profesijās. Pēc ASV Vides aizsardzības aģentūras (*Environmental Protection Agency US*) datiem, Savienotajās Valstīs katru gadu līdz 12 000 cilvēku nomirst ar vēzi, ko izraisījusi saskare ar azbestu. Azbests izraisa galvenokārt plaušu vēzi, jo azbesta daļiņas tiek ieelpotas, taču tas var izraisīt arī kuņģa un zarnu trakta vēzi.

Azbests ir daudzu būvmateriālu – cementa, šifera, izolācijas materiālu – sastāvā, kā arī automobiļu bremžu materiālos u.c. termiski izturīgu izstrādājumu sastāvā.

Visvairāk ir pētīta azbesta kancerogēnā darbība un audzēju inducēšanas mehānismi. Eksperimentos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka viskaitīgākās ir šķiedriņas, kuru garuma un diametra attiecība ir

3 : 1, bet diametrs ir robežās no 5  $\mu\text{m}$  līdz 0,25  $\mu\text{m}$ . Šīs daļiņas «iebūvējas» audos un kļūst par hroniska kairinājuma perēkli. Organisma aktivētie makrofāgi cenšas šīs daļiņas iznīcināt, izdalot aktīvos skābekļa radikāļus. Tā kā šīm sistēmām kairinājuma avotu neizdodas likvidēt, tad aktīvie skābekļa radikāļi nepārtraukti iedarbojas uz apkārtējām šūnām un tajās rodas ģenētiski bojājumi, kas arī kļūst par ļaundabīgās transformācijas cēloni. Tātad *azbestam ir netieša iedarbība uz DNS molekulām, kuras rezultātā rodas vēzis*. Azbesta kancerogēno darbību pastiprina smēķēšana un piesārņotais pilsētas gaiss. Smēķētājiem, kas saskaras ar azbestu, varbūtība saslimt ar plaušu vēzi ir vairāku desmitu reizu augstāka nekā nesmēķētājiem (2.9. att.).



### 2.9. attēls

*Ar azbestu strādājošo nesmēķētāju un smēķētāju varbūtība saslimt ar plaušu vēzi*

Arī akmeņkaļiem un granīta smalcinātājiem, ieelpojot silikātu putekļus, var rasties plaušu audzēji. Šo strādnieku profesionālā slimība silikoze bieži pāriet vēzi. Varbūtība saslimt ar vēzi silikozes slimniekiem ir 3,9 reizes lielāka nekā vidēji populācijā, ar silikozī slimniekiem ir 1,4 reizes lielāka nekā vidēji populācijā.

Par vienu no plaušu vēža rašanās cēloņiem smēķētājiem uzskata arī kaolīna putekļus, kas ir tabakā, to audzējot skābās augsnēs.

Kā rāda ilggadēji novērojumi, jau relatīvi īsa un ne pārāk

intensīva azbesta iedarbība var izraisīt saslimšanu ar vēzi. Tādēļ ASV Vides aizsardzības aģentūra brīdina, ka jebkura saskare ar azbestu ir bīstama. ASV vispirms veica pasākumus, lai bērniem novērstu iespējas saskarties ar azbestu. Kopš 1989. gada jūnija ASV teritorijā ir aizliegts lietot jebkuru azbestu saturošu izstrādājumu – celtniecības materiālus, elektrības vadu izolāciju, automobiļu bremžu sistēmas. Daļēju aizliegumu – īpaši attiecībā uz azbestu saturošiem būvmateriāliem – ieviesušas Vācija, Anglija un Šveice.

### **Troksnis**

Cilvēka radītajā vides piesārņojumā ievērojamu vietu ieņem arī troksnis. Troksnis cilvēkam rada nepatīkamus traucējumus, pat sāpju sajūtu. Lielās pilsētās līdz 60 procentiem cilvēku žēlojas par pārmērīgu troksni. Daudziem cilvēkiem troksnis pasliktina veselību. Starp profesionālajām slimībām trokšņa izraisītais kurlums ir pirmajā vietā. No tā visvairāk cieš cilvēki, kas strādā ar smago tehniku. Šīs mašīnas var radīt par 100 decibelēm skaļāku troksni. Bet ilgstoša – virs 85 decibelēm – trokšņa iedarbība negatīvi ietekmē ne tikai dzirdi. Tā padara cilvēku nervozu, pasliktinās pašsajūta, krītas darbaspējas. Caur dzirdes orgāniem troksnis iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu un var izraisīt dažādus fiziskus (sirds ritma izmaiņas, asinsspiediena paaugstināšanos) un psihiskus (uzmanības krišanās, nervozitāte) traucējumus.

Skaņas toņa augstumu izsaka hercos (Hz). 1 Hz ir viena svārstība sekundē. Pirmās oktāvas la ir 440 Hz, pirmās oktāvas do – 361,6 Hz. Skaņas stiprumu izsaka decibelos – dB. Cilvēka auss skaņas uztveres sliekšnis ir 0 dB. Skaļuma palielināšanos par 10 dB auss uztver kā skaņas stipruma divkāršošanos. Lapu čabēšanas troksnis ir 10 – 40 dB, guloša cilvēka elpas skaļums ir ap 25 dB, parasta saruna 50 – 60 dB, skaļa saruna – 75 dB, vieglās automašīnas troksnis, braucot ar 100 km/st, – 80 – 90 dB, pneimatiskā āmura darbības troksnis – 105 dB, reaktīvās lidmašīnas troksnis 50 – 100 m attālumā – 120 – 130 dB. Zemākā skaņa, ko spēj uztvert cilvēka auss, ir 16 Hz. Jaunībā cilvēks spēj uztvert 20 000 Hz skaņu. Vēlāk šī jutība krītas. Pati augstākā dzirdes jutība ir 2000 – 4000 Hz diapazonā.

Trokšņu iedarbību iedala šādi. 1. Traucējošā. Tā palielinās, palielinoties troksnim, bet ir atkarīga no indivīda uztveres. Mājās augšējais pieraduma sliekšnis, t.i., troksnis, kas vēl netraucē, dienā ir 40 – 45 dB, naktī – 35 dB. 2. Aktivācija. Troksnis izraisa CNS un veģetatīvās nervu sistēmas uzbudināšanos, miega un spējas atslābināties traucējumus, baiļu reakciju. Šīs reakcijas ir pie 70 – 75 dB trokšņu līmeņa. 3. Ietekme uz darba spējām. Sevišķi traucē nodarbībām, kur jākoncentrējas un jāveic precīzas darbības. Uz veģetatīvo nervu sistēmu (neapzināti) darbojas troksnis 65 – 90 dB robežās. 4. Traucējumi informācijas nodošanā un orientācijā skaņu sfērā. Lai troksnis netraucētu uztvert sarunu biedra teikto, tam ir jābūt vismaz par 10 dB klusākam nekā balss skaņa. Svešvalodu uztveršanai – pat par 20 dB klusākam. 5. Pastāvīga trokšņa izraisīts kurlums. Tas draud, ja daudzus gadus 8 stundas dienā iedarbojas troksnis virs 85 dB. Ražošanā 10 – 15 procenti cilvēku ir pakļauti troksnim virs 95 dB, 15 – 20 procenti – virs 85 dB.

*Stress, ko rada troksnis, izjauc mūsu bioloģiskā pulksteņa ritmu, tajā skaitā arī hormonālo; tas gatavo augsni čūlām, infarktām, ļaundabīgiem audzējiem u.c kaitēm.*

Pārmērīga trokšņa samazināšana ir jāveic sistemātiski. Tas attiecas gan uz transporta trokšņiem, gan uz profesionāliem trokšņiem darba vietās, gan izpriecu un atpūtas vietās (mūzika ar pastiprinātājiem), gan dzīvokļos. Pēc trokšņu aizsardzības normām no blakus dzīvokļiem un arī no ārpusē dzīvoklī nedrīkst nonākt skaļāki trokšņi par 40 dB dienā un 30 dB naktī.

## **Vibrācijas**

Pie fizikālajiem faktoriem, kas nelabvēlīgi ietekmē veselību, pieder arī vibrācijas. Vibrācijas gan tikai nosacīti var uzskatīt par viēdes piesārņojumu, tomēr tām ir pakļauti gan daudzu profesiju pārstāvji, gan arī cilvēki, kas bieži izmanto dažādu transportu.

Vibrāciju iedarbība uz organismu ir atkarīga no vibrāciju fizikālajām īpašībām (frekvences, amplitūdas) un audu (galvenokārt, nervu un kaulaudu) uzņēmības pakāpes pret tām, kuru nosaka tiem piemītošā bioloģiskās rezonanses frekvences. Vietējai vibrācijai

ir pakļauti strādnieki, kas darbā izmanto dažādus pneimatiskos un elektriskos rokas instrumentus, atskaldāmos āmurus, kniedējamus āmurus, urbjus. Vispārējās vibrācijas iedarbībai ir pakļauti betona blīvētāji, traktoristi, automašīnu vadītāji, lidotāji, dzelzceļnieki u.c. Tehnoloģiskajos procesos, kas saistīti ar vibrāciju, gandrīz vienmēr rodas arī dažādas intensitātes trokšņi, kas negatīvi ietekmē CNS un paātrina vibrāciju slimības attīstību. Vibrāciju slimība attīstās pakāpeniski, un tās raksturīgākais simptoms ir asinsvadu tonusa pārmaiņas.

Vietējās vibrācijas izraisītajām izmaiņām izšķir četras stadijas. 1. stadija – galvassāpes, trokšņi un smaguma sajūta galvā, slikts miegs, nelielas sāpes delnās, krampji pirkstos un kapilāru spazmas, ātri iestājas nogurums. 2. stadijā iepriekšējās pazīmes pastiprinās, pazeminās roku ādas temperatūra, tās kļūst zilganas, kapilāru spazmas, neirastēnija. Slimīgās pazīmes pāriet, ja pārtrauc darbu un ārstējas. 3. stadijā stipras sāpes rokās, kapilāru spazmas pastiprinās un tām seko parēzes, rodas vielmaiņas, sirdsdarbības un CNS darbības traucējumi. Šīs pārmaiņas ir grūti novēršamas. 4. stadijā ir dziļas, stabilas, neārstējamas pārmaiņas visā organismā, kas saistās ar CNS darbības traucējumiem. Asinsvadu spazmas, reiboņi, galvas-sāpes un sāpes krūtīs.

Vispārējās vibrācijas izraisītās izmaiņas ir sāpes kājās, asinsvadu spazmas, reiboņi, ātri iestājas nogurums, CNS darbības traucējumi, nemitīgas galvassāpes, astēnisks stāvoklis, vairākuma iekšējo orgānu hronisko slimību saasinājums.

Vibrāciju negatīvajai ietekmei uz veselību vēl nepievērš pietiekamu uzmanību, taču daudzu cilvēku saskarsme ar šo parādību liek to nopietni izvērtēt un pārkārtot tehnoloģijas, kas bīstamas cilvēka veselībai.

### 3. nodaļa

## ĶĪMISKĀS GENOTOKSISKĀS VIELAS

Kā jau bija teikts, daudzām ķīmiskajām vielām ir mutagēnas un kancerogēnas īpašības. Turklāt šīs vielas iedarbojas dažādi uz dažādām organismu grupām. *Vielas ar mutagēnām īpašībām pieder visdažādākajām ķīmisko elementu un vielu grupām.* Tādēļ arī ķīmisko vielu ģenētiskie efekti ir daudzveidīgāki nekā radiācijas efekti. Kā spēcīgākie mutagēni ir minami alkilējošie savienojumi (slāpekļskābes iprīts, etilēnimīna savienojumi, metilsulfonskābes ēteri), kurus plaši izmanto medicīnā, ārstējot ļaundabīgos audzējus, kā arī lai nomāktu imūnās reakcijas. Medicīnā izmanto arī citu mutagēnu grupu – purīnu, pirimidīnu analogus un arī akridīna krāsvielas. Cilvēka saimnieciskās darbības rezultātā apkārtējā vidē nonāk nitrāti, kuru genotoksiskie efekti kļūst aizvien jūtamāki. Lauksaimniecībā izmanto daudz pesticīdu, kas gan pieder pie dažādām ķīmisko vielu grupām, bet visas tās ir bioloģiski aktīvas vielas, pārsvarā ar mutagēnām un kancerogēnām īpašībām. Jāpiemin arī dažu metālu (Cr, Pb, Cd, As, Ni, Hg) ģenētiskā aktivitāte, kuru normālā aprīte cilvēka darbības rezultātā ir izjaukta un kaitē dzīvajiem organismiem un cilvēka veselībai. Noteiktu ģenētisko bīstamību rada kaitīgie ieradumi – smēķēšana un alkohola lietošana, tāpat arī nepareiza izpratne par diētu un ēdiena gatavošana (cepot gaļu virs liesmas vai pannā augstā temperatūrā), kuras rezultātā rodas pirogēnas vielas ar mutagēnām un kancerogēnām īpašībām.

Svarīgs ir jautājums, kā samazināt veselībai bīstamo genotoksisko vielu kaitējumu. No vienām genotoksiskām vielām var izvairīties, tās izņemot no apgrozības, no citām – nosakot pieļaujamus, veselībai nekaitīgus daudzumus, vēl no citām mēs varam izvairīties paši, nekontaktējot ar tām. Taču, lai sekmīgi vai nu izvairītos, vai samazinātu genotoksisko ķīmisko vielu efektu, ir jāzina, kādas ir šīs vielas un kā mēs ar tām nonākam kontaktā.

### *Ķīmisko vielu ģenētiskās iedarbības*

Kā jau bija teikts, ģenētiskās izmaiņas izraisa tās vielas, kuras iedarbojas uz dezoksiribonukleīnskābi (DNS). Lietderīgi ir izdalīt

divus ķīmiski inducēto DNS funkciju izmaiņu tipus : 1. inaktivējošie bojājumi un 2. mutagēnie bojājumi.

1. DNS inaktivējošie bojājumi ir šķērssaišu veidošanās starp DNS molekulām, purīnu, pirimidīnu bāzu bojājumi, dimēru veidošanās starp bāzēm, cukura fosfāta stiegras pārrāvumi. Šie bojājumi traucē normālu DNS replikāciju. Taču tos var izlabot reparācijas sistēma. Tad šūna neaiziet bojā. Ja reparācija nenotiek, arī šūnas dalīšanās nenotiek.

2. Mutāciju izraisītās DNS izmaiņas netraucē replikācijas procesus, bet izmaina nukleotīdu secības. Daži mutagēni izraisa izmaiņas, tikai iedarbojoties uz replicējošos DNS (kā, piemēram, purīna, pirimidīna bāzu analogi). Citi, kā, piemēram, slāpekļpaskābe, iedarbojas arī uz nereplicējošos DNS.

Ir arī ķīmiskie savienojumi, kas neiedarbojas uz DNS, bet ietekmē reparācijas procesus. Tā, piemēram, kofeīns neizraisa zīdītāju hromosomu pārrāvumus. Taču kopā ar kādu no mutagēniem (alkilējošiem aģentiem) kofeīns palielina hromosomu pārrāvumu daudzumu, ko inducē mutagēns. Ka skarts ir reparācijas mehānisms, ir pierādīts eksperimentos ar zemākajiem organismiem.

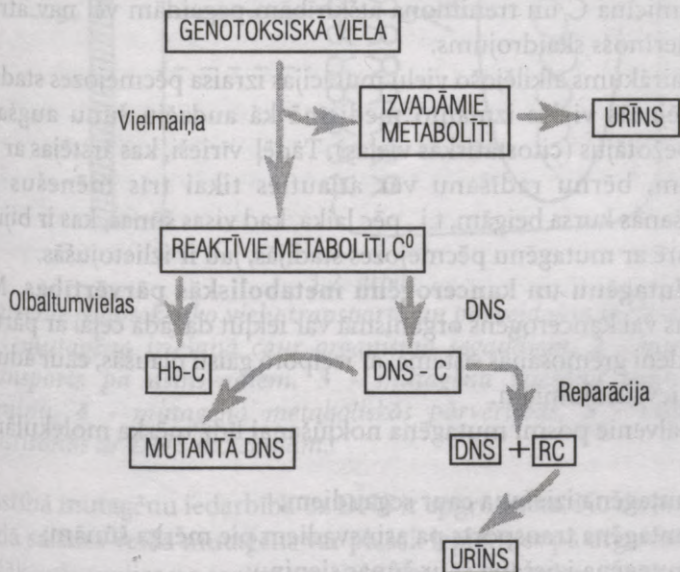
**Ķīmisko mutagēnu darbības raksturīgās īpašības.** Ķīmisko mutagēnu darbības risku noteikt ir vēl grūtāk nekā radiācijas risku.

1. Lai gan ir dažādi radiācijas avoti, tomēr to bioloģiskie efekti ir līdzīgi. Toties dažādie ķīmiskie mutagēni ļoti daudzveidīgi sadarbojas ar DNS un izraisa dažādus bioloģiskos efektus.

2. Radiācijas īpašības neizmainās, izejot cauri audiem un šūnām, toties ķīmiskie mutagēni organisma metabolisma sistēmās pārvēršas visdažādākajos veidos. Šajās metabolisma sistēmās vienas vielas zaudē mutagēnās īpašības. Savukārt, citas vielas, kurām izejas stāvoklī nav mutagēno īpašību, metabolisma procesos kļūst par mutagēniem. Šīs vielas ir ļoti bīstamas, jo var palikt nepamanāmas, pārbaudot ar metodēm, kurās tās netiek metaboliski pārveidotas. Tā, piemēram, sēnītes *Aspergillus flavum* izdalītā viela aflatoksīns par mutagēnu kļūst tikai organisma metaboliskajās reakcijās.

Ķīmisko vielu mutagēnās un kancerogēnās īpašības ir atkarīgas arī no tā, kā attiecīgā viela nokļūst organismā: ar barību, caur ievainojumiem, caur ādu, kā tiek sadalīta pa dažādiem orgāniem un

izdalīta vai, ja netiek izdalīta, – kā un kur uzkrājas organismā (3.1. att.). Organismā genotoksiskā viela var noārdīties un tikt izvadīta ar urīnu vai saistīties ar kādu no olbaltumvielām un tikt iznēsāta pa organismu, vai saistīties ar DNS un izraisīt tajā ģenētiskas izmaiņas. Taču arī tad, ja genotoksiskā viela ir saistījies ar DNS un izraisījusi tajā izmaiņas, tā vēl nav neatgriezeniska izmaiņa, jo to var izlabot organisma reparācijas sistēmas (3.1. att.).



3.1. attēls

*Genotoksiskas vielas metabolisms un reaktīvā metabolīta saistīšanās ar olbaltumvielām un dezoksiribonukleīnskābi*

Dažādi ķīmiskie mutagēni izraisa dažādas mutācijas, tādēļ to iedarbības efekts uz dažādām dzimumšūnu attīstības stadijām ir atšķirīgs. Mutagēns tripaflavīns izraisa aptuveni vienādu mutāciju daudzumu, iedarbojoties uz jebkuru dzimumšūnu attīstības stadiju. Toties viens no etilēnimīna savienojumiem – trenimons – inducē dominantās letālās mutācijas tikai pēcmežozes dzimumšūnu attīstības stadijās. Mitomicīns C un etilnitrozourīnviela izraisa maksimālo efektu pirmsmežozes stadijās. Tripaflavīna un trenimona

izraisīto mutāciju biežuma atšķirības dzimumšūnu attīstības stadijās var izskaidrot samērā vienkārši. Tripaflavīns izraisa punktu mutācijas (skaitīšanas rāmja nobīdes), kuras netraucē hromosomu sadalīšanos mejozē, tādēļ visas dzimumšūnas ar mutācijām saglabājas. Toties trenimons izraisa hromosomu skaita un struktūras aberācijas. Dzimumšūnas ar šādām izmaiņām aiziet bojā mejozē. Saglabājas tikai tās, kurās mutācijas notiek pēcmejozes stadijās. Mitomicīna C un trenimona atšķirībām pagaidām vēl nav atrasts apmierinošs skaidrojums.

Vairākums alkilējošo vielu mutācijas izraisa pēcmejozes stadijās. Alkilējošās vielas izmanto medicīnā kā audzēju šūnu augšanas ierobežotājus (citostatiskās vielas). Tādēļ vīrieši, kas ārstējas ar šīm vielām, bērnu radīšanu var atļauties tikai trīs mēnešus pēc ārstēšanas kursa beigām, t.i., pēc laika, kad visas šūnas, kas ir bijušas saskarē ar mutagēnu pēcmejozes stadijās, jau ir izlietojušas.

**Mutagēnu un kancerogēnu metaboliskās pārvērtības.** Mutagēns vai kancerogēns organismā var iekļūt dažādā ceļā: ar pārtiku un ūdeni gremošanas sistēmā, ar ieelpoto gaisu plaušās, caur ādu vai ādas ievainojumiem.

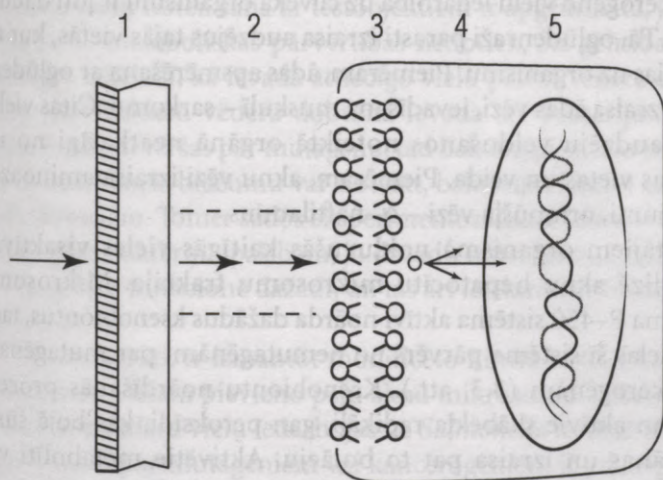
Galvenie posmi mutagēna nokļūšanai līdz mērķa molekulām ir šādi:

- mutagēna iziešana caur segaudiem;
- mutagēna transports pa asinsvadiem pie mērķa šūnām;
- mutagēna iziešana caur šūnas sienīņu;
- mutagēna metaboliskā pārveidošana ar mikrosomu fermentiem;
- mutagēna nonākšana saskarē ar šūnu DNS (3.2. att.).

Visos šajos posmos vielas tiek pārveidotas. Jau mutagēniem nonākot mutē, siekalu fermentu un mutes mikrofloras ietekmē tie sāk pārveidoties.

Kuņģa un zarnu trakta dažādos nodalījumos ir atšķirīgs pH, raksturīgas epitēlija īpatnības un dažādi fermenti, tādēļ tur notiek dažādas pārmaiņas un izmaiņas vielas uzsūkšanās intensitāte. Dažādām pH vērtībām ir ļoti svarīga loma nitrātu kancerogēnajās pārvērtībās, par ko būs runa vēlāk.

Daudzi mutagēni saistās ar asins seruma olbaltumvielām. Šini



3.2. attēls

Galvenie genotoksisko vielu transporta un pārveidošanās efekti šūnā:  
 1 - mutagēna iziešana caur organisma segaudiem, 2 - mutagēna transports pa asinsvadiem, 3 - mutagēna iziešana caur šūnas sienīšu, 4 - mutagēna metaboliskās pārvērtības, 5 - mutagēna saistīšanās ar DNS molekulām.

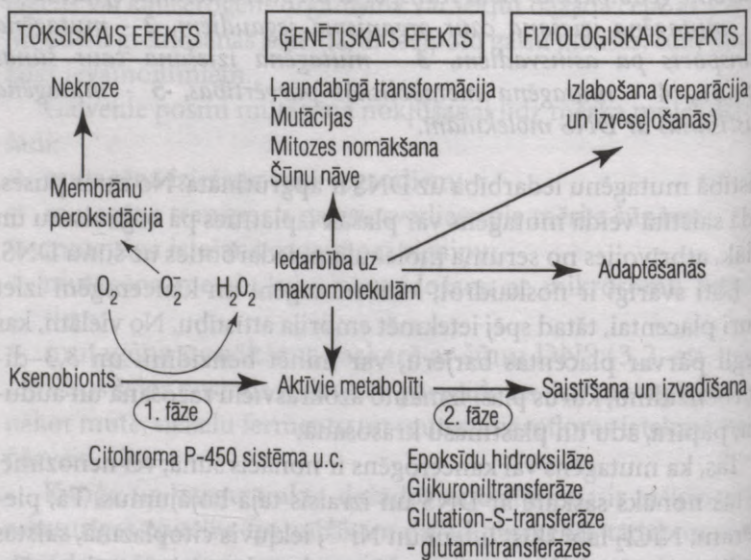
saistībā mutagēnu iedarbība uz DNS ir apgrūtināta. No otras puses, šādā saistītā veidā mutagēns var plašāk izplatīties pa organismu un vēlāk, atbrīvojies no seruma molekulām, iedarboties uz šūnu DNS.

Ļoti svarīgi ir noskaidrot, kādi mutagēni un kancerogēni iziet cauri placentai, tātad spēj ietekmēt embrija attīstību. No vielām, kas viegli pārvar placentas barjeru, var minēt benzidīnu un 3,3-dihlorbenzidīnu, kurus plaši izmanto azokrāsvielu ražošanā un audumu, papīra, ādu un plastmasu krāsošanā.

Tas, ka mutagēns vai kancerogēns ir nonācis šūnā, vēl nenozīmē, ka tas nonāks saskarē ar DNS un izraisīs tajā bojājumus. Tā, piemēram,  $\text{NiCl}_2$  labi šķīst ūdenī un  $\text{Ni}^{++}$ , iekļūvis citoplazmā, saistās ar olbaltumvielām. Toties  $\text{NiS}$  nešķīst ūdenī, bet tiek fagocitēts. Tas netiek saistīts ar olbaltumvielām, bet nonāk saskarē ar hromosomām, kur izraisa DNS heterohromatīna rajonos molekulas despiralizāciju.

Kancerogēno vielu iedarbība uz cilvēka organismu ir ļoti daudzveidīga. Tā, ogļūdeņraži parasti izraisa audzējus tajās vietās, kur tie iedarbojas uz organismu. Piemēram, ādas apsmērēšana ar ogļūdeņražiem izraisa ādas vēzi, ievadišana muskulī – sarkomu. Citas vielas izraisa audzēju veidošanos noteiktā orgānā neatkarīgi no ievadišanas vietas un veida. Piemēram, aknu vēzi izraisa aminoazosavienojumi, urīnpūšļa vēzi –  $\alpha$ -naftilamīns.

Zidītājiem organismā nokļuvušās kaitīgās vielas visaktīvāk metabolizē aknu hepatocītu mikrosomu frakcija. Mikrosomu citohroma P-450 sistēma aktīvi noārda dažādus ksenobiontus, taču dažas vielas šī sistēma pārvērš no nemutagēnām par mutagēnām vai kancerogēnām (3.3. att.). Ksenobiontu noārdīšanās procesā rodas gan aktīvie skābekļa radikāļi, gan peroksīdi, kas bojā šūnu membrānas un izraisa pat to bojāeju. Aktīvie metabolīti var izraisīt ģenētiskās izmaiņas vai arī tālāk tos var inaktivēt organisma fermentu sistēmu darbības rezultātā.



3.3. attēls  
Toksisko ksenobiontu  
biotransformācijas shēma un to darbības sekas

Šādu vielu noteikšana ar testobjektiem ir apgrūtināta, jo baktērijās tādas metaboliskas pārvērtības nenotiek. Šīs grūtības cenšas pārvarēt tādējādi, ka ievada attiecīgo vielu pelēm vēdera dobumā. Šiem dzīvniekiem vēdera dobumā ievada arī baktērijas. Ja viela organismā pārvēršas par mutagēnu, tad baktērijām rodas mutācijas, un to mutēšanas biežumu var noteikt, baktērijas izsējot uz attiecīgām barotnēm. Tomēr šādos eksperimentos liela nozīme ir tīri fizioloģiskajām baktēriju īpašībām, jo dažādu testsistēmu baktērijas šajos apstākļos funkcionē dažādi, un tas arī ietekmē mutāciju rašanās biežumu.

Visvienkāršāk ir izmantot modificēto Eimsa testu, t.i., pie pārbaudāmām vielām pievieno peļu aknu mikrosomu frakciju un tad ar šādi apstrādātu vielu iedarbojas uz *Salmonella* testkultūru. Vielu pārvēršanās par mutagēniem vai kancerogēniem ir atkarīga arī no tā, vai metabolizējošā sistēma ir aktivēta vai ne. Aktivēta sistēma attiecīgo vielu ātrāk pārvērš par kancerogēnu, tā sekmējot arī audzēju veidošanos.

Lielā loma metaboliskajā aktivācijā ir organismu ģenētiskajām atšķirībām pēc sistēmām, kuras pārvērš vielas par mutagēniem. Tā, piemēram, smēķētājiem ar augstu plaušu alveolu fermenta – arilhidrokarbonhidroksilāzes – aktivitāti ir lielāka varbūtība saslimt ar plaušu vēzi nekā smēķētājiem ar zemu šī fermenta aktivitāti, jo augsta fermenta – arilhidrokarbonhidroksilāzes – aktivitāte nosaka lielāku smēķa dūmos esošo vielu daudzuma pārvēršanu par kancerogēniem.

### ***Mutāciju rašanās biežuma pieaugums populācijās ķīmisko mutagēnu iedarbības rezultātā***

Jau runājām par grūtībām, kādas rodas, mēģinot noteikt radiācijas izraisīto mutāciju rašanās biežuma pieaugumu populācijās salīdzinājumā ar spontāno līmeni. Līdzīgas grūtības ir arī ķīmisko mutagēnu efekta novērtēšanā. Vispirms jau ir grūti noteikt spontāno mutāciju rašanās līmeni. Ķīmiskajiem mutagēniem ir grūti noteikt populācijas lielumu, uz kuru attiecīgais mutagēns ir iedarbojies. Pētot populāciju noslogotību ar mutācijām un mutagēnu izraisīto

*mutāciju pieaugumu, pamatprincips ir konstatēt mutācijas, kas radušās de nova.* Tātad, lai noskaidrotu, vai mutācijas ir radušās no jauna, jāapseko radinieki. Ja tiem ir attiecīgā mutācija, tad samērā droši var teikt, ka mutācija nāk no iepriekšējām paaudzēm, ja nav, tad radusies no jauna.

Visinformatīvākā ir hromosomu aberāciju uzskaitē un izmaiņas saskaitības biežumā ar sindromiem, ko izraisa hromosomu skaita izmaiņas – Dauna sindromu, Klainfeltera sindromu, Turner–Šeraševska sindromu u.c. vai kāda cita no biežāk sastopamajām šī tipa slimībām. Tāpat var uzskaitīt dominanti iedzimstošās slimības. Tiek pētīts arī jaunu olbaltumvielu izozīmu rašanās biežums. Taču šīs izmaiņas notiek reti, un lai iegūtu ticamus rezultātus, ir jāveic ļoti plaši pētījumi, aptverot miljonu populāciju.

Dažos gadījumos ir iespējams samērā precīzi novērtēt gan vielas devu, gan populāciju, kura šo devu saņēmusi. Tā, piemēram, Japānā plastmasu rūpniecībā plaši izmantoja vinilhlorīdu, kas ir gan mutagēns, gan kancerogēns. Cilvēkiem, kas bija ar šo vielu strādājuši ilgāk par 15 gadiem, reta aknu vēža forma – angiosarkoma – konstatēta 10 tūkstoš reižu biežāk nekā citiem Japānas iedzīvotājiem.

Prettuberkulozes līdzeklis izoniazīds inducē mutācijas, iedarbojoties uz baktērijām un kāmju audu kultūrām. Pēdējām šī viela izraisa postreplikatīvās reparācijas traucējumus. Tomēr nav novērojumu, ka tā izraisītu hromosomu aberācijas. Nav izslēgta varbūtība, ka tā izraisa gēnu mutācijas arī cilvēkiem. Rietumvācijā 1970. gadā apsekoja populāciju, kura lietoja izoniazīdu tuberkulozes ārstēšanai. 35 procenti no šiem pacientiem bija reproduktīvajā vecumā. Šai populācijai gadā vajadzēja dot 3600 pēcteču. No dzimušo bērnu daudzuma katrs 162. dzima laulībā, kurā kāds no vecākiem lietoja šo vielu. Ja tā būtu mutagēns, tad šādā populācijā to varētu konstatēt. Šīs populācijas mutagēnā sloga pieaugums jau būtu jūtams visā sabiedrībā. Taču nekādu mutāciju biežuma palielināšanos nekonstatēja.

Vācijā ar citostatīkiem (vielām, kas ierobežo vēža šūnu dalīšanos) ārstēto vecāku bērnu skaits gadā ir apmēram 23, kas būtiski neietekmē populācijas mutāciju slogu.

**Mazu mutagēnu devu efekta novērtēšana.** Mazas mutagēnu

devas ne vienmēr saglabā tās mutāciju inducēšanas sakarības, kādas uzskata par mutagēnu darbības pamatīpašībām. Viena no šādām novirzēm ir mutagēna devas un mutāciju rašanās biežuma sakarības izjukšana. Dažiem mutagēniem, lietojot zemas devas, pie kurām vēl vajadzēja mutācijām rasties, tās nerodas vai arī nelielas mutagēna devas var izraisīt spēju mutāciju rašanās biežuma pieaugumu. Šādas novirzes nosaka desmutagēnu darbība, antimutagēni un reparācijas fermenti. *Desmutagēni ir faktori, kas inaktivē mutagēnus ceļā līdz šūnai. Antimutagēni ir mutagēnu darbības nomācēji šūnās.*

Ar desmutēšanu varam izskaidrot nitrozoguanidīna niecīgo efektu uz embrija šūnām, kaut gan audu kultūrās šis mutagēns izraisa daudz mutāciju jau subletālās devās (100 µg/kg). Organismā šo vielu neitralizē organisma fermentu sistēmas. Aknu mikrosomu fermenti ir desmutagēni daudziem ksenobiontiem. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mutagēno efektu neitralizē C un D vitamīni un urīnskābe. Aminokābju piro-lizes produktu mutagēno efektu noņem saldajos piparos esoši augstmolekulāri savienojumi.

Tādu mutagēnu rašanos, kuri veidojas metabolisma procesos no priekštečiem, var traucēt faktori, kas neļauj notikt attiecīgajām reakcijām. Tā, piemēram, C vitamīns traucē dimetilnitrozamīna veidošanos no nitrītiem un amīniem.

Reparācijas fermentu antimutagēnās īpašības būtiski ietekmē daži savienojumi, kas iekļūst organismā no apkārtējās vides. Tā, piemēram, kobalta hlorīds ir spēcīgs antimutagēns. Tas atjauno normālas DNS struktūras šūnās gandrīz pēc visu mutagēnu darbības. Arī placentas ekstrakti darbojas līdzīgi.

Mutagēno bojājumu reparācijas sistēmas ir konstitutīvas un inducējamas. Inducējamās reparācijas sistēmas (W reparācija un SOS reparācija) pastiprina mutagēno efektu. SOS reparācija glābj šūnu no bojāejas, bet palielina mutāciju rašanās biežumu, jo ir palielināts DNS replikācijas kļūdu biežums. Šī reparācijas sistēma, kam ir tendence iedarboties uz replikācijas un reparācijas sistēmām, darbojas pie zemām mutagēnu devām.

Dažu mutagēnu iedarbības rezultātā mazas un vidējas devas izraisa mutāciju biežuma pieaugumu proporcionāli mutagēna devas pieaugumam, bet lielu devu iedarbības rezultātā mutēšanas

biežums samazinās. Tāda, piemēram, ir N-metil-N-nitrozo urīnviela. Arī iepriekšēja apstrāde ar mazām mutagēna devām, bet pēc tam ar lielām pazemina lielo devu mutagēno efektu. Šajā gadījumā izšķirīga loma ir metiltransferāzes inducēšanai. Alkilējošo aģentu iedarbības rezultātā inducētā metiltransferāze izlabo alkilgvanilīna izraisītos efektus.

Ir pazīstama arī radiācijas inducētā antimutagēnās reparācijas sistēma. Lielas apstarojuma devas izraisa inducējamās reparācijas (T tipa) sistēmas darbību. Par to, ka arī cilvēkam būtu inducējamā antimutagēnā reparācijas sistēma, pagaidām nav pierādījumu. Tādēļ, aprēķinot radiācijas mutagēno efektu, par pamatu ņem tiešo mutāciju rašanās biežuma atkarību no devas.

### ***Genotoksiskās ķīmiskās vielas pārtikas produktos***

*No indēm, kas nonāk cilvēka organismā, 70 procenti nokļūst ar pārtiku, 20 procenti ar gaisu, 10 procenti ar ūdeni. Pārtikas produktos ir 6 iespējami kancerogēnu un mutagēnu rašanās avoti: 1) vielas, ko pievieno pārtikai, lai uzlabotu tās garšas un izskata īpašības, paildzinātu saglabāšanas laiku; 2) vielas, kas nokļūst pārtikas produktos to iegūšanas laikā (pesticīdi, nitrāti); 3) vielas, kas ir dažu pārtikā izmantojamu augu un augļu sastāvā (alkoloīdi, flavonoīdi u.c.); 4) vielas, kas rodas, pārtikas produktus termiski apstrādājot (aminoskābju un olbaltumvielu pirolizāti); 5) vielas un savienojumi, kas rodas nepareizas glabāšanas un glabāšanas termiņu neievērošanas rezultātā (aflatoksīni); 6) dažu produktu komponentu pārveidojumu rezultātā radušās vielas.*

Pārtikas produkti ir ļoti svarīgs komponents vispārējā cilvēka slimstībā ar vēzi, tomēr nav noskaidrots, kurām no minētajām sešām iedarbību grupām ir svarīgāka loma audzēju inducēšanas procesā. Pārtikas produkti sastāv no dažādiem komponentiem, tādēļ to genotoksiskā pārbaude ir visai sarežģīta. Parasti cenšas pārbaudīt visu produktu, to izbarojot eksperimenta dzīvniekiem (pelēm, drozofilām u.c. modeļobjektiem). Taču veic arī produktu sadalīšanu dažādās frakcijās, ko tad pārbauda atsevišķi.

Mākslīgās pārtikas piedevas ir tās, kas pastiprina dabisko

aromātu, uzlabo krāsu, pasargā no bojāšanās vai oksidācijas reakcijām. Aromatizēšanai pārsvarā izmanto vielas, kas pēc ķīmiskā sastāva līdzīgas dabiskajām vai arī tās iegūst no dabas. Arī krāsvielas izmanto gan sintētiskās, gan dabiskās. Vairākām šādām krāsvielām konstatēja mutagēnas īpašības. No konservantiem izmanto nātrija nitrātu, kas pats nav mutagēns, bet par tādu var pārvērsties cilvēka kuņģī. No antioksidantiem izmanto butilhidroksitoluolu.

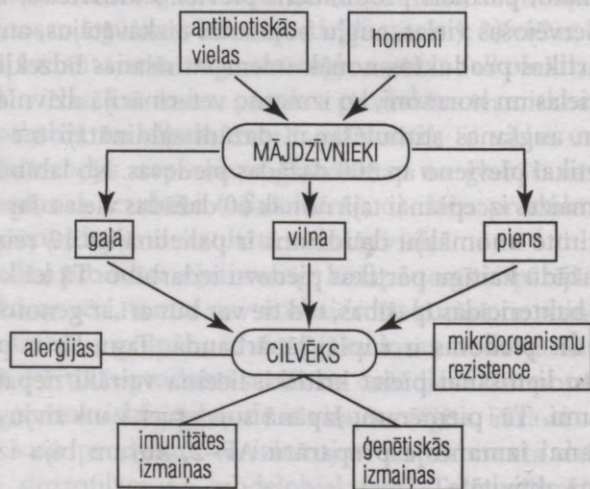
Pārtikas produktu mutagēno un kancerogēno pārbaudi vispirms veic ar baktēriju un audu kultūru testu. Ja kādā no tiem konstatē mutagēno aktivitāti, tad veic rūpīgu analīzi. Vienas, ko pievieno pārtikai, pakļauj visai pārbaudes sistēmai. Arī tad, ja baktēriju sistēmā nav mutagēnas aktivitātes, tomēr ir nepieciešamas pārbaudes zidītāju sistēmā. Vielām, kurām nav mutagēnas vai kancerogēnas aktivitātes, bet ir spēja veidot mutagēnus ar citām vielām (piemēram, otrējie amīni), jāveic papildanalīzes, pārbaudot arī dzīvnieku šķidrumus. Pārtikas piedevas pat tanī gadījumā, kad testos tās neuzrāda mutagēno aktivitāti, atļauj plašai izmantošanai tikai tad, kad tās pārbaudītas daudzgadīgos novērojumos ar dzīvniekiem.

**Pārtikas piedevas.** Lai pagarinātu glabāšanas laiku un piešķirtu labāku izskatu, pārtikas produktiem pievieno krāsvielas, balinātājus, konservējošas vielas, augļu bojāšanās aizkavētājus, antioksidantus. Pārtikas produktos nonāk ūdens attīrīšanas līdzekļi, antibiotiskās vielas un hormoni, ko izmanto veterinārijā dzīvnieku ārstēšanai un augšanas stimulēšanai, dažādi saldīnātāji u.c. vielas. Japānā pārtikai pievieno ap 300 dažādas piedevas. No labības izsēšanas līdz maizes izcepšanai tajā nonāk 60 dažādas vielas. Japānā 20 gados iedzimto anomāliju daudzums ir palielinājies 12 reizes, ko saista ar dažādu kaitīgu pārtikas piedevu iedarbību. Tā kā konservantiem ir baktericīdas īpašības, tad tie var būt arī ar genotoksisku iedarbību. Šīs piedevas ir rūpīgi jāpārbauda. Tam, ka ir pamats konservantu lietošanai pietiek kritiski, liecina vairāki nepatīkami starpgadījumi. Tā, piemēram, Japānā sojas piena un zivju cīsiņu konservēšanai izmantoja preparātu AF-2, kuram bija izteikta kancerogēna aktivitāte.

Vēl nesēn nātrija nitrātu izmantoja gaļas konservēšanai, bet tagad, uzkrājoties informācijai par nitrātu kancerogēno efektu, šo

konserwantu izņem no apgrozības. Trīsdesmitajos gados margarīnu iekrāsoja ar dimetilaminoazobenzolu, kas izraisa aknu vēzi un arī citus audzējus eksperimentu dzīvniekiem. Tagad šīs vielas pievienošana pārtikas produktiem ir aizliegta.

Pārtikas produktu garšas un izskata uzlabošanai lieto juglanu, dihidroacetātskābi, plumbagēnu, 5-nitrofurilakrilskābi, sintētisko L-mononātrija glutamātu. Pārbaudot šo vielu ietekmi uz hromosomu aberāciju biežumu, konstatēja, ka hromosomu aberāciju daudzumu palielina 100 mg/l – dihidroacetātskābe, 1,5 mg/l – plumbagēns un 214 – 2140 mg/l – glutamāts. 5-nitrofurilakrilskābe palielināja letālo mutāciju daudzumu *Drosophila melanogaster* test-sistēmā. Arī pārtikas krāsviela – saules dzeltenā – 2 reizes palielināja hromosomu aberāciju daudzumu, ievadot *in vivo* žurkām 500 µg uz kilogramu dzīvnieka masas. Lopkopībā antibiotisko vielu pievienošana dzīvnieku barībai samazina to saslimstību, palielina gaļas glabāšanas laiku, taču izraisa antibiotisko vielu izturīgu mikroorganismu veidošanos, kas var apgrūtināt saslimuša cilvēka ārstēšanu (3.4. att.). Arī nonākot pienā, tās iznīcina piena baktērijas, un no šāda piena nevar iegūt kvalitatīvu sieru. Dzīvnieku nobarošanās



3.4. attēls

Dzīvnieku audzēšanā lietoto vielu ietekme uz cilvēku

stimulēšanai lietoja hormonus – dietilstilbestrolu un tiouracila atvasinājumus. Tagad estrogēnie hormoni nobarošanai ir aizliegti, jo ir ar kancerogēnu aktivitāti. Cits nobarošanās aktivators – beta blokators – ir bīstams sirds slimniekiem un diabētiķiem. Arī trankvilizatori, kurus cūkām dod pret stresu pirms kaušanas, ir bīstami cilvēkam.

Piesārņojums pārtikas produktos var nonākt arī no iepakojuma materiāla. No tā difundē plastifikatori, mīkstinātāji, termostabilizatori, hemostabilizatori. 1989. gadā Vācijā izcēlās skandāls sakarā ar dioksīniem pienā. Jau pirms tam konstatēja paaugstinātu dioksīnu daudzumu zīdītāju māšu pienā. Kā noskaidrojās šīs jaunās māmiņas regulāri lietoja tetrapakās pildītu govju pienu. Govju pienā dioksīni difundēja no tetrapaku papīra, kura balinātājos bija dioksīns un furāni. Tādēļ Vācijā atkal pārgāja uz tradicionālo piena pildīšanu pudelēs.

Dažas pārtikas piedevas, kā, piemēram, saldinātāji saharīns un ciklamāts, paši par sevi nav kancerogēni, bet tie var pastiprināt dažu īsto kancerogēnu iedarbības efektu.

Līdzīgi ir arī ar netoksisko dietilpirokarbonātu, ko pievienoja vīnam, lai tas nerūgtu pēc izliešanas. Parastos apstākļos tas sadalās par etilspirtu un ogļskābo gāzi. Taču ar vīna komponentiem tas var veidot savienojumus ar miegazāļu efektu. Tādēļ šīs vielas pievienošana vīnam tagad ir aizliegta.

Dažkārt, dzenoties pēc peļņas, produktiem pievieno kaitīgas vielas. Tā, piemēram, 1985. gadā atklāja, ka vīniem tiek pievienots toksisks šķīdinātājs dietilēnglikols. Dabiskajiem vīniem nedrīkst liet klāt ūdeni. Šo pārkāpumu var viegli analītiski konstatēt. Taču, ja vīnam ir pievienots dietilēnglikols, tad pielieto ūdeni nevar konstatēt. Dietilēnglikolu pievieno arī tabakai, lai saglabātu tās mīkstumumu.

**Vides piesārņojums pārtikā.** Pārtikas produktos nitrāti nonāk, gan pārdozējot slāpekļa mēslojumu, gan arī izmantojot nitrātus konservēšanā. Nitrāti ar daudziem pārtikas komponentiem veido mutagēnus un kancerogēnus savienojumus.

Kāpostu, redīsu un spinātu homogenāti, apstrādāti ar Na nitrītu (pH 3,0), inducē mutācijas Eimsa testā. Sojas mērces un pastas no

sojas pupām, kas apstrādātas ar 50 mM nātrija nitrātu (pH 3,0), 7 no 8 produktiem veidoja mutagēnus. Sojā mutagēnu priekštecis ir tiramīns, kāpostos trīs indola savienojumi (indol-3-acetonitrils, 4-metoksiindol-3-acetonitrils un 4-metoksiindol-3-aldehīds). Alū nātrija nitrīts ar tetrahidro-β-karbonila atvasinājumiem arī veido mutagēnus.

Lai no tiramīna, β-karbonila un indola savienojumiem veidotos nitrozosavienojumi, ir vajadzīgi nitrīti un slāpekļa oksīdi, no kuriem ūdenī veidojas slāpekļpaskābe.

Arī zivis un citi jūras dzīvnieki, ko izmanto pārtikā, ar Na nitrītu (pH 4,2) veido genotoksiskus savienojumus.

Ķīnā kādas vietējās zivis, sagatavojot pēc Kantonas receptes, satur daudz nitrātu. Reģionos, kuros pārtikā izmanto šādi sagatavotas zivis, ir paaugstināta saslimstība ar barības trakta vēzi.

Astoņdesmit procenti nitrātu cilvēka organismā nonāk ar augiem. No tiem 70 procenti – ar dārzeņiem un kartupeļiem. Deviņpadsmit procentus no kopējā nitrātu daudzuma cilvēks uzņem ar gaļu. Ar pārtiku cilvēks dienā vidēji uzņem ap 100 mg nitrātu (pārrēķinot uz  $\text{NO}_3^-$  jonu). Konservētos produktos ir daudz nitrātu, jo tos izmanto kā konservantus.

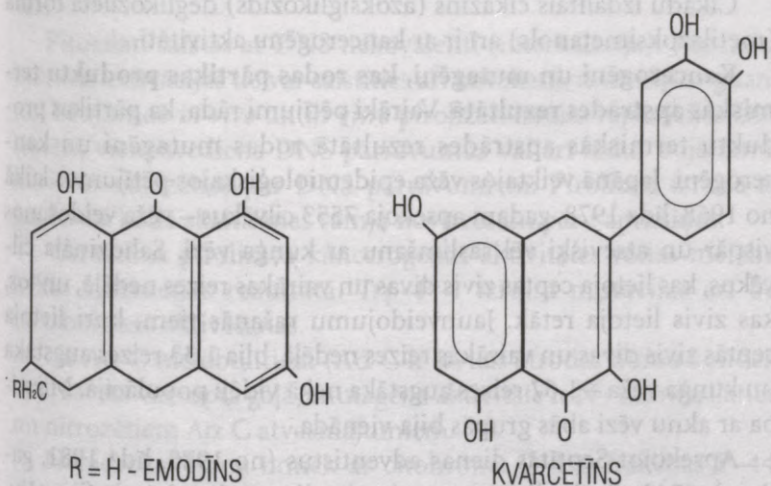
Tunisā un Ziemeļķīnā, kur ik dienas lieto ar pipariem konservētu jēra gaļu, iedzīvotāji slimo ar deguna dobuma un rīkles vēzi. Ar pipariem sagatavotajā jēra gaļā ir 23  $\mu\text{g}/\text{kg}$  N-nitrozodimetilamīna un 43  $\mu\text{g}/\text{kg}$  N-nitrozopiperdīna, kas ir spēcīgi kancerogēni.

Nitrozējošās vielas – nitrāti un nitrīti – pārsvarā ir antropogēnas izcelsmes, turpretī nitrozējamās vielas ir dabas izcelsmes, kas cilvēka kuņģī var veidot N-nitrozosavienojumus.

Pārtiku piesārņo arī pesticīdi un smagie metāli. Tā, piemēram, ar dārzeņiem dienā uzņem 0,942  $\mu\text{g}$  svina, ar augļiem – 10,0  $\mu\text{g}$ . Par pesticīdiem un smagajiem metāliem sīkāk būs izklāstīts nākamajā nodaļā.

**Genotoksīni dzīvajos organismos.** Flavonoīdi ir fenola savienojumi, kas veidojas augstākajos augos kā glikozīdi savienojumos ar organiskajām skābēm. Daudzi flavonoīdi ir pigmenti, kas piešķir dažādām augu daļām krāsu. Katehīni un leikoantociāni ir kondensēto miecvielu priekšteči. Dažiem flavonoīdiem ir P

vitamīna un arī baktericīdas īpašības. Piemēram, rutīnam ir anti-septiska aktivitāte. Vairāki flavonoīdi ir antioksidanti un antimutaģēni. Tādiem flavonoīdiem kā kvarcetīns un kemferols ir konstatēta genotoksiskā aktivitāte. Kvarcetīns (3.5. att) ir daudzos augļos, tējās, sarkanajos vīnos un papardes *Pteridium aquilinum* audos.



3.5. attēls

*Emodīna un kvarcetīna ķīmiskā struktūra*

Kāmišu šūnu kultūrās kvarcetīns izraisa devas atkarīgu mutāciju biežuma pieaugumu. Eksperimentu dzīvniekiem kvarcetīns palielināja anomālo spermatozoīdu veidošanos. *In vitro* eksperimentos kvarcetīns izraisa DNS otrējās struktūras izmaiņas.

Flavonoīdi var pastiprināt citu mutagēnu aktivitāti. Tā, piemēram, ir konstatēts, ka 2-acetilaminofluorēna mutagēno aktivitāti Eimsa testā flavonoīdi palielina 3,3 – 10,2 reizes. Flavonoīdu aktivējošā darbība palielinās šādā rindā: mozīns < galongēns < flavonoli < kemferols < kvarcetīns < miricetīns.

Sterigmatocistīnu izdala sēnīte *Aspergillus versicolor*. Tā struktūra ir līdzīga aflatoksīna B1 struktūrai, un tas izraisa aknu vēzi.

Safrols ir daudzu garšvielu – tādu kā anīsa eļļa, Amerikas lauru koka eļļa, muskatrieksta eļļa u.c. – sastāvā. Eksperiments ar

modeļobjektiem ir konstatēta safrola kancerogēnā aktivitāte. Arī safrolam radniecīgajiem savienojumiem – estragolam un metilēngenolam – ir kancerogēna aktivitāte eksperimentos ar pelēm.

Augu pirolizīna alkaloidi ir ar hepatotoksisku un hepatokancerogēnu aktivitāti.

Cikādu izdalītais cikazīns (azoksiglikozīds) deglikozilētā formā (metilazoksimetanols) arī ir ar kancerogēnu aktivitāti.

**Kancerogēni un mutagēni, kas rodas pārtikas produktu termiskās apstrādes rezultātā.** Vairāki pētījumi rāda, ka pārtikas produktu termiskās apstrādes rezultātā rodas mutagēni un kancerogēni. Japānā veiktajos vēža epidemioloģiskajos pētījumos laikā no 1968. līdz 1978. gadam apsekoja 7553 cilvēkus – vēža veidošanos vispār un atsevišķi vēl saslimšanu ar kuņģa vēzi. Salīdzināja cilvēkus, kas lietoja ceptas zivis divas un vairākas reizes nedēļā, un tos, kas zivis lietoja retāk. Jaunveidojumu rašanās tiem, kuri lietoja ceptās zivis divas un vairākas reizes nedēļā, bija 1,33 reizes augstāka un kuņģa vēža – 1,67 reizes augstāka nekā vidēji populācijā. Mirstība ar aknu vēzi abās grupās bija vienāda.

Apsējot Septītās dienas adventistus (no 1975. līdz 1981. gadam), 6742 cilvēku lielu grupu, kuri nelieto gaļu, zivis, kafiju, tēju, nasmēķē un nelieto alkoholu, konstatēja, ka šiem sektantiem saslimšana ar barības vada, tievās zarnas, resnās zarnas, aknu, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēzi, kā arī ar leukozi bija ievērojami zemāka nekā vidēji valstī.

No termiski apstrādātiem produktiem ir izdalītas vairākas mutagēnas un kancerogēnas vielas. 1-triptofānu apstrādājot  $500^{\circ}\text{C}$  temperatūrā, veidojas 1,4-dimetil un 1-metil-3-amino-5H-pirido(4,3-6) indols. Saīsināti Trp-P-1 un Trp-P-2.

Glutamīnskābe veido 2-amino-6metildipirido(1,2-a:3 2v-d) diimidozolu, saīsināti Glu-P-1 un 2-aminopirido(1,2-a:3;3,2;-d) imidozolu, saīsināti Glu-P-2.

Globulīnu pirolizāti 2-amino-SH-pirido(2,3-6)- indols vai 2-amino- a-karbolīns(A $\alpha$  C) un 2-amino-3metil-9H-pirido(2,3-6) vai 2-amino-3-metil- a-karbolīns, saīsināti(MeA $\alpha$  C).

No ceptām sardīnēm izdalīti 2-amino-3-metilimidozo (4,5-f) hinolīns (IQ), no ceptas liellopu gaļas – 2-amino-3,4-dime-

til-3H-imidozo (4,5-f) hinolīns (MeIQ), kuriem bija izteiktas mutagēnas īpašības.

IQ izraisa pelēm aknu un aizkuņģa dziedzera vēzi, žurkām – aknu, tievās un resnās zarnas, ādas un mutēs dobuma vēzi. MeIQ pelēm izraisa aknu, aizkuņģa dziedzera, tievās un taisnās zarnas vēzi.

Pirozilāti saistās ar DNS nekovalenti (interkalācija). Pēc metaboliskās aktivācijas tie var saistīties arī kovalenti, it sevišķi ar guanīnu. Pētījumos *in vivo* un *in vitro* pirolizāti izraisa reparācijas DNS sintēzi, vienpavediena DNS pārrāvumus vai arī tādus bojājumus, kuri var realizēties par DNS pārrāvumiem. Pirolizāti izraisa arī ģenētiskā koda skaitīšanas rāmja novirzes un pāru apmaiņas.

Vairākums pirolizātu kancerogēnās aktivitātes rodas metaboliskās aktivācijas rezultātā. Trp-P-1 izraisa mutācijas arī bez metaboliskās aktivēšanas.

No  $\alpha$  C metabolītiem ( $\alpha$  C ir tā, kas atrodas dūmu kondensātā, žāvētā vai ceptā gaļā) mutagēnā aktivitāte ir N-hidroksilātiem un nitrozētiem  $\alpha$  C atvasinājumiem.

N-hidroksilēšana notiek ar citohroma P-450 frakcijas P-448 monooksigenāzēm. Metabolisko aktivēšanu pastiprina citohroma P-450 aktivatori Arohlors 1254 un 3-metilholantrēns. Vēl ir arī citi pirolizātu mutagēno un kancerogēno aktivitāti modificējoši faktori, par kuriem var sīkāku informāciju atrast speciālajā literatūrā.

Pirolizāti albumīna termiskās apstrādes rezultātā sāk veidoties jau pie 200°C, maksimumu sasniedzot 600–700°C temperatūrā. Antioksidanti kvercētīns, n-propilgallāts, katehīns, butilhidroksitoluols un rutīns ievērojami pazemina  $\alpha$  C un Me $\alpha$  C pirolizātu veidošanos.

Visvairāk pirolizātu no pannā bez taukiem ceptas cūkgaļas (200–290°C) ekstrahējas no garoziņas.

Mutagēnie heterocikliskie amīni ir izdalīti no žāvētām zivīm un cūkas šķiņķa.

Apstrādājot zivis cepeškrāsnī 15 minūtes 220°C temperatūrā, mutagēnu veidošanās ir lielā mērā atkarīga no zivju sugas (3.1. tab.).

6–15 minūtes cepot gāzes liesmā vistas gaļas gabaliņus un

*Ceptas zivs ekstraktu mutagēnā aktivitāte Salmonella typhimurium TA 98 testsistēmā*

Zivs suga	his <sup>+</sup> - revertantu daudzums, 5g gaļas apcepot cepeškrāsnī	uz atklātas uguns
Pelamīda	1158 ± 298	1280
Tuncis	421 ± 221	—
Skumbrija	223 ± 24	—
Lasis	122 ± 10	—
Šķēpnesējs	141 ± 25	—
Sardīne	150 ± 87	278
Karnaks	43 ± 27	—
Menca	57 ± 60	—

liellopa gaļu, veidojas galvenokārt Aα C. No 1 g gaļas acetona ekstraktos no liellopa gaļas ekstrahējas 651 mg Aα C un 64 mg MeAα C, no vistas gaļas – attiecīgi 180 un 15 mg.

Visbiežāk produktus pārstrādā 100–150<sup>0</sup> C temperatūrā. Šajā temperatūrā mutagēni rodas slāpekļpaskābes reakcijās ar cukuriem un taukskābēm. *Piezīme:* no 10 gramiem katra parauga mutagēnus ekstrahēja ar verdošu ūdeni un koncentrēja, absorbējot ar «zilo kokvilnu», pēc tam izšķīdināja dimetilsulfoksīdā. Mutagēnu aktivēšanai izmantoja žurku aknu frakciju S9 no dzīvniekiem, kas bija apstrādāti ar mikrosomu induktoru Arohloru 1254.

Kreatīna un glikozes maisījumu 8 stundas apstrādājot 100<sup>0</sup> C temperatūrā, veidojas mutagēni produkti. Kreatīna, glikozes un oleīnskābes maisījumu karsējot 200<sup>0</sup> C, veidojas savienojumi, kas Eimsa testā uzrāda mutagēnu aktivitāti.

Kreatīns veidoja mutagēnus 200<sup>0</sup> C temperatūrā ar cistīnu, treonīnu, fenilalanīnu, metionīnu, triptofānu, valīnu, serīnu un glicerīnu. Pievienojot zivīm un liellopu gaļai kreatīnu pirms cepšanas, apstrādes laikā rodas IQ un MeIQ.

**Mikotoksīni pārtikā.** Mikotoksīni ir sekundārie pelējumsēņu metabolīti, kuriem ir izteiktas toksiskās īpašības. Mikotoksīnus producē ap 250 mikroskopisko sēņu sugas, kuru substrāts ir dažādas lauksaimniecības kultūras. Visbiežāk sastopamie mikotoksīni ir

aflatoksīni, ohratoksīni, tihotecīnu mikotoksīni, zearalenoni u.c. Cilvēks tos var uzņemt, ēdot produktus, kuros šīs sēnītes ir savairojušās, vai arī ar piena un gaļas produktiem no dzīvniekiem, kas ēduši ar mikotoksīniem piesārņotu barību.

Rietumāfrikā ar aknu vēzi mirst 400 cilvēki no 100 000 gadā. Salās ap Šanhaju pat 3000 uz 100 000 gadā, turpretī ASV tikai 15 uz 100 000 gadā. Kādā pētījumā tika noskaidrots, ka aflatoksīnu daudzums, ko ik dienas uzņem cilvēki dažādās vietās, ir no 3 līdz 222 ng uz cilvēka ķermeņa masas kilogramu. Savukārt saslimšana ar aknu vēzi svārstījās no 2 līdz 35 saslimšanas gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem gadā.

Āfrikā visvairāk aflatoksīnu uzņem ar manioku – 51,2%, ar labību – 20,3%, ar zemesriekstiem – 6,8%, ar saldajiem kartupeļiem – 5,8% u.c. Cilvēki ar primāro aknu vēzi lietoja pārtiku, kurā bija 40 procenti aflatoksīnu vairāk salīdzinājumā ar kontroli (veselajiem). Aknu vēža rašanos veicina alkohols kopā ar aflatoksīniem.

Aflatoksīni ir mikroskopisko sēņu *Aspergillus flavum* un *A. parasiticum* toksīni. Tie ir ferrokumarīni. Pamatā ir četras galvenās aflatoksīnu grupas: B1, B2, G1 un G2; bez tam vēl ir 10 atvasinājumi vai metabolīti no pamatgrupām: M1, M2, Bra, Gra, CH1, P1, Q1, aflatoksikols, sterigmatocistīni un aspertoksīns. Visbīstamākais veselībai ir aflatoksīns B1.

Aflatoksīnam ir planāra struktūra, kas veicina tā interkalāciju (iespiešanos) DNS molekulā. Šāda iespiešanās DNS molekulā izraisa tās struktūras izmaiņas un pārrāvumus. Aflatoksīnam vislielākā atbilstība ir ar 7-guanīnu. Septiņdesmit procenti aflatoksīnu saistās ar guanīnu, veidojot guanīn-8,9-dihidroksi – aflatoksīnu B1. Šādas saistīšanās rezultātā notiek pāru apmaiņa (transīcija), aizvietojot GC ar AT. Aflatoksīns B1 visintensīvāk saistās ar guanīnu secībās CGGC. Tās arī ir pamatā aflatoksīna B1 augstajai kancerogenitātei, jo tādas secības ir atrastas *ras* protoonkogēna aktivējošajā daļā.

Aflatoksīni acīmredzot izraisa arī hepatīta B vīrusa ekspresiju. Rajonos, kur cilvēki ik dienas uzņem 3,1 – 17,5 μg aflatoksīnu, ir ļoti augsts HBV antigēnu līmenis. Vīriešiem tas sasniedz līdz 86 procentiem.

○ Aflatoksīns B1 inducē gēnu konversiju, mitotisko rekombināciju un punktu mutācijas raugiem *Sacharomyces cerevisiae*.

○ Aflatoksīnu mutagēnā un kancerogēnā aktivitāte ir analizēta daudzās sistēmās. Aflatoksīni izraisa luminiscējošo baktēriju *Photobacterium phosphorum* luminiscences pavājināšanos, kas liecina par to genotoksisko aktivitāti. Pienskābes baktērijām *Streptococcus lacti* un *S. diacetylactis* aflatoksīns B1 palielina streptomycinrezistentu mutantu veidošanos 20 – 95 reizes. Perifēro asiņu limfocītos aflatoksīns B1 mikro kodolu veidošanos (metaboliski neaktivējot) palielina 5 – 9 reizes. Mikrosomu S9 frakcija palielina aflatoksīna B1 inducēto māshromatīdu apmaiņu. Aflatoksīnu mutagēnā aktivitāte ir atkarīga arī no organisma vecuma, pārtikas sastāva un vitamīnu nodrošinātības. Tā, piemēram, lizīna, metionīna un treonīna nepietiekamība, kā arī vitamīna A, B un C trūkums palielina aflatoksīnu mutagēno efektu.

○ Pētījumos ar pērtiķiem – rezus makakiem – ir konstatēts, ka hromosomu aberāciju daudzums to mazuliem palielinās, ja mātes grūtniecības beigās ar barību saņem aflatoksīnu B1. Tātad aflatoksīnam B1 ir arī transplacentārais mutagēnais efekts.

○ Ja ar *Aspergillus flavum* sapelējušu barību izēdina putniem un zivīm, aflatoksīni arī tiem izraisa ļaundabīgos audzējus. Piemēram, forelēm rodas aknu vēzis.

○ Barības piesārņojumu ar aflatoksīniem pārbauda ar augļu mušīņas *Drosophila melanogaster* testsistēmām, nosakot šo produktu ekstraktu mutagenitāti. Ūdens šķīdumos var konstatēt 0,01 μg/ml aflatoksīnu koncentrāciju. Dažas vielas, kā, piemēram, β-naftoflavons, palielina B1 aflatoksīna mutagēno aktivitāti.

○ B1 aflatoksīnu aktivējošā specifiskā P-450 forma ir ar absorbcijas maksimumu pie 448,5 nm ar molekulāro masu 56 000. Šī kāmjū aknu frakcija 15,1 μg/ml koncentrācijā palielināja B1 aflatoksīna mutagēno aktivitāti 50 reizes.

○ ASV lauksaimniecības produktos augstākais pieļaujamais aflatoksīnu piesārņojums ir 20 μg/kg (20 ppb). Piena litrā ir pieļaujams 0,5 μg aflatoksīna M1 piesārņojums, kurš ir 10 reizes mazāk kancerogēns par aflatoksīnu B1.

○ Emodīns (1,3,8-trīshidroksi-6-metilantrahinons) ir mikotoksīns, ko veido *Aspergillus* un *Penicillium* ģinšu mikroskopiskās sē-

nītes. Emodīns ir konstatēts arī augos. To aktivē žurku aknu frakcija S9. Tā rezultātā rodas 10 dažādi metabolīti, no kuriem identificēti ir 2-OH-, 4-OH-, 5-OH- un 7-OH- emodīni. 2-OH- emodīns inducē mutācijas *Salmonella* testā. Ir konstatēta arī vēl citu emodīna metaboliskās aktivēšanas produktu mutagēnā aktivitāte.

Tātad pīrolizāta mutagēnu veidošanās ir atkarīga no apstrādes temperatūras un apstākļiem, un mutagēnu veidošanos veicina kreatīns.

Ļaundabīgo audzēju veidošanos var veicināt arī nepareizs pārtikas sastāvs. Sevišķi tas attiecas uz taukskābju sastāvu. Vēža veidošanos veicina piesātināto taukskābju, t.i., cieto tauku – tādu kā aitu un liellopu – pārmērīga lietošana pārtikā. Tā, piemēram, tauku pārmērīga lietošana var veicināt sasilšanu ar taisnās zarnas vēzi. Anaerobā zarnu trakta mikroflora no taukiem veido fekāpentānus, kuriem ir spēcīga mutagēnā un kancerogēnā aktivitāte. Pēc dažu zinātnieku domām, taisnās zarnas vēža rašanās cēlonis 90 procentos gadījumu ir fekāpentāni.

Nepiesātināto taukskābju nepietiekams daudzums pārtikā pavājinā organisma imunitāti, kas, savukārt, pazemina tā spēju pretoties kancerogēnēzes procesiem.

### ***Tabakas dūmu komponentu mutagēnā aktivitāte***

Plaušu vēža etioloģijā vislielākā loma ir smēķēšanai – 70–95 procenti visu plaušu vēža formu rodas tabakas dūmu ietekmē. ASV un Lielbritānijā no visiem ļaundabīgo audzēju izraisītājiem 30 procentus dod smēķēšana. Tā, piemēram, 1984. gadā ASV 84 400 vīriešu un 35 900 sieviešu nāves cēlonis bija audzēji, kurus izraisīja smēķēšana. Smēķēšana ievērojami samazina dzīves ilgumu. Pēc amerikāņu statistikas datiem, tikai 67 procenti smēķētāju salīdzinājumā ar 87 procentiem nesmēķētāju sasniedz 70 gadu vecumu. 35 gadus veca smēķētāja vidējais dzīves ilgums ir 73,1 gads, nesmēķētāja – 80,9.

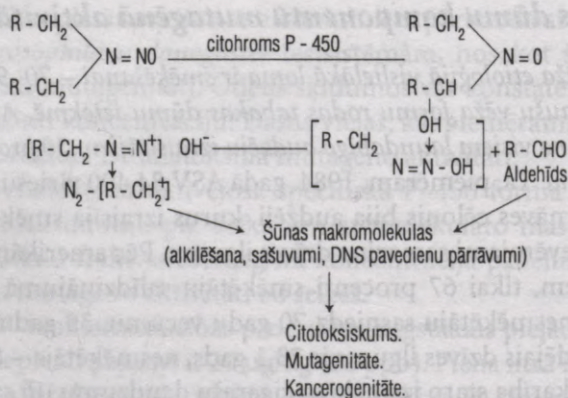
Ir tieša sakarība starp izsmēķēto cigarešu daudzumu un sasilšanas biežumu ar plaušu, mutes, balsenes, barības trakta, urīnpūšļa, nieru un sievietēm dzemdes kakla vēzi. Tā, piemēram, Zviedrijā starp 27 732 smēķētājām sievietēm dzemdes kakla vēzis konstatēts

7,2 reizes biežāk nekā starp nesmēķētājiem. Turklāt gaļas ēdējiem smēķētājiem urīna mutagenitāte ir ievērojami augstāka nekā veģetāriešiem, kura ir tuva nesmēķētāju līmenim. Mutagēni urīnā pēc 1 cigaretes izsmēķēšanas parādās pēc 10 min, bet pusizvadīšanas periods ir 7 stundas. Pirolizāti no cigarešu kondensāta, aktivējot ar aknu frakciju S9, veido mutagēnus, kam ir aktivitāte *Salmonella* testā.

Kā jau minēts, tabakas dūmiem ir sinerģiskais (pastiprinošais) efekts, vienlaikus iedarbojoties arī citiem nelabvēlīgajiem faktoriem. Arī urīnpūšļa un nieru vēža izraisīšanā citu faktoru vidū smēķēšanas devums ir 40–85 procenti.

Tabakas dūmos svarīgākie kancerogēni ir policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži (PAO) un nitrozamīni. Nitrozamīni par kancerogēniem pārvēršas metaboliskās aktivācijas rezultātā. No tabakas dūmu nitrozamīniem var nosaukt N-nitrozodimetilamīnu, N-nitrozoetilamīnu, N-nitrozodietilamīnu, N-nitrozodipropilamīnu, N-nitrozo-n-butilamīnu, N-nitrozopiriolidīnu, N-nitrozopiperigēnu, N-nitrozonornikotīnu, N-(N-nitrozometilamino)-1-(3-piridil)-1-butanolu, N-nitrozoanatotīnu, N-nitrozoanabazīnu.

Shēmā ir parādīta aciklisko N-nitrozamīnu metaboliskās aktivācijas ceļi (3.6. att.). Viens no aktīvākajiem genotoksiskajiem metabolītiem ir alkildiazonīna jons.

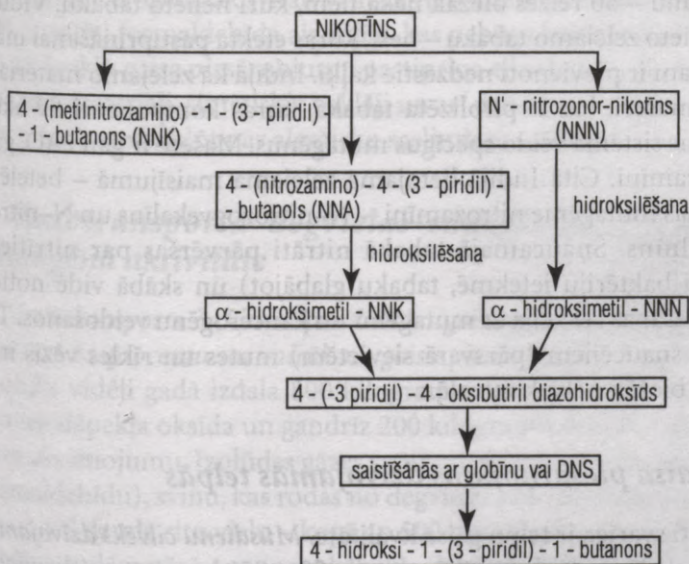


### 3.6. attēls

Aciklisko N - nitrozamīnu metaboliskās aktivācijas ceļi.  
Mutagēnie metabolīti ir alkildiazonīna jons un aldehīds

Smēķos var būt dažādi ksenobionti, kas nokļūst tabakā tās audzēšanas un apstrādes procesos. Tā, ASV konstatēja radioaktīvos izotopus, kas uzkrājās, tabaku audzējot. Tabakas dūmos ir formaldehīds, kas galvenokārt izraisa DNS un olbaltumvielu sašuvumus, un kancerogēns uretāns.

Tabakas dūmos ir arī alkoholoīdi, kas nitrozējoties veido nitrozamīnus. No nikotīna veidojas 4-(metilnitrozamīn) - 1-(3-pīridil) - 1-butanons (NNK) un N-nitrozonor-nikotīns (NNN). NNN grauzējiem izraisa plaušu vēzi. Nikotīna metabolisms ir parādīts shēmā (3.7.att.). Tabakā ir nitrozējami savienojumi – 1-metilindols un 2-metilindols, kuri ar nitrītiem veido mutagēnus.



### 3.7. attēls

#### Tabakas dūmu nikotīna metabolisms

Pašīvajiem smēķētājiem, t. i., cilvēkiem, kas ieelpo smēķētāju radītos dūmus, daži kancerogēnie komponenti nonāk plaušās lielākā koncentrācijā nekā aktīvajiem smēķētājiem. Tā, piemēram, PAO tiešā ceļā smēķētājiem nonāk plaušās 20 – 40 ng/cigarete, netiešā – 68 – 136 ng/cigarete. Mutagēns 4-aminobifenils smēķētājiem nonāk plaušās

tiesā ceļā 2 – 4.6 ng/cigarete, netiešā – 140 ng/cigarete. Dzīvokļos, kuros smēķē, gāzveida ogļūdeņražu bija 3 – 30 reižu vairāk, nekā ieelpo smēķētājs. Pēc amerikāņu zinātnieka A. Velsa aprēķiniem, ASV 1985. gadā pasīvā smēķēšana 46 000 gadījumos bija nāves cēlonis (3000 plaušu vēža gadījumi, 11 000 citas vēža formas, 32 000 – sirds asinsvadu slimības). Restorānos, kuros atļauts smēķēt, gaisa genotoksiskums ir 1 – 2 pakāpes augstāks nekā dzīvojamās telpās, kur nesmēķē.

Arī citas tabakas lietošanas formas – zelēšana un šņaukšana – nepasargā no koncerogēnās tabakas iedarbības. Tā, piemēram, cilvēkiem, kas zelē tabaku, mutes dobuma un rīkles vēzis ir 4 reizes un smaganu – 50 reizes biežāk nekā tiem, kuri nelieto tabaku. Vidusāzijā lieto zelējamo tabaku – nesi, kuras efekta pastiprināšanai maisījumam ir pievienoti nedzēstie kaļķi. Indijā kā zelējamo materiālu lieto mašeri, kas ir pirolizēta tabaka, kuras komponenti S9 aktīvēšanas sistēmā veido spēcīgus mutagēnus. Mašerē ir gan PAO, gan nitrozamīni. Citā Indijā lietojamā zelējamā maisījumā – betelē – veidojas mutagēnie nitrozamīni – N–nitrozogvekalīns un N–nitrozogvalnīns. Šņaucamajā tabakā nitrāti pārvēršas par nitrītiem (daļēji baktēriju ietekmē, tabaku glabājot) un skābā vidē notiek nitrozēšanas reakcija ar mutagēnu un kancerogēnu veidošanos. Tabakas šņaucējiem (pārsvarā sievietēm) mutes un rīkles vēzis ir 4 reizes biežāk nekā kontrolē.

### **Gaisa piesārņojums dzīvojamās telpās**

Ļoti svarīga ir telpu gaisa kvalitāte. *Mūsdienu cilvēks dzīvojamās telpās un sabiedriskajās ēkās pavada 52 – 85 procentus no diennakts laika.* Kā rāda iekštelpu un ārējās atmosfēras gaisa sastāva analīze, gaisa piesārņojuma līmenis telpās ir 1,8 – 4 reizes augstāks nekā ārējā atmosfērā. Nozīmīgu daļu telpu piesārņojumā veido pašu cilvēku izdalītās vielas, tā saucamie antropotoksīni. Tie ir vairāki simti vielu, kas uzkrājas nevēdinātās telpās, un to koncentrācija ir tieši proporcionāla cilvēku blīvumam šajās telpās.

Jaunminējam par radiotīvā radona uzkrāšanos dzīvokļos, kas var būt ļoti nelabvēlīga. Taču telpās ir arī citi mutagēni. Nepilnīgi

sadegot petrolejai saimniecības ietaisēs, gāzei – gāzes plītis un sašķidrinātajai naftas gāzei, rodas mutagēni: 1–nitropirēns, 1,3–1,6– un 1,8–dinitropirēns, 2–nitrofluorens, 1,5– un 1,8–dinitronaftalēns, 4,4–dinitrodifenils. Arī malkas plītis un kamīni dod mutagēnos produktus.

Telpās ir arī citi kancerogēnu avoti. ASV ļoti lielu vērību veltī tam, lai būvmateriālos un izolācijas materiālos nelietotu azbestu.

Ilgāku laiku mēbeles gatavoja no skaidu plāksnēm, kuru līmēšanai izmantoja formaldehīda piedevu. Latvijā populārās Līvānu mājas tika būvētas no skaidu plāksnēm. Gan mēbeles, gan dzīvokļi, kuru sienas būvētas no skaidu plāksnēm, izdala formaldehīdu, kurš uzrāda kancerogēno aktivitāti vairākās testsistēmās. Pēdējā laikā gan tiek meklēti formaldehīda aizstājēji, kas nebūtu kaitīgi veselībai.

Dzīvokļu gaisa piesārņojumu pastiprina eļļas krāsas, plastmasas apdares materiāli, sintētiskie paklāji un arī dzīvnieki – suņi un kaķi, kuru spalvas var kļūt par alergisku saslimšanu cēloni.

### ***Autotransporta degvielas sadegšanas produktu mutagēnā aktivitāte***

*Autotransports ir kļuvis par lielāko gaisa piesārņotāju pilsētās. Tas dod 61 procentu un vairāk no gaisa piesārņojuma. Viens automobilis vidēji gadā izdala 800 kilogramu oglekļa oksīda, 40 kilogramu slāpekļa oksīda un gandrīz 200 kilogramu dažādu oglekļa oksīdu savienojumu. Izplūdes gāzes satur arī aldehīdus (akrolēnus un formaldehīdu), svinu, kas rodas no degvielai pievienotā tetraetilsvina un vēl daudz citu vielu – kopā ap 500 nosaukumu. Turklāt automašīna gadā patērē 4 tonnas skābekļa. Izplūdes gāzēm gaisā savienojoties ar skābekli, saules starojuma ietekmē veidojas fotooksidanti. Viegļās automašīnas riepiem dilstot, veidojas 14,2 kg putekļu, kuru sastāvā ir kadmījs. Kravas automašīnu un autobusu riepiem dilstot, rodas 92,2 kg putekļu. Arī asfalta pārklājumam nolietojoties, gaisā nokļūst bituma daļiņas u.c. asfalta komponenti.*

Aprēķināts, ka Maskavā gada laikā no autotransporta atmosfērā nonāk 1,6 miljoni tonnu izmešu, diennaktī – 4260 tonnas. Izplatītākie piesārņotāji ir šādi: tvana gāze – 2700 t, oglekļa oksīds, slāpekļa

oksīdi – 480 t, benzīna tvaiki – 400 t, sēra oksīds – 200 t, kvēpi – 30 t, hlorīdi, bromīdi, sulfāti, fosfāti, svina oksīdi – 12 t.

Organiskās vielas, kas ir izplūdes gāzēs, izraisa mutācijas visās pārbaudītajās sistēmās. Dīzeļu dzinēju izplūdes gāzes satur vairāk slāpekļa oksīdu un 30 – 100 reizes vairāk cieto daļiņu nekā benzīna dzinēji. Šīs cietās daļiņas ir sodrēji, kuros atrodas policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži. Vienā sodrēju gramā ir 200 – 500 μg benzpirēna. Šeit ir arī ap 50 nitrātu poliēnu. Viens no tiem – nitropirēns – jau niecīgās koncentrācijās, metaboliski neaktivējot, izraisa mutācijas. Cietās daļiņas ir ap milimikronu lielas un viegli iekļūst plaušu audos, bet no organisma izdalās lēni – 100 un pat vairāk dienās. Pēc divu gadu ilgas regulāras dīzeļu izplūdes gāzu ieelpošanas žurkām rodas plaušu ļaundabīgie audzēji. Baktēriju sistēmās dīzeļu dzinēju izplūdes gāzes izraisa 5 reizes vairāk mutāciju nekā benzīna dzinēju gāzes.

Epidemioloģiskie pētījumi rāda, ka saslimšanas risks ar plaušu vēzi tiem strādniekiem, kuru darbs ir saistīts ar dīzeļa dzinējiem, ir par 20 – 50 procentiem augstāks nekā cilvēkiem, kas nav saistīti ar šādu darbu. Dīzeļa izmeši palielina arī urīnpūšļa vēža rašanās biežumu.

Eksperimentos ar žurkām saslimstībai ar plaušu vēzi ir konstatēta tieša atkarība no ieelpojamo sodrēju koncentrācijas un ekspozīcijas ilguma.

Risks saslimt ar plaušu vēzi ir no 2,6 līdz 11,6 gadījumu uz 10 000 cilvēkiem, ieelpojot gaisu ar  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  dīzeļa sodrējiem.

Dīzeļu izmeši var būt vēža rašanās cēlonis 0,4 – 5,4 procentos visu saslimšanas gadījumu.

Dīzeļu izplūdes gāzēs vislielāko genotoksisko efektu rada nitrētie benzola atvasinājumi, pirēni un PAO. No 94 pārbaudītajiem izplūdes gāzu komponentiem 61 bija ar mutagēnām īpašībām gan bez, gan ar metabolisko aktivēšanu.

Automobiļu izplūdes gāzēs no 50 PAO 28 inducēja mutācijas Eimsa testā. No šiem 50 PAO 14 bija kancerogēni un 4 kokancerogēni.

Izplūdes gāzēs ir dažādi nitrētie pirēni ar augstu mutagēno aktivitāti *Salmonella typhimurium* testā. 1-nitropirēns, 1,3-1,6- un

1,8-nitropirēni, arī dinitropirēni ir pārbaudīti dažādās sistēmās. Dinitropirēni ir ar augstāku genotoksisko aktivitāti nekā mononitropirēni. 1,8-dinitropirēns izraisa 40 reizes vairāk mutāciju nekā 1-nitropirēns. Pēc mutagēnās aktivitātes dinitropirēni veido šādu rindu: 1,8- 1,6- 1,3- 2,7- 4,10- 4,5- dinitropirēni.

Ievadot *per orali* nitropirēnus, 55 procenti no tiem izdalās ar fekālijām. Ievadot peritonāli, 60 procenti šo savienojumu izdalās ar urīnu. Nitropirēnus aktivē zarnu trakta mikroflora. Dinitropirēni acimredzot aktivējas *in vivo* par genotoksiskiem aģentiem nitroreducējoties, tad seko O-acetilēšana, ko veic zarnu mikroflora un zidītāju fermenti. Nitropirēni ir arī katlumāju un termoelektrostaciju dūmos, kuras kurina ar akmeņoglēm.

Ļoti aktīvs genotoksiska izplūdes gāzes policiklisko aromātisko ogļūdeņražu komponents ir benzpirēns. Tas kļūst kancerogēns metaboliskās aktivēšanas rezultātā. No benzpirēna veidojas 7,8-epoksi atvasinājumi. Šis produkts ar starpstadiju 7,8 diolu veido epoksi savienojumu 7,8-diol-9,10 epoksīdu, kurš ir pats aktīvākais benz(a)pirēna kancerogēnais un toksiskais metabolīts.

Genotoksisks modeļsistēmās ir arī svins, kuru tetraetilsvina veidā pievieno benzīnam.

Iekšdedzes dzinēju izplūdes gāzu genotoksisko efektu var samazināt, pievienojot degvielai spirtus (10% etilspirta vai metilspirta), tāpat arī lietojot īpašas aizdedzes.

Vēl no automašīnu radītajiem kaitīgajiem produktiem ir jāmin azbests. Katrreiz bremzējot automašīnu vai kādu citu transporta līdzekli, nodilstot bremžu diskus, atmosfērā nonāk azbesta daļiņas, kuras, kā zināms, ir spēcīgs kancerogēns.

### ***Dabas ūdensbaseinu antropoloģiskā piesārņojuma mutagēnā aktivitāte***

*Dabiskās ūdenskrātuves, tāpat kā visa apkārtējā vide ir, pakļautas spēcīgai antropogēnai iedarbībai, un ir grūti atrast no piesārņojuma pilnīgi tīrus ūdensbaseinus. Upēs un ezeros no laukiem ieskalojas augu aizsardzībā izmantotie pesticīdi un defolianti vai to dažādie atvasinājumi, kas rodas, šīm vielām noārdoties vai veidojot*

savienojumus ar citām vielām. No laukiem ūdensbaseinos nokļūst slāpekļa un fosfora minerālmēsli, no komunālās saimniecības slikti attīrītajiem ūdeņiem – mazgājamie līdzekļi un dažādi šķīdinātāji, no dzīvnieku fermām – liellopu un cūku mēsli, no mehāniskajām darbnīcām – naftas produkti un dažādi citi ķīmiskie savienojumi. Piesārņoti ir ne tikai atklātie ūdensbaseini, arī gruntsūdeņos un artēziskajos ūdeņos iekļūst cilvēka darbības produkti, gan izvietojot nepiemērotās vietās toksisko vielu izgāztuves, gan iesūknējot toksiskos ražošanas atkritumus dziļākos zemes slāņos.

Piesārņoto ūdensbaseinu ūdens kļūst neizmantojams dzeršanai, ūdenī dzīvojošie dzīvnieki un augi nav izmantojami pārtikā, ūdens nav lietojams tīrumu laistīšanai. Dažkārt šādam piesārņojumam var būt traģiskas sekas. Tā, piemēram, Karakalpakijā bērnu mirstība ir ap 100 uz 1000 jaundzimušajiem. Šī augstā mirstība ir ūdens piesārņojuma sekas, jo Karakalpakijā galvenais dzeramā ūdens avots ir apūdeņošanas sistēmas kanāli, kuros ūdens ir piesārņots gan ar minerālmēsliem, gan ar pesticīdiem.

Starp šiem antropogēnajiem piesārņojumiem daudzi ir mutagēni un kancerogēni. Tā, piemēram, Ziemeļamerikas Lielajos ezeros 60 no 450 dažādām vielām pārbaudīja mutagenitāti. No šīm 60 vielām 25 bija ar genotoksisku aktivitāti, bet četras kļuva par mutagēniem metaboliskās aktivēšanas rezultātā. Arī Reinas ūdeņos ar Eimsa testu konstatēja mutagēno aktivitāti. Lietuvas zinātnieki ir konstatējuši genotoksisko piesārņojumu Ventas Lietuvas daļā.

Pēc ANO Veselības aizsardzības komitejas noteikumiem, pieļaujamais nitrātu daudzums dzeramajā ūdenī ir 50 – 100 mg/l. Eiropas asociācijas valstīs pieļauts 25 – 50 mg/l daudzums. Taču daudzās valstīs ūdensbaseinos, no kuriem ņem dzeramo ūdeni, nitrātu ir vairāk. Tā, Dānijā daudzās ūdens ņemšanas vietās nitrātu ir 100 mg/l, bet Austrumanglijā 70 procentos dzeramā ūdens avotos nitrātu ir pat virs 200 mg/l.

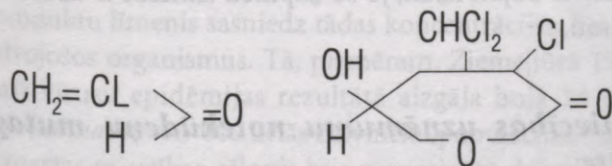
Ūdenī esošais piesārņojums koncentrējas augos un dzīvniekos. Tā, piemēram, ūdensaugš *Fucus vesiculosus* uzkrāj benzpirēnu 20 – 30 tūkstošus reižu lielākā koncentrācijā, nekā tas ir ūdenī. Francijā pārtikā izmantojamajās mīdijās vietām benz(a)pirēna daudzums sasniedz 55 μg/kg, austerēs – 90 μg/kg, zivīs – 15 μg/kg.

Tā kā zivīs koncentrējas ūdensbaseinā esošie piesārņojumi, tad to pieļaujamās devas saimnieciski izmantojamajiem ūdeņiem un zivsaimniecībā atļautās ir atšķirīgas. Piemēram, saimniecībā izmantojamajā ūdenī cinka koncentrācija drīkst sasniegt 1 mg/l, bet zivsaimniecības ūdensbaseinos nedrīkst pārsniegt 0,01 mg/l.

Ar tīrumu mēslojumu un citiem cilvēka saimnieciskās darbības produktiem piesārņotajos ūdeņos savairojas aļģes un cianobaktērijas, no kurām dažas izdala vidē dažādus toksīnus un pat genotoksiskās vielas.

Dzeramā ūdens dezinficēšanai visbiežāk lietotā metode ir hlorēšana. *Hlorēšana gan nodrošina ūdens patogēno mikroorganismu iznīcināšanu, taču vienlaikus var kļūt par kancerogēnu veidošanās cēloni.* Tas sevišķi attiecas uz atklāto ūdensbaseinu ūdeni, kurā ir humīnskābes un vēl citas organiskās vielas. Hloram reaģējot ar humīnskābēm, rodas savienojumi ar genotoksiskām īpašībām. Tā, piemēram, šo reakciju rezultātā ir veidojušies mutagēni – dihlormetil–dihlorpropeīnskābe, trihloroksobutānskābe u.c. Arī reaģējot ar aminoskābēm tirozīnu, metionīnu un fenilalanīnu, hlors veido genotoksiskus savienojumus.

No dzeramā ūdens ir izdalīti mutagēni savienojumi – hlormetāns, trihlorfuranons, hloroforms, trihlormetāns u.c. līdzīgas organiskās vielas. Visaktīvākais genotoksīns no tiem ir trihlorfuranons (3.8. att). Piemēram, trihlormetāns ASV un Anglijas dzeramajā ūdenī ir 0,1 mg/dm<sup>3</sup>, Kanādā – 0,35 mg/dm<sup>3</sup>, Itālijā – 1,1 mg/dm<sup>3</sup>, Polijā – 0,05 mg/dm<sup>3</sup>. Pēc aptuveniem aprēķiniem, hlorēta ūdens lietošana izraisa 11 papildu nāves gadījumus uz miljons cilvēkiem paaudzes laikā.



2 - hloropropanols

3 - hlor-4-dihlormetil-5-hidroksi-2(5H) - furanols

### 3.8. attēls

*Hlorēto notekūdeņu genotoksīni - 2-hloropropanols un 3-hlor-(4-dihlormetil)-5-hidroksi-2(5H) - furanols*

Ūdens dezinficēšanai izmanto arī ozonēšanu. Arī šī metode ļauj iznīcināt kaitīgos mikroorganismus, bet, tāpat kā hlorējot, arī ozonējot rodas blakusprodukti, kam var būt genotoksiskas īpašības. Ozonēšanas gala produkti ir aldehīdi (formaldehīds un acetaldehīds). Ja ūdenī atrodas broms, ozonēšanas rezultātā rodas spēcīgs kancerogēns – bromoforms un bromātetiksskābe. Ozonējot ar pievienotu ūdeņraža peroksīdu, ūdenī palielinās ļoti aktīvo hidroksilradikāļu daudzums.

Vairākos ASV štatos ievieša obligātu ūdens fluorēšanu, lai pasargātu iedzīvotājus no zobu kariesa. Fluora piedeva ūdenim tiešām uzlaboja zobu veselību, taču epidemioloģiskie pētījumi uzrādīja tendenci palielināties šo iedzīvotāju saslimstībai ar vēzi. Novērojums Jaunzēlandē un Anglijā gan šāda sakarība netika konstatēta. Iespējams, ka šajā gadījumā ir vēl kāds trešais faktors, kurš vienā vietā, sadarbojoties ar fluoru, veido kancerogēnus, bet citā vietā tā nav. Šis pieņēmums ir jāpārbauda turpmākajos pētījumos.

Eksperimentos ar kāmjēm analizēja hromosomu aberāciju rašanās biežumu, pievienojot dzeramajam ūdenim 75 ppm NaF. Pēc 21 nedēļas eksperimenta dzīvniekiem hromosomu aberāciju daudzums pieauga no 4,25 līdz 6,28, kas liecina par to, ka NaF ir genotoksiska aktivitāte. Neapšaubāmi, šis genotoksiskais efekts ir atkarīgs no fluora devas, kas zobu profilakses nolūkam ir zemāka par ģenētiski bīstamo.

Liela fluora deva var būt pat letāla. Tā, piemēram, ja govīs saēdas superfosfātu, tās var nobeigties tieši no fluora iedarbības, kurš atrodas šajā mēslojumā. Arī pie alumīnija rūpnīcām ganītiem dzīvniekiem ir bojāti kauli, jo šo rūpnīcu izmešos ir daudz fluora savienojumu.

### ***Rūpniecības uzņēmumu notekūdeņu mutagēnā aktivitāte***

Kā jau minējām, rūpnieciskā ražošana ir bīstamākais vides piesārņojuma avots gan ar toksiskajām, gan ar genotoksiskajām vielām. Katrai rūpniecības nozarei ir savi specifiski notekūdeņi, un

to piesātinātība ar mutagēniem un kancerogēniem ir dažāda. Diemžēl rūpniecības notekūdeņu attīrīšanu vēl nodrošina visai nepietiekami. Ļoti piesātināti ar mutagēniem un kancerogēniem ir celulozes un papīra rūpniecības notekūdeņi. Tajos ir daudz halogenizētu organisko savienojumu. Tiem ir augsta toksicitāte, un tie vāji noārdās ar bioloģiskām un ķīmiskām metodēm. Sevišķi daudz hlorētu savienojumu rodas, iegūstot balinātu papīru.

Sārmainās celulozes vārīšanas rezultātā rodas toksiskie 3,4,5-trihlorgvajakols, tetrahlorgvajakols, mono- un dihlordihydroabiotiskābe. Lai gan hlorēšana dod mazāku toksisko efektu, toties vairāk patērē ūdeni un rodas vairāk atkritumu.

Spēcīgi mutagēni, kas rodas papīrrūpniecībā, ir 2-hlorpropanols un 3-hlor-4-dihlormetil-5-hidroksi-2(5H)-furanols.

Vairākums hlorēto alifātisko ogļūdeņražu, kas parādās, balinot celulozi, ir mutagēni Eimsa testā bez aktivēšanas.

Papīra balināšanas notekūdeņos ir konstatēti šādi mutagēni: dihlormetāns, bromdihlormetāns, dibromhlormetāns, trihloretāns, tetrahloretāns, tetrahlorpropāns, pentahlorpropāns, 1,3-dihloracetons, 1,1,3-trihloracetons, 1,1,3,3-tetrahloraacetons, pentahloracetons, heksahloracetons, hloracetoaldehyds, 2-hlorpropanols, 3-hlor-4-dihlormetil-5-hidroksi-2(5H)-furanols, 2-hlorakroleins.

No ādu pārstrādes rūpniecībā ūdeņos nokļūst hroma un arsēna savienojumi, kam ir genotoksiska aktivitāte. Hroms ūdeņos nokļūst arī ar neattīrītiem notekūdeņiem no galvaniskajiem ceļiem.

Upēs, ezeros un pat jūrās smago metālu, pesticīdu un to noārdīšanās produktu līmenis sasniedz tādas koncentrācijas, kas apdraud tur dzīvojošos organismus. Tā, piemēram, Ziemeļjūrā 1988. gada pavasarī vīrusu epidēmijas rezultātā aizgāja bojā 18 000 roņu (*Phoca vitulina*) no 50 000 lielās dzīvnieku populācijas. Uzskata, ka šādas augstas mirstības cēlonis bija pazeminātā dzīvnieku imunitāte, jo to audos konstatēja augstu svina, dzīvsudraba, kadmija koncentrāciju. Polihlorētie bifenili roņu taukaudos bija 7,5 miljoni reižu lielākā koncentrācijā nekā Ziemeļjūras ūdeņos. Kā zināms, polihlorētajiem bifeniliem ir genotoksiska aktivitāte.

## Rūpniecībā izmantojamās vielas

Rūpniecībā izmanto daudzas ķīmiskas vielas ar daudzveidīgu ietekmi uz dabu un cilvēkiem. Ķīmiskajā rūpniecībā no pirmējām izejvielām (nafta, akmeņogles, rūda) iegūst ķīmiskās vielas gan kā komponentus dažādu ražojumu iegūšanai, gan vielas, kas izmantojamas ikdienā. No izejvielām iegūst izejas ķīmiskās vielas (piemēram, neorganiskos savienojumus, kā skābes un sārmus, vai organiskās vielas, tādas kā eļļas un aromātiskie savienojumi), pēc tam dažādus starpproduktus un galējos ķīmiskos produktus. Tie var būt jau izlietojami saimniecībā (piemēram, šķīdinātāji) vai produkti, kurus izmanto citā ražošanā, lai iegūtu krāsvielas, līmes, ārstniecības vielas vai plastmasas. Kā jau minēts agrāk, šo vielu daudzums un to daudzveidība ir ļoti liela. Lai nodrošinātu ražošanas drošību, noskaidro atsevišķu vielu kaitīgumu un cilvēkus cenšas norobežot no saskares ar tām vai pilnīgi izslēgt kaitīgās vielas no ražošanas. Daudzas ķīmiskās vielas, ko izmanto rūpniecībā, ir bīstamas, un ir nepieciešamas lielas pūles, lai nodrošinātu strādnieku drošību, ieviešot slēgtus ražošanas procesus, apgādājot strādniekus ar aizsargtērpiem un maskām. Ar ķīmiskajām vielām cilvēks saskaras ne tikai ražošanā, arī transportējot, tās nonāk apkārtējā vidē un piesārņo to. Lai novērtētu attiecīgās vielas bīstamību, ir jānoskaidro, cik lielā mērā šī viela ir izplatīta apkārtējā vidē un cik lielā mērā tā iedarbojas uz cilvēku. Vairāki rūpniecībā izmantojamie materiāli un ražošanas procesi, kā arī iegūtie produkti izraisa ģenētiskus defektus un uz to pamata dažādas saslimšanas. ( 3.2 tabula).

3.2. tabula

### Profesionālo kancerogēnu klasifikācija

Aģenti	Orgāns (-i), kuros veidojas audzēji	Inkubācijas periods (gadi)	Riska koeficients	Profesija
A.Organiskās vielas: 1. Aromātiskie ogleņūdeņraži: Akmeņogļu kvēpi,	Plaušas, balsene, āda, sēklinieku maisiņš, urīnpūslis	9 - 23	2 - 6	Gāzes rūpniecības strādnieki,

3.2. tabulas turpinājums

Agenti	Orgāns (-i), kuros veidojas audzēji	Inkubācijas periods (gadi)	Riska koeficients	Profesija
Akmeņogļu darva, citi akmeņogļu sadegšanas produkti	Plaušas, balsene, āda, sēklinieku maisiņš, urinpūslis	9 – 23	2 – 6	kurinātāji, gāzu generatoru apkalpotāji, asfalta, akmeņogļu darvas, koksa krāšņu strādnieki, skurstēpslauķi
Nafta: Naftas kokss, krezots, atrocēns, parafīns, degakmens, minerālās eļļas	Deguna dobums, balsene, plaušas, āda, sēklinieku maisiņš	12 – 30	2 – 4	Naftas pārstrādes strādnieki, retortu krāšņu strādnieki, tekstilaudēji, dīzeļu dzinēju sprauslu izmēģinātāji
2. Alkilējošie aģenti: Sinepju gāze (iprits)	Balsene, plaušas, trahejas, bronhi	10 – 25	2 – 36	Iprita ražošanas strādnieki
3. Citas vielas: Bis (hlormetil) ēteris, hlormetil metilēteris, benzols, formaldehids	Plaušas	5 un vairāk	7 – 45	Ķīmisko rūpniecības strādnieki
B. Neorganiskās vielas: 1. Metāli: Arsēns	Āda, plaušas, aknas	10 un vairāk	3 – 8	Kalnrači, kausētāji, insekticīdu ražotāji un izsmidzinātāji, miecētāji, ķīmiskās rūpniecības strādnieki, naftas attīrīšanas rūpniecības strādnieki, vīndari

## 3.2. tabulas turpinājums

Aģenti	Orgāns (-i), kuros veidojas audzēji	Inkubācijas periods (gadi)	Riska koeficients	Profesija
Hroms	Deguna dobums un sinusi, plaušas, balsene	15 – 25	3 – 40	Hroma ražotāji un apstrādātāji, kas strādā ar acetilēnu un anilīnu, balinātāji, stikla, keramikas un linoleja ražotāji, bateriju un akumulatoru ražotāji un apkalpotāji
Dzelzs oksīds	Plaušas, balsene	–	2 – 5	Dzelzsrūdas ieguves strādnieki, slīpētāji un pulētāji, sudrabkaļi, lietuvju strādnieki
Niķelis	Deguna sinusi, plaušas	3 – 30	5 – 10	Kausētāji, niķeļa jaucēji un apdedzinātāji, niķeļa elektrolīzes strādnieki
2. Šķiedras: Azbests	Plaušas, pleira, vēdera plēve	4 – 50	1,5 – 12	Kalnrači, smalcinātāji, tekstilnieki, izolācijas licēji un kuģu būvētāji
C. Fiziskie aģenti: Jonizējošais starojums, urāns, radons, rādijs, mezotorijs	Āda, plaušas, kauli, kaulu smadzenes	10 – 15	3 – 10	Rentgenologi, kalnrači, luminiscējošu virsmu uzlicēji, radioķīmiki

Ar daudzām ķīmiskām vielām, ko izmanto rūpniecībā, nonāk saskarē neliels cilvēku daudzums, tādēļ bieži uzskata, ka šo vielu pārbaudei pietiek ar īslaicīgiem testiem, lai noteiktu to mutagenitāti un kancerogenitāti. Pēc šāda novērtējuma pie šo vielu apstrādes pielaiž tikai atbilstoši pret šīm vielām aizsargātus cilvēkus. Plaši lietotajām vielām ir nepieciešamas papildpārbaudes hromosomu aberrāciju daudzumam *in vivo* un jāveic ilglaicīgi eksperimenti.

Arī dažas gaistošas vielas no ražošanas vietas nokļūst apkārtējā vidē un piesārņo to. Šo vielu uztveršana un neitralizēšana pagaidām vēl ir neatrisināts jautājums. Šādu vielu kaitīguma novērtēšanai ir jārada atbilstoši apstākļi, kādi ir ražošanā.

Ķīmisko vielu ražošana, izmantošana un transports ir reglamentēti ar noteiktām normām, kuras gan bieži netiek ievērotas.

### Sadzīves ķīmija

Sadzīvē lieto tādas vielas kā kosmētiskos līdzekļus, smaržas, matu krāsas, iedeguma krēmus, šķīdinātājus un tīrīšanas līdzekļus, dzīvokļu kukaiņu iznīcināšanas preparātus un daudzas citas ikdienā izmantojamās ķīmiskās vielas. Tā kā ar šīm vielām cilvēks saskaras vai katru dienu, tad to nekaitīgums ir sevišķi rūpīgi jāpārbauda. Vismaz dažām no tām ir konstatētas mutagēnas īpašības. Tā, piemēram, dažās matu krāsās lietotais fenilēndiamīns *in vitro* testos uzrādīja mutagēno aktivitāti, bet dažas no krāsvielām izraisīja vēzi eksperimentālajiem dzīvniekiem.

Tris-2,3-dibrompropilu lietoja, lai drēbes padarītu ugunsizturīgas un to izmantoja bērnu drēbju apstrādei. Pārbaudot šo vielu vispirms ar baktērijām, konstatēja tās mutagēnas īpašības, vēlāk eksperimentos ar zidītājiem – arī kancerogenitāti.

Ļoti efektīvs līdzeklis prusaku un mājas skudru (faraonskudru) iznīcināšanai tika izstrādāts uz hlordekona pamata ar komerciālo nosaukumu – kepons. Taču pēc kāda laika noskaidrojās, ka rūpniecībā, kur strādāja ar hlordekonu, strādnieki sāka slimot ar aknu vēzi. Arī eksperimentos ar žurkām apstiprinājās, ka kepons ir kancerogēns. Arī citam insekticīdam – mireksam –, ko lietoja skudru apkarošanai, konstatēja kancerogēnas īpašības.

Acetiletiltetrametiltetralēnu tā muskusa aromāta dēļ pievienoja ziepēm. Taču izrādījās, ka tas iekrāsoja nervu šūnas un iekšējos orgānus pelēki zaļā un zilā krāsā, un tā ietekmē noārdījās smadzeņu šūnu mieloīdais apvalks. Protams, pēc šo faktu konstatēšanas ziepēm vairs šo vielu nepievieno.

Tā kā sadzīves vielas parasti tieši iedarbojas uz cilvēku, tad pirms to plašākas izmantošanas veic pilnu pārbaudes ciklu. Šīm vielām ir jābūt bez mutagēnām un kancerogēnām īpašībām gan testos *in vivo*, gan *in vitro*.

**Spirti.** Spirti, kurus plaši lieto tautsaimniecībā, arī pieder pie savienojumiem, kas izraisa izmaiņas iedzimtības informāciju nesošās struktūrās. Tā kā spirti ir sastopami visur un tos izmanto gan rūpniecībā, gan sadzīvē, gan pārtikā, ir pamats uzskatīt, ka to ģenētiskā bīstamība ir visai liela. Visai spirtu grupai ir raksturīga spēja inducēt hromosomu aberācijas, iedarboties uz dzimumšūnu ģenētiskajām struktūrām un ierosināt somatisko šūnu poliploīdizāciju. Spirta mutagēnā aktivitāte ir atkarīga no molekulas uzbūves īpatnībām. Piemēram, vienatoma spirti ir aktīvākie mutagēni, bet no glikoliem izteiktāka ietekme ir tiem, kuri satur mazāk oligomēru. Glikolēteru veidošanās pastiprina to aktivitāti. Arī šajā savienojumu klasē ir savas likumsakarības (šajā gadījumā no alkilradikāļu garuma): metilēterim ir lielāka genotoksiskā aktivitāte salīdzinājumā ar citiem tā homoloģiem. Tātad to bioloģisko aktivitāti lielā mērā nosaka alkilējošie aģenti. Zinot šīs sakarības, varēs sintezēt ķīmiskus savienojumus, kuriem blakusefekts būs minimāls.

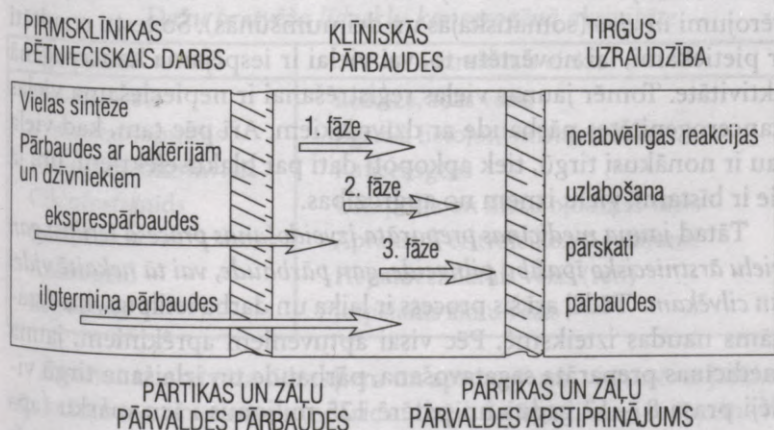
Spirtu ļaunums (it sevišķi etilspirta) ir ne tikai to tiešajā iedarbībā uz ģenētisko aparātu, bet arī tādēļ, ka tie modificē dažādu apkārtējās vides aģentu ietekmi uz iedzimtību.

Etanols, ar kuru saskaras gandrīz visi cilvēki, ir ar vāju mutagēno efektu. Etanols izraisa mitohondriju mutācijas, bet augiem – arī hromosomu aberācijas. Ar barību uzņemtais etanols žurkām izraisa hromosomu poliploīdizāciju. Dzimumšūnās etanols inducē hromosomu zaudēšanu. Visjutīgākie ir vēlīnie spermātīdi (pelēm 9–14 dienas pirms apaugļošanās). Alkoholiķiem ir palielināts hromosomu aberāciju daudzums asins šūnās. Fenobarbitāla lietošana pirms etanola palielina tā mutagēno efektu četras reizes.

Sevišķi liels ir etanola embriotoksiskais efekts. Grūtniecēm, kas lieto alkoholu, bērnam var būt augļa (fetālais) alkohola sindroms. Vairākās Eiropas valstīs dzimst ap vienu procentu mazuļu ar šo sindromu. Embriotoksiskajā efektā svarīgāka loma ir etanola noārdīšanās produktam – acetaldehīdam, kurš izraisa tādu pašu embriotoksisko efektu kā etanols 10–15 reizes mazākās koncentrācijās.

## Farmaceutiskie preparāti

Farmakoloģiskiem savienojumiem jau agrās pētījumu stadijās tiek parbaudīta mutagenitāte un tos agri izslēdz no tālākā darba, ja genotoksiskā aktivitāte konstatēta. Vairākumā lielo kompāniju ārstniecības vielu pārbaude ir trīspakāpju (3.9. att.). Pirmā stadija – laboratorijās to vielu mutagēnais skrīnings, kurām ir farmakoloģiska aktivitāte. Šajā posmā tās pārbauda galvenokārt tikai testos ar baktērijām. Tās vielas, kurām ir mutagēnā aktivitāte, no tālākiem pētījumiem izslēdz. Izņēmums var būt vienīgi tās vielas, kurām ir unikālas farmakoloģiskas īpašības (piemēram, pretvēža aktivitāte).



3.9. attēls

Farmakoloģisko preparātu pārbaudes tipi

Otrajā stadijā veic pirmsklīniskas toksiskuma skrīningu. Šajā posmā vielas pārbauda nelielās brīvprātīgo grupās. Mutagenitāti pārbauda zīdītāju audu kultūru testsistēmās vai arī *in vivo* analizējot grauzēju kaulu smadzeņu šūnu hromosomas. Ja analizējamai vielai nav mutagēno īpašību (neuzrāda spēju sadarboties ar makromolekulām, tādām kā DNS), to var tālāk pārbaudīt klīniskajos pētījumos.

Ja ir kādas šaubas, ka pati viela vai tās metabolīti var sadarboties ar DNS, tad ir nepieciešamas tālākas pārbaudes, izmantojot visu genotoksiskuma noteikšanas spektru. Lietderīgi ir pārbaudīt arī pētāmās vielas un tās metabolītu genotoksisko aktivitāti dzīvnieku bioloģiskajos šķīdumos (urīnā, asins serumā utt.). Ja vielas ķīmiskā struktūra ir tāda, kas pieļauj nitrozosavienojumu veidošanos cilvēka kuņģī, vielu pārbauda arī šādos apstākļos.

Tikai pēc tam, kad mutagenitātes testos iegūta negatīva atbilde, vielu pārbauda klīnikā.

Pēc sekmīgām vielas klīniskām pārbaudēm pirms tās nokļūšanas tirgū veic pēdējo toksikoloģisko novērtējumu. Dažādās valstīs toksikoloģisko vērtējumu prasības atšķiras. Pārsvarā tajās ietilpst mutāciju inducēšana baktērijām, hromosomu aberāciju izraisīšana un gēnu mutāciju rašanās zīdītāju šūnās un hromosomu aberāciju novērojumi *in vivo* (somatiskajās un dzimumšūnās). Šo testu rezultāti ir pietiekami, lai novērtētu to, vai vielai ir iespējama kancerogēnā aktivitāte. Tomēr jaunas vielas reģistrēšanai ir nepieciešama vielas kancerogenitātes pārbaude ar dzīvniekiem. Arī pēc tam, kad viela jau ir nonākusi tirgū, tiek apkopoti dati par blakusefektiem, un, ja tie ir bīstami, vielu izņem no apgrozības.

Tāpat jauna medicīnas preparāta izveidošanas procesā ietilpst gan vielu ārstniecisko īpašību pilnveide, gan pārbaude, vai tā nekaitē videi un cilvēkam. Tādēļ arī šis process ir laika un darba ietilpīgs, kas izsakāms naudas izteiksmē. Pēc visai aptuveniem aprēķiniem, jauna medicīnas preparāta sagatavošana, pārbaude un izlaišana tirgū vidēji prasa 8 – 12 gadus un patērē 125 miljonus vācu marku (apmēram 42 miljoni latu).

Lai gan ārstniecībā izmantojamām vielām rūpīgi pārbauda mutagenitāti un kancerogenitāti, ne vienmēr savlaicīgi izdodas to

konstatēt. Tā, piemēram, Āfrikā smago parazitāro slimību – šistosomatozi – ārstēja ar girantonmetānsulfonātu. Jau apmēram 300 000 bērnu un pusaudžu tropu zemēs bija saņēmuši preparātu, kad atklāja tā mutagenitāti.

Japānā *smon* sindromu izraisīja preparāts meksaforms, ko plaši lietoja vēdera infekciju ārstēšanai. Šis preparāts ir izgatavots uz oksihinolīna pamata.

Dažkārt arī klasiskās pārbaudes neatsedz vielas bīstamību. Tā, piemēram, jau pieminētais talidomīds neizraisīja nekādas izmaiņas žurkām. Tikai iedarbojoties uz tārpiem un kukaiņu kāpuriem, kas nav paredzēts pārbaudēs, konstatēja talidomīda šūnu dališanās bremsējošo darbību.

Kā jau teikts, vēža terapijā dažkārt izmanto arī ārstniecības vielas, kurām ir lielāka vai mazāka kancerogēnā aktivitāte. Piemēram, pelēm pretvēža alkilējošie aģenti – slāpekļa iprīts, cikloheksamīds, hlorambicils, prokarbazīns – ir kancerogēni. Līdzīgi ir arī ar radioaktīvo izotopu un apstarošanas izmantošanu vēža ārstēšanā. Šajos gadījumos ir jāizsver, kas tajā brīdī ir svarīgāk – apturēt slimību vai baidīties no varbūtības saslimt vēlāk. Tabulā (3.3. tabula) ir minēti daži pretvēža līdzekļi, kuriem ir kancerogēnas īpašības.

3.3. tabula

Dažu pretvēža līdzekļu kancerogēnā aktivitāte

Preparāts	Izraisītais efekts
Metotreksāts	Leikoze, ādas vēzis
6-merkaptopurīns	Ilgstoši lietojot, attīstās leikoze
Nitrozometilurīnviela	Kancerogēns
Ciklofosfamīds	Urīnpūšļa un nieru blāzmas vēzis
Sarkolizīns	Aprakstīti eritroleikozes gadījumi
Androgēni	Hepatocelulārais vēzis (reti)
Estrogēni	Iespējams aknu vēzis

Ārstējot ar pretvēža līdzekļiem un apstarošanu, vienmēr ir jārēķinās ar to, ka var rasties sekundārie audzēji. Šajā gadījumā ir jāņem vērā arī tas, ka cilvēkam, kuram jau bija radies audzējs, var būt paaugstināta jutība pret ļaundabīgo transformāciju inducējošo faktoru iedarbību.

Bērniem, kam ārstēts acs audzējs – retinoblastoma – ar apstarošanu, ir novērota kaulu audzēja – osteosarkomas – veidošanās. Ķīmioterapijai ir mazākas sekundārās sekas. Taču novērojumi rāda, ka tā izraisa sekundāras leikozes. Ķīmioterapija kopā ar radiāciju (piemēram, ciklofosfamīds ar apstarošanu) palielina dažādu lokalizāciju audzēju veidošanos. Sekundārie audzēji samērā bieži rodas, ārstējot ne–Hodžkina limfomu ar intensīvās ķīmioterapijas un apstarošanas paņēmieniem.

Ļoti uzmanīgi ārstniecībā ir jāizmanto hormonālie preparāti. Jau vairākkārt pieminētais dietilstilbestrols izraisa dzemdes kakla vēzi, estradiols–17 beta un progesterons – piena dziedzeru vēzi, augšanas stimulators steroīds – oksimetolons – aknu vēzi.

Vairākiem sāpes remdinošiem un temperatūru pazeminošiem līdzekļiem arī ir konstatētas genotoksiskas īpašības. Tā, piemēram, paracetamols izraisa aknu nekrozi un aknu vēzi pelēm. Hroniska vienprocentīga paracetamola izbarošana pelēm izraisīja arī urīnpūšļa vēzi. Šis medikaments izraisa cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas *in vivo* un *in vitro*. Metaboliskā aktivēšana palielina šīs vielas genotoksicitāti.

Acetaminofēns – sāpes remdinošs un antipirētisks līdzeklis lielās devās izraisa aknu un zarnu bojājumus. Pelēm terapeitiskās devās tas saistās ar DNS molekulu. Eksperimentos šai vielai ir neliela genotoksiskā aktivitāte.

Aspirīns, kam ir sāpes remdinošas, antipirētiskas un pretiekaisuma īpašības, ir teratogēns pelēm, žurkām, suņiem un pētiķiem. Pretrunīga ir informācija par aspirīna kancerogēno aktivitāti eksperimentālajos pētījumos. Aspirīns pastiprina N–metil–N–nitro–N–nitrozoguanidīna kancerogēno aktivitāti.

Taču aspirīnam ir konstatēta arī metastāžu veidošanās bremzējoša aktivitāte.

Vairākām antibiotiskajām vielām modeļsistēmās ir mutagēnas īpašības (3.4. tabula). Antibiotiskās vielas ar mutagēnām īpašībām neapšaubāmi ir bīstamas cilvēkam vai dzīvniekiem, kurus ar tām ārstē. Bet te ir arī vēl otrs aspekts. Ja arī antibiotiskā viela nav mutagēna zīdītājiem, bet ir mutagēna mikroorganismiem, tad, lietojot šādu ārstniecības līdzekli, mutācijas rodas slimību izraisītājos

mikroorganismos un tie vieglāk iegūst izturību (rezistenci) pret šo vielu.

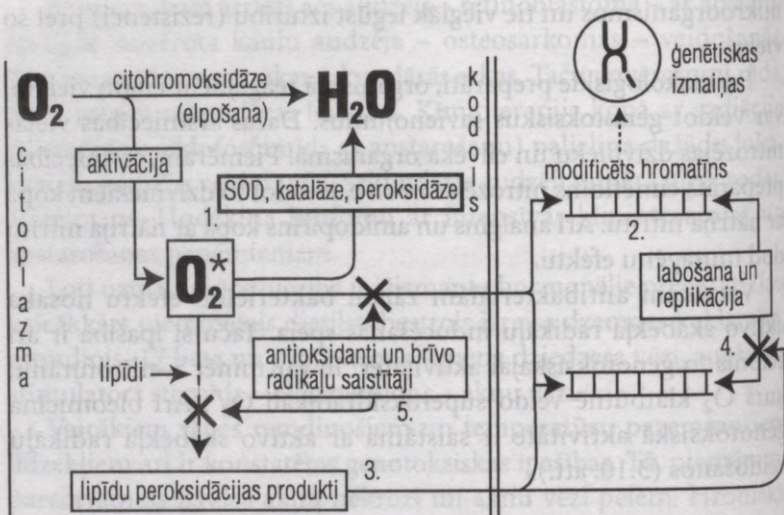
Farmakoloģiskie preparāti, organismā reaģējot ar citām vielām, var veidot genotoksiskus savienojumus. Dažas ārstniecības vielas nitrozējas dzīvnieku un cilvēka organismā. Piemēram, ārstniecības preparāts cimetidīns nitrozējas *in vivo*, ievadot to dzīvniekiem kopā ar nātrija nitrītu. Arī analģīns un amidopirīns kopā ar nātrija nitrītu dod mutagēnu efektu.

Vairākām antibakteriālām zālēm baktericīdo efektu nosaka aktīvo skābekļa radikāļu inducēšanas spēja. Taču šī īpašība ir arī cēlonis to genotoksiskajai aktivitātei. Te var minēt 5-nitrofurānu, kurš  $O_2$  klātbūtnē veido superoksīdradikāli  $O_2^-$ . Arī bleomicīna genotoksiskā aktivitāte ir saistāma ar aktīvo skābekļa radikāļu veidošanos (3.10. att.).

#### 3.4. tabula

#### Poliēnu antibiotisko vielu mutagēnā aktivitāte

Preparāts	Testobjekts	Mutāciju tips	
		gēnu	hromosomu aberācijas
Levorīns	<i>Allium fistulosum</i>		+
	<i>Triticum aestivum</i>		+
	<i>Secale cereale</i>		+
	<i>Escherichia coli</i>	+	
Levorīns A2	<i>A. fistulosum</i>		+
Nistatīns	Baktērijas	+	
Amfotericīns B	<i>A. fistulosum</i>		+
	<i>T. aestivum</i>		+
	<i>S. cereale</i>		+
	<i>E. coli</i>	+	
Amfotericīna Na sāls	<i>A. fistulosum</i>		+
Propamfocīns	<i>A. fistulosum</i>		+
Butamfocīns	<i>A. fistulosum</i>		+
	<i>E. coli</i>	+	
Metamfocīns	<i>A. fistulosum</i>		+
	<i>T. aestivum</i>		+
	<i>S. cereale</i>		+
	<i>E. coli</i>	+	



Iespējamie ceļi skābekļa toksicitātei gēniem

### 3.10. attēls

Aktīvo skābekļa radikāļu veidošanās un piedalīšanās genotoksisko efektu izraisīšanā. 1. - superoksīdradikālis, 2. - superoksīdradikālis izraisa bojājumus DNS molekulā, 3. - superoksīdradikālis izraisa lipīdu peroksidāciju, 4. - šūnas reparācijas sistēma daļēji izlabo DNS bojājumus, 5. - antioksidanti neitralizē superoksīdradikāli, tā pasargājot šūnu no bojājumiem.

Jāatzīmē arī tāds brīvā tirgus ļaunums, ka nav aizliegts izplatīt savā valstī par bīstamiem atzītus medikamentus valstīs, kurās tos neaizliedz konkrētās valsts likumdošana. Tā, piemēram, Latīņamerikas valstīs izmanto ap 40 ASV ražotus medicīnas preparātus, kuru lietošana pašā to bīstamības dēļ ir aizliegta.

## 4. nodaļa

### ATSEVIŠĶU ĶĪMISKO MUTAGĒNU KLAŠU GENOTOKSICITĀTE

Iepriekšējā nodaļā apskatījām dažādus vides ķīmiskā piesārņojuma avotus un šī piesārņojuma ietekmi uz veselību un iedzimtību. Šajā nodaļā apskatīsim lielākās ķīmisko piesārņotāju grupas. Šīs grupas gan nav izraudzītas pēc viena principa. Daļa no apskatāmajiem piesārņotājiem pieder pie vienas ķīmisko elementu vai savienojumu grupas kā policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži, metāli vai slāpekļa savienojumi. Pesticīdu grupā ietilpst dažādu grupu ķīmiskie savienojumi, bet tos vieno kopēja funkcija.

#### *Policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži (PAO)*

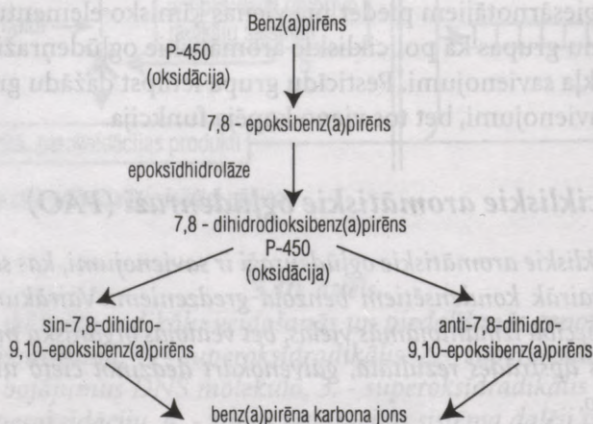
*Policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži ir savienojumi, kas sastāv no trīs un vairāk kondensētiem benzola gredzeniem. Vairākums PAO nav rūpniecībā izmantojamās vielas, bet veidojas organisku materiālu termiskās apstrādes rezultātā, galvenokārt dedzinot cieta un šķidro kurināmo.*

Izplatītākie PAO pārstāvji (gredzenu pieaugšanas kārtībā) ir: antracēns, fenantrēns (3 gredzeni), pirēns, hrizēns, benzfenantrēns un benzantracēns (4 gredzeni), benzpirēns, metilholantrēns, dibenzoantracēns, dibenzofenantrēns (5 gredzeni), benzpirilēns, dibenzpirēns (6 gredzeni) u.c. Daudziem PAO ir kancerogēnas īpašības eksperimentos ar dzīvniekiem, tātad tie ir arī potenciāli kancerogēni cilvēkam. Apmēram 180 PAO un to atvasinājumiem ir pierādītas kancerogēnās īpašības. Pārsvarā ne paši PAO ir kancerogēni, bet to metabolītu aktīvās molekulas, kas kovalenti saistās ar DNS, RNS un olbaltumvielām, tā izraisot audzējus.

Visvairāk pētītais no PAO ir benz(a)pirēns, kura kancerogēnā darbība ir pierādīta arī cilvēkam. Benz(a)pirēns ir gan smēķu dūmos, gan izplūdes gāzēs, gan kurināmā sadegšanas produktos. Visvairāk benz(a)pirēna ir gar automaģistrālēm, tad rūpniecās,

mazāk dzīvokļos un vismazāk parku zonā. Benzpirēna ietekmē celmalās samazinās mikroorganismu skaits, izzūd augsnes sēnes un raugi.

Pilsētās vidēji ir 6 mg benz(a)pirēna 1000 m<sup>3</sup> gaisa, kas izraisa vidēji 24 saslimšanas gadījumus ar plaušu vēzi uz 100 000 cilvēkiem. Benz(a)pirēna daudzumam pieaugot par 1 mg 1000 m<sup>3</sup> gaisa, saslimšana ar plaušu vēzi pieaugs par 5 procentiem. Benz(a)pirēnu organismā aktivē cit. P-450 fermentu sistēma, pastiprinot tā kancerogēno aktivitāti (4.1. att.).



#### 4.1. attēls

*Benz(a)pirēna metabolisma shēma. Mutagēnā un kancerogēnā aktivitāte ir 7,8-dihidro-9,10-epoksīdibenz(a)pirēnam*

**PAO kancerogenitāte.** Nevienam no neaizvietojamiem PAO, kam ir trīs un mazāk kondensēto benzola gredzenu, nav konstatēta kancerogēna aktivitāte. Pievienojot trīsgredzenu antracēnam vai fenantrēnam metilgrupas, tiem rodas vāja kancerogēnā aktivitāte. Tā, piemēram, 9,10-dimetilantracēns un 1,2,3,4-tetrametilfenantrēns ir vienkāršākie policikliskās rindas kancerogēni.

Nav konstatēta kancerogenitāte arī linijveidā kondensētajiem PAO naftacēnam, pentacēnam un heksacēnam.

No sešiem iespējamajiem tetracikliskajiem ogļūdeņražiem kancerogēnās īpašības ir pierādītas benz(a)fenantrēnam. Sarkomas izraisa benz(a)antracēns, kad to ievada zem ādas. Līdzīgi iedarbojas arī hrizēns.

Pārbaudīti visi 15 pentacikliskie PAO. Kancerogēnās īpašības ir konstatētas šādām vielām (kancerogēnās aktivitātes krītošā secībā): benz(a)pirēns, dibenz(a,h)antracēns, dibenz(a,i)antracēns (ļoti vājš kancerogēns).

No pārbaudītajiem heksacikliskajiem PAO (nav pārbaudīti visi) spēcīgas kancerogēnās īpašības ir konstatētas dibenz(b,e)-, dibenz(b,i)- un dibenz(a,i)pirēniem.

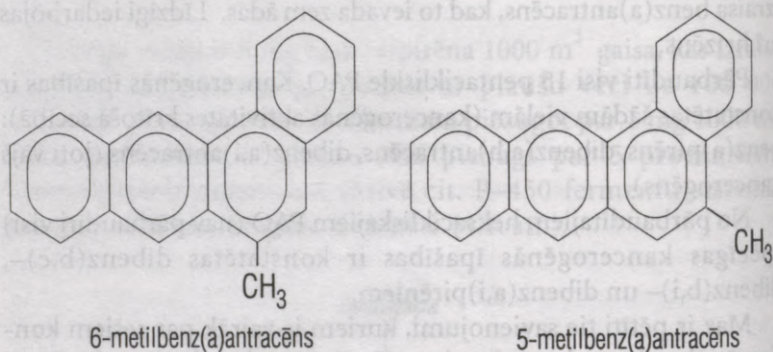
Maz ir pētīti tie savienojumi, kuriem ir vairāk par sešiem kondensētajiem benzola gredzeniem. No šiem pārbaudītajiem PAO nevienam nav konstatētas kancerogēnas īpašības.

*Daudz kancerogēnu ir starp PAO atvasinājumiem. Daļa no tiem ir ar spēcīgākām kancerogēnām īpašībām nekā neaizvietojamiem PAO.* Tā, piemēram, daži metilatvasinātie benz(a)antracēni- 7-, 8- un 12-metilbenz(a)antracēni ir mēreni kancerogēni, 5-, 6-, 10-metilatvasinātie - ir vāji kancerogēni, bet 1-, 2-, 3- un 4-metilatvasinātie benz(a)antracēni nav kancerogēni. Div- un trismetilatvasinātie benz(a)antracēni ir aktīvāki par monometilētajiem, it īpaši 7,12-dimetilbenz(a)antracēns. Tas izraisa pelēm ādas vēzi ar letālu iznākumu jau vidēji pēc 43 dienām. 8,12- un 8,7-dimetilatvasinātie benz(a)antracēni ir ļoti spēcīgi kancerogēni. 7,8,12-trismetilatvasinājumi vairs nav spēcīgi kancerogēni.

20-metilholantracēns, kura struktūra ir ļoti līdzīga 7,8,9-trimetilbenz(a)antracēnam, ir ļoti spēcīgs kancerogēns. Visi dimetilatvasinājumi, kuriem metilgrupas ir papildus benzola gredzenam pozīcijās 1', 2', 3' un 4', nav kancerogēni. Sarkomas izraisa 1-metilhrizēns, bet ādas vēzi 1,2-dimetilhrizēns.

Neliela kancerogēnā aktivitāte ir fluorēnatvasinājumiem dibenz(a,g)- un dibenz(a,i)fluorēniem.

Nav stingras sakarības starp PAO molekulas ķīmisko struktūru un kancerogēno aktivitāti. Tomēr ir «labvēlīgākas» metilgrupu aizvietošanas pozīcijas. Piemēram, 6-metilbenz(a)antracēns ir mutagēns, 5-metilbenz(a)antracēns nav (4.2. att.).



#### 4.2. attēls

#### *Policiklisko aromātisko oglekļa ogļūdeņražu genotoksicitāte atkarībā no metilgrupas stāvokļa*

Dažām alkilatvasinātām benz(a)antracēna rindām kancerogēnā aktivitāte samazinās, pagarinoties oglekļa ķēdei. Ļoti svarīga ir fenantrēna tipa divkārsā saite. Gandrīz visi spēcīgākie kancerogēni ir fenantrēna atvasinājumi. Svarīga ir arī PAO molekulas forma un izmēri.

SVPA ir izstrādājusi starptautisko programmu, lai novērtētu atsevišķu PAO kancerogēno risku saskarē ar tiem, kā arī tehnoloģiskos procesus. Pēc eksperimentiem ar dzīvniekiem un epidemioloģiskajos pētījumos ir izdalītas četras kancerogenitātes ticamības pakāpes: pietiekama kancerogenitātes ticamība, ierobežota ticamība, neadekvāti kancerogenitātes pierādījumi, trūkst kancerogenitātes. Šie rezultāti ir apkopoti tabulā (4.1. tabula). 42 savienojumiem, kas uzrādīti tabulā, ir pietiekams eksperimentālais pierādījums, lai varētu apgalvot, ka tie tiešām ir kancerogēni. Pārējiem šādu drošu pierādījumu nav vai arī ir pierādīts, ka tie nav kancerogēni.

PAO kancerogenitātes ticamība pētījumos ar dzīvniekiem  
(SVPA rezultāti)

Vielas nosaukums	Kancerogenitātes ticamība
Antrantrēns	Ierobežota
Antracēns	Trūkst pierādījumu
Benz(a)antracēns	Pietiekama
Benz(g,h,i)perilēns	Neadekvāti rezultāti
Benz(a)pirēns	Pietiekama
Benz(e)pirēns	Neadekvāti rezultāti
Benzo(c)fenantrēns	Neadekvāti rezultāti
Benzo(b)fluorantēns	Pietiekama
Benzo(f)fluorantēns	Pietiekama
Benzo(k)fluorantēns	Pietiekama
Benzo(g,h,i)fluorantēns	Neadekvāti rezultāti
Benzo(a)fluorēns	Neadekvāti rezultāti
Benzo(b)fluorēns	Neadekvāti rezultāti
Benzo(c)fluorēns	Neadekvāti rezultāti
Ciklopenta(c,d)pirēns	Ierobežota
Dibenz(a,c)antacēns	Ierobežota
Dibenz(a,h)antracēns	Pietiekama
Dibenz(a,j)antracēns	Ierobežota
Dibenz(a,e)pirēns	Pietiekama
Dibenz(a,h)pirēns	Pietiekama
Dibenz(a,i)pirēns	Pietiekama
Dibenz(a,l)pirēns	Pietiekama
Dibenz(a,e)fluorantēns	Pietiekama
1,4-dimetilfenantrēns	Neadekvāti rezultāti
Fenantrēns	Neadekvāti rezultāti
Fluorantēns	Trūkst pierādījumu
Fluorēns	Neadekvāti rezultāti
Hzrēns	Ierobežota
Inden(1,2,3-c,d)pirēns	Pietiekama
Koronēns	Neadekvāti rezultāti
1-metilfenantrēns	Neadekvāti rezultāti
2-metilfluorantēns	Ierobežota
3-metilfluorantēns	Neadekvāti rezultāti
1-metilhzrēns 2-3-4- un	Neadekvāti rezultāti
6-metilhzrēns	Ierobežota
5-metilhzrēns	Pietiekama
Perilēns	Neadekvāti pierādījumi
Pirēns	Trūkst pierādījumu
Trifenilēns	Neadekvāti pierādījumi

Ir pētīta automobiļu izplūdes gāzu kondensātu un to frakciju kancerogēnā iedarbība uz peļu ādu. PAO frakcija, kas satur savienojumus ar trīs un vairāk benzola gredzeniem, nosaka 84–91 procentu no kopējās kondensāta kancerogenitātes (to masa ir 3,5 procenti no kondensāta masas). Kondensāta daļai, no kuras nodalīti PAO (apmēram 83 procenti no kopējās kondensāta masas), nav kancerogēnās aktivitātes. Tātad kondensāta kancerogenitāti, kas izraisa ādas audzējus pelēm, pilnībā nosaka PAO. Benzpirēns (BP), kurš atrodas kondensātā, izraisa tikai 6–7 procentus no kancerogēnā efekta, bet 15 PAO maisījums (ieskaitot arī benz(a)pirēnu) nosaka 41 procentu. Vairāk par pusi kondensāta kancerogēnās aktivitātes nosaka vairāk nekā 150 citu PAO, kuri nepieder pie zināmajiem kancerogēniem. Svarīga ir ne tikai atsevišķu PAO kancerogēnu aktivitāte, bet visas šo savienojumu grupas kompleksa iedarbība.

**PAO cirkulācija dabā.** Tāpat kā pārējie kancerogēni, arī PAO rodas noteiktos procesos, pa noteiktiem ceļiem izplatās apkārtējā vidē un pārveidojas gan dabas faktoru ietekmē, gan organismos. PAO cirkulācijai vidē var izdalīt trīs galvenos posmus: 1. PAO avoti, 2. iziešana biosfērā, 3. cirkulācija dabā, kurā ietilpst translokācija (pārvietošanās mehānismi) un transformācija (pārveidošanās un destrukcija). Izsekot visu PAO cirkulācijai ir ļoti grūti, tādēļ šajos pētījumos izmanto benzpirēnu kā indikatoru šo procesu pētīšanai. BP kā indikatora pozitīvās īpašības ir šādas: 1. BP vienmēr ir tur, kur ir citi kancerogēni ogleņūdeņraži; 2. BP ir relatīvi augsta noturība apkārtējā vidē salīdzinājumā ar pārējiem PAO; 3. BP ir viens no spēcīgākajiem kancerogēniem starp ogleņūdeņražiem, kura kancerogenitāte attiecībā uz cilvēku neizraisa šaubu; 4. BP noteikšanas metodes ir vienas no jutīgākajām starp PAO indikācijas metodēm.

Protams, ne vienmēr pēc BP daudzuma var spriest par citu PAO daudzumu, tāpat – novērtēt to kancerogēno aktivitāti. Tomēr vairākumā gadījumu BP noteikšana ir pietiekami informatīva.

**PAO dabas avoti un dabiskais līmenis.** Sešdesmito gadu beigās augsnē, ūdeņos un augos konstatēja noteiktu PAO daudzumu, kuru apzīmēja par «fona» līmeni (4.2. tabula). Viens no tiem ir PAO veidošanās augos to augšanas un attīstības procesā. Ir konstatēts, ka

daži mikroorganismi (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia macescens* u.c.) un vairākas jūras fitoplanktona sugas (*Coccolithus sp.*, *Isochrysis sp.*, *Platymonius sp.*) sintezē PAO. Pētot PAO veidošanos mežu augsnēs, konstatēja, ka BP daudzuma palielināšanos nodrošina baktērijas *Clostridium putride*. PAO nonāk apkārtējā vidē arī vulkāniskās darbības rezultātā, tie ir naftā un akmeņoglēs. Tā, piemēram, pētot naftu no 10 dažādām ieguves vietām, tajā konstatēja 250–8050 µg/kg BP. Brūnajās oglēs PAO ir 1,2 µg/kg.

#### 4.2. tabula

##### BP fona līmenis biosfērā

Pētāmais objekts	BP daudzums µg/kg sauses
Atmosfēras gaiss µg/m <sup>3</sup>	
virs kontinentiem	0,0001 – 0,0005
virs okeāniem	0,00001
Augsne	1 – 5
Augi	1 – 5
Saldūdens baseini µg/l	ap 0,0001
dibena smiltis	1 – 3
ūdensaugi	1 – 3

Lai pārliecinātos, ka «fons», ko novēro augsnē un ūdensaugos, tiešām ir dabiskas izcelsmes, analizēja PAO klātbūtni dažāda veiduma mūžīgā sasaluma joslas nogulumos. PAO daudzums šajos nogulumos liecina, ka dabiskās izcelsmes PAO līmenis ir visai pastāvīgs daudzus gadu tūkstošus pēc kārtas. Arī tagad, pēc ļoti aptuveniem aprēķiniem, katru gadu biosfērā nokļūst vairāki tūkstoši tonnu dažādas izcelsmes BP.

**Antropogēnie kancerogēno PAO izcelsmes avoti.** Galvenie kancerogēno PAO izcelsmes avoti ir rūpniecība, apkures sistēmas un transports. Pēc dažiem aprēķiniem, katru gadu cilvēka darbības rezultātā atmosfērā nokļūst 5044 tonnas BP (ASV–1900 t). Naftas noplūdes rezultātā okeānos ik gadu nonāk 5 tonnas BP. Šie aprēķini

liecina, ka rajonos, kur ir labi attīstīta rūpniecība un transports, antropogēnās izcelsmes PAO ievērojami pārsniedz dabisko fonu.

Vairākās rūpniecības nozarēs cilvēku saskare ar PAO ir bīstamos apmēros. Tāda alumīnija ražošanā ir elektrolītiskā alumīnija iegūšana. *Gazificējot akmeņogles, rodas akmeņogļu darva, kas satur PAO, un darba telpās tā (tajā skaitā BP) koncentrācija pieļaujamo normu pārsniedz 10, dažkārt pat 1000 reizi.* PAO rodas koksa iegūšanas procesā un izdalās no koksa baterijām, arī metālliešanas procesos, kuros izmanto akmeņogļu darvu un akmeņogļu putekļus. Tiek rekomendēta skala šādam piesārņojumam ar BP (4.3. tabula).

PAO izplatīšanos atmosfērā lielā mērā nosaka putekļu daļiņas, uz kurām ir absorbēti PAO. Sīkākās putekļu daļiņas paceļas augšējos atmosfēras slāņos un tur ilgstoši saglabājas. Vidējās daļiņas atrodas gaisā netālu no zemes virsmas, un tās ieelpo cilvēks. Aerosoli ar diametru zem 1 μm zemākajos atmosfēras slāņos var saglabāties no dažām dienām līdz 4 – 6 nedēļām, bet ar diametru 1–10 μm – no dažām stundām līdz dažām dienām. Lielākās daļiņas ātri nosēžas un nosaka augsnes, augu un ūdens piesārņotību ar PAO.

Par autotransporta lomu gaisa piesārņošanā bija runa iepriekšējā nodaļā, bet jāpiemin arī lidmašīnu dzinēju radītais piesārņojums. Piemēram, viens lidmašīnas gāzturbīnas dzinējs vienas minūtes laikā ar pārstrādātajām gāzēm izmet atmosfērā 2 – 4 mg BP. Nav grūti aprēķināt, cik šāda lidmašīna saražo BP reisa laikā un tālāk visas reisu lidmašīnas dienas laikā utt.

4.3. tabula

*Apkārtējās vides dažādu objektu  
BP piesārņojuma skala (μg/kg, l, m<sup>3</sup>)*

Pētāmais objekts	Piesārņojuma pakāpe		
	mērena	liela	ļoti liela
Augsne	20 – 30	31 – 100	virs 100
Augi	līdz 10	11 – 20	virs 20
Ūdens	līdz 0,005	līdz 0,01	virs 0,01
Ūdensbaseina objekti:			
nogulsnes	20 – 30	līdz 100	virs 100
augstākie ūdensaugi	15 – 20	līdz 50	virs 50
gaiss (μg/100 m <sup>3</sup> )	0,2 – 0,3	0,3 – 1,0	virs 1,0

Rūpniecības uzņēmumu izmešu PAO tikai ap 10 procenti nosēžas 30 km rādiusā, 80 procentus iznēsā līdz 2000 km attālumā, 10 procenti izplatās globāli.

Atmosfēras gaisā BP un citi PAO nonāk UV un fotooksidantu (ozona, slāpekļa oksīda, formaldehīda, akroleīna, brīvo radikāļu, organisko peroksīdu u.c.) iedarbības sfērā. No vienas puses, šīs iedarbības paātrina BP un PAO noārdīšanos, taču, no otras puses, rodas starpprodukti ar kancerogēnu aktivitāti.

BP sadalīšanās augsnē lielā mērā ir atkarīga no augsnes pH. Augsnēs ar pH 4,5 desmit dienās noārdās 95 procenti BP, pH 6,6 – līdz 85,6 procenti, pH 7,2– 49,2 procenti. BP aktīvi noārda arī mikroorganismi. Ūdensbaseinos BP uzkrājas gliemežos, zivīs un ūdensaugos (4.4. tabula). Gliemežos BP netiek pārveidots, kamēr zivju organismā tas metabolizējas. Interesanti, ka kancerogēnie PAO, tajā skaitā arī BP, līdzīgi kā radiācija, nelielās devās (10–100 µg/l) stimulē augu augšanu. Šīs ir tādas devas, kādas PAO ir nepiesārņotā vidē.

4.4. tabula

*Benzpirēna daudzums Maskavas upes ūdenī, augos un gliemežos*

Pētamais objekts	BP daudzums µg/kg vai l litrā		
	Jūnijs	Jūlijs	Piezīmes
Ūdens	0,0003	0,0005	-
Ūdensaugi	2,1 – 2,8	1,5 – 3,0	Sausā svarā
Gliemeži ( <i>Unio pietorum</i> )	0,03 – 0,13	0,7 – 1,2	-

### **Metālu genotoksiskās un kancerogēnās īpašības**

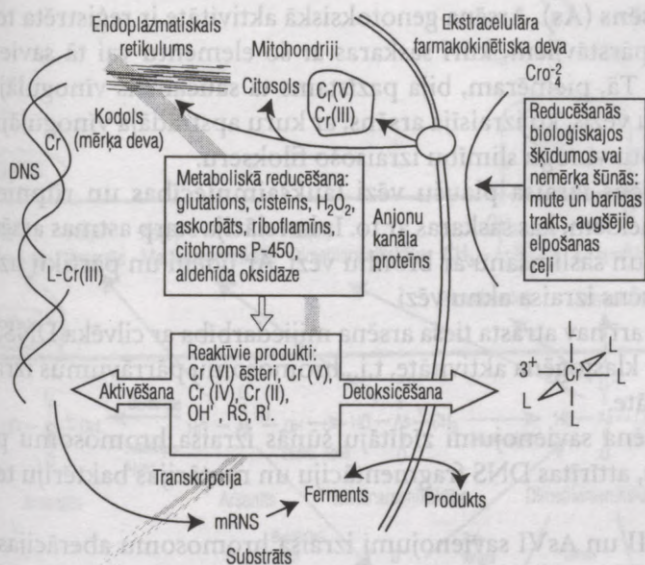
Metālu izmantošana daudzās tautsaimniecības nozarēs izraisa to plašu izplatīšanos apkārtējā vidē un uzkrāšanos tādās koncentrācijās, kas kļūst bīstamas cilvēka veselībai. Vēl aizvien pie mums benzīnam pievieno tetraetilsvinu, kas no iekšdedzes dzinējiem nokļūst augsnē, augos un gaisā. Svina sāļus izmanto glazūrām, ar ko pārklāj keramikas izstrādājumus, un lieto svina ūdenscaurules.

Galvaniskajos cehos izmanto hromu, kurš pēc tam ar notekūdeņiem nokļūst ūdensbaseinos. Izlietotās dzīvsudraba dienasgaismas lampas izmet atkritumos. Pārtiku un ūdeni glabā cinkotos traukos. Vairāki metāli ir pieskaitāmi pie mikroelementiem, kuri nelielā daudzumā ir nepieciešami organismam, bet to palielināts daudzums ir kaitīgs. *Dažiem metāliem (Cr, As, Ni) ir pierādīta kancerogēna iedarbība uz cilvēku, vēl citiem kancerogēnā un mutagēnā darbība ir konstatēta pētījumos ar modeļobjektiem, bet nav pārlicinošu apstiprinājumu, ka tie būtu genotoksiski cilvēkam.* Metālu kancerogēno un mutagēno efektu uz cilvēku noteikt traucē tas, ka ir zema sakritība starp rezultātiem, kas iegūti ar baktērijām un kas iegūti pētījumos ar zīdītājiem. Metālu iedarbības mehānismi uz ģenētiskajām sistēmām ir ļoti dažādi. Tie var izraisīt DNS konfigurācijas izmaiņas, traucēt fermentu darbību, kas nodrošina DNS replikāciju vai reparāciju, ietekmēt šūnu dalīšanos utt.

Starptautiskās Vēža pētījumu aģentūras eksperti pēc bīstamības cilvēkam metālus iedala šādi:

- 1. grupā ir iekļauti Cr un As savienojumi un arī Ni attīrīšanas rūpnieciskais process. Šīs vielas un procesi ir kancerogēni cilvēkam;
- Ni un Be ir iekļauti 2A grupā, t.i., vielas, kuras ļoti varbūtīgi ir cilvēka kancerogēni;
- Cd un cis platīna savienojumi ieskaitīti 2B grupā, kuriem, iespējams, ir cilvēkam kancerogēns efekts;
- Co, Mn, Zn, Ti, Fe oglekļa kompleksu izraisa audzējus dzīvniekiem ievadīšanas vietās, bet Pb arī *per os*. Tomēr šīs vielas tiek ieskaitītas 3. grupā, t.i., pie vielām, kuras ir mutagēni un kancerogēni atsevišķās modeļsistēmās, bet nav pierādīta to kancerogenitāte cilvēkam.

Kancerogēnas īpašības ir Cd, Co, As, Cr, Zn, Fe, Pb, Mg, savienojumiem. No metāliem aktīvākais kancerogēns ir sešvērtīgais hroms – CrVI. CrVI izraisa DNS pārrāvumus, DNS–DNS pavedienu sašuvumus un DNS un olbaltumvielu sašuvumus. Apstrādājot Ķīnas kāmiša sēkliniekus ar  $\text{CaCrO}_4$ , pēc 3 stundām parādās DNS un olbaltumvielu sašuvumi, kā arī DNS pārrāvumi, pēc 18 – 24 stundām pārsvarā ir DNS pārrāvumi. Shēmā ir parādīts hroma metabolisms šūnā (4.3. att.). CrVI izraisa arī reparācijas DNS sintēzi, tātad tas liecina par DNS pārrāvumu veidošanos.



#### 4.3. attēls

#### Hroma metabolisms šūnā

**Hroms (Cr).** Sešvērtīgais hroms inducē gēnu mutācijas mikroorganismiem un zīdītāju audu kultūrās. Sešvērtīgā hroma savienojumi izraisa arī zīdītāju šūnu transformāciju šūnu kultūrās. CrVI ir arī spēcīgs klastogēns, kas inducē hromosomu aberācijas zīdītāju šūnās un kaitīgās ražotnēs strādājošo cilvēku limfocītos.

CrIII neizraisa DNS bojājumus, iedarbojoties uz šūnām, bet inducē šķērssašuvumus starp DNS pavedieniem vai starp DNS un olbaltumvielām. CrIII inducē māshromatīdu apmaiņas, bet 2 – 3 kārtas augstākā koncentrācijā nekā CrVI.

Epidemioloģiskajos pētījumos hroma rūpniecības strādniekiem mirstība ar vēzi ir 5 līdz 40 reizes augstāka nekā vidēji populācijā. Pārsvarā rodas deguna dobuma audzēji, bet hroma pigmenta ražošanā arī kuņģa vēzis.

Hroma teratogēnais efekts ir konstatēts eksperimentos dzīvniekiem. Hroma ietekmē rodas hidrocefālija un skeleta defekti. Cilvēkam hroma teratogēnais efekts nav novērots.

**Arsēns (As).** Arsēna genotoksiskā aktivitāte ir reģistrēta to profesiju pārstāvjiem, kuri saskaras ar šo elementu vai tā savienojumiem. Tā, piemēram, bija pazīstams tā saucamais vīnogulāju audzētāju vēzis, ko izraisīja arsēns, ar kuru apstrādāja vīnogulājus, lai apkarotu vīnogu slimību izraisīto filokseru.

Arsēns izraisa plaušu vēzi lauksaimniecības un rūpniecības strādniekiem, kas saskaras ar to. Ir korelācija starp astmas arsēna terapiju un saslimšanu ar bronhu vēzi. Ar ūdeni un pārtiku uzņemtais arsēns izraisa aknu vēzi.

Lai arī nav atrasta tieša arsēna mijiedarbība ar cilvēka DNS, arsēnam ir klastogēna aktivitāte, t.i., hromosomu pārrāvumus izraisīošā aktivitāte.

Arsēna savienojumi zīdītāju šūnās izraisa hromosomu pārrāvumus, attīrītas DNS fragmentāciju un mutācijas baktēriju testsistēmās.

AsIII un AsVI savienojumi izraisa hromosomu aberācijas, turklāt AsIII ir efektīvāks.  $\text{Na}_3\text{AsO}_4$  izraisa transformāciju kāmjū embrijos, neizraisot ģēnu mutācijas.

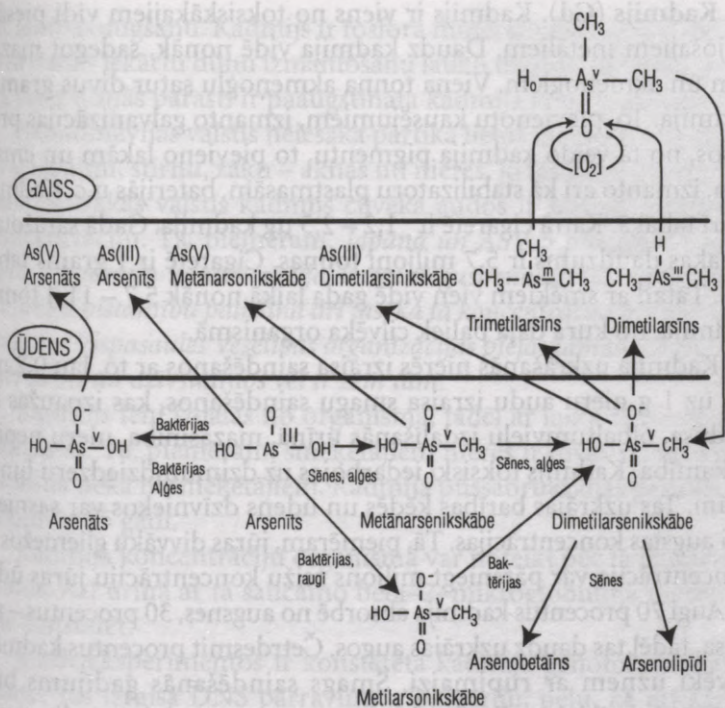
Arsēns, nokļūstot dabā, veido dažādus savienojumus, kuri var kļūt par bīstamu vides piesārņojumu (4.4. att.).

Arsēna teratogēnais efekts ir konstatēts laboratoriju dzīvniekiem, bet nav reģistrēta teratogēnā aktivitāte cilvēkam.

**Niķelis (Ni).** Niķeļa šķīstošie un nešķīstošie savienojumi ( $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{NiSO}_4$ ,  $\text{NiO}$ ,  $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ,  $\text{NiS}$ ) izraisa DNS vienpavediena pārrāvumus un DNS olbaltumvielu sašuvumus. Lai rastos DNS olbaltumvielu sašuvumi, šūnām ir aktīvi jādalās.  $\text{NiCl}_2$  pazemina DNS sintēzes precizitāti. Niķeļa savienojumi neizraisa mutācijas baktēriju testsistēmās, bet gan zīdītāju audu kultūru šūnās.  $\text{NiSO}_4$  un  $\text{NiS}$  inducē hromosomu aberācijas, bet nav konstatēta šo vielu aktivējošā ietekme uz māshromatīdu apmaiņām.

Embriju fibroblastu transformāciju izraisa nešķīstošie niķeļa savienojumi (sulfīdi un oksīdi).  $\text{NiS}$  ir aktīvāks par  $\text{NiSO}_4$ . Pēc šūnu apstrādes ar  $\text{NiS}^{+2}$  ir desmit reizes vairāk ģenētisko bojājumu, nekā apstrādājot ar šķīstošo  $\text{NiCl}_2$ .

Epidemioloģiskie pētījumi rāda, ka niķeļa ieguves rūpniecības strādniekiem ir 5 reizes augstāka saslimstība ar plaušu vēzi un 150 reizes -



#### 4.4. attēls

#### Aršēna savienojumu pārvērtības dabā

ar deguna dobuma vēzi salīdzinājumā ar pārējo populāciju. Citās niķeļa rūpniecības nozarēs nav tik liela kaitīgā efekta.

Dzīvniekiem, kam ievadīts metāliskis niķelis vai tā nešķīstošie sāļi, pēc 6–12 mēnešiem rodas dažādas lokalizācijas audzēji. Epidemioloģiskajos pētījumos ir konstatēts, ka niķeļa attīrīšanas cehos, kur gaisā ir NiSO<sub>4</sub> un NiCl<sub>2</sub>, strādniekiem ir paaugstināta saslimstība ar deguna dobuma un plaušu vēzi. Niķelim ir sinerģiskais efekts, mijiedarbojoties ar organiskajiem kancerogēniem. Tā, piemēram, NiSO<sub>4</sub> kopā ar benz(a)pirēnu inducē 20 reizes biežāk mutācijas nekā katrs no šiem mutagēniem atsevišķi.

Niķeļa teratogēnais efekts ir konstatēts dzīvniekiem, bet nav reģistrēts cilvēkam.

**Kadmijijs (Cd).** Kadmijs ir viens no toksiskākajiem vidi piesārņojošajiem metāliem. Daudz kadmija vidē nonāk, sadegot mazutam un akmeņoglēm. Viena tonna akmeņogļu satur divus gramus kadmija. To, pievienotu kausējumiem, izmanto galvanizācijas procesos, no tā veido kadmija pigmentu, to pievieno lakām un emaljām, izmanto arī kā stabilizatoru plastmasām, baterijās u.c. Kadmijs ir arī tabakā. Katrā cigaretē ir 1,2 – 2,5 μg kadmija. Gadā saražotais tabakas daudzums ir 5,7 miljoni tonnas. Cigaretē ir 1 grams tabakas. Tātad ar smēķiem vien vidē gada laikā nonāk 5,7 – 11,4 tonnu kadmija, no kura daļa paliek cilvēka organismā.

Kadmija uzkrāšanās nierēs izraisa saindēšanos ar to. Jau 0,2 mg Cd uz 1 g nieru audu izraisa smagu saindēšanos, kas izpaužas kā aizdusa, olbaltumvielu izdalīšanās urīnā, mazasinība, nieru nepietiekamība. Kadmijs toksiski iedarbojas uz dzimumdziedzeru funkcijām. Tas uzkrājas barības ķēdēs un ūdens dzīvniekos var sasniegt ļoti augstas koncentrācijas. Tā, piemēram, jūras divvāku gliemežos tā koncentrācija var pārsniegt miljonus reižu koncentrāciju jūras ūdenī. Augi 70 procentus kadmija absorbē no augsnes, 30 procentus – no gaisa, tādēļ tas daudz uzkrājas augos. Četrdesmit procentus kadmija cilvēki uzņem ar rupjmaizi. Smags saindēšanās gadījums bija Japānā. Ar miklainu slimību, kuru nosauca par *itai-itai*, saslima vairāki simti cilvēku, no kuriem 150 nomira. Raksturīga slimības pazīme bija kaulu atrofija. Vēlāk noskaidrojās, ka no cinka raktuvēm Dzincu upē nonāca kadmijs. Ar šīs upes ūdeni laistīja rīsa un sojas laukus. 15 – 30 gadus pēc šādas pārtikas lietošanas parādījās slimības pazīmes.

Sievietēm, kas strādāja bateriju ražošanā un saskārās ar kadmiju, bija samazināts jaundzimušo svars un novēroja zobu attīstības defektus.

Kadmija rūpniecības strādniekiem ir paaugstināta saslimstība ar prostatas un plaušu vēzi. Taču šajos gadījumos ir arī vēl citi saslimšanu veicinoši apstākļi, kā smēķēšana u.c.

Augstu kadmija koncentrāciju var uzkrāt šampinjoni, līdz 6 mg/kg. Cūku nierēs tā koncentrācija var būt 2 mg/kg. Kadmijs uzkrāšanos sekmē dzelzs trūkums organismā. Kadmijs kopā ar cinku ir sinerģiskais efekts. Tas spēcīgi izpaužas inhibējošā ietekmē

uz labības augšanu. Kadmijs ir fosfora minerālmēslos. Notekūdeņu attīrīšanas iekārtu dūņu izmantošanu lauku mēslošanā ierobežo tas, ka šajās dūņās parasti ir paaugstināta kadmija koncentrācija.

Skandināvijas valstīs neiesaka pārtikā lietot medību dzīvnieku – briežu, aļņu, stirnu, zaķu – aknas un nieres, jo tās satur daudz kadmija. Vairākās valstīs kadmijs cilvēka audos ir sasniedzis kritisku koncentrāciju. Tā, piemēram, *Japānā un ASV 5 procentiem iedzīvotāju kadmija koncentrācija ir sasniegusi maksimāli pieļaujamo. Kadmija bīstamību palielina arī tas, ka tā koncentrācija pārtikā ir sasniegusi Vispasaules Veselības organizācijas pieļaujamās robežas, kamēr svins un dzīvsudrabs vēl ir zem tām.*

Kadmijs lēni izdalās no organisma, tādēļ ar laiku tā daudzums palielinās. Tā, piemēram, smēķētājiem nierēs ir divas reizes vairāk kadmija nekā nesmēķētājiem. Kadmija pussabrukšanas periods cilvēkam ir 15 gadi.

Kadmija koncentrāciju organismā var noteikt pēc tā daudzuma matos. Arī urīnā ar tā saucamo beta-2-mikroglobulīna metodi to var konstatēt.

Modeļeksperimentos ir konstatēta kadmija genotoksiskā aktivitāte. Tas izraisa DNS pārrāvumus baktēriju, peļu, kā arī kāmjū embriju šūnās un cilvēku limfocītu kultūrās. Attīrītu DNS kadmijs neietekmē.  $CdCl_2$  pazemina DNS sintēzes precizitāti.  $CdCl_2$  ir vāja mutagēnā aktivitāte zīdītāju šūnās. Par ietekmi uz hromosomu aberācijām nav viennozīmīgu rezultātu.  $CdCl_2$  un  $Cd(CH_3COO)_2$  izraisa kāmjū embriju šūnu transformāciju, kā arī audzēju veidošanos prostatas dziedzerī.

**Berilijs (Be).** Berilija sāļi DNS degradāciju neizraisa, bet pazemina DNS sintēzes precizitāti, iespējams, iedarbojoties uz DNS polimerāzi.  $BeSO_4$  inducē zīdītāju šūnās gēnu mutācijas, hromosomu aberācijas un māshromatīdu apmaiņas, kā arī izraisa kāmjū embriju šūnu transformāciju. Baktēriju testsistēmās berilijs mutācijas neizraisa.

**Svins (Pb).** Svins ir viens no izplatītākajiem vides piesārņotājiem, par kura toksisko iedarbību uz dzīvajām būtnēm ir daudz pierādījumu. Par svina genotoksisko darbību galvenokārt ir netieši fakti. Kā jau minējām, Šveicē, vācot datus par saslimšanu ar vēzi,

konstatēja, ka cilvēki, kuri dzīvo ap šoseju, pa kuru dienā pārvietojas 5000 – 6000 automašīnas, 400 m zonā ar vēzi slimo 9 reizes biežāk nekā tie, kuri dzīvo ārpus šīs zonas. Šie dati ir par to laiku, kad Šveicē vēl lietoja svinu saturošu etilēto benzīnu. Protams, šīnī pētījumā nevar nodalīt arī citus nelabvēlīgos faktorus, kā policikliskie aromātiskie oglekļa hidrokarboni, putekļi u.c. autotransporta radītais piesārņojums. Tomēr svina negatīvo lomu nevajadzētu novērtēt par zemu. Turklāt eksperimentos ir pierādīts, ka svins pastiprina oglekļa hidrokarbonu kancerogēno efektu. Eksperimentos ar modeļobjektiem arī tetraetilsvins (benzīna piedeva) uzrāda kancerogēnu aktivitāti.

Svins organismā pievienojas fermentiem un traucē to funkcijas. Tas nelabvēlīgi ietekmē galvas smadzeņu darbību un pazemina intelektuālās spējas. Tas konstatēts, pētot svina daudzumu bērnu piena zobos un intelektu. Bērni, kuriem bija paaugstināts Pb daudzums piena zobos, sliktāk tika galā ar uzdevumiem nekā tie, kuriem bija normāls daudzums. Bērni svinu saņem galvenokārt ar mātes pienu. Tā koncentrācija dažādās valstīs ievērojami svārstās – Kanādā 1 µg/l, Meksikā – 62µg/l. Ja zīdītājas pienā ir 10 – 20 µg/l svina, tad 3 mēnešus veca bērna asinīs tas ir ap 100 µg/l, kas jau negatīvi ietekmē neirouzvedības attīstību. Pēc ASV Vides aizsardzības aģentūras datiem, ap 3 miljoniem bērnu asinīs ir ap 100 µg/l svina. Zviedrijā bērnu asinīs ir ap 30 µg/l svina.

Vispārīgās saindēšanās pazīmes ar svinu sākumā ir paaugstināta uzbudināmība, bezmiegs, vēlāk nogurums, depresija, aizcietējumi u.c. Pēc dažu zinātnieku domām, tie galvas smadzeņu traucējumi, kas rodas svina saindēšanās rezultātā, kā agresivitāte un nervozums, var būt par pamatu neadekvātai rīcībai, kas noved pie noziedzības, un uzskata, ka, vērtējot pārkāpēja atbildības pakāpi par izdarīto noziegumu, jāņem vērā arī svina daudzums audos.

Arī paaugstinātu mirstību saista ar saindēšanos ar svinu. Kā vienu no Dž. Franklina vadītā Ziemeļu jūras ceļa meklētāju bojāejas cēloņiem uzskata saindēšanos ar svinu, jo viņu konservētā pārtika bija iesaiņota kārbās, kas saturēja svinu.

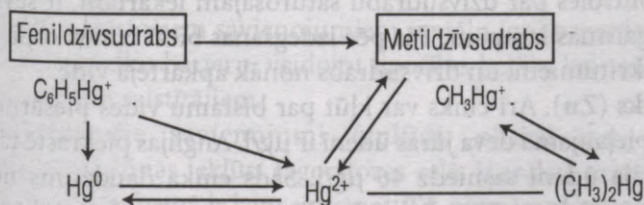
Svins negatīvi ietekmē redzes nūjiņas, radot tā saucamo vistas aklumu, t.i., pavājinātu redzi krēslā.

Svins dažādos tehnoloģiskajos procesos nonāk augsnē un ūdenī no atmosfēras piesārņojuma. Baltijas jūrā katru gadu nonāk ap 5400 tonnu svina, turklāt 95 procenti – no gaisa. Arī augi svinu galvenokārt saņem no gaisa: lapas 95 procentus – no gaisa, 5 procentus – no augsnes. Skābas augsnes veicina svina uzņemšanu no augsnes.

Svins difundē arī no glazūrām, tādēļ pārtiku un dzērienus turēt traukos, kas no iekšpuses pārklāti ar svina glazūru, ir bīstami. Svina difundēšana intensīvāk notiek skābā vidē.

Svina piesārņojums var būt bīstams savvaļas dzīvniekiem. Tā, piemēram, Anglijā paugurknābja gulbju masveida bojāejas cēlonis bija svina skrotis, ko tie bija salasījuši no ūdensbaseina dibena pēc ūdensputnu medību sezonas beigām.

**Dzīvsudrabs (Hg).** Plašais dzīvsudraba lietojuma spektrs dažādās ražošanas un lauksaimniecības nozarēs nosaka tā daudzuma palielināšanos apkārtējā vidē un paaugstina cilvēka risku nonāk ar to kontaktā. Jau minējam traģisko gadījumu Japānā Minamatas pilsētiņā, kur iedzīvotāji, lietojot pārtikā zivis ar paaugstinātu dzīvsudraba saturu, smagi saslima un pat nomira. Līdzīgs traģisks gadījums bija 1972. gadā Irākā, kur cilvēki izmantoja pārtikā ar metildzīvsudrabu kodinātus graudus. 6530 cilvēki smagi saindējās un 475 nomira. Metildzīvsudrabs ir toksiskākais dzīvsudraba savienojums, un tas uzkrājas barības ķēdēs. Brīvā dabā tas rodas ūdenī, kur mikroorganismi metilē dzīvsudrabu par metildzīvsudrabu. Šis savienojums ir taukos šķīstošs, ļoti indīgs un noturīgs (4.5. att.).



4.5. attēls

Vienkāršota shēma dzīvsudraba pārvērtībām ūdenī.  
Visas dzīvsudraba formas tiešā vai netiešā ceļā pārvēršas par metildzīvsudrabu

Zivīs dzīvsudrabs var uzkrāties 3000 reizes augstākā koncentrācijā, nekā tas ir ūdenī. Baltijas jūras zivīs Hg ir līdz 0,5 mg/kg. Tādēļ Somijā Baltijas jūras zivis ir atļauts lietot tikai 1 līdz 2 reizes nedēļā. Grūtniecēm vispār šis zivis ir aizliegts izmantot pārtikā.

Dzīvsudraba organiskajiem savienojumiem ir teratogēns efekts. Tas izpaužas kā CNS bojājumi. To rezultātā pazeminās iegaumēšanas spējas un parādās uzvedības novirzes. Dzīvsudrabam ir neliels mutagēnais efekts, tādēļ to neuzskata par mutagēnu un kancerogēnu cilvēkam.

Metildzīvsudraba izdalīšanās periods dažādiem organismiem ir dažāds. Pelēm tas ir 8 dienas, cilvēkam – 80 dienas, roņiem – 6 mēneši, līdakai – 3 gadi, gliemežiem – 3 gadi.

Metildzīvsudraba lietošana graudu kodināšanā piecdesmitajos gados izraisīja vispirms graudēdāju putnu – baložu, fazānu, pelēko irbju – izmiršanu, pēc tam aizgāja bojā šos putnus medījošie – vanagi, piekūni, ērgļi. Strauji palielinājās arī saldūdens zivju piesārņotība ar Hg. Līdakas Stokholmas tuvumā saturēja 5,7 mg/kg Hg. Ar šādām līdakām ēdināti kaķi nomira 2 – 3 mēnešos. Zviedrijā šo problēmu novērsa, aizstājot metildzīvsudrabu ar citiem, mazāk kaitīgiem graudu kodinātājiem.

Dzīvsudraba kaitīgā efekta novēršanai lieto 2,3–dimerkaptopropanolu. Taču tas nav lietojams saindēšanās gadījumā ar metildzīvsudrabu, jo veicina tā uzkrāšanos smadzenēs. Metildzīvsudraba toksisko efektu samazina selēns.

Arī Latvijā dzīvsudraba piesārņojums ir visai aktuāls, jo nav stingras kontroles pār dzīvsudrabu saturošajām iekārtām, it sevišķi – dienasgaismas lampām. Tās pēc izdegšanas bieži izmet kopā ar citiem atkritumiem, un dzīvsudrabs nonāk apkārtējā vidē.

**Cinks (Zn).** Arī cinks var kļūt par bīstamu vides piesārņotāju. Cinka pieļaujamā deva jūras ūdenī ir  $\mu\text{g/l}$ . Anglijas piekrastē tā koncentrācija ūdenī sasniedz 46  $\mu\text{g/l}$ . Šāds cinka daudzums nomāc fotosintēzi ūdensaugos. Polijā Ļubļinas cinka rūpnīcas apkārtņē ir konstatēts paaugstināts spontāno abortu biežums (līdz 17 procentiem no grūtniecībām), ko saista ar paaugstinātu Zn piesārņojumu. Ir arī pozitīva korelācija starp Zn daudzumu augsnē un liellopu saslimšanu ar leikozi.

Mazāk datu ir par citu metālu genotoksiskajām īpašībām. Ag, Cu, Co šķīstošie sāļi un  $\text{Na}_2\text{SeO}_4$  pazemina DNS molekulāro masu. Baktēriju testsistēmās mutagēnā aktivitāte ir  $\text{RnCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{N}_4\text{TeO}_6$ ,  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ ,  $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ . Zīdītāju šūnu kultūrās vāja mutagenitāte bija Co, Pb, Mn, Hg savienojumiem. Mn ir mutagēns raugiem *Saccharomyces cerevisiae*. Mutagēni ir arī daži Pt kompleksie savienojumi. Limfocītos *in vivo* hromosomu aberācijas inducē Sb, Te, Pb, Hg, Se un Pt savienojumi.

Galvenais piesārņojuma avots ar ķīmiskajiem elementiem ir rūpniecība, taču apkārtējā vidē tie nonāk arī ar mēslojumu, sadedzinot akmeņogles un šķidro kurināmo, no automobiļu degvielas sadegšanas produktiem u.c. Līdz ar jau minētajiem ķīmisko elementu genotoksiskajiem efektiem ir vēl citas nelabvēlīgas iedarbības uz cilvēku veselību. Dažu ķīmisko elementu piesārņojuma avoti un to izraisītā nelabvēlīgā ietekme uz cilvēka veselību apkopotī tabulā (4.5. tabula).

**Metālu genotoksiskās darbības mehānismi.** Lai izraisītu ģenētiskās izmaiņas iedzimtības nesējās struktūrās, metāliem ir jānokļūst šūnas kodolā. Pēc to iekļūšanas specifikas izdala trīs grupas – ūdenī šķīstošie, lipīdos šķīstošie un vāji šķīstošie savienojumi.

Ūdenī šķīstošie savienojumi ir arsenāti, vanadāti, volframāti, molibdāti, selenāti. Tie šūnās iekļūst ar tās sistēmas palīdzību, kas transportē fosfātus un sulfātus.

Hromātu grupas metālu kancerogēnās īpašības pozitīvi korelē ar to šķīdības pakāpi.

Lipīdos šķīstošiem savienojumiem metālu joni organismā pārvar šūnu apvalku barjeru, veidojot lipofilus helātu kompleksus ar organiskajiem saistītājiem.

Mazšķīstošie savienojumi (sulfīdi, oksīdi u.c. metālu savienojumi) šūnās iekļūst fagocitozes ceļā. Vairākas mazšķīstošas vielas tieši šādā formā ir kancerogēnas. Tā, piemēram, amorfais NiS ir vājš kancerogēns, bet kristāliskais NiS un  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  ir spēcīgi kancerogēni. Arī vāji ūdenī šķīstošais PbS zīdītāju šūnās iekļūst ar fagocitozi un tur izraisa genotoksisku efektu.

Fagocitētās daļiņas vakuolās skābā vidē izšķīst. Citoplazmā

*Kīmisko elementu piesārņojuma  
avoti un to ietekme uz cilvēka veselību*

Elements	Avots	Iedarbība
As	Rūpniecība, mēslojums	Dermatīti, ādas melanozes, barības trakta bojājumi, deguna starpsieniņas perforācija, kancerogēns
Be	Rūpniecība, ogļu dedzināšana	Plaušu bojājumi, limfātisko mezglu uzbrišana, novājšana, mutagēns
Cd	Rūpniecība, mēslojums, smēķēšana	Gastrointestinālie bojājumi, elpošanas orgānu darbības traucējumi, hipertonijs, nieru bojājumi, itai-itai slimība, proteinūrija, osteoporozē, mutagēna un kancerogēna aktivitāte
Cu	Rūpniecība, ogļu dedzināšana, mēslojums	Profesionālās slimības
Al	Alumīnija rūpniecība, ogļu dedzināšana	Zobu fluoroze, specifiski kaulu bojājumi (fluorozes)
Hg	Rūpnieciska ogļu dedzināšana, cementa apdedzināšana, graudu kodināšana, mēslojums	Centrālās un perifērās nervu sistēmas bojājumi, infantilisms, reprodiktīvo funkciju traucējumi, stomatīts. Minamatas slimība
Mn	Rūpniecība, ogļu dedzināšana	Drudzis, pneimonijs, CNS traucējumi (mangāna parkinsonisms)
Ni	Ogļu dedzināšana, rūpniecība, mēslojums, smēķēšana	Dermatīti, asinsrades traucējumi, kancerogēnēze, embriotoksikoze, mielooptikoneiropātija
Cr	Rūpniecība	Dermatīti, kancerogēnēze
Pb	Automašīnu dzinēji, rūpniecība, ogļu dedzināšana, krāsas, mēslojums	Svina encefaloneiropātijas
Se	Rūdu bagātināšana, sērskābes ražošana, ogļu dedzināšana	Depresija, reiboņi, galvassāpes, dzeltenā kaite, deguna asiņošana
V	Ogļu un naftas dedzināšana, rūpniecība	Sirds un asinsvadu slimības

izšķīdušais  $Ni^{+2}$  iekļūst kodolā, kamēr ūdenī šķīstošie  $NiCl_2$  un  $NiSO_4$  nespēj iekļūt šūnas kodolā.

Ar liposomām (tauku lodītēm) šūnās iekļūst Be, bet no liposomām atbrīvojas  $Be^{+2}$ , kas arī iekļūst šūnu kodolos. CrIII nespēj iekļūt šūnās, bet CrIV, kurš iekļūst šūnās, reducējas par CrIII, kas izraisa transformāciju. Pastāv hipotēze, ka galvenā kancerogēnā aktivitāte ir pārejas formai CrV. Metālu kļūšanai par kancerogēniem nav nepieciešama metaboliskā aktivācija oksidācijas redukcijas reakcijām.

Hroma izraisītie bojājumi izvietojas haotiski pa hromosomu. Niķelis DNS olbaltumvielu sašuvumus izraisa galvenokārt hromosomu heterohromatīna rajonos. Niķelis saistās ar fosfātu grupām. Uz šīm grupām konkurē arī  $Mg^{+2}$ , un  $Mn^{+2}$  un to klātbūtne pazemina Ni kancerogēno efektu.

DNS bojājumus, ko izraisa metāli, sekmīgi novērš reparācijas sistēmas, bet DNS sašuvumus ar olbaltumvielām šīs sistēmas nenovērš, un tie kļūst par cēloni ģenētiskajiem bojājumiem. Cr pārsvarā izraisa pāru CG apmaiņu ar AT.

Smagie metāli var traucēt hromosomu atiešanu mitozē, tā izraisot ģenētiskus bojājumus.

Daži metāli (Fe, Ni) sekmē aktīvo skābekļa radikāļu –  $O_2^-$  un  $OH^-$  – veidošanos, kuri savukārt var izraisīt DNS bojājumus. Aktīvo skābekļa radikāļu efektu samazina Se atkarīgā glutationperoksidāze.

Vēl no metālu izraisītajām iedarbībām var minēt CrIII un NiII izraisīto DNS B formas pāreju Z formā.

Zn un Mg kontrolē DNS polimerāžu aktivitāti. To aizvietošana ar citiem metāliem var nelabvēlīgi ietekmēt DNS sintēzi. Zn un Mg deficīts pārtikā pazemina vēža šūnu vairošanās ātrumu.

Metāli, kam ir kancerogēnās īpašības ir atkarīgas no to koncentrācijas šūnās. Metāli, kam ir kancerogēnas īpašības, noteiktās devās var bremsēt audzēju attīstību. Tā, piemēram, As, Co, Zn, Mn noteiktās koncentrācijās bremsē eksperimentālo audzēju progresēšanu. Antikancerogēnās īpašības ir arī dažiem Cu, Mo un Mg savienojumiem.

**Ķīmiskie elementi pārtikā.** Kā jau minēts, pašreiz apkārtējā vidē nonāk daudz ķīmisko elementu, un tie savukārt ar augiem un

dzīvniekiem, ko cilvēks izmanto pārtikā, ar dzeramo ūdeni un gaisu nonāk cilvēka organismā. Daļa no šiem elementiem kā mikroelementi ir nepieciešami cilvēka dzīvības procesu norisēm, taču visiem tiem ir devas, kuras pārsniedzot vēl neizraisās traģiskas izmaiņas. Daudziem no tiem ir devas, kuras izraisa toksisku efektu vai pat ir nāvējošas (4.6. tabula).

4.6. tabula  
*Ķīmiskie elementi cilvēka barībā (rēķinot uz 70 kg masas)*

Elements	Organismam nepietiek mg/dienā	Norma mg/dienā	Toksiska mg/dienā	Letāla g/dienā
Al		0,0014 – 0,08	60	1,3 – 6,2
AsIII	0,07	0,04 – 1,4	5 – 50	0,05 – 0,34
B		1 – 3	200	
Ba		0,6 – 1,7		3,7
Br		0,8 – 24	20	35 – 350
Cd		0,07 – 0,3	200	1,5 – 9
Co	0,0002	0,005 – 1,8	2	
Cr	0,005	0,01 – 1,2	90 – 200	3 – 8
Cu	0,3	0,5 – 6		0,175 – 0,25
F		0,3 – 5		2
Fe	6	6 – 40		7 – 35
Hg		0,004 – 0,02		0,15 – 0,3
I	0,015	0,1 – 0,2		35 – 350
Li		0,1 – 2		
Mg	12	250 – 380		
Mn		0,4 – 10		
Mo		0,05 – 0,35		
Ni	0,0006	0,3 – 0,5		
Pb		0,06 – 0,5		10
S		850 – 930		
Sb		0,002 – 1,3	100	
Se	0,006	0,006 – 0,2	2	
Sn		0,2 – 3,5	2000	
Ti		0,8		
U		0,001 – 0,002		
V		0,14		
W	0,001 – 0,015			
Zn	5	5 – 40	150 – 600	6

Lai ar pārtiku uzņemto ķīmisko elementu daudzums nepārsniegtu pieļaujamos lielumus, ir noteiktas maksimāli pieļaujamās dažādu ķīmisko elementu devas galvenajos pārtikas produktos. Kā parādīts tabulā (4.7. tabula), ne visiem elementiem vēl ir noteiktas pastāvīgās maksimāli pieļaujamās koncentrācijas, daļai ir tikai pagaidu.

Ja minēto elementu koncentrācija pārtikas produktos pārsniedz norādīto, tad pārtikas produkti nav izmantojami. Arī augsnes apūdeņošanā izmantojamajam ūdenim, sanitāri saimnieciskajam ūdenim ir noteiktas maksimāli pieļaujamās koncentrācijas (4.8. tabula).

4.7. tabula

*Pagaidu un pastāvīgās MPK dažiem ķīmiskajiem elementiem galvenajos pārtikas produktos (mg uz 1 kg produkta)*

Elementi	Zivis	Gaļa	Piens	Maize un graudi	Dārzeņi	Augļi	Sulas un dzērieni
Al	30	10	1	20	30	20	10
As*	5	0,1	0,05	0,1	0,2	0,2	0,2
Cd*	0,2	0,05	0,03	0,05	0,03	0,03	0,03
Cr	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
Cu*	10	5	1	5	5	5	5
F	10	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Fe	30	50	3	50	50	50	15
Hg	0,4	0,03	0,005	0,01	0,02	0,02	0,02
J	2	1	0,3	1	1	1	1
Ni	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5	0,3
Pb*	1	0,5	1	0,3	0,4	0,5	0,4
Sb	0,5	0,1	0,05	0,1	0,3	0,3	0,2
Se	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sn*	200	200	100	—	200	200	200
Zn*	40	70	5	25	10	10	10

\*) – elementi, kuriem noteiktas pastāvīgas MPK

4.8. tabula

Dažu ķīmisko elementu MPK apūdeņošanas ūdenī, sanitāri  
saimnieciskajās ūdenskrātuvēs un augsnē

Elements	Ūdenī mg/l		Augsnē mg/kg
	apūdeņošanas	sanitāri saimnieciskajā	
Al	5,0*		
AsII	0,10*	0,05	2
BaII	4,00**	4,0	
Be	0,10*	0,0002	
CdIII	0,01*	0,01	
CoII	0,05*	1,0	
CrIII		0,5	
CrVI	0,10*	0,1	0,5
FeIII	5,00*	0,5	
Hg		0,005	2,1
Li	2,5*		
Mg	150,0**		
Mn	0,20*	0,1	1500
MoVI	0,01*	0,5	
Ni	0,20*	0,1	4
Pb	0,1**	0,03	20
Sb		0,05	0,05
SeVI	0,20*	0,001	
V	0,10*	0,1	150
Zn		1,0	2,3

\*) – ASV dati, \*\*) – Vācijas dati. MPK sanitāri  
saimnieciskajos ūdeņos noteica tikai bijušajā PSRS

Li MPK ūdenim, ko lieto citrusu apūdeņošanai, ir 0,075 mg/l.

*Samērā izplatīts ir uzskats, ka augos un dzīvniekos viss kaitīgais, kas tajos nonāk, pārstrādājas un kļūst nekaitīgs cilvēkam. Tādēļ dzīvniekiem mēdz izbarot apšaubāmas kvalitātes barības produktus vai arī audzē graudaugus un dārzeņus piesārņotos tīrumos. Tā tas tomēr nav, un šādā ceļā notiek dažādu elementu koncentrēšanās pārtikā. Tā, piemēram, ir pētīta dzīvsudraba, kadmija un svina uzkrāšanās cūkas organismā atkarībā no šo elementu daudzuma barībā (4.9. tabula).*

4.9. tabula

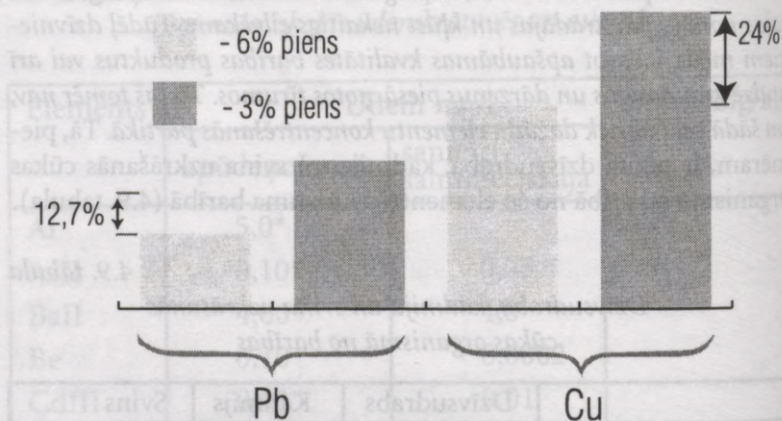
*Dzīvsudraba, kadmija un svina uzkrāšanās  
cūkas organismā no barības*

	Dzīvsudrabs	Kadmijijs	Svins
Barībā	2,0	71,4	26,6
Nobarotu dzīvnieku orgānos un audos	2,7	85,9	11,4

Metāli, kas atrodas pilnpienā, dažādi sadalās izgatavotajos piena produktos. Nokrejtā pienā paliek 96 procenti kadmija no tā daudzuma, kas bija pilnpienā, un tikai 3 procenti nonāk krējumā. Attaukotā pienā ir 93 procenti svina, 94,8 procenti vara un 69,5 procenti cinka no kopējā metālu daudzuma pilnpienā.

Svina un vara daudzums sešprocentīgā pienā ir mazāks par 12,7 procentiem un 24 procentiem atbilstoši salīdzinājumā ar trīsprocentīgo pienu (4.6. att.). Piena kazeīnā ir daudz cinka, mazāk vara, svina un kadmija. Piena cukurā ir 40 procenti cinka, 37 procenti vara, 28 procenti svina un 50 procenti kadmija no metālu daudzuma attaukotā pienā. Izgatavojot sauso pienu, tajā samazinās dzīvsudraba, svina un kadmija daudzums.

Izgatavojot biezpienu no attaukota piena, tajā olbaltumvielu daudzums pieaug 6 reizes un līdz ar to dzīvsudraba ir 10 reizes vairāk nekā pilnpienā. Ja pieņem pilnpiena dzīvsudraba daudzumu par 100 procentiem, tad attaukotā pienā ir 70 procenti, krējumā mazāk par 20 procentiem. Ap 10 procenti Hg ir saistīti ar sūkalu olbaltumvielām. Ap 5 procenti dzīvsudraba ir sviestā.



4.6. attēls

Svina un vara uzkrāšanās 6% un 3% pienā. Vairāk svina un vara uzkrājas 3% pienā, mazāk 6%

Bīstami ir ganīt govīs, pļaut sienu un sēt labību vai stādīt dārzenus ceļmalās. Šeit augos no automašīnu izplūdes gāzēm nonāk ļoti daudz svina. Tā daudzums gan strauji kritās, palielinoties attālumam no ceļa (4.10. tabula).

4.10. tabula

Svina uzkrāšanās augsnē un augos ceļmalās

	Attālums no ceļa (m)					
	2,5	4,5	7,5	11,5	16,0	36,0
Zāle	13,9	12,2	14,9	7,7	4,6	3,3
Augsne						
0 – 6 cm	772	410	118	74	54	40
7 – 12 cm	464	28	78	14	22	24
13 – 18 cm	38	18	16	16	16	18

## Nitrātu genotoksiskā aktivitāte

Pēdējā laikā par aktuālu problēmu ir kļuvusi nitrātu daudzuma palielināšanās apkārtējā vidē, cilvēka pārtikā un dzeramajā ūdenī. Nitrātu avots ir minerālmēsli (amonija sāļi, nitrāti un urīnviela), ko lielos daudzumos izsēj uz laukiem, lai palielinātu lauksaimniecības produktu ražas. Transports un rūpniecība izmet atmosfērā lielus daudzumus slāpekļa oksīdu. Paši nitrāti un nitrīti, kas veidojas no nitrātiem, nav genotoksiski, bet *nitrāti un nitrīti nitrozēšanas reakcijās ar mono-, di- un poliamīniem, tāpat arī ar citiem slāpekli saturošiem savienojumiem veido N-nitrozosavienojumus (NS), kam ir genotoksiska aktivitāte. NS ir vieni no aktīvākajiem mutagēniem un kancerogēniem, kas izraisa ļaundabīgo transformāciju dzīvniekiem un cilvēkam. NS viegli veidojas no vienkāršajiem slāpekļa savienojumiem apkārtējā vidē un organismos.*

**N-nitrozosavienojumu veidošanās dabā.** Ar nitrātiem visātrāk nitrozējas otrējie un trešējie amīni, tāpat arī citi savienojumi, kas satur  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$  un  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-$  grupas. Nitrozētāji parasti ir slāpekļpaskābes atvasinājumi un nitrozanjons. Nitrīta jons un brīvā slāpekļpaskābe skābā vidē pārvēršas par aktīviem nitrozējošiem aģentiem. Nitrozējošie aģenti pēc aktivitātes samazināšanās veido šādu rindu:  $\text{NO}^+ > \text{H}_2\text{ONO}^+ > \text{NOCl} > \text{N}_2\text{O}_3$ .

Otrējo amīnu nitrozēšana ar dažādiem aģentiem var notikt ūdenī, ūdens un organisko šķīdinātāju maisījumā, organiskajos šķīdinātājos, gāzes fāzē, kā arī tieši objektā. Šajās reakcijās veidojas daudz nitrozoamīnu (NA). Noteiktos apstākļos otrreizējie amīni var pārvērsties par NA, ne tikai reaģējot ar aktīvām nitrozējošām vielām, bet arī ar Na nitrītu.

Oglēm, naftai, mazutam, benzīnam, kūdrai un degakmenim sadegot, veidojas daudz slāpekļa oksīdu ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ) un amonjaks. Cilvēka darbības rezultātā atmosfērā nonāk  $53 \times 10^6$  tonnas slāpekļa dioksīda, kas ir vairāk par 1/10 no kopējās gāzes masas, kas veidojas dažādos biogeoķīmiskos procesos. Atšķirībā no nitrīta un dažiem citiem nitrozējošiem savienojumiem, slāpekļa oksīdi NS veido ne tikai skābā vidē, bet arī neitrālā. Tādējādi kancerogēni var veidoties ūdenī un citās fāzēs (gāzēs, aerosolos, putekļos), kas

raksturīgi gaisam, veido miglu un smogu. Kancerogēni veidojas tad, kad ir NA un slāpekļa oksīdi. Tā kancerogēns N-nitrozodimetilamīns veidojas tikai maisījumos, kuros ir dimetilamīns un slāpekļa oksīdi.

Pārliecinoši ir pierādīta NS veidošanās tieši piesārņotajā gaisā. Visvairāk un visātrāk NA veidojas, sadarbojoties sistēmā: otrējie amīni –NOx–NONO – gaiss.

Ozona ietekmē atmosfērā no 1,1-dimetilhidrazāna var sintetizēties N-nitrozodimetilamīns, kas saules gaismā pārvēršas par dimetilnitramīnu. UV staru ietekmē var notikt radikāļu NO un R2N rekombinācija, kuras rezultātā veidojas NS. Tāpat arī jods un ūdeņraža peroksīds ūdenī veicina NS sintēzi no priekštečiem, t.i., ja amīni un nitrozējošie faktori ir gaisā vai ūdenī.

Viens no NS sintēzes ceļiem ir nitrātu pārvēršana par slāpekļa oksīdiem ķīmiskās reakcijās vai mikroorganismu vielumainās reakcijās.

No minerālmēsliem augsnē veidojas NA. Kancerogēnu veidošanās notiek ar augsnes mikroorganismu palīdzību. Skābās augsnes kancerogēni saglabājas ilgāk nekā 10 dienas. No augsnes kancerogēni pāriet augos. Pašos augos NS neveidojas, augsnē NS veidojas no dažiem pesticīdiem. No atrazīna veidojas N-nitrozotrazīns, no trīsfluoramīna – N-nitrozodipropilamīns. Šie NS piesārņo augsni un pāriet augos.

Ūdensbaseinos ir maz NS (<0.1 μg/l). Augstāks to saturs ir dejonizētā un hlorētā ūdenī (0.8 μg/l). Sevišķi lielas NS koncentrācijas ir ķīmisko rūpnīcu, zivju un gaļas kombinātu, liellopu un cūku fermu notekūdeņos. Te N-nitrozodimetilamīna, N-nitrozodietilamīna, N-nitrozomorfolīna daudzums svārstās plašās robežās  $\times 100$  μg/ml. Notekūdeņos ir arī citi NS priekšteči – amīni, kas rodas no pārtikas atkritumiem un augsnes. Upēs dimetilamīna daudzums sasniedz 11,9 mg/l, trimetilamīna – 5,0 mg/l. Vairākums gruntsūdeņu arī ir piesārņoti ar nitrātiem. Ūdenskrātuvju aizaugšana veicina amīnu uzkrāšanos. Vidēji piesārņotās ūdenskrātuvēs N līmenis ir 1–5 μg/l, kas vasaras vidū pieaug līdz 8–16 μg/l. Ūdensaugi izdala vielas, kas veicina nitrozēšanas reakcijas, ko dara arī mikroflora. Šo reakciju norises stimulē ūdenskrātuvju paskābināšanās. Arī ūdenskrātuvju mikroflora veicina nitrozēšanas reakcijas.

Nitrozēšanās reakciju katalizē formaldehīds, fenoli, tiocianāti, halogenīdi, bet to inhibē sēra dioksīds, hidroziņs, etanols, etilēnglikols u.c. Nitrozēšanas reakcija noris arī fotoķīmiski.

**Endogēnā NS veidošanās.** Pirmo reizi nitrozosavienojumu veidošanos organismā konstatēja 1969. gadā eksperimentos ar žurkām. Ievadot žurku kuņģī morfalinu, N-metilbenzamīnu un Na nitrītu, radās aknu un barības vada audzēji. Tos izraisīja NS. *NS veidošanās ir pierādīta arī cilvēka kuņģī.* Ja barībā ir nitrāti, tad NS veidojas govju kuņģos, no kurienes tie nonāk pienā. NS rašanos organismā var konstatēt pēc to parādīšanās urīnā un izkārnījumos. Nitrāti, nonākot cilvēka organismā ar dzeramo ūdeni vai pārtiku, ātri uzsūcas kuņģī un zarnu trakta augšējā daļā. Daļa nonāk asinīs un tiek izvadīti ar urīnu un siekalām. *Ap 8% nitrātu kuņģa mikrofloras ietekmē reducējās par nitrītiem. Nitrīti ar otrējiem amīniem vai amīdiem veido N-nitrozoamīnus un N-nitrozoamīdus.* N-nitrozoamīni izraisa aknu, barības vada, elpošanas orgānu un nieru vēzi, N-nitrozoamīdi – centrālās nervu sistēmas un perifēro nervu audzējus, kā arī kuņģa un zarnu trakta vēzi. NS veidošanās pētīšanai eksperimentālajiem dzīvniekiem ievada L-prolīnu kopā ar nitrātiem un urīnā pēta N-nitrozoprolīna parādīšanos un daudzumu. Šis nitrozosavienojums nav kancerogēns.

Organismā NS var veidoties, arī nitrātiem (nitrītiem) reaģējot ar ieeļpoto  $\text{NO}_2$ . Ja gaisā ir  $0,1 - 1,0 \times 10^{-6}$   $\text{NO}_x$  molekulas, tad plaušās nokļūst nitrozējošs aģents, kas ir ekvivalents 10 – 100 mg Na nitrīta. Fagocītu lipopolisaharīdi un interferons ar dimetilamīnu un metilbenzamīnu veido atbilstošus NS. Morfolīna, aminopirīna, oksitetra ciklīna, monizona, lukantona un metoperilēna ievadīšana dzīvniekiem kopā ar Na nitrītu izraisa aknu audzēju, disulfirams (antabass) – barības vada, rīkles, mēles un kuņģa vēzi, kopā ar tolbutamīdu, monuronu un hlordiazepoksīdu – kuņģa audzēju.

**Dabiskie nitrozēšanas inhibitori.** Vairākas vielas inhibē NS veidošanos un nosaka mazaktīvu slāpekļa oksīdu rašanos. No tādām vielām var minēt askorbīnskābi ūdens vidē un tokoferolu – hidrofobā vidē. Inhibējoša darbība ir arī vairākām citām pārtikas produktu sastāvdaļām – fenolu savienojumiem, nepiesātinātajām taukskābēm, aminoskābēm, tioliem u.c. Fenola savienojumi –

gallolskābe, rezorcīns, katehīns, pirogallols – ir kafijas, tējas, ābolu vīna u.c. produktu sastāvā. Vairākumam šo vielu katalizējošā vai inhibējošā darbība ir atkarīga no pH. Tā, piemēram, gallolskābe inhibē nitrozēšanas reakciju pie pH 2 – 3, katalizē – pie pH > 4.

**NS veidošanās monitorings organismā.** Dažkārt NS veidojas tik niecīgos daudzumos, ka to analītiski nevar konstatēt. Tādēļ ir svarīgi bioloģiskie marķieri, kas signalizē par mazu devu kancerogēnu parādīšanos. Viena no tādām metodēm ir mikroorganismu testkultūru ievadīšana dzīvnieku vēdera dobumā un pēc kāda laika – mutāciju rašanās biežuma analīze šīm kultūrām. Tā, piemēram, pelēm peritonāli ievadija baktēriju *Salmonella typhimurium* TA1950 celmu un pētīja mutāciju rašanās biežumu NS veidošanās procesā. Tā konstatēja ciklisko amīnu, piperazīndihlorīda, morfolīna un amitrola mutagēno aktivitāti.

Cita pieeja ir mutagēno nitrozosavienojumu veidošanās un inhibīcijas pētījumi cilvēkam. Tā, piemēram, brīvprātīgajiem deva biešu sulu, kas saturēja nitrātus. Pēc noteikta laika (30 min.) deva nitrozējamo aminoskābi L–prolīnu. Pēc 24 stundām urīnā noteica nekancerogēno N–nitroprolīnu, kas sintezējās endogēnas nitrozēšanas reakcijā. Šādi var labi noteikt nitrozēšanas reakcijas intensitāti un dažādu modificējošu faktoru ietekmi uz šo reakciju.

**Nitrozosavienojumi, nitrāti un vēzis.** Kā jau teikts, nitrāti cilvēka organismā galvenokārt nokļūst ar pārtiku. Organismā nitrāti viegli pārvēršas par nitrātiem. Jau mutē šo pārvēršanu veic mikroflora. Siekalās nitrātu daudzums variējas atkarībā no pārtikas sastāva, mikrofloras, reģiona, kurā cilvēks dzīvo, un no vecuma. Kuņģī nitrāti nonāk ar siekalām, kur to daudzums ir atkarīgs no tā, cik ātri tie sadalās un absorbē gļotāda. Nitrāti un nitrāti intensīvi veidojas zarnu traktā, heterotrofi nitrificējoties slāpekļa organiskajiem savienojumiem augšējā zarnu trakta daļā, kur ir aerobi procesi. Barībai tālāk virzoties, dominē anaerobi procesi, kas veicina NS priekšteču uzkrāšanos. NS veidošanos veicina dažādas patoloģijas – gastrīts, perniciozā anēmija (saistīta ar B<sub>12</sub> vitamīna vielumaiņas traucējumiem) u.c. Kuņģa operācijas pazemina kuņģa sulas skābumu, kas veicina nitrātreducējošās mikrofloras attīstību (pie pH > 5.0).

Dodot nitrātu standartdevas, veselīgiem cilvēkiem veidojas 0,1 – 1,7 mg/l nitrīta. Hroniska atrofiskā gastrīta slimniekiem un pēc Bulrota I un II operācijas nitrātu daudzums pēc nitrātu standartdevas sasniedz 80 – 200 mg/l. Čūlu kolīta slimniekiem ir liels nitrātu un amīnu daudzums, un pazemināts pH veicina NS veidošanos.

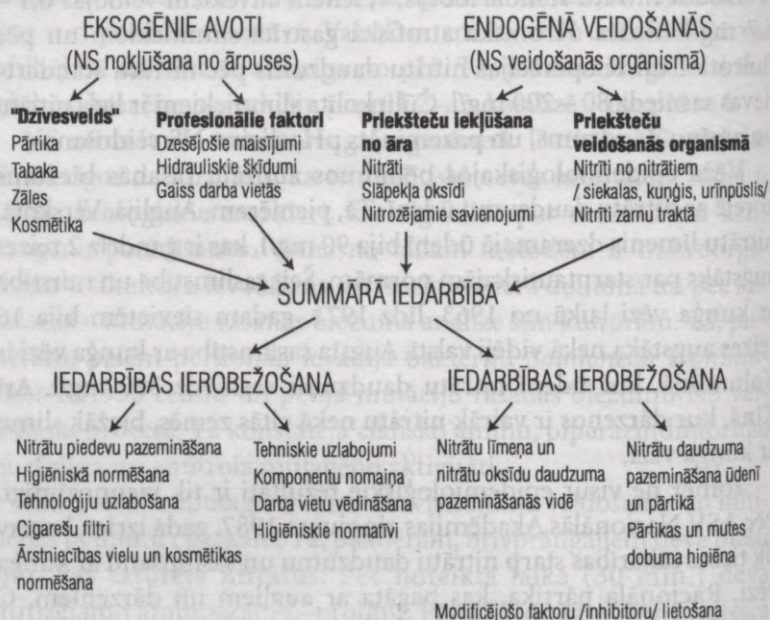
Vēža epidemioloģiskajos pētījumos audzēju rašanās biežums korelē ar nitrātu daudzumu ūdenī. Tā, piemēram, Anglijā, Verskofā, nitrātu līmenis dzeramajā ūdenī bija 90 mg/l, kas ir gandrīz 2 reizes augstāks par starptautiskajām normām. Šeit saslimstība un mirstība ar kuņģa vēzi laikā no 1963. līdz 1971. gadam sievietēm bija 16 reizes augstāka nekā vidēji valstī. Augsta saslimstība ar kuņģa vēzi ir Kolumbijā, kur ūdenī nitrātu daudzums sasniedz 300 mg/l. Arī Ķīnā, kur dārzenos ir vairāk nitrātu nekā citās zemēs, biežāk slimo ar kuņģa vēzi.

Tomēr ne visur epidemioloģiskie rezultāti ir tik viennozīmīgi. Pēc ASV Nacionālās Akadēmijas ziņojuma 1987. gadā izriet, ka nav tik tiešas sakarības starp nitrātu daudzumu un saslimšanu ar kuņģa vēzi. Racionāla pārtika, kas bagāta ar augļiem un dārzeniem, C vitamīnu un  $\alpha$ -tokoferolu un dažiem nitrozēšanas inhibitoriem, pazemina nitrātu negatīvo ietekmi uz cilvēka organismu.

Amīdu nitrozēšanas ātrums ir proporcionāls nitrātu koncentrācijas kvadrātam. Tā kā amīdu daudzumu nevar samazināt, tad jāsamazina nitrātu daudzums pārtikā un ūdenī. To var panākt, samazinot apkārtējās vides piesārņojumu ar slāpekļa minerālmēsliem, slāpekļa oksīdiem u.c. nitrātu avotiem, kas ir kancerogēno NS priekšteči (4.7. att.).

N-nitrozodimetilamīns, kuru izmanto kā šķīdinātāju, izraisīja aknu vēzi cilvēkiem, kas ar to regulāri saskārās. Šī viela alkilē DNS. Tā ir mutagēns dažādās modeļsistēmās. N-metil-N-nitrozourīnviela inducē tranzīcijas no GC uz AT. Šīs vielas tranzīcija inducētajos peļu timusa audzējos ir Ki-ras gēna 12. tripletā.

**Maksimāli pieļaujamās nitrātu devas.** *Daudzās valstīs maksimāli pieļaujamās devas cilvēkam ir 5 mg nitrātu uz 1 kg ķermeņa masas diennaktī. Tātad cilvēkam, kurš sver 60 kilogramus, dienā ir pieļaujams patērēt 300 mg nitrātu. Piemēram, ja tomātos ir 150 mg/kg nitrāti, tad tos nedrīkst ēst vairāk par diviem kilogramiem*



4.7. attēls  
Pasākumu shēma, kas pazeminās nitrozo savienojumu ietekmi uz cilvēku

dienā, protams, ja jūs nelietojat vairāk nevienu citu produktu, jo pieļaujamajā devā ietilpst visu apēsto produktu un arī ūdens nitrātu kopējā summa. Bērniem šī deva ir zemāka, jo tie ir jutīgāki pret nitrātu iedarbību. Tā, piemēram, zīdāinim tā ir 1,89 mg/kg ķermeņa masas. Vienkāršības labad parasti nosaka maksimāli pieļaujamās devas nevis uz vienu kilogramu ķermeņa masas, bet pieļaujamās devas pieaugušajiem un bērniem. Tā, piemēram, Igaunijā maksimāli pieļaujamās devas pieaugušajiem ir pieņemtas vidēji 200 mg diennaktī, bērniem – 45 mg. Ar pārtiku cilvēki uzņem arī nitrātus, kuru pieļaujamās devas ir mazākas, jo to kaitīgais efekts ir lielāks. Tajā pašā Igaunijā pieļaujamā nitrātu deva pieaugušajiem ir 10 mg, bērniem – 5 mg.

Pēc pasaules literatūras datiem, nitrātu slodze dažādās valstīs svārstās 50 – 300 mg uz cilvēku diennakti. Bijušajā PSRS tā vidēji ir 150 – 300 mg uz cilvēku un joprojām aug. Dažos reģionos tā ievērojami pārsniedz šos lielumus. Tā, piemēram, Moldovā cilvēki ar piesārņoto ūdeni uzņem 98–1300 mg nitrātu diennakti. Ja apūdeņošanas ūdenī ir 0,001 procents NS, lociņu zaļajā masā uzkrājas 1600 µg/kg N–nitrozodimetilamīna un līdz 1350 µg/kg N–nitrozodietilamīna. NS veidojas un uzkrājas dzīvnieku barībā un pārtikas produktos to tehniskās pārstrādes un glabāšanas procesā. Svaigā gaļā un pienā NS vai nu nav, vai to koncentrācija nepārsniedz 1 – 2 µg/kg. Zivīs to ir vairāk – līdz 9 µg/kg. Pārtikas produktu tehnoloģiskajā apstrādē, it īpaši sālot, žāvējot un konservējot, uzkrājas NS. Bekonā un konservos NS koncentrācija sasniedz 100 – 200 µg/kg, dažās žāvēto desu šķirnēs, kurās ir daudz garšvielu, žāvētās un sālitās zivīs NS ir līdz 110 µg/kg. No piena produktiem visvairāk piesārņoti ir sieri. Tajos NS pārsniedz 20 µg/kg.

**Nitrātu ietekme uz mājdzīvniekiem.** Vēl minēsim dažus piemērus par nitrātu kaitīgo ietekmi uz mājdzīvniekiem. Nav pamata apgalvojumam, ka govju organismā nitrāti pilnīgi neitralizējas un nav kaitīgi ne pašiem dzīvniekiem, ne cilvēkam. Ir konstatēts, ka no nitrātiem govīs veidojas kancerogēns N–nitrozoamīns, kurš nonāk pienā. Kad govju barībā bija 0,26 g  $\text{NO}_3^-$  uz ķermeņa masas kilogramu, pienā konstatēja 5 µg/l N–nitrozoamīna, kad 0,35 g/kg, – kancerogēna daudzums pienā pieauga līdz 10 µg/l. Dzīvnieku asinīs N–nitrozoamīns bija 7 – 17 µg/l. Tādēļ arī nav brīnums, ka rajonos, kur nitrātu daudzums 2 – 10 reizes pārsniedz pieļaujamo normu, govju saslimstība ar leikozi ir 2 – 5 reizes augstāka nekā nepiesārņotajos. Šajos rajonos veselajām govīm nitrātu koncentrācija asinīs ir palielināta par 25 procentiem, ar leikozes vīrusu inficētajām – par 50 procentiem, ar leikozi slimajām – par 100 procentiem.

Izbarojot teļiem pienu ar 10 – 100 mg/kg nitrātiem un 4 mg/kg nitrātiem, to krišana palielinājās par 25 – 45 procentiem. Grūsnām govīm 0,2 g  $\text{NO}_3^-$  uz kg dzīvās masas izraisīja teļu krišanu pirmajās dzīves dienās, palielināja saslimšanu ar zarnu trakta slimībām un izraisīja minerālu vielumainības traucējumus.

Kancerogēnu veidošanās no nitrātiem ir konstatēta arī suņu kuņģa sulā.

Slāpekļa minerālmēsli ir galvenais nitrātu nokļūšanas avots pārtikā un ūdenī. Neievērojot upju un ezeru krastu aizsargjoslas, daudz minerālmēsļu ieskalojas ūdeņos. Palielināts nitrātu daudzums augsnē izraisa to uzkrāšanos augos. Augsnē savairojas baktērijas, kas pārvērš nitrātus par nitrātiem, un tie ir bīstamāki par nitrātiem. Protams, atteikties no minerālmēsliem nevar, bet to lietošanā ir jāievēro mērenība.

Metāla traukos, kuros pārvadā pārtikas produktus, apstrādājot ar pretkorozijas līdzekļiem, kas satur nitrātus un amīnus, arī tiek radīti labvēlīgi apstākļi nitrozoamīnu veidošanās procesam.

### ***Pesticīdu genotoksiskā aktivitāte***

**Pesticīdu lietojums.** Pesticīdi ir vielas, kuras izmanto cīņā ar kaitēkļiem: ar kukaiņiem – insekticīdi, ar nezālēm – herbicīdi, ar sēnītēm – fungicīdi, ar baktērijām – baktericīdi, ar grauzējiem – rodenticīdi.

Vairākums pesticīdu ir halogēnogļūdeņraži, no kuriem visvairāk izmanto hloru saturošos. Tomēr kā pesticīdus lieto arī vielas ar citu ķīmisko sastāvu – karbamātus, tiourīnvielas atvasinājumus, laktonus, indola savienojumus, metālu sāļus u.c.

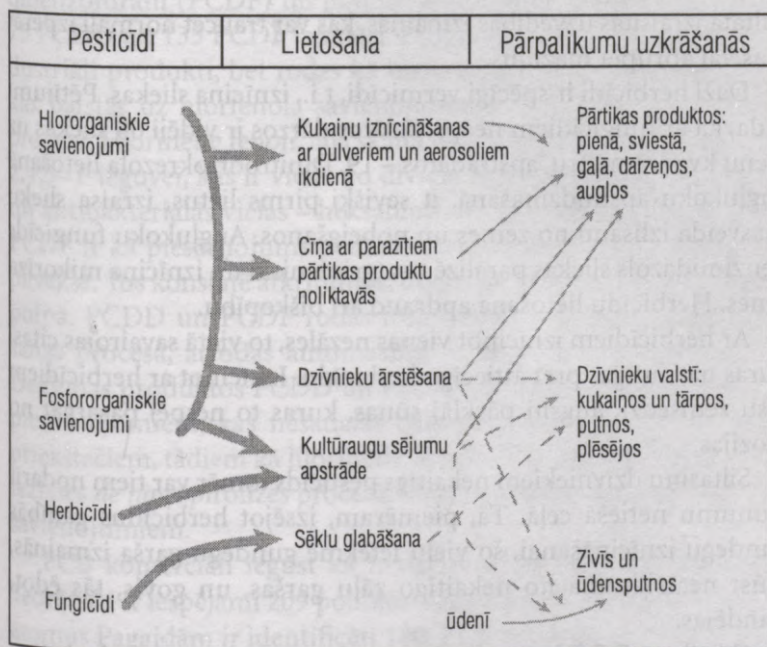
Pesticīdu lietošana kukaiņu – slimību izraisītāju – apkarošanā bija īsts apvērsums medicīnā. Lietojot insekticīdu DDT, izglāba miljoniem cilvēku dzīvību, kuras līdz tam iznīcināja malārija un izsitumu tīfs. 1948. gadā Indijā malārijas rezultātā nomira 3 miljoni cilvēku, 1965. gadā – vairs neviens. Grieķijā 1939. gadā bija 2 miljoni malārijas slimnieku, 1959. gadā – vairs tikai 1200. Pesticīdu lietošana lauksaimniecībā dod lielu ekonomisko efektu, ļaujot saglabāt ievērojamu ražas daļu un pasargāt cilvēkus no vairākiem toksīniem, kas rodas, dažiem mikroorganismiem parazitējot uz augiem.

Pašreiz pasaulē izlieto 4,57 miljonus tonnu pesticīdu. Tā kā aramzemju platība uz zemeslodes ir 1,45 miljardi hektāru, tad, ja pesticīdus vienmērīgi sadalītu pa šo aramzemi, vidēji uz vienu hektāru to iznāktu 3,15 kilogrami. No šiem pesticīdiem apmēram

40 procenti ir herbicīdi, tātad uz vienu hektāru tīrumu izsēj vidēji 1,26 kilogramus herbicīdu (uz 1 m<sup>3</sup> – 126 mg).

Rietumeiropā un ASV vidēji uz hektāru izsēj 2 – 3 kilogramus pesticīdu, bijušajās PSRS – vidēji vienu kilogramu. Te atļautā pesticīdu deva ar augstu bioloģisko aktivitāti ir vidēji 0,65 kg/ha, bet bieži norma tiek pārsniegta 10 un pat 100 reizes.

**Pesticīdu kaitīgās iedarbības daudzveidība.** Cilvēki ar pesticīdiem nonāk saskarē visdažādākajos veidos: to ražošanas procesā, transportējot, sagatavojot darba šķīdumus un tos lietojot, arī piesārņojuma veidā ar produktiem un ūdeni (4.8. att.). *Daudzi pesticīdi gan tiešā veidā, gan to metabolīti, gan degradācijas produkti ir ar mutagēnām un kancerogēnām īpašībām. Pesticīdu plašā lietošana*



4.8. attēls  
Pesticīdi, to lietošana un koncentrēšanās pārtikas produktos un dzīvniekos

un to samērā lēnā noārdīšanās nosaka to uzkrāšanos dabā, kā tas notika ar DDT. Tagad DDT tiek vērtēts kā viens no bīstamākajiem vides piesārņotājiem, kura iedarbības kaitīgās sekas vēl būs ilgi izjūtamas. DDT uzkrājas barības ķēdēs un apdraud vairāku dzīvnieku sugu izdzīvošanu. Tā, piemēram, Mičiganas ezera dūņās ir 0,014 mg/kg DDT, vēžveidīgajos – 0,41 mg/kg, zivīs – 3 – 6 mg/kg, kaijās – virs 2400 mg/kg. Dažām plēsīgo putnu sugām DDT olu čaumalās sasniedza tādu koncentrāciju, ka tās nebija iespējams izperēt trauslo čaumalu dēļ. Pesticīdu uzkrāšanos barības ķēdēs veicina arī tas, ka dzīvnieki, kas organismā ir vairāk uzkrājuši indi, ir mazkustīgāki un ātrāk krīt par upuri plēsējiem. Tas sevišķi attiecas uz dzīvniekiem, kas ir vāji mednieki. Tā, piemēram, jūras ērglis ir vājš mednieks, tādēļ arī vairāk cieš no pesticīdu piesārņojuma.

Ļoti nozīmīgas negatīvā nozīmē var būt pesticīdu iedarbības rezultātā izraisītās uzvedības izmaiņas, kas var traucēt normāli izperēt olas vai aprūpēt mazuļus.

Daži herbicīdi ir spēcīgi vermicīdi, t.i., iznīcina sliekas. Pētījumi rāda, ka ar fungicīdiem neapstrādātos dārzos ir vidēji 68 sliekas uz vienu kvadrātmetru, apstrādātos – 19. Dinitroortokrezola lietošana augļukoku apsmidzināšanā, it sevišķi pirms lietus, izraisa slieku masveida izlīšanu no zemes un nobeigšanos. Augļukoku fungicīds benzimidazols sliekas paralizē neatgriezeniski un iznīcina mikorīza sēnes. Herbicīdu lietošana apdraud arī biškopību.

Ar herbicīdiem iznīcinot vienas nezāles, to vietā savairojas citas, kuras nav jutīgas pret attiecīgo herbicīdu. Iznīcinot ar herbicīdiem visu zemsedzi, augsni pārklāj sūnas, kuras to nespēj pasargāt no erozijas.

Siltasiņu dzīvniekiem nekaitīgs pesticīds tomēr var tiem nodarīt ļaunumu netiešā ceļā. Tā, piemēram, izsējot herbicīdus ganībās gundegu iznīcināšanai, šo vielu ietekmē gundegu garša izmainās, kļūst neatšķirama no nekaitīgo zāļu garšas, un govīs, tās ēdot, saindējas.

Cilvēkam DDT koncentrējas smadzenēs un traucē to funkcijas. DDT darbojas kā nervu inde.

Lai neveidotos rezistence, pesticīdi ir jāmaina, tāpat kā tas ir, izmantojot antibiotiskās vielas slimību ārstēšanā.

Kad kukaiņiem radās rezistence pret DDT, sāka lietot dieldrīnu, kurš ir efektīvāks par DDT un mazāk kaitīgs. Dieldrīns ir ļoti iedarbīgs līdzeklis cīņai ar prusakiem un faraonskudrām, taču rezistence rodas arī pret to. Arī tā nekaitīgums nav tik neapstrīdami drošs. Anglijā kādā zoodārzā sāka nobeigties pūces. To aknās un smadzenēs bija paaugstināts dieldrīna daudzums. Kā noskaidrojās, pūces baroja ar pelēm, kuras turēja uz zāģu skaidām, kas saturēja dieldrīnu un bija to uzsūkušas. Jau gandrīz iznīkusī lauku piekūna un vistu vanaga populācija Anglijā sāka atjaunoties pēc tam, kad pārtrauca aldrīna un dieldrīna lietošanu kukaiņu apkarošanā.

**Dioksīni, furāni, bifenili.** Ļoti bīstami vides piesārņotāji ir halogenizētie aromātiskie ogļūdeņraži. No tiem vislielāko interesi piesaista polihlorinētie dibenzodioksīni (PCDD), polihlorinētie dibenzofurāni (PCDF) un polihlorinētie bifenili (PCB). Ir zināmi 75 PCDD un 135 PCDF izomēri. PCDD un PCDF nav primāri industriāli produkti, bet rodas kā blakusprodukti sintēzes procesos, kas balstās uz hlorfenola savienojumiem. Tie rodas arī degšanas procesā. Hlorinētie fenoli, tajā skaitā trihlorfenols, ir izejas materiāls 2,4,5-T ieguvei, kas ir viens no diviem *Agent Orange* herbicīdiem, un antibakteriālās vielas – heksahlorfenona – iegūšanai. PCDD un PCDF ir kā piesārņojums pentahlorfenolā un fenoksi herbicīdā – pilveksā. Tos konstatē atkritumos, dūņās un ar hloru balinātā papīra pulpā. PCDD un PCDF rodas municipālo atkritumu sadedzināšanas procesā, atrodas automašīnu izmešos un cigarešu dūmos. Degšanas produktos PCDD un PCDF var rasties jau no esošajiem piemaisījumiem, kas nesadalās degot; veidoies no hlorinētiem priekštečiem, tādiem kā hlorinētie fenoli, PCB vai hlorbenzēni; sintezēties *de nova* pirolizes procesā, hloram reaģējot ar organiskajiem savienojumiem.

PCB komerciāli iegūst kā maisījumu, ko sauc par Arohloru. Teorētiski ir iespējami 209 polihlorinētie bifenili, kas satur 1 – 10 Cl atomus Pagaidām ir identificēti 180. PCB izmanto kā dielektriskus šķīdumus transformatoros, siltumapmaiņas sistēmās, arī kā smērvielas, līmvielas. Šo vielu ražošana ir pārtraukta kopš 1977. gada, bet apkārtējā vidē to ir uzkrājis daudz. PCB ir savienojumu grupa, kas satur 40–60 procentus hlora. Tos lieto augstspiediena transformatoros,

kā plastifikatorus plastmasās un arī pesticīdos. Taču tos neražo tik daudz, cik tie ir sastopami apkārtējā vidē. Tādēļ domā, ka PCB rodas no DDT ultravioletā starojuma un citu vides faktoru iedarbības rezultātā. PCB praktiski nesadalās, tādēļ ir jo sevišķi bīstami videi. 1968. gadā Japānā cilvēki, lietojot rīsu eļļu, saslima ar slimību – *jušo*, ko izraisīja PCB un dibenzofurāni, kas bija lielā daudzumā šajā produktā.

PCDD un PCDF ir taukos labi šķīstošas vielas, kas uzkrājas organisma taukaudos, dažādos orgānos un arī pienā un asinīs. Ziemeļamerikas iedzīvotāju taukaudos ir konstatēts 6 – 7 ppt PCDD, piena taukos – 2 ppt, asinīs mazāk par 1 ppt. PCB – taukaudos 0,5 – 10 ppm, pienā 10 – 100 ppb, asins plazmā 1 – 29 ppb. 85 – 90 procenti šo vielu cilvēka organismā nonāk ar barību. Galvenais PCDD avots ir zivis un gaļa. Šīs vielas no taukaudiem izdalās ne ātrāk kā desmit gadu laikā. No šīm vielām vistoksiskākie ir dioksīni, tad seko furāni un bifenili. Šo vielu tiešā toksicitāte izpaužas kā timusa atrofija, svara krišanās, taukaudu noārdīšanās. PCDD izraisa limfas dziedzeru noārdīšanos liesā un limfmezglos, kas pavājina imunitāti. Ilgstoša iedarbība izraisa aknu sasilšanas. Akūtas PCDD iedarbības izraisa sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes, acu, ādas un elpošanas trakta iekaisumus. Strādniekiem, kas saskaras ar šīm vielām, pazeminās svars un libido, rodas sensorās neiropātijas un nogurums, ādas un aknu bojājumi, imūndepresija. Divpadsmit rūpnīcu strādniekiem, kurās ražo vielas ar PCDD piemaisījumiem, ir konstatēta paaugstināta mirstība un saslimšana ar vēzi – specifisku mīksto audu sarkomu. Fenoksiherbicīdi kopā ar PCDD izraisa teratogēno efektu. Arī PCB darbība ir vēzi ierosinoša un izraisa reproduktīvos traucējumus. PCB ietekmē ir priekšlaicīgas dzemdības un aborti, pazemināts jaundzimušo svars, aizkavēta augšana, hiperpigmentācija, izmainīta asins lipīdu koncentrācija un aknu fermentu sastāvs. Šai vielai ir estrogēno hormonu efekts, kas pazemina vīriešu auglību, ierosina plaušu un aknu vēzi. Ja PCB koncentrācija sasniedz 15 mg/kg diennaktī, tā izraisa neauglību Amerikas ūdelēm (5 mg/kg) un anomālijas cāļiem. Šai vielai ir arī kancerogēnā aktivitāte, iedarbojoties uz cilvēku.

Pēc ASV vides aizsardzības aģentūras klasifikācijas, PCDD ir uzskatāms par varbūtēju cilvēka kancerogēnu. Visticamāk, ka PCB kancerogēnai darbībai ir nemutagēns mehānisms, kas, izmainot hormonālo regulāciju, ierosina vēža rašanos. PCDD ir arī vēža promoters. Pēc ASV Vides aizsardzības aģentūras aprēķiniem, 6,4 µg/kg deva dienā palielina vēža risku par  $10^{-6}$ . Bifenilu atvasinājumiem, kuriem para pozīcijā ir kaut vai viena nitrogrupa, ir mutagēna aktivitāte. Faktori, kas bifenilu molekulām piešķir planāru stāvokli, piešķir šīm molekulām mutagēno aktivitāti. Eksperimentos ar pelēm PCDD ikdienas deva 1 µg/kg ar barību izraisīja hepatocelulāro karcinomu, folikulāro šūnu adenomu un vairogdziedzera audzējus. Arī PCB izraisīja aknu vēzi grauzējiem – pelēm un žurkām.

PCDD ir fetotoksisks žurkām un pērtiķiem. Tas pazemina tēviņu auglību, negatīvi ietekmējot spermatoģenēzi, kā arī pazemina estrogēnu, progesterona un testosterona līmeni mātītēm un šo hormonu receptoru jutību. PCDD un PCB samazina augļa svaru un izraisa spontānos abortus.

Dioksīni bija defolianta 2,4,5-T sastāvā, kuru izmantoja amerikāņi Vjetnamas karā, lai izraisītu lapu nokrišanu tropu mežu kokiem. Taču dioksīni, kas atradās šī defolianta sastāvā, ļoti nelabvēlīgi ietekmēja vjetnamiešu veselību. Vjetnamā izkaisīja apmēram 5 tonnas dioksīnu. Par dioksīnu lielo indīgumu uzskatāms priekšstats radās pēc avārijas herbicīdu rūpnīcā Severā. Šeit trihlorfēnola katla sprādziena rezultātā apmēram 30 kilometru rādiusā ap rūpnīcu tika izkaisīts 1 – 5 kilogrami dioksīnu. Grūtniecēm, kuras saskārās ar dioksīniem, palielinājās spontāno abortu skaits, un jaundzimušajiem bija dažādas iedzimtas anomālijas. Dioksīni ir vienas no spēcīgākajām indēm. Taču arī starp tiem ir toksiskuma atšķirības. Tā, piemēram, pusletālās devas atšķirības eksperimentos ar jūras cūciņām dažiem dioksīniem ir šādas:

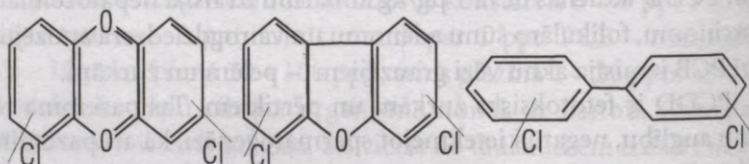
2,3,7,8-tetrahlordibenzodioksīns (THDD)	1
1,2,3,7,8-pentahlordibenzodioksīns	3
1,2,4,7,8-pentahlordibenzodioksīns	1125
2,3,7-trihlordibenzodioksīns	30000
2,8-dihlordibenzodioksīns	300000

Dažas dioksīnu formulas parādītas zīmējumā (4.9. att.).

Dioksīni ļoti nelabvēlīgi ietekmē intelektuālo attīstību. Vairākos pētījumos ir konstatēts, ka intelektuālā līmeņa pazemināšanās ir tieši proporcionāla dioksīnu līmenim zidītājas pienā.

Dioksīni rodas, sadedzinot sadzīves atkritumus, tādēļ, atkritumu dedzināšanā jālieto sarežģīti filtri, lai nepiesārņotu vidi ar ļoti toksiskiem savienojumiem.

**Pesticīdu ģenētiskā bīstamība cilvēkam.** Pirms izlaišanas ražošanā pesticīdiem pārbauda mutagenitāti un kancerogenitāti.



polihlorinētie  
dibenzdioksīni (PCDD)

polihlorinētie  
dibenzofurāni (PCDF)

polihlorinētie  
bifenili (PCB)

#### 4.9. attēls

#### Dioksīnu formulas

Tomēr tas pilnībā negarantē drošību, ka šīm vielām nebūs genotoksiskās aktivitātes. Zinot to, ka dažkārt vielu noārdīšanās produkti vai to atvasinājumi reakcijās ar citām vielām kļūst par mutagēniem vai kancerogēniem, garantēt šo vielu nekaitīgumu ir grūti.

Mutagenitāte ir pārbaudīta ap 400 pesticīdiem (ap 60% no izmantotajiem), un ģenētiskā aktivitāte ir konstatēta 64,4 procentiem. Daļai pesticīdu ir tieša ģenētiskā aktivitāte, daļai (ap 25%) tā rodas metaboliskās aktivēšanas rezultātā dzīvnieku un cilvēka organismā. Divdesmit procenti pesticīdu tiek aktivēti augu mikrosomās un sulās.

Bijušajā PSRS 1978. gadā Veselības aizsardzības ministrija izdeva pavēli par augu aizsardzībā lietojamo ķīmisko savienojumu kvalificēšanu pēc to mutagēnajām, kancerogēnajām un teratogēnajām īpašībām. Tika izdalīti I un II bīstamības pakāpes pesticīdi, ar kuriem cilvēkam maksimāli ierobežojams kontakts. Diemžēl ap

40 procentus pesticīdu ar parastām analītiskām metodēm nevar noteikt, tādēļ ir grūti kontrolēt, kā tiek ievēroti ierobežojumi.

Epidemioloģiski pesticīdu kancerogēno darbību ir grūti pētīt, jo cilvēki maina dzīvesvietu, mainās lietojamie pesticīdi un ir daudz blakusfaktoru, kuru ietekmi ir grūti nodalīt no pesticīdu iedarbības. Tomēr atsevišķos gadījumos nav šaubu par to, ka pesticīdi izraisa audzējus cilvēkiem. Tādi ir arsēna savienojumi (neorganiskie pesticīdi), dihlifoss, kas izraisa ģenētiskos efektus un nelabvēlīgi ietekmē embriogēnēzi. Cilvēkiem, kas saskaras ar polihlorētajiem bifenieliem, rodas melanomas, bet dioksīni izraisa sarkomas.

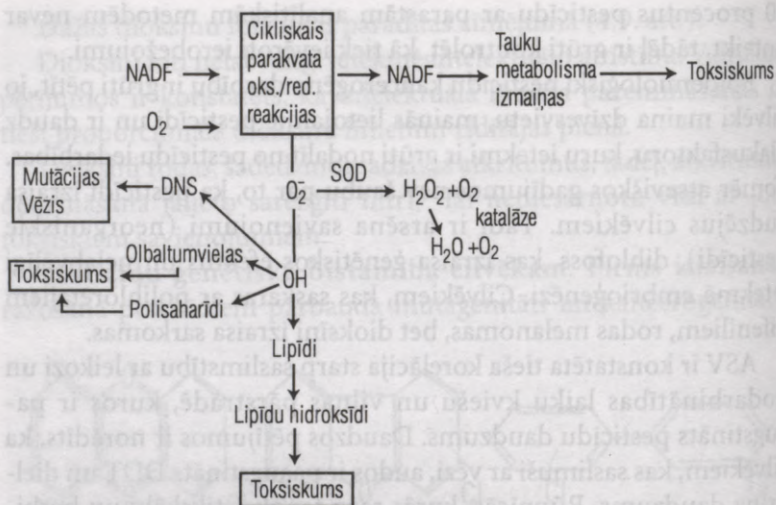
ASV ir konstatēta tieša korelācija starp saslimstību ar leikozi un nodarbinātības laiku kviešu un vilnas pārstrādē, kuros ir paaugstināts pesticīdu daudzums. Daudzos pētījumos ir norādīts, ka cilvēkiem, kas saslimuši ar vēzi, audos ir paaugstināts DDT un diel-drīna daudzums. Rūpnīcās, kurās ražo fenoksietilskābi un herbicīdus, kas satur hlorfenolu, strādniekiem ir paaugstināta saslimstība ar saistaudu sarkomu.

*Pesticīdu genotoksiskās darbības mehānisms var būt ļoti daudzveidīgs. Viens no darbības mehānismiem ir ģenētisko struktūru bojāšana ar aktīvajiem skābekļa radikāļiem, kas rodas oksidēšanās — reducēšanās reakcijās organismā.* Shēmā (4.10. att.) ir parādīti iespējamie baktericīda parakvata genotoksiskās darbības mehānismi, rodoties aktīvajiem skābekļa radikāļiem.

Arī citi fakti liecina par pesticīdu ietekmi uz cilvēka ģenētiskajām sistēmām. Tā, piemēram, Ukrainā 40 strādniecēm, kas siltumnīcās saskārās ar pesticīdiem, hromosomu aberāciju daudzums limfocītos bija  $6,1 \pm 0,37$  procenti, kontrolē —  $2,1 \pm 0,45$  procenti.

Vjetnamā lietotais herbicīds 2,4,5-T (*Agent Orange*), kas saturēja dioksīnu, cilvēkiem izraisīja hromosomu aberāciju daudzuma pieaugumu, palielināja saslimstību ar vēzi, izraisīja spontānos abortus un bērnu dzimšanu ar attīstības traucējumiem.

Uzbekijā defolianta butifona plaša lietošana, lai nokristu lapas pirms kokvilnas novākšanas, ļoti nelabvēlīgi ietekmē iedzīvotāju veselību. Bērnu mirstība rajonos, kur lieto šo defoliantu ir 46,2 uz 1000 jaundzimušajiem. Sievietēm, kas ir bijušas kontaktā ar šo vielu, dzimst bērni ar fiziskām un garīgām novirzēm, turklāt



#### 4.10. attēls

*Parakvata toksiskā, mutagēnā un kancerogēnā darbība.*

*$O_2$  - superoksīdradikālis,  $OH$  - hidroksilradikālis,  $H_2O_2$  - ūdeņraža peroksīds*

nelabvēlīgais efekts saglabājas vēl ilgu laiku pēc kontakta pārtraukšanas.

Ļoti bīstama ir pesticīdu iedarbība uz bērniem. Pēc amerikāņu zinātnieku aprēķiniem, ASV sagaidāms vēža saslimšanas daudzuma pieaugums par 5500 – 6200 starp tiem bērniem, kuri pašreiz lieto ar pesticīdiem apstrādātus augļus (ASV vidēji ir 3 miljoni pirmsskolas vecuma bērnu). Bērni patērē par 20 procentiem vairāk augļu nekā pieaugušie, bet pirmsskolas vecuma bērni pat par 34 procentiem. Tādēļ maksimāli jāsamazina pesticīdu lietošana, it īpaši – iegūstot tos produktus, kurus izmanto bērnu pārtikā.

Daudz genotoksiski aktīvu vielu ir starp herbicīdiem. No 126 pārbaudītajiem herbicīdiem mutagēnā aktivitātē konstatēta 90 savienojumiem, t.i., 71,5 procentiem. Tālāk dotas dažu plašāk lietoto herbicīdu pieļaujamās devas pārtikā (4.11. tabula) un augsnē (4.12. tabula).

4.11. tabula

## Herbicīdu maksimāli pieļaujamie līmeņi pārtikas produktos

Herbicīda nosaukums (aktīvais komponents)	Pārtikas produkts	MPL
Agelons (atrazīns+ prometrīns), kontrole pēc atrazīna	Kukurūza	0,2
Amibens (hlorambens)	Kāposti, tomāti, soja, vīnogas, citrusaugļi, kokvilnas eļļa	0,25
Arezīns (monolinurons)	Kartupeļi	0,1
Atrazīns (atrazīns)	Dārzeni, augļi (sēklu), vīnogas, graudaugi, kukurūza	0,1
Banvels D (dikamba)	Jānogas, ērkšķogas, avenes	Nav pieļaujams
Banlens (MCPA+ dikamba)	Graudaugi	Nav pieļaujams
Betanāls (fenmedifāns)	Graudaugi	0,05
Benzars (lenacils)	Cukurbietes un galda bietes	0,2
2,4-D (2,4-D)	Cukurbietes un galda bietes	0,5
Tetrāls (hlortāls)	Pārtikas produkti	Nav pieļaujams
Dalapons (dalapons)	Augu pārtikas produkti	3,0
	Kokvilnas eļļa	0,1
	Tēja	0,2
	Kartupeļi, bietes, augļi, vīnogas	1,0
	Avenes, jānogas, ērkšķogas	Nav pieļaujams
Dialēns (2,4-D + dikamba)		
Kontrole pēc dikamba	Graudaugi	Nav pieļaujams
Dimetils D (2M-4X+dikamba)		
Kontrole pēc 2M-4X	Graudaugi	0,05
Dihloralurīnviela	Pārtikas produkti	Nav pieļaujams
2,4-DP (dihlorprops)	Kvieši, mieži, milti	0,05
Dozaneks (metoksurons)	Graudaugi, dārzeni	0,1
Zenkors (metribuzēns)	Kartupeļi, tomāti	0,25

## 4.11. tabulas turpinājums

Herbicīda nosaukums (aktīvais komponents)	Pārtikas produkts	MPL
Illoksāns (dihlofop–metils)	Kvieši, mieži, milti	Nav pieļaujams
Karogozols 3587 (terbumetons + terbutilazīns)	Augļi, saulespuķes, vīnogas	0,1
Kotorāns (fluormeturons)	Kokvilnas eļļa	0,1
Kotofors (dipropetrīns)	Arbūzi Kokvilnas eļļa	0,1 Nav pieļaujams
Mezuranils (aziprotīns)	Dārzeni	0,2
Metazīns	Kartupeļi	0,05
2M–4X (MCPA)	Graudaugi, rīsi, kartupeļi	0,05
2M–4XM (MCPB)	Graudaugi, pupas	0,1
2M–4XM (MCPD)	Graudaugi	0,25
Nitrofēns (nitroalkilfenolāts)	Pārtikas produkti	Nav pieļaujams
Ordrams (molināts)	Rīsi	0,2
Propazīns	Graudaugi, pupas	0,2
Propanīds (propanils)	Rīsi	0,3
Prometrīns (prometrīns)	Kartupeļi, zirņi, soja, pupiņas, lēcas, ķiploki, augu eļļas	0,1
	Burkāni, selerija, pētersīļi, dilles	Nav pieļaujams
Ramzods (propahlors)	Kāposti, sīpoli, ķiploki, kāļi, turneņš, u.c. dārzeni	0,2 0,3
	Graudaugi, pupas	0,3
Raundaps (glifosāts)	Vīnogas Kukurūza, kartupeļi, pupas, dārzeni, augļi, citrusi	0,1 0,3 Nav pieļaujams
	Avenes, mellenes	Nav pieļaujams
Reglons (dikvats)	Augu produkti	0,05
	Augu eļļas	0,1
Rideons (difenamīns)	Dārzeni, tabaka	0,15
Roniāts (cikloāts)	Cukurbietes, galda bietes	0,3
Sangors (piklorāms+2,4–D)	Kvieši, mieži	0,01

## 4.11. tabulas turpinājums

Herbicīda nosaukums (aktīvais komponents)	Pārtikas produkts	MPL
Semerons (desmetrīns) Simazīns (simazīns)	Kukurūza	Nav pieļaujams
	Kāposti	0,05
	Vīnogas, tēja	0,05
	Sēklu un kauliņu augļi, citrusi	0,2
	Graudaugi, kukurūza	1,0
	Avenes, jānogas, ērkšķogas, zemenes	Nav pieļaujams
Sinbars (terbacils)	Āboli, bumbieri, aprikozes, persiki, plūmes, ķirši, vīnogas, citrusi	0,05
Solons (pentānhlors)	Tomāti	1,5
Tillams (pebulāts)	Cukurbietes un galda bietes, dārzeņi	0,05
Tordon 22K (piklorāms)	Augu eļļas	0,1
Na-trihloracetāts (THA)	Soja, tabaka, kāposti, burkāni, sīpoli, ķiploki, tomāti, ķirbji, pipari	0,5
	Graudaugi, pupas, kartupeļi, cukurbietes, galda bietes, sīpoli, kāposti, burkāni, gurķi, augļi, augu eļļas	0,01
	Jānogas, ērkšķogas	Nav pieļaujams
		0,05
Hlor-IFK (hlororofams) Eptams (EPTC)	Burkāni, sīpoli, cigoriņi Cukurbietes, galda bietes, augu eļļas	0,05
Eradikons (EPTC+R-25788)	Kukurūza	0,05
MCPA-2-metil-4-hlorfenoetiķskābe (2M-4X), 2,4-D- 2,4-dihlorfenoksietīķskābe, 2,4-DP-(2,4-dihlorfenoksi)propionskābe, 2M-4XP-(2-metil-4-hlorfenoksi) propionskābe, 2M-4XM-(2,4-dihlorfenoksi) sviestskābe, EPTC-N, N-dipropil-S-etiltiokarbamāts		

## Herbicīdu maksimāli pieļaujamās devas (MPD) augsnē

Herbicīda nosaukums (aktīvais komponents)	MPD mg/kg augsnē	Limitējošie faktori
Agelons (atrazīns + prometrīns)	0,15	Translokācijas
Agelons (atrazīns + prometrīns)*	0,01	Fitotoksisks
Atrazīns (atrazīns)	0,5	Translokācijas
Atrazīns (atrazīns)*	0,01	Fitotoksisks
Banvels (dikamba)	0,25	Translokācijas
Betanāls (fanmedifams)	0,25	Translokācijas
Dalapons (dalapons)	0,5	Translokācijas
2,4-D amīna sāls (2,4-D)**	0,25	Translokācijas
2,4-D butilēteris (butapons) (2,4-D)	0,15	Translokācijas
2,4-D neiztvaikojošie ēteri (2,4-D)	0,15	Translokācijas
2,4-D oktilēteris (oktapons) (2,4-D)	0,15	Translokācijas
Prometrīns (prometrīns)	0,5	Translokācijas
Propanīds (propanils)	1,5	Translokācijas
Raundaps (glifosāts)	0,5	Translokācijas
Ronīts (cikloāts)	0,8	Translokācijas
Semerons (desmetrīns)	0,1	Ūdenī migrējošs
Simazīns (simazīns)	0,2	Translokācijas
Simazīns (simazīns)*	0,01	Fitotoksisks
Tordons 22K (piklorāms)	0,05	Translokācijas
Eptams 6E (EPTC)	0,9	Translokācijas

\* 0,01 mg/kg koncentrāciju rekomendē augsnēm, kurās sēs graudaugus, gurķus, kāpostus, cukurbietes, saulespuķes, rapsi, lucernu, viķu-auzu maisījumu. Tabaku audzējot, nedrīkst būt simazīns un atrazīns.

\*\* 2,4-D daudzumu augsnē nosaka pēc skābuma: 0,25 mg/kg amīna sāļi atbilst 0,1 mg/kg skābes.

Herbicīdu kaitīgums un izmantojamās devas lielā mērā ir atkarīgi no to saglabāšanās ilguma augsnē un augos. Plašāk lietojamus herbicīdus pēc saglabāšanās ilguma augsnē var iedalīt 4 grupās: herbicīdi, kas noārdās ļoti ātri – pirmajos trīs mēnešos; noārdās ātri – 5 – 6 mēnešos; noārdās lēni – 6 – 12 mēnešos; noārdās ļoti lēni – ilgāk par 12 mēnešiem (4.13. tabula). Pazeminātā temperatūrā un sausās augsnēs herbicīdi saglabājas ilgāk.

4.13. tabula

Herbicīdu saglabāšanās ilgums augsnē

Līdz 1 mēn.	1–3 mēn.	5–6 mēn.	6–12 mēn.	Ilgāk par 12 mēn.
Amitrols	Ariprotrīns	Butams	Alahlors	Bromacils
Beorpāns	Bentaron	Hlordiazons	Ametrīns	Piklorāms
Dalapons	Butilāts	Hortal–dimetils	Atrazīns	Terbuturons
2.4–D	Hlorambens	Hlortoberons	Bromacils	Terbacils
2.4–DB	Hlor–IFK	Cikloāts	Benefīns	2,4,6–TBK
Endotāls	Cianarīns	Dinitramīns	Bromosinils	Metobiurīns
Glofosāts	Cikloāts	Eptams	Hlorbromurons	Monurons
2M–4H	Dalapons	Etofumerāts	Ciprozīns	Napropamīds
GMK	Diamets	Izoproturons	Dikamba	Norea
Molināts	Difenamīds	Metabenz-	Fenurons	Oksadiazāns
Nitrofēns	Eptams	tiazurons	Fluometurons	Pendimetalīns
Fenmedifams	Metoksurons	Triallāts	Lenacils	Simazīns
Propanīds	Naftalāms	Trietazīns	Metazols	Propriamīds
IFK	Pebulāts		Metabromurons	Propazīns
Horoksurons	Prometrīns			Trifluralīns
	Propahlors			
	Pirorlons			
	Sidurons			
	Terbutrīns			
	THA			
	Triallāts			

**Pesticīdu kancerogenitātes pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem.** Starptautiskā Vēža pētīšanas aģentūra (SVPA) ar laboratorijas dzīvniekiem ir analizējusi visu tipu pesticīdus – insekticīdus, herbicīdus, fungicīdus, rodenticīdus, kā arī šķīdinātājus un

vielas, kas ietilpst kā palīgkomponenti pesticīdu receptūrā. 22 no pārbaudītajiem pesticīdiem (amitrols, aramīts, vinilhlorīds, heptahlorīds, DDT, 1,2-dibrom-3-hlorpropāns, dimetilkarbamilhlorīds, dihlorētāns, mireks, monurons, introfons, polihlorētie bifenīli, betapropirilaktons, svina sāļi, sulfallāts, tetrahlorētāns, tetrahlorvinfoss, toksafēns, hlordekons, hloroforms, etilēndibromīds un etilēntiourīnviela) izraisīja audzējus vismaz divām laboratorijas dzīvnieku sugām. Šie pesticīdi ir atzīti par potenciāli bīstamiem arī cilvēkam. Eksperimentu rezultāti ar dzīvniekiem ir apkopoti tabulā (4.14. tabula).

4.14. tabula

*Pesticīdu kancerogēno īpašību pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem (SVPA rezultāti)*

Savienojumi	Laboratorijas dzīvnieki un orgāni, kuros rodas audzēji		
	Žurkas	Peles	Citi dzīvnieki
Amitrols (3-amino-1,2,4-trinzols)	Vairogdziedzeris, aknas	Vairogdziedzeris, aknas	Foreles – aknas
Aramīts	Aknas	Aknas	Suņi – urīnpūslis, žultskanāli
Bis(2-hlor-etil)ēteris (hloreks)	–	Aknas, zemādas epitēlijs	–
Tetrahlorētais ogļūdeņradis	Aknas	Aknas	Kāmjai – aknas, Foreles – aknas
DDT un tā atvasinājumi	Kancerogenitāte nav pierādīta	Aknas, plaušas	Foreles – aknas

## 4.14. tabulas turpinājums

Savienojumi	Laboratorijas dzīvnieki un orgāni, kuros rodas audzēji		
	Žurkas	Peles	Citi dzīvnieki
Dieldrīns	Kancerogenitāte nav pierādīta	Aknas	Neadekvāti rezultāti
Diallāti	Neadekvāti rezultāti	Aknas, plaušas	—
1,2-dibrom3-hlorpropāns	Priekškuņģis, piena dziedzeris	Priekškuņģis	—
Dikofols	Neadekvāti rezultāti	Aknas, plaušas	—
Dimetilkarbamilhlorīds	Deguna dobums	Āda, zemādas epitēlijs	—
1,2-dihloretāns	Priekškuņģis, aknas	Plaušas, limfātiskā sistēma, dzemde	—
Etilēndibromīds	Priekškuņģis	Priekškuņģis	—
Etilēntiourīnviela (sabrukšanas produkti)	Vairogdziedzeris	Aknas	—
Heksabenzols	—	Aknas	Kāmji – aknas, vairogdziedzeris
Heksabutadions	Nieres	Nav pierādīta	—
Heksahloretāns	Nieres?	Aknas	—
Heksahlorcikloheksāns un lindāns	Neadekvāti rezultāti	Aknas	—
Heptahlors un tā epoksīdi	Aknas	Aknas	—

## 4.14. tabulas turpinājums

Savienojumi	Laboratorijas dzīvnieki un orgāni, kuros rodas audzēji		
	Žurkas	Peles	Citi dzīvnieki
Hlorbenzilāts	Neadekvāti rezultāti	Aknas	—
Hlorāns	Neadekvāti rezultāti	Aknas	—
Hlordekons	Aknas	Aknas	—
Hloroforms	Nieres, vairogdziedzeris	Aknas	—
Hlortanbonils	Nieres	Kancerogenitāte nav pierādīta	—
Kaptāns	Neadekvāti rezultāti	Divpadsmitpirkstu zarna	—
Krivtorāns (pentahlornitrobenzols)	Neadekvāti rezultāti	Aknas	—
Mireks	Aknas	Aknas	—
Metiljodīts	Zemādas epitēlijs	Plaušas?	—
Monurons	Aknas un citi orgāni	Plaušas, aknas	—
Nitrofēns	Aizkuņģa dziedzeris	Plaušas, aknas	—
Pentahlorfenols	Negatīvi rezultāti	Aknas?	—
Polihlorētie bifenili (pesticīdu receptē)	Aknas	Aknas	—
β-propilacetons	Āda, zemādas epitēlijs	Zemādas epitēlijs, aknas	Kāmju āda

## 4.14. tabulas turpinājums

Savienojumi	Laboratorijas dzīvnieki un orgāni, kuros rodas audzēji		
	Žurkas	Peles	Citi dzīvnieki
Svina sāļi (acetāts)	Nieres (glioma)	Nieres	—
Sulfallāts	Piena dziedzeris, priekškuņģis	Piena dziedzeris, plaušas	—
Terpēns polihlorētais (strobāns)	—	Aknas	—
Tetrahlor- vinfoss	Vairogdziedzeris, virsnieru dziedzeris	Aknas	—
1,1,2,2-tetra- hloreitāns	Aknas	Aknas	Aknas
Tetrahloretilēns	Neadekvāti rezultāti	Aknas	—
Toksafēns	Aknas, vairogdziedzeris	Aknas	—
1,1,2-trihlor- etāns	Neadekvāti rezultāti	Aknas, virsnieru dziedzeris	—
Trihloretilēns	Neadekvāti rezultāti	Aknas, plaušas	—
Vinilhlorīds	Aknas (angiosarkoma), niere, siekalu dziedzeri	Plaušas, piena dziedzeris, niere (hemangio- sarkoma)	—

Pesticīdus, kuru kancerogenitāte ir konstatēta tikai vienai sugai, vēl nepieskaita pie drošiem kandidātiem uz kancerogēno aktivitāti cilvēkam. 4.15. tabulā ir pesticīdi, kuru kancerogēnās potences cilvēkam uzskata par ierobežotām. Taču trim no tiem bīstamība cilvēkam ir pierādīta bijušās PSRS laboratorijās.

*Pesticīdi, kuru kancerogenitātes pierādīšanai vēl ir nepieciešami papildu pētījumi (SVPA materiāli)*

Aldrīns	Orto-fenilfenols	Metilparations
Cektrāms	Flumeturons	Metoksihlors
Cineba*	Fosfinoksīds	1-Naftiltiourinviela
Cirams*	Hlordibenzodioksīns	Parations
2,4-D un ēteri	Hlordimeforms	Piperonilbutoksīds
Orto-dihlorbenzols	Hlorprofāms	Propilēnoksīds
Para-dihlorbenzols	Heksahlorfēns	Profāms
Dihlormetāns	Karbarils	Tris (1-aziridinils)
Endrīns	Malations	1,1,1-Trihlorētāns
Etilēnoksīds	Maleīna hidrazīns	2,4,5-Trihlorfenols
Etilselenaks	Maneba*	2,4,6-Trihlorfenols
Febrāms	Metaksons	Trihlorfons

\* Pesticīdi, kuru kancerogenitāte pierādīta bijušās PSRS laboratorijās.

Apskatītajās tabulās nav iekļauti arsēna savienojumi, kuru kancerogenitāte ar laboratorijas dzīvniekiem nav konstatēta, bet kuri ir kancerogēni cilvēkam.

SVPA ekspertu publicētajos materiālos nav ietverti rezultāti, kas iegūti bijušās PSRS laboratorijās par pesticīdu kancerogenitāti (4.16. tabula).

*Pesticīdi, kuru lietošanu aizliegusi bijusī PSRS Veselības aizsardzības ministrija to genotoksicitātes dēļ*

Pesticīds (sinonīmi)	Genotoksiskais efekts
Kalcija arsenāts	Kancerogēns
Butifoss (merfoss, folekss, tributilfosfāts)	Embriotoksiska un teratogēna aktivitāte
Galekzons (hlordimeforms)	Kancerogēns

## 4.16. tabulas turpinājums

Pesticīds (sinonīmi)	Genotoksiskais efekts
Heptahloris (heptamuls, vezikols, savienojums 104) un preparāti uz tā pamata	Kancerogēns
GMCG tehniskais (heksahlorāns)	Kancerogēns, embriotoksiska aktivitāte
DDB	Embriotoksiska un teratogēna aktivitāte
DDT un preparāti uz tā pamata	Kancerogēns
Despirols (kelevāns, elevāts)	Kancerogēns
Diurons (kormeks, dihlorfeniolīns)	Kancerogēns
IFK (agermīns, karbo-grans, profāms)	Kancerogēns
Kolliksīns (tridemorfs)	Embriotoksiska un teratogēna aktivitāte
KN-77 (dikurīns)	Mutagēns, embriotoksiska un teratogēna aktivitāte, gonadotoksiska darbība
Dihloretāna, hlorvinila, metilēnhlorīda, trihloretīlēna, benzola polihlorīda, hlorprodukta N3 piemaisījumi	Kancerogēns
Linurons (afalons, asalons, garsutāns, meturons)	Kancerogēns
Manebs (mabzats, astimazols, ditanmagnijs), nespors	Mutagēns, kancerogēns, teratogēna aktivitāte
Mondinurons (aurīns)	Kancerogēns
Nemagons (DBCP, DBXP, nebors)	Gonadotoksiska aktivitāte
Lumagons	Mutagēns

## 4.16. tabulas turpinājums

Pesticīds (sinonīmi)	Genotoksiskais efekts
Nitrozīns	Mutagēns
Nitrohlorš (nitrofēns, TOK)	Embriotoksiska un teratogēna aktivitāte
Parīzes zaļums	Kancerogēns
Pentahlornitrobenzols (PHNB, botrileks, bromikols, kvintozāls, kvinticēns)	Kancerogēns
Polihlorpinēns (PHP, strobāns, hlorpenāls)	Kancerogēns
2,4,5-T (dinoksols, spontoks, THF)	Teratogēna aktivitāte, kancerogēns, mutagēns
Fleks (fomesofēns)	Kancerogēns, mutagēns
Cirāms (metozāns, citāms, cerlāts, oplāts).	Mutagēns, teratogēna aktivitāte, kancerogēns

Kancerogēnā aktivitāte laboratorijās ir konstatēta vienas vai divu sugu dzīvniekiem šādiem pesticīdiem: ditiokarbamīdskābes atvasinājumiem – izopropilfenilkarbamātam, cirāmam, cinebam, manebam, TMTD, sevīnam; urīnvielas atvasinājumiem – monuronam, diuronam, katuronam, simetriskajam triazonam, 88–oksihinolīnam un hlorofosam.

Ir vairāki pesticīdi, kam modeļpētījumos (ar baktērijām) ir mutagēnas īpašības, bet zīdītāju sistēmās *in vitro* uzrāda neskaidrus rezultātus un *in vivo* nedod nekāda efekta. No tādām vielām var minēt dihlofosu (2,2–dihlorvinildimetilfosfāts) – fosfororganisko pesticīdu. Kaut gan šī viela ir mutagēna baktērijām, zīdītājiem no ģenētiskā viedokļa tā nav bīstama. Zīdītāju organismā dihlofosu ātri zaudē toksiskumu, neizraisot mutācijas, tādēļ to atļauj izmantot sadzīvē un lauksaimniecībā cīņā ar kukaiņiem. Šeit nav runa par toksikomāniju, kad cilvēks ļaunprātīgi pats indējas ar dihlofosu.

Neskaidra situācija ir par hlororganiskajiem savienojumiem – DDT un dieldrīnu. Abas šīs vielas pēc hroniskas iedarbības inducē pelēm aknu vēzi. Nevienā citā sistēmā *in vivo* un *in vitro* šīs vielas neuzrāda genotoksisku iedarbību, t.i., neiedarbojas tieši uz DNS. Tomēr droši apgalvot nevar, ka šīs vielas būtu nekaitīgas cilvēkam no ģenētiskā viedokļa.

Šie piemēri liecina, ka dažos gadījumos ir grūti izdarīt drošu secinājumu par vielas genotoksisko efektu. Par DDT jāteic, ka citas kaitīgās īpašības ir noteikušas tā izņemšanu no apgrozības, tā atrisinot jautājumu – riskēt vai neriskēt ar šīs vielas iespējamo genotoksisko iedarbību. Dažiem pesticīdiem – polihlorpinēnam, diloram, ciodrīnam, gerbonam, lenacilam – nav konstatētas kancerogēnas īpašības eksperimentos ar dzīvniekiem.

Pētot pesticīdu mutagēno efektu, ir konstatēts, ka gēnu mutāciju izraisīšanā un DNS bojājumu radīšanā gan mikroorganismiem, gan zīdītājiem būtiskas ir metoksifosfinila un hlorvinila grupas.

**Nitrozosavienojumu veidošanās no pesticīdiem.** Daudzi pesticīdi var nitrozēties ar nitrītiem un slāpekļa oksīdiem, veidojot nitrozosavienojumus. Pārsvarā nitrozējas pesticīdi, kas satur otrējo vai trešējo aminogrupu. NS veidošanās intensitāte ir atkarīga no nitrozējošā aģenta, pH, temperatūras, inhibitoru vai reakciju aktīvatoru klātbūtnes. Tā, piemēram, no tirāma veidojas 5,7 procenti, no cirāma – 2 procenti, no febrāma – 1,6 procenti un no daminorīda – 1,4 procenti N-nitrozodimetilamīna. Ja palielina nitrozējošā aģenta nitrīta daudzumu, tad N-nitrozodimetilamīna daudzums no cirāma ir 20 procenti. Optimālie reakcijas apstākļi ir pH2 un 37<sup>0</sup>C. Paaugstinoties pH, nitrozēšanas ātrums pazeminās.

Efektīvāk par citiem NS veido dialkiltiokarbamāti, tiokarbamil-disulfīdi, fenoksietikskābes dimetilamīnu sāļi, dinitroanilīna, morfolīna atvasinājumi, pesticīdu rindas di- un trīs- etanolamīna sāļi. Tabulā ir parādīti tie pesticīdi, no kuriem veidojas nitrozosavienojumi (4.17. tabula).

No pesticīdiem hloroksurona, ciklurona, daminozīda, dimefoksa, fenurona, febrama, tirāma un cirāma nitrozēšanas reakcijā rodas N-nitrozodimetilamīns, no dinitralīna – N-nitrozodietilamīns, no benfluralīna – N-nitrozobutiletīlētāms, kuri ir vieni no bīstamākajiem kancerogēniem.

## Pesticīdi, kuri nitrozēšanas procesā veido nitrozosavienojumus

Aldikarbs	Dimefokss	Landrīns
Atrazīns	Dinitralīns	Metomils
Benziazurons	Dodīns	Orizalīns
Benomils	Etofenkarbs	Pendimetalīns
Benfluralīns	Febrāms	Prometrīns
Butralīns	Fenurons	Propoksūrs
Buhs—ten	Fluhloramīns	Simazīns
Glifosāts	Hloroksurons	Tirāms
Ciklurons	Izopropalīns	Trifluralīns
Cirāms	Karbofurāns	Triforīns
Daminozīds	Karbarils	

Pesticīdi, nonākot saskarē ar nitrītiem, var veidot ievērojamu daudzumu NS. Tā, piemēram, dažu dimetilamīna sāļu pesticīdu reakcijā ar nātrija nitrītu, kuru pievieno kā piedevu pesticīdiem, veidojas 180–640 µg/kg N–nitrozodimetilamīna. Cits kancerogēns – N–nitrozopropilamīns – herbicīdā trifluralinā sasniedz 11–202 µg/kg koncentrāciju.

NS var veidoties tieši augsnē. Tā, piemēram, dimetilditiokarbamāts un dietilkarbamāts augsnē var veidot līdz 0,25 procentiem NS no izlietotajiem pesticīdiem. Augsnē nitrozējas arī fungicīdi tirāms un atrazīns.

Vairāku pesticīdu kancerogēnās īpašības var būt NS veidošanās rezultāts. Turklāt NS var veidoties ne tikai apkārtējā vidē, bet arī pesticīdam nonākot organismā.

Lai kontrolētu pesticīdu piesārņojumu dabā, svarīgi izmantot ne tikai tiešās analītiskās noteikšanas metodes, bet arī netiešās. Kā perspektīvu uzskata graudaugu citohroma P–450 aktivitātes kontroli. Tajā gadījumā, ja augsnē ir daudz pesticīdu, šī sistēma kļūst aktīva, turklāt aktivitātes palielināšanās ir proporcionāla pesticīdu daudzuma pieaugumam. Eksperimentos ar dzīvniekiem, kā arī apsekojot cilvēkus, kas kontaktē ar pesticīdiem, daudz informācijas var iegūt, pētot pesticīdu mutagēno metabolītu klātbūtni urīnā.

Kaut arī daudzi pesticīdi ir mutagēni un kancerogēni, vairākumam ir zema mutagēnā un kancerogēnā aktivitāte. Tomēr ģenētisko bīstamību nosaka tas, ka ar tiem kontaktē plaši iedzīvotāju slāņi. Reālā pieeja šo savienojumu nelabvēlīgās ietekmes samazināšanai ir higiēniska to lietošanas regulēšana atkarībā no ģenētiskās aktivitātes. Uz šī kritērija pamata doti praktiski ieteikumi par to lietošanas mērogiem un pieļaujamību, higiēniskajām normām pārtikas produktos, darba zonas gaisā, medicīniski ģenētiskajiem pasākumiem atbilstošajos profesionālajos kontingentos.

Lai samazinātu pesticīdu lietošanas kaitīgās sekas, meklē jaunas vielas, kurām būtu pēc iespējas mazāka nelabvēlīgā ietekme uz vidi un cilvēku. Tāpat arī tiek meklētas vielas, ar kurām aizstāt tās, pret kurām ir izveidojusies apkarojamā objekta rezistence. Taču jaunu pesticīdu iegūšana ir ilgstošs un dārgs process. Piemēram, jauna pesticīda iegūšanai, pēc Vācijas datiem, ir jāizlieto ap 20 miljoni vācu marķu (ap 7 miljoni latu) un izstrādes process ilgst 6 – 9 gadus. Procentuālie izdevumi par jauna pesticīda iegūšanu sadalās šādi: 30 – 35% ķīmiskā izstrāde, 40 – 45% bioloģiskās iedarbības pētījumi, 25 – 30% lauka pētījumi (toksicitāte, pārveidojumi dabā utt.). Nepārtrauktos jaunu pesticīdu meklējumos iegūti aizvien efektīvāki, specializētāki un nekaitīgāki savienojumi. Tomēr nav pamata cerēt, ka reiz iegūs pilnīgi nekaitīgus un rezistentu formu veidošanos nepieļaujošus pesticīdus, jo šīm vielām ir jānogalina dzīvās šūnas. Tā kā visas dzīvās būtnes sastāv no šūnām, tad, iznīcinot vienus organismus, vairāk vai mazāk tiek skarti arī citi.

## 5. nodaļa

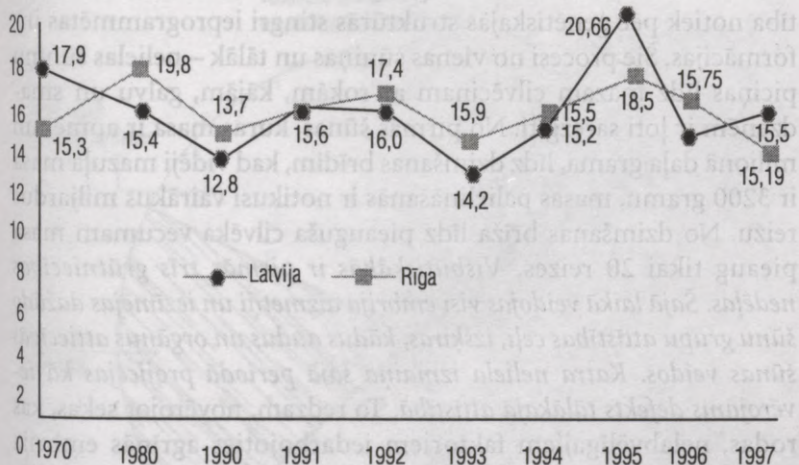
# FAKTORI, KAS IZRAISA EMBRIONĀLĀS ATTĪSTĪBAS TRAUCĒJUMUS

### *Embriogēze – jutīgākais cilvēka attīstības periods*

Ar dažādām fiziskām anomālijām piedzimušo bērnu daudzums atsevišķās pasaules valstīs svārstās no 0,27 līdz 7,5 procentiem. Liels skaits jaundzimušo ir ar garīgās attīstības traucējumiem, kurus var konstatēt tikai vēlākā laikā. Starp jaundzimušajiem Latvijā nav novērojams pārāk straujš mazuļu daudzuma pieaugums ar fiziskiem defektiem, toties ar dažādām funkcionālām novirzēm dzimst aizvien vairāk bērnu. Pēc ārstu novērojumiem, Latvijā tikai ap 30 procentiem jaundzimušo var uzskatīt par veseliem. Šajā parādībā izpaužas civilizācijas negatīvās īpašības, kas nāk līdzī tehnikas progresam, sadzīves atvieglojumiem, medicīnas sasniegumiem un komfortam. Tās ir – vides piesārņojuma palielināšanās, nepareizs dzīvesveids, kā arī elementāro zināšanu trūkums par organisma norisēm un jaunās dzīvības attīstību. Un tieši *embrionālā attīstības periods, kurš ir visievainojamākais un neaizsargātākais pret dažādām nelabvēlīgām iedarbībām.*

Visā dzīvajā dabā paaudžu maiņa ir visneaizsargātākais sugas nepārtrauktības posms. Tas ir kā siets, caur kuru izkļūst tikai veselie un videi pielāgotākie indivīdi. Raksturīgi, ka, dzīvās dabas sugām pilnveidojoties, šis posms ir būtiski pārveidojies, un izmaiņas ir notikušas tādā virzienā, lai paaudžu maiņa būtu pēc iespējas labāk aizsargāta no nelabvēlīgajām iedarbībām un nejaušībām. Cilvēkam šis periods ir relatīvi visaizsargātākais, tomēr tikai salīdzinājumā ar citām organismu grupām, bet ne ar citiem paša cilvēka individuālās attīstības posmiem. Tā, piemēram, embrionālie audi ir 50 – 100 reizes jutīgāki pret ķīmiskajām iedarbībām nekā pieauguša cilvēka audi.

Attīstītākajās pasaules valstīs bērnu mirstība pirmajā dzīves gadā ir 7 – 8 uz 1000 jaundzimušajiem. Latvijā tā svārstās ap 14 – 15, pēdējos gados neuzrāda tendenci pazemināties (5.1. att.). Samazināt



### 5.1. attēls

#### Zidaiņu mirstība uz 1000 dzimušajiem

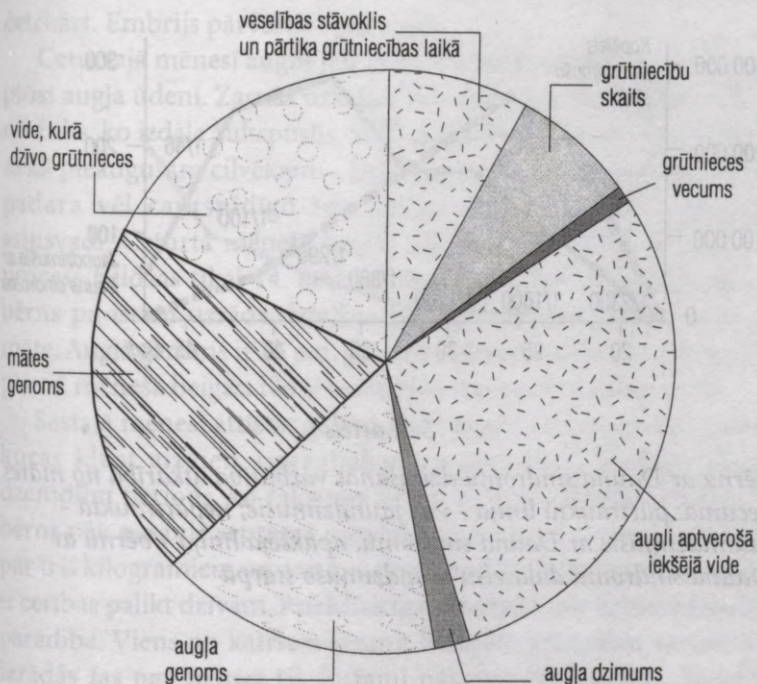
mirstību zem 7–8 uz 1000 jaundzimušajiem praktiski nav iespējams, jo šie bērni piedzimst ar tādiem defektiem, ko nav iespējams novērst un saglabāt mazuli. Tomēr, kā liecina pētījumi, pirmajās jaunās dzīvības attīstības stadijās, kas notiek mātes organismā, iet bojā ievērojams daudzums indivīdu. Ja tas notiek pašos pirmajos jaunās dzīvības attīstības posmos, potenciālā māte to var pat nepamanīt. Pēc zinātnieku vērtējuma, pirmajās nedēļās pēc vīrišķās un sievišķās dzimumšūnas saplūšanas, kā rezultātā rodas šūna, no kuras attīstās jaunais indivīds, bojā aiziet 15–10 procenti dīgļu. Pirmās astoņas attīstības nedēļas ir dīgļa periods, ar 9. nedēļu sākas augļa periods. Vairākums bojāgājušo dīgļu un embriju (ap 90%) ir ar smagiem iedzimtiem defektiem, kas kavē to normālu attīstību. Vēlākā embriogēnēzē bojā iet ievērojami mazāk embriju un augļu. Vēl dīgļa bojāejas cēlonis var būt tā nespēja piesaistīties mātes dzemdes sienīņai un veidot kvalitatīvu placentu.

Procesiem, kas notiek, jaunajam individam attīstoties mātes organismā, ir ļoti svarīga nozīme indivīda turpmākajā dzīvē, kas

ietekmē tā veselību, fizisko un garīgo stāvokli. Jaunās būtnes attīstība notiek pēc ģenētiskajās struktūrās stingri ieprogrammētas informācijas. Šie procesi no vienas šūniņas un tālāk – nelielas šūniņu piciņas līdz mazam cilvēņam ar rokām, kājām, galvu un smadzenēm ir ļoti sarežģīti. No pirmās šūnas, kuras masa ir apmēram miljonā daļa grama, līdz dzimšanas brīdim, kad vidēji mazuļa masa ir 3200 gramu, masas palielināšanās ir notikusi vairākus miljardus reižu. No dzimšanas brīža līdz pieauguša cilvēka vecumam masa pieaug tikai 20 reizes. *Visbūtiskākās ir pirmās trīs grūtniecības nedēļas. Šajā laikā veidojas visi embrija aizmetņi un iezīmējas dažādo šūnu grupu attīstības ceļi, izšķiras, kādus audus un orgānus attiecīgās šūnas veidos. Katra neliela izmaiņa šajā periodā projicējas kā ievērojams defekts tālākajā attīstībā.* To redzam, novērojot sekas, kas rodas, nelabvēlīgiem faktoriem iedarbojoties agrīnās embrija attīstības stadijās. Nelabvēlīgie faktori, kas iedarbojas pirmajās septiņās grūtniecības nedēļās, izraisa fiziskus defektus un morfoloģiskas izmaiņas, vēlākā embriogēnēzē pārsvarā rodas funkcionālas izmaiņas un nelieli morfoloģiski defekti. No šīs informācijas izriet ļoti būtisks secinājums. *Topošajām māmiņām visuzmanīgākām jābūt tieši grūtniecības sākumā.* Praktiski gan notiek pretējais. Kamēr vēl apkārtējiem nekas nav redzams, topošā māmiņa cenšas turpināt tādu pašu dzīvesveidu kā pirms grūtniecības iestāšanās.

Normāla embrija attīstība galvenokārt ir atkarīga no paša embrija iedzimtās informācijas, kura nāk no tēva un mātes, kā arī no vides, kurā šis embrijs attīstās, t.i., no mātes klēpja – dzemdes (5.2. att.). Kā redzams attēlā, jaundzimušā svaru ap 50 procentiem nosaka mātes un augļa genoms, pārējo – apstākļi, kādos attīstās embrijs un auglis.

Par ģenētiskā materiāla kvalitāti šeit plašāk nerunāsim. Tikai der atcerēties dažas dzimumšūnu veidošanās sakarības. Viena olšūna (reti vairākas) sievietei nobriest dažu nedēļu laikā. Ja neiestājas grūtniecība, šis process regulāri turpinās no apmēram 13 gadu vecuma līdz 45 – 55 gadu vecumam. Taču izejas šūnas, no kurām nobriest olšūna, veidojas, jau meitenei vēl atrodoties mātes organismā, t.i., embriogēnēzes laikā, un faktiski nemainīgā veidā saglabājas līdz nobriešanas brīdim. Tātad visas nelabvēlīgās

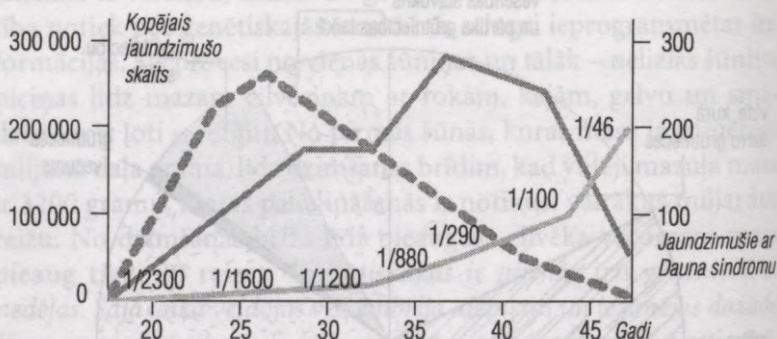


5.2. attēls

*Dažādu faktoru ietekme uz jaundzimušā masu (procentos)*

iedarbības (smēķēšana, alkohols, vides ķīmiskais un fizikālais piesārņojums) ietekmē potenciālās olšūnas un līdz ar to arī nākamā indivīda veselību. Ka šādam secinājumam ir pamats, liecina kaut vai tas, ka sievietēm, kas vecākas par 35 gadiem, ievērojami pieaug risks, ka bērns dzims ar smagu iedzimtu slimību – Dauna sindromu (5.3. att.). Vīriešu dzimumšūnu nobriešanas cikls ir ievērojami īsāks (ap 60 dienu), tomēr arī tās ir jāsargā no nelabvēlīgām iedarbībām (radiācijas, ķīmiskiem mutagēniem, alkohola, nikotīna u.c. līdzīgiem faktoriem).

**Embrionālā attīstība.** Pirmajās dienās pēc apaugļošanās par to vēl nekas nav zināms. Trīs nedēļu vecumā embrijs ir sīks disks, ap 2 mm diametrā. Taču tam jau ir kāds organizējošs centrs. Tās vēl nav



5.3. attēls

Bērna ar Dauna sindromu dzimšanas varbūtība atkarībā no mātes vecuma: pārtrauktā līnija - visi jaundzimušie; nepārtrauktā - jaundzimušie ar Dauna sindromu; apakšējā līnija - bērnu ar Dauna sindromu daļa visu jaundzimušo starpā

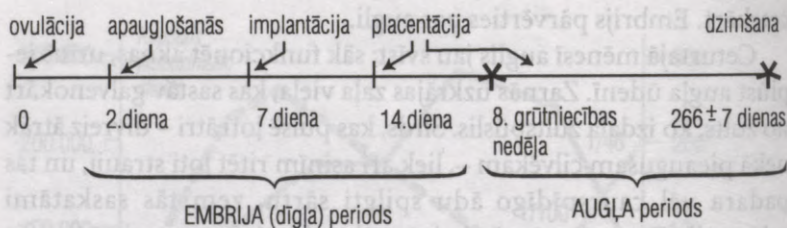
smadzenes vai kāda līdzīga sistēma, kas veic šūnu dališanu un piešķir tām dažādas funkcijas: veido muskulatūru, nervus, kaulus, ādu. Astoņpadsmitajā dienā embrijs izstiepjoties sašaurinās centrā; veidojas gremošanas trakta zarnu kanāla aizmetņi un kaut kas, kam ir līdzība ar sirdi. Tas sāk pulsēt, kaut vienu mēnesi veca embrija garums nepārsniedz 5 milimetrus. Vēl pēc astoņām dienām tā garums palielinās divkārt. Sāk iezīmēties nāsis, ausis, zods un ekstremitātes, kas atgādina mazus pūslīšus. Septītajā nedēļā tās sāk attīstīties – izveidojas rokas, kājas, pirksti. Tūlīt pēc aknām veidojas kuņģis, tad – skelets. Embrijs ar savām milzīgajām acīm un lielo galvaskausu atgādina kariķētu cilvēku. Taču tas ir jau ļoti sīciņš cilvēciņš: otrā mēneša beigās viņa garums ir tikai 3 cm, bet masa – 11 grami. Dzimumorgāni rodas tikai trešajā mēnesī. Šai laikā seja iegūst aizvien pazīstamākus apveidus; acis, kuras atrodas sejas malās, pamazām tuvinās un tās sāk nosegt plakstiņi. Parādās mati, rokas kļūst garākas. Embrijs sāk kustēties, kaut gan māte to vēl

nesajūt. Mēneša laikā tā garums palielinās trīskārt, bet masa – četrkārt. Embrijs pārvērties par augli.

Ceturtajā mēnesī auglis jau svīst; sāk funkcionēt aknas, urīns ieplūst augļa ūdenī. Zarnās uzkrājas zaļa viela, kas sastāv galvenokārt no žults, ko izdala žultspūslis. Sirds, kas pulsē ļoti ātri – divreiz ātrāk nekā pieaugušam cilvēkam –, liek arī asinīm ritēt ļoti strauji, un tas padara vēl caurspīdīgo ādu spilgti sārtu, zem tās saskatāmi asinsvadi. Ceturtā mēneša beigās sāk veidoties nervu sistēma. Šis process beidzas tikai 14. bērna dzīves gadā. Tikai piektajā mēnesī bērns pa īstam uzrāda dzīvības pazīmes, ko kā kustības sajūt arī māte. Augļa garums ir 25 cm, gandrīz 100 reizes lielāks, nekā tas bija pirmā mēneša beigās. No šī brīža viņš izaugs tikai divas reizes.

Sestajā mēnesī attīstās galvenokārt muskulatūra un smadzenes, kuras kļūst aizvien sarežģītākas un aktīvākas. Iestājas pirmsdzemdību periods, ko raksturo nervu sistēmas strauja attīstība. Ja bērns nāk pasaulē septītajā mēnesī, tad, kaut arī tā svars ir mazāks par trīs kilogramiem un garums nepārsniedz 40 centimetrus, viņam ir cerības palikt dzīvam. Priekšlaicīgas dzemdības ir samērā izplatīta parādība. Viens no katriem desmit bērniem piedzimst neiznēsāts. Izrādās tas nav nemaz tik bīstami nākamajam bērnam. Daudzas slavenības, kā, piemēram, Voltērs, Napoleons, Viktors Igo, ir dzimuši neiznēsāti.

Lai gan viss grūtniecības periods ir jutīgs pret ārējām iedarbībām, tomēr ir izdalāmi ļoti jutīgi, tā saucamie kritiskie embriogēnēzes periodi, kuros apkārtējās vides nelabvēlīgās iedarbības izraisa vislielākos attīstības traucējumus. Pirmais kritiskais periods ir apmēram 7. diena pēc apaugļošanās, kad notiek dīgļa ieligzdošanās dzemdes sienīnā (5.4. att.). Otrais kritiskais periods ir 3. – 6. nedēļa, kad notiek galveno orgānu aizmešanās. Šajā laikā veidojas visi embrija aizmetņi un iezīmējas dažādo šūnu grupu attīstības ceļi, izšķiras, kādus audus un orgānus attiecīgā šūnu grupa veidos. Katra neliela izmaiņa šajā periodā projicējas kā ievērojams defekts tālākajā attīstībā. Trešais kritiskais periods ir 11. nedēļa, kad notiek placentas veidošanās. Ja tās pareiza veidošanās ir traucēta, dīgļis paliek neaizsargāts pret dažādām nelabvēlīgām iedarbībām.



#### 5.4. attēls

#### *Embriogēnēzes embrija un augļa periods*

### ***Nelabvēlīgo vides faktoru iedarbība uz embrionālo attīstību***

Vielas, kas toksiski iedarbojas uz dīgļi un augli (ieskaitot struktūras un funkcionālās anomālijas vai šo iedarbību postnatālās izpausmes), sauc par embriotoksiskām (embriofetotoksiskām). Atsevišķi no embriotoksiskajām vielām izdala teratogēnās vielas (*teratos* – grieķu valodā: briesmonis, kroplis), kuras, iedarbojoties uz prenatalo attīstību, izraisa morfoloģiskas izmaiņas topošajam indivīdam. Jau agrāk pieminētais traģiskais gadījums ar trunkvilitatoru talidomīdu, kas izraisīja roku un kāju attīstības traucējumus, ir tipisks teratogēnās vielas darbības izpausmes piemērs.

Cits kaitīgo vielu efekts uz embriogēni ir transplacentārā kancerogēze. Caur placentu embrija audos un šūnās var nonākt kancerogēni, kas grūtnieces organismā nokļuvuši no apkārtējās vides vai arī veidojušies organismā no nekaitīgiem priekštečiem metaboliskās aktivācijas rezultātā. Šo transplacentāro kancerogēnu darbības efekts parasti parādās pēc bērna piedzimšanas, dažkārt pat pēc vairākiem gadu desmitiem, kā, piemēram, dietilstilbestrola iedarbība.

Daudzas ķīmiskās vielas lielās devās agrīnās embriogēnēzes stadijās var izraisīt embrija bojāeju vai abortu. Mazākas devas izraisa dīgļa vai augļa attīstības traucējumus. Tomēr jāatzīmē, ka vielām, kas selektīvi izraisa embrija bojāeju, ne vienmēr ir teratogēna

iedarbība uz tiem, kuri izdzīvo. Toties vielām, kuras lieto abortu izraisīšanai, dažkārt ir teratogēna iedarbība, ja abortu neizdodas inducēt (5.1. tab.).

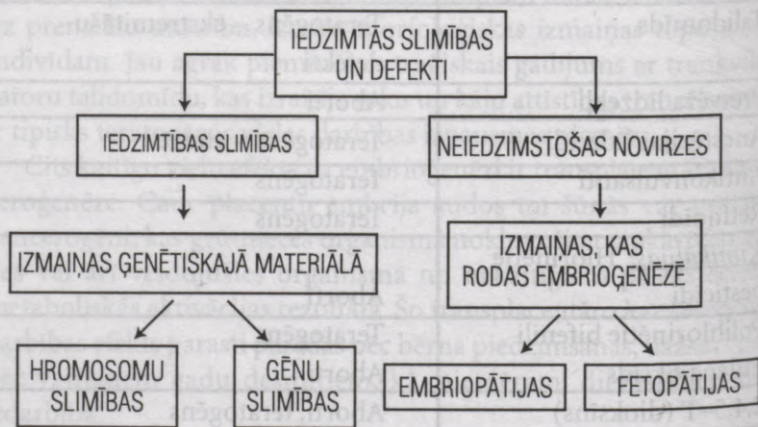
5.1. tabula

*Vielas, kas sievietēm izraisa spontānos abortus, transplacentāro kancerogēnēzi, mutācijas un teratogēno iedarbību*

Vielas	Efeki
<u>Metāli:</u> Svins	Aborti, mutantie bojājumi
Metildzīvsudrabs	Teratogēns – nervu sistēmas bojājumi
Litijs	Teratogēns – sirds defekti
Alumīnijs	Teratogēns – nervu sistēmas traucējumi
Arsēns	Teratogēns – aborti
<u>Medikamenti:</u> Dietilstilbestrols	Adenokarcinoma
Talidomīds	Teratogēns – ekstremitāšu defekti
Pretvēža līdzekļi	Aborti
Anestēzijas līdzekļi	Teratogēns – aborti
Antikonvulsanti	Teratogēns
Retinoīdi	Teratogēns
<u>Ķīmikālijas:</u> Hlorinētie pesticīdi	Aborti
Polihlorinētie bifenili	Teratogēns
Etilēna oksīds	Aborti
2,4,5-T (dioksīns)	Aborti, teratogēns
Šķīdinātāji	Teratogēns
Alkohols	Fetālais alkohola sindroms
Smēķu dūmi	Mazs jaundzimušā svars

Morfoģenēze – dģgla attģstģba – ir precģzi koordinģta daģadu ņģnu grupu mijiedarbģba. Katra embrija ņģna ir pilnģbģ pakļauta sava ģenoma un no ārpusģ nģkoņu signģlu kontrolei. Ģan ģenomu, ģan regulģjoņos signģlus var ietekmģt fizikģli faktori, ķģmģskas vielas un bioloģiskas iedarbģbas. ņģie faktori, kas nokļuvuņģ grģtnieces organismģ, tajģ pģrveidojas, lģdz nokļģst pie mģrķa ņģnģm. Tģtad embriotoksģsko faktoru efekts ir atkarģgs ģan no embrija ģenoma, ģan no mģtes organisma pievadģtajģm vielģm.

Ģenģtģskģs izmaiņas, kas parģdģs indivģdam pģc dzģmņanas, var bģt ģan iedzģmtģbas novģrģu (mutģcģju) izpauņsmģ, kas nģk no vecģģkiem, ģan arģ raduņģs, faktoram (ģenotoksģnam) iedarbojģties uz dģgla vai augļa ģenomu, izraisģt tajģ mutģcģjas vai ģģnu regulģcģjas traucģjumus (5.5. att.). Somatģsko mutģcģju ietekme uz attģstģbu vģl nav pietiekami dziļģ izpģtģta, tomģr skaidrs, ka atkarģbģ no tģ, kģdģs ņģnu grupģs mutģcģjas notģks, bģs mazģki vai lielģki defekti. Jģpiebģlst, ka ģenģtģiski noteģkto defektu realizģņanģs ir saģstģta ar izmaiņģtģ ģģna produkta negatģvo ietekmi uz embriogģnģzes procesu.



5.5. attģls

Raņanģs cģloģģ slimģbģm un defektiem, kas izpauģas pģc dzģmņanas,

## **Embrionālās attīstības traucējumu cēloņi**

Svarīgākie cēloņi, kas izraisa iedzimtu defektu vai noviržu rašanos embriogēzes laikā, ir šādi.

1. Grūtnieces slimības un medikamenti, ko lieto grūtniecības laikā.
2. Dzīvesveids un kaitīgie ieradumi.
3. Pārtika un ar pārtiku uzņemtie vidi piesārņojošie faktori.

Slimības izraisītāji vai arī to izraisītās izmaiņas grūtnieces organismā var nelabvēlīgi ietekmēt embrionālo attīstību. Ilggadēju novērojumu rezultātā ir konstatēts, ka ap 3,5 procentiem no iedzimtajiem attīstības traucējumiem rodas grūtnieces vājas veselības vai slimības rezultātā. Savukārt no slimībām, kas ietekmē embriogēzi, var izdalīt iedzimtības slimības, ar kurām slimo grūtnieces, un infekcijas slimības.

**Iedzimtības slimības.** Ja grūtniece slimo ar iedzimtu, ģenētiski noteiktu slimību, tad atkarībā no iedzimšanas tipa, bērns ar noteiktu varbūtību pārmantos mātes slimību. Taču arī tajā gadījumā, ja dīglim nebūs iedzimtības slimība, bet tā būs grūtniecei, šīs slimības izpausmes nelabvēlīgi ietekmēs embriogēzi. No tādām slimībām, kas ietekmē embriogēzi, var minēt cukura diabētu (cukurslimību), fenilketonūriju, galaktozēmiju, vairogdziedzera nepietiekamību (hipotireozi) vai pastiprinātu funkciju (hipertireozi), sirpjveida šūnu anēmiju, kistofibrozi un vēl dažas citas slimības.

Ar diabētu slimajām grūtniecēm ir paaugstināta varbūtība, ka bērni piedzims ar defektiem. Šādiem bērniem ir pazemināts intelekta līmenis, it sevišķi, ja ir bijuši pārtraukumi slimības ārstēšanā. Bērniem var būt arī dažādi fiziski defekti. Viens no tiem ir smaga mugurkaula lejasdaļas deformācija (kaudālā displāzija) un iedzimti sirds bojājumi (artēriju transpozīcija), t.i., lielie sirds asinsvadi iziet no pretējām sirds kamerām. Šie defekti slimo grūtnieču bērniem ir 3 – 5 reizes biežāk nekā veselo grūtnieču bērniem. Nav izslēgts, ka bērna veselību ietekmē arī zāles, ar kurām ārstē diabētu (insulīns, tolbutamīds, hlorpropamīds u.c.).

Ir tāda sakarība, ja bērni dzimst smagāki par 4,5 kilogramiem, tad mātes jāpārbauda, vai tām nav diabēts slēptā veidā.

Ja grūtnieces, kam ir fenilketonūrija vai galaktozēmija, neārstējas, tad bērni dzimst garīgi atpalikuši.

Hipotireozes un hipertireozes slimniecēm ir paaugstināta varbūtība dzemdēt bērnus ar hromosomu izmaiņām. Grūtniecēm ar vairogdziedzera funkciju izmaiņām ir 8 reizes augstāka varbūtība dzemdēt bērnu ar hromosomu izmaiņām (piemēram, Dauna sindromu) nekā vidēji populācijā.

Samērā bieži bērniem rodas attīstības traucējumi rezus faktora nesaderības dēļ. Ja grūtniecei ir rezus negatīvais faktors, bet auglim – rezus pozitīvais, tad antivielas, kas rodas pret augli pirmās grūtniecības laikā grūtnieces organismā, otrajā grūtniecībā jau iedarbojas negatīvi uz augli. Rezus nesaderības dēļ piedzimst nedzīvi vai nomirst pirmajās dienās pēc dzimšanas 5 – 7 no 1000 bērniem. Daļai bērnu rodas dažādi fiziski un garīgi traucējumi.

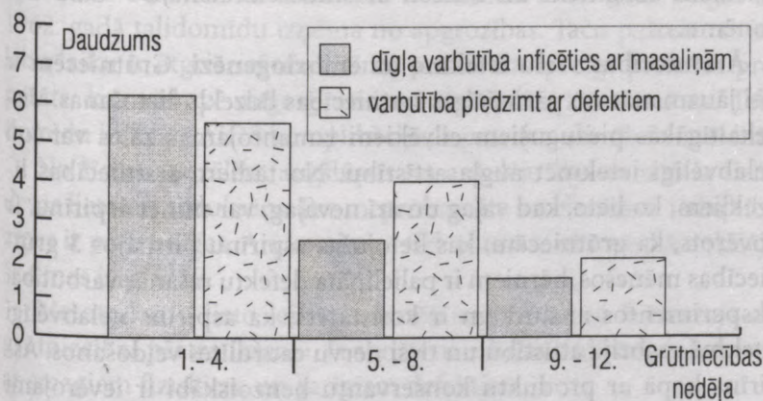
Vēlinā grūtniecības toksikoze arī attīstās grūtnieces un augļa antigēnās nesaderības dēļ. Vēlinās toksikozes konstatē 4 – 66 procentiem grūtnieču. Atkarībā no toksikozes smaguma 6 – 49 procentos gadījumu dzimst neiznēsāti bērni.

**Infekcijas slimības.** Vairākas infekcijas slimības, ko grūtniecēm izraisa vīrusi, baktērijas un vienšūņi, var nelabvēlīgi ietekmēt dīgļa un augļa attīstību. *Vismaz 10 procenti no visiem garīgās atpalicības gadījumiem rodas grūtnieces infekcijas slimības rezultātā.* Pie šādām slimībām pieder masaliņas, citomegalo un herpes vīrusa infekcijas, gripa, masalas, vējbakas, sifiliss, toksoplazmoze u.c.

Runājot par infekcijas slimībām, kas ietekmē embriogēzi, ir svarīgi, kādā embriogēzes periodā grūtniece saslimst. Visjutīgākais embrijs ir pirmajos trijos grūtniecības mēnešos. Tad ir šie jau minētie kritiskie embriogēzes periodi, kuros notiek orgānu aizmešanās, kā, piemēram, acu, kāju un roku, smadzeņu veidošanās u.c., un – kad embriju vēl neaizsargā placentas sistēma.

Sikāk paanalizēsim masaliņu ietekmi uz embrionālo attīstību. Apmēram 8 – 10 procenti sieviešu, kas var dzemdēt bērnus, ir uzņēmīgas pret masaliņu vīrusu. Ja grūtniece saslimst pirmajās 4 grūtniecības nedēļās, tad varbūtība inficēties arī auglim ir 61 procenti, 5. – 8. nedēļā – 26 procenti, 9. – 12. nedēļā – 8 procenti

(5.6. att.). Ar katru grūtniecības nedēļu pilnveidojas aizsargsistēmas, kas norobežo augli no mātes organisma. Ja mātes inficēšanās notiek pirmajās četrās grūtniecības nedēļās, tad varbūtība, ka bērnam būs anomālija vai kādas citas sekas, ir 6 no 10 gadījumiem, pēc ceturtais grūtniecības nedēļas – 4 no 10, nākamajās četrās grūtniecības nedēļās – 2 no 10. Grūtniecības agrīnā periodā slimība izraisa galvenokārt kataraktu (acu kaiti), kurlumu, sirds kaites (sirds starpsieniņu nesaaugšanu) un garīgo atpalicību. Lai grūtniecēm mazinātu varbūtību saslimt ar masaliņām, pirms stāšanās laulībā sievietēm vajadzētu vakcinēties pret šo slimību.



5.6. attēls

*Varbūtība dīglim inficēties ar masaliņu vīrusu un iegūt iedzimtus defektus atkarībā no tā, kurā grūtniecības nedēļā grūtniece saslimusi ar masaliņām*

Ar citomegalovīrusu inficējas apmēram 6 no 100 grūtniecēm. Vairākumā gadījumu šai infekcijai nav izteiktu izpausmju, kas noderētu par brīdinājumu iespējamajām nelabvēlīgajām iedarbībām uz dīgli. Citomegalovīruss pēc bīstamības seko tūlīt aiz

masaliņām. Šis vīruss arī izraisa bērnam garīgo atpalcību un sirds defektus, aknu u.c. iekšējo orgānu traucējumus.

Grūtnieces saslimšana ar gripu var būt nelabvēlīga bērnam. Ja māte slimo ar gripu pirmajos grūtniecības mēnešos, palielinās varbūtība (3,4 reizes) bērnam 3 – 4 gadu vecumā saslimt ar leikozi. Arī vējbakas, ar kurām slimo grūtniece, nelabvēlīgi ietekmē embriju.

No dzīvniekiem grūtniece var inficēties ar vienšūni – tokso-plazmu. Šis vienšūnis, inficējot augli, var izraisīt garīgo atpalcību un citus defektus.

Ar sifilisu slima sieviete grūtniecības laikā inficē augli. Tādi embriji vai nu aiziet bojā, vai arī piedzimst ar dažādiem psihiskiem un fiziskiem defektiem un inficēti ar sifilisa izraisītāju – bālo treponēmu.

**Ārstniecības vielu ietekme uz embriogēzi.** Grūtniecēm ir ļoti jāuzmanās no pārmērīgas ārstniecības līdzekļu lietošanas. Viskaitīgākās pieaugušiem cilvēkiem izmantojamās zāles var ļoti nelabvēlīgi ietekmēt augļa attīstību. No tādiem ārstniecības līdzekļiem, ko lieto, kad vajag un arī nevajag, var minēt aspirīnu. Ir novērots, ka grūtniecēm, kas lietojušas aspirīnu pirmajos 3 grūtniecības mēnešos, bērniem ir palielināta defektu rašanās varbūtība. Eksperimentos ar žurkām ir konstatēts, ka aspirīns nelabvēlīgi ietekmē embrija attīstību un tieši nervu caurulītes veidošanos. Aspirīns kopā ar produktu konservantu benzoiskābi ir ievērojami bīstamāks. Arī pašām grūtniecēm, kas lietojušas aspirīnu, biežāk ir anēmija, pirms un pēc dzemdībām pastiprināta maksts asiņošana un dzemdības norit ar sarežģījumiem. Par aspirīna aktīvo iedarbību uz embriogēzi liecina arī tas, ka to dažkārt lieto, lai pārtrauktu grūtniecību.

Pie ārstniecības vielām, kuras lietojot pirmajos trīs grūtniecības mēnešos bērniem varētu rasties defekti, min arī vairākas antibiotiskās vielas. Vismaz eksperimentos ar dzīvniekiem šādu efektu novēro.

Lielas A vitamīna devas pirmajos grūtniecības mēnešos bērniem inducē iedzimtus urīnvažu defektus.

Traģēdija, ko izraisīja nomierinošais līdzeklis (trankvilizators) talidomīds, ir daudzkārt aprakstīta. Apmēram 20 procenti grūtnieču, kas bija lietojušas talidomīdu, dzemdēja bērnus bez rokām un kājām. Kritiskais embrionālās attīstības periods, kad parādās talidomīda efekts, ir 27. – 40. grūtniecības diena. Bērniem trūka roku un kāju, ja talidomīdu lietoja 30. grūtniecības dienā, ja 35. dienā, tad defekti bija tikai kājām. Līdzīga talidomīda efektam ir reta ģenētiski noteikta kroplība – fokomēlija. Talidomīdu farmaceitiskajā praksē plaši ieviesa 1957. gadā. Jau 1961. gadā daudzu zemju aptiekās ik mēnesi pārdeva 1400 kg vai 14 miljonus šī preparāta devu. 1961. gadā parādījās pirmās publikācijas par saistību starp jaundzimušo ekstremitāšu defektiem un talidomīda lietošanu. Pavisam piedzima ap 10 000 bērnu ar ekstremitāšu defektiem. 1961. gada beigās un 1962. gadā talidomīdu izņēma no apgrozības. Taču pašreiz tas jau labu laiku ir atgriezies medicīnas praksē kā spēcīgs pretvēža preparāts, kas aizkavē angiogēnēzi un tādējādi arī metastāzes. Talidomīdu lieto arī AIDS komplikāciju, lepras u.c. slimību ārstēšanā.

No šīs klases zālēm augšlūpas un aukslēju šķeltni izraisa lielās devās lietotais seduksēns. Par meproamāta un eleniuma iedarbību ziņas ir pretrunīgas. Arī kortizons tiek turēts aizdomās kā aukslēju šķeltnes izraisītājs.

Metotreksātu lieto leikozes ārstēšanai. Agrāk to izmantoja arī grūtniecības pārtraukšanai. Ja aborts neizdevās, tad bērns piedzima ar smagiem fiziskiem un garīgiem defektiem.

Epilepsijas lēkmju (krampju) noņēmēji preparāti (piemēram, dilantīns, trimutadions) palielināja zaķa lūpas un aukslēju šķeltnes rašanās varbūtību līdz 10 uz 1000 jaundzimušajiem (veselām mātēm šī varbūtība ir 1,5 uz 1000).

Hidantiona rindas ārstniecības preparātu lietošana izraisa iedzimtu defektu biežuma palielināšanos.

Dzimumhormonu lietošana kontracepcijai vai atkārtotu spontāno abortu novēršanai arī nepaliek bez sekām, un tās ir dažādi iedzimti defekti jaundzimušajiem.

Jau minētais hormons – dietilstilbestrols – izraisa tālejošas nelabvēlīgas sekas. Embrionālās attīstības laikā saņemtais dietilstilbestrols

meitenēm līdz 20 gadu vecumam palielināja varbūtību saslimt ar dzemdes kakla un maksts vēzi. Kritiskais dietilstilbestrola iedarbības periods ir 18. grūtniecības nedēļa, kad veidojas augļa dzimumceļi.

Arī antikoagulanti, ko grūtnieces lieto varikozo vēnu paplašinājumu novēršanai, izraisa fiziskus defektus un garīgo atpalcību bērniem.

Preparāti, ko lieto pret pastiprinātu vairogdziedzera funkciju, var iekļūt augli un traucēt tā vairogdziedzera attīstību. Grūtniecei lietojot radioaktīvo jodu, bērnam var attīstīties kretinisms, no kura var pasargāt tikai regulāra vairogdziedzera hormonu lietošana visu mūžu.

Grūtnieču caurskatīšana ar rentgenstariem palielināja varbūtību bērniem saslimt ar leukozi par 40 procentiem. Šīs caurskatīšanas izraisīja mikrocefāliju, acu, mugurkaula un galvaskausa kaulu defektus un ekstremitāšu deformāciju. Grūtniecēm, kuras gaidīja bērnu Hirosimas bombardēšanas laikā, apstarojuma rezultātā dzima bērni ar dažādiem fiziskiem defektiem un garīgi atpalikuši. Tādēļ pēc Černobiļas katastrofas bija pareiza apstaroto sieviešu grūtniecības pārtraukšana.

Ļoti nelabvēlīgi grūtniecību ietekmē anestēzijas līdzekļi. Anestezioģēm, kas grūtniecības laikā nepārtrauc savu darbu, līdz 60 procentiem gadījumu bērni ir ar iedzimtiem defektiem. Pat ārstu anesteziologu sievām varbūtība dzimt bērniem ar defektiem ir par 25 procentiem augstāka nekā vidēji sabiedrībā. Te vienīgais risinājums ir nepieļaut grūtniecēm strādāt šādā darbā. Ir vēl vairākas rūpniecības nozares, kurās nedrīkstētu strādāt grūtnieces. Tās ir medikamentu un ķīmisko preparātu ražošanas rūpnīcas, kā arī iestādes, kurās strādā ar organiskajiem šķīdinātājiem, pesticīdiem u.c. bioloģiski aktīvām vielām.

**Dzīvesveids un kaitīgie ieradumi.** *Ļoti daudzveidīgu negatīvu ietekmi uz dīgla attīstību atstāj kaitīgie ieradumi, no kuriem daudzas sievietes neatsakās arī grūtniecības laikā.* Grūtniecēm smēķētājām mazuļi piedzimst ar pazeminātu svaru, tiem ir elpošanas ceļu traucējumi, pazemināts intelekts un lielāka mirstība pirmajās dzīves dienās. Ja grūtniece dienā izsmēķē vairāk par desmit cigaretēm, tad bērns piedzimst 300 – 400 g vieglāks par normu.

Alkohola lietošana grūtniecības laikā ir jākvalificē kā apzināts noziegums pret nākamo paaudzi. Mātēm alkoholiķēm bērnu mirstība sasniedz 14 – 32 procentus. To bērniem var būt mikrocefālija, mazs augums – jaundzimušā masa ap 2000 gramu un garums ap 44 centimetriem, ekstremitāšu defekti, sirdskaites un dziļa garīgā atpalcība (intelektuālais koeficients IQ ap 70). Arī gada un divu gadu vecumā bērnu svars un garums atpaliek no normas, un daudzos gadījumos tie vēlāk nav spējīgi apmierinoši mācīties un iekļauties normālā ikdienas dzīvē.

Alkohola kaitīgā ietekme uz nākamo paaudzi ir bijusi zināma jau sen. Ebreju svētajā grāmatā «Talmuds» rakstīts, ka laulātie 30 dienas pirms bērna ieņemšanas nedrīkst lietot alkoholu. Arī šī sen zināmā patiesība, ka bērnu nedrīkst ieņemt alkohola reibumā, mūsdienās tiek ignorēta.

Arī narkotiskās vielas ļoti nelabvēlīgi ietekmē embriogēzi.

Slimošana ar veneriskajām slimībām pirms grūtniecības un it sevišķi nepilnīga to izārstēšana ļoti nelabvēlīgi ietekmē embriogēzi. Arī atkārtoti medicīniskie aborti pasliktina vidi, kurā jāattīstās diglim un auglim.

Mātēm, kas dzīvo vietās, kur ir daudz svina (pie autoceļiem), bērnu asinīs ir paaugstināts svina daudzums. Zinot, ka svins izraisa atsevišķu audu pastiprinātu augšanu un centrālās nervu sistēmas attīstības traucējumus, no šādas svina uzkrāšanās neko labu nevar sagaidīt.

Jau iepriekšējās nodaļās minējām par neārstējamu iedzimtu defektu veidošanos Minamatas pilsētas bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā bija lietojušas zivis ar uzkrājušos dzīvsudrabu.

**Pārtika.** Pēdējā laikā par būtisku embriogēzi negatīvi ietekmējošu faktoru ir kļuvusi ar lauksaimnieciskās ražošanas ķīmikalijām piesārņotā pārtika. Pirmajā vietā te minami kaitēkļu, augu slimību un nezāļu apkarošanas līdzekļi. Ir zināms, ka lielai daļai pesticīdu piemīt mutagēnas, kancerogēnas un teratogēnas īpašības. Šo preparātu nepareizas lietošanas dēļ tie nonāk pārtikā un dzeramajā ūdenī. Pesticīdi nelabvēlīgi ietekmē embrija centrālās nervu sistēmas attīstību, un bērni piedzimst ar dažādiem psihes traucējumiem un garīgo atpalcību. Straujais debilo bērnu procenta pieaugums ir tieši proporcionāls pesticīdu lietošanas pieaugumam.

Iepriekšējā nodaļā runājām par veterinārijā izmantojamo hormonu un antibiotisko vielu nelabvēlīgo ietekmi uz veselību caur pārtikas produktiem. Vēl jo bīstamākas šīs piedevas ir grūtniecēm, jo hormoni caur mātes placentu nonāk pie embrija un iedarbojas uz to. Šo hormonu skaitā ir arī dietilstilbestrols, par kura iedarbības tālejošām sekām jau runājām.

Pašreiz liela vērība tiek veltīta nepiesārņotas bērnu pārtikas ražošanai, un pēdējais laiks ir arī sākt šādas pārtikas nodrošināšanu grūtniecēm.

Jau runājām par elektromagnētiskā lauka kaitīgo ietekmi uz veselību. Tas negatīvi var ietekmēt arī embriogēzi. Eksperimentos ar žurkām ir konstatēta negatīva statiskā elektromagnētiskā lauka ietekme uz gonādu (dzimumšūnu) veidošanās procesu, pirmsimplantācijas periodu un embrionālo mirstību. Sievietēm fizioterapeiēm, kuras strādā ar jaudīgām elektromagnētiskajām iekārtām, ir konstatēta krasa novirze jaundzimušo dzimumu attiecībā par labu meiteņu dzimšanai, kas arī liecina par šī faktora negatīvo ietekmi uz embriogēzi, jo puikas vairāk iet bojā embriogēzē.

Vēl embriogēzi negatīvi ietekmē grūtnieču mazkustīgais dzīvesveids. Par šāda dzīvesveida nelabvēlīgo ietekmi liecina fakts, ka pēdējo desmit gadu laikā intrauterinā augļa hipoksija ir palielinājusies desmit reizes, tātad auglis atrodas pastāvīgā skābekļa trūkumā.

### *Transplacentārā kancerogēze*

Kā jau minējām, caur placentu embrija vai dīgļa audos var nokļūt kancerogēni. Tie izraisa tā saucamo transplacentāro kancerogēzi. Pētījumos ar žurkām, pelēm, kāmjiem, trušiem, cūkām, suņiem un pērtiķiem transplacentārā kancerogēze ir konstatēta apmēram 60 ķīmiskajām vielām. Šo vielu vidū ir pārstāvji no visām galvenajām kancerogēnu klasēm: nitrozosavienojumi, policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži, aminoazosavienojumi, mikotoksīni u.c. (5.2. tab.).

Vielas, kurām ir konstatētas transplacentāro kancerogēnu īpašības  
eksperimentos ar dzīvniekiem

Policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži	7,12-dimetilbenzantracēns Benzpirēns 3-metilholantrēns
Aminoazo-savienojumi	2-florenilacetamīds 2-aminoazotoluols Dimetilaminoazobenzols 2-toluoidīns Benzidīns Dihlorbenzidīns 2-aminotoluols
Karbamāti	Uretāns Cinebs
Augu un dzīvnieku izcelsmes dabas produkti	Aflatoksīni Pirrolizidīnie alkaloidi Cikazīns Safrols
Nitrozo-savienojumi	Nitrozodimetilamīns Nitrozodietilamīns Nitrozodipropilamīns 2-hidroksipropilpropilnitrozamīns 2-oksipropilpropilnitrozamīns Metilpropilnitrozamīns Nitrozobis(2-hidroksipropil)nitrozamīns Nitrozodibutilamīns 4-hidroksibutilbutilnitrozamīns Nitrozoheksametilēnimīns Nitrozopiperdīns Dinitropiperazīns Nitrozometilurīnviela

Nitrozo-savienojumi	Nitrozoetilurīnviela Nitrozopropilurīnviela Nitrozoetilbiuretāns Nitrozometiluretāns Nitroetiluretāns Nitrozobutiluretāns
Nitrozosa-vienojumi, kas veidojas no šādiem «priekš-tečiem»	Amidopirīns + nātrija nitrīts Dietilamīns + nātrija nitrīts Metilurīnviela + nātrija nitrīts Etilurīnviela + nātrija nitrīts Butilurīnviela + nātrija nitrīts Metilbenzilimidazolkarbamāts + nātrija nitrīts Izopropilurīnviela + nātrija nitrīts Cirulīns + nātrija nitrīts Propilheksedrīns + nātrija nitrīts
Citi alkilējošie savienojumi	Azoksimetāns Azoetāns Azoksietāns Dimetilsulfāts Dietilsulfāts 1,2-dietilhidrazīns 1-metil-2-benzilhidrazīns 3,3-dimetil-1-feniltriazols 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-4-karbo-siamīds 3,3-dimetil-1-feniltriazēns 3,3-dietil-1-piridiltriazēns 3,3-dimetil-1-piridiltriazēns Propansulfons Metilmetānsulfonāts Etilmetānsulfonāts Metilazoksimetānols
Ārstniecības vielas	Dietilstilbestrols Karcinolipīns Ciklofosfamīds Prokarbazīns

Citas vielas	Tabakas dūmu kondensāts Furilfuramīds 4-oksifenilpienskābe 4-hidroksiksantīns Vinilhlorīds 4-nitrokvinolīna N-oksīds
--------------	---

*Praktiski visos embrija orgānos var iekļūt kancerogēni no mātes organismā, taču visbiežāk audzēji rodas nervu sistēmā, nierēs un plaušās. Prenatālā kancerogēnu jutība ir augstāka pēdējās embriogēneses stadijās, t.i., pēdējā embriogēneses trimestrī.*

Ekspērimētos ar modeļobjektiem (pelēm, pērtiķiem) ir konstatēts, ka vairākums audzēju parādās tikai pēc dzimumgatavības sasniegšanas. Transplacentāro kancerogēni veicina postnatālajā periodā papildu iedarbības ar kancerogēniem vai audzēju promoteriem. Negaidīts bija konstatējums, ka transplacentārās kancerogēneses efekts izpaužas vairākas paaudzes pēc iedarbības. Nav šaubu, ka šis efekts pāriet ar dzimumšūnām, taču – kādā veidā, nav skaidrs. Cilvēkiem tikai par dietilstilbestrolu ir pārliecinoši pierādījumi, ka tas izraisa transplacentāro kancerogēni.

Visi kancerogēni, kurus modeļobjektiem pārbaudīja uz transplacentāro kancerogēni, bija jau labi izpētīti kā audzēju inducētāji dažādās organismu grupās pieaugušiem organismiem. Salīdzinot pieaugušo organismu jutību un transplacentāro kancerogēno iedarbību, konstatēja, ka dažiem kancerogēniem transplacentārais efekts ir lielāks, citiem – mazāks par iedarbību uz postnatālo periodu. Piemēram, ekspērimētos ar žurkām nitrozoetilurīnvielas iedarbība uz embrijiem ir 20–50 reizes lielāka nekā uz pieaugušiem dzīvniekiem. Nitrozoetilurīnviela iedarbojas līdzīgi gan uz embrijiem, gan uz pieaugušiem dzīvniekiem, bet nitrozodimetilamīns izraisīja embrijiem 6–10 reizes mazāku efektu nekā pieaugušiem dzīvniekiem. Tātad ķīmisko kancerogēnu iedarbību pastiprina vai pavājina iziešana caur placentu. Audzēju rašanās pēctečos galvenokārt ir atkarīga no transplacentārās vielas nokļūšanas ātruma

embrijā un kancerogēna aktivitātes embrija audos. Pētījumi rāda, ka *gandrīz visas bezjonu organiskās vielas ar molekulāro masu zem 600 spēj iziet caur placentu. Vairākums kancerogēnu molekulārā masa nav lielāka par 300, turklāt šie kancerogēni šķīst taukos vai ūdenī, kas nodrošina to iziešanu caur placentu.* Ir divi transplacentāro kancerogēnu iedarbības ceļi uz embrija šūnām. Tiešais ceļš – kancerogēnā viela vai spontāni izveidojies kancerogēnais savienojums iedarbojas tieši uz embrija šūnām. No tādiem savienojumiem var minēt nitrozoamīnus, metilazoksimetanolu, dimetil- un dietilsulfātu, propānsulfonu, metilmetānsulfonātu. Limitējošais apstāklis šinī gadījumā ir izejas vielas vai to galējā metabolīta iedarbība. N-nitrozometiluretāns neizraisa kancerogēnu efektu pēctečiem, ja to ievada eksperimentālo dzīvnieku grūsnām mātītēm, jo tiek ātri noārdīts mātes organismā. Toties, ja šo vielu ievada tieši pie augļa organogēnēzes stadijās, tā inducē audzējus. Netiešais ceļš – vielas pārvēršas par kancerogēnu augļa šūnās metaboliskās aktivācijas ceļā. Tādas vielas ir dialkilnitrozamīni, 1,2-dialkilhidrazīni, azo- un azoksialkāni, prokarbazīns. Šinī gadījumā vielas kancerogēno efektu nosaka embrija šūnas metabolizēšanas spēja. Vielu var metaboliski aktivēt mātes organismā, un stabilizētais metabolīts caur placentu nokļūst pie embrija. Piemēram, ciklofosfamīds, 3,3-dimetil-1-fenitriazēns metabolizējas grūtnieces aknās, bet cikazīnu par kancerogēnu pārvērš zarnu trakta mikroflora. Vielas pārvēršana par kancerogēnu var notikt arī placentā. Pie tādām vielām pieder polikliskie aromātiskie ogļūdeņraži.

Daudzām ķīmiskām vielām vienlaicīgi ir kancerogēnas un teratogēnas īpašības. Tā, piemēram, alkilējošiem aģentiem, kuri ir elektrofilī un reaģē ar daudziem šūnas komponentiem, piemīt abas šīs īpašības. Turklāt teratogēnā un kancerogēnā darbība var notikt viena no otras neatkarīgi. Vienīgais līdz šim zināmais teratogēns un kancerogēns, kas izraisa audzējus un teratogēnās izmaiņas vienos un tajos pašos orgānos, ir dietilstilbestrols, kurš inducē dzemdes kakla un vagīnas iedzimtas attīstības anomālijas (adenozes) un tajos pašos orgānos ļaundabīgos audzējus (gaiššūnu adenokarcinomas). Arī jutīgais periods abiem faktoriem bija vienāds (5.3. tab.). Toties daudziem teratogēniem nav kancerogēnu īpašību, un otrādi.

5.3. tabula

Dažu vielu mutagēnais, gonadotropais, embriotropais un blastomogēnais efekts

Viela	Efekts			
	Muta- gēnais	Gonado- tropais	Embri- otropais	Blastomo- gēnais
Etilēnimīns	+	+	+	+
Hlorpropēns	++	++	+	
Etilēna oksīds	±	-	-	-
Uretāns	+	-	-	-
Tetraciklīns	±	++	++	
Vinilhlorīds	+	-	-	+
Pirolidīns	-	+	-	-
Dinils	-	-	+	-
Kaprolaktāms	-	++	+	-
Dimetilformamīds	-	++	+	-
Dimetilacetamīds	-	+	+	-
Fenols	-	++	+	-
Benzols	+	-	+	-
Benz(a)pirēns	-	-	+	+
HCl	-	-	+	-
Trešējā butila hidroperoksīds	+	-	+	-
Trihloretiķskābes atvasinājumi 2,4,5-T	+	-	++	-

(++) – eksperimentu un klīniskie pozitīvie rezultāti

(+) – eksperimentu pozitīvie rezultāti

(-) – nav efekta eksperimentos

(±) – rezultāts nav skaidrs

## Embriju un augļu bojāejas cēloņi

Visvairāk embriju iet bojā agrīnās attīstības stadijās. Pēc kliniskajiem novērojumiem, agrīnās embriogēzes stadijās bojā iet 15–20 procenti embriju. Taču, pētot pirmsimplantācijas periodu (pirms grūtniecības nedēļas), pat sieviešu grupā ar labām reproduktīvajām īpašībām vairāk nekā puse dīgļu iet bojā.

Embrionālajā attīstībā vairākums embriju ar dažādiem iedzimtiem defektiem iet bojā. Vairāki smagi iedzimti defekti, kuri jaundzimušajiem ir 2,5–3 procentos gadījumu, 90 procentos un vairāk gadījumu iet bojā agrā embriogēzē (5.4. tab.).

5.4. tabula

Iedzimti defekti abortusiem un jaundzimušajiem

Iedzimtais defekts	Sastopamība uz 1000		Zaudējumi procentos
	abortusi	pēc dzimšanas	
Nervu caurules anomālijas	13,1	1,0	92
Augšlūpas un aukslēju šķeltne	24,4	2,7	89
Polidaktīlija	9,0	0,9	90
Ciklopija un cebocefālija	6,2	0,1	98

Spontānajos abortusos, kas radušies pirmajā grūtniecības trimestrī, ap 60 procentos defektu izraisītājas ir hromosomu aberācijas – galvenokārt trisomija, monosomija un triploīdija.

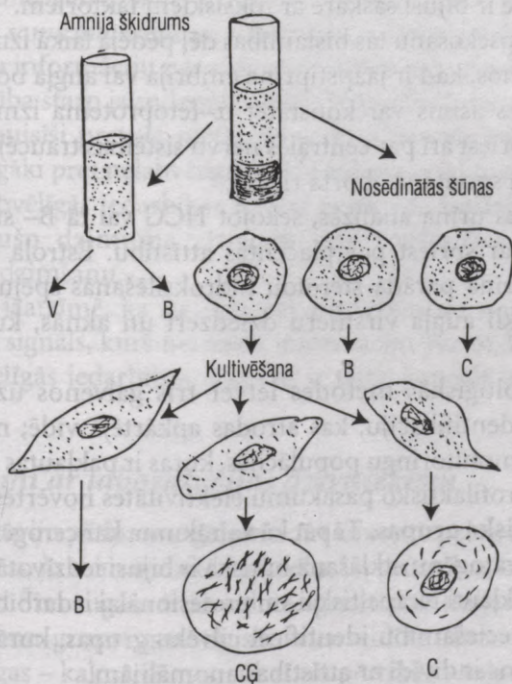
3,7–4,7 procentiem vēlīnu dīgļu un agrīnu augļu, ko izņem ķirurģiski, ir redzamas anomālijas. Šis samērā augstais «spontāno» attīstības traucējumu līmenis apgrūtina diferencēt tās klāt nākušās novirzes, ko izraisa kādi nelabvēlīgi faktori.

Kādā pētījumā Japānā 1977. gadā medicīniskajos abortos iegūtajā materiālā (5.–12. grūtniecības nedēļa) tika analizētas hromosomas embriju un horija šūnās. 1250 analizētajos paraugos 80 bija ar hromosomu aberācijām (6,4%).

Apsekojot 12 319 bērņus (6382 zēni un 5937 meitenes), hromosomu aberāciju sastopamība bija 1 uz 725 (0,14%); autosomālā trisomija un dzimumhromosomu aberācijas 1 uz 766 (0,13%).

### **Prenatālās diagnostikas metodes**

Prenatālās diagnostikas metodes ir invazīvās un neinvazīvās. Pie neinvazīvajām metodēm pieder a) amniocintēze, t.i., amnija šķidruma un augļa šūnu paraugu noņemšana citoģenētiskajai analīzei un bioķīmiskajiem olbaltumvielu un nukleīnskābju pētījumiem (5.7.att.); b) fetoskopija – tieša augļa apsekošana; c) kombinēta fetoskopija un biopsija; d) biopsija, ko kontrolē ar ultraskaņu, lai



5.7. attēls

Prenatālās diagnostikas shēma, izmantojot amniocentēzi. Pētīšanas metodes: B - bioķīmiskā, C - citoloģiskās, CG - citoģenētiskās, V - virusoloģiskās

varētu paņemt augļa asins, ādas u.c. audu paraugus speciāliem pētījumiem. Gēnu inženierijas metodes ļauj šajā materiālā konstatēt arī ģenētiskos defektus, kas atrodas DNS molekulas līmenī.

Neinvazīvās metodes ir embriju apsekošana ar ultraskaņu. Embrija saskatīšana ar ultraskaņu ir iespējama jau 15. – 20. dienā pēc apaugļošanās, bet sirds kustība novērojama 35. dienā. Vēlāk var apsekot arī dīgļa morfoloģiju, noteikt tā izmērus un konstatēt attīstības traucējumus. Ja veic attāluma mērījumus starp pakauša pauguriņiem 18., 22., 26. un 32. nedēļā, var iegūt precīzu informāciju par augļa augšanu.

Sirdspukstu biežumu var noteikt ar ultraskaņas metodi un to izmantot, lai konstatētu sirdsdarbības traucējumus tajos gadījumos, kad grūtniece ir bijusi saskarē ar toksiskiem faktoriem.

Rentgenapsekošanu tās bīstamības dēļ pēdējā laikā izmanto tikai tajos gadījumos, kad ir jāapstiprina embrija vai augļa bojāeja.

Grūtnieces asinīs var konstatēt  $\alpha$ -fetoproteīna izmaiņas, pēc kurām var spriest arī par centrālās nervu sistēmas traucējumiem un paaugstinātu spontānā aborta risku.

Grūtnieces urīna analizēs, sekojot HCG vai tā B- subvienības izmaiņām, var spriest par placentas attīstību. Estrola daudzums grūtnieces urīnā parāda steroīdu hidroksilēšanās spēju C-19. un C-16. stāvoklī augļa virsnieru dziedzerī un aknās, kur tie aromatizējas.

Epidemioloģiskās metodes ietver trīs galvenos uzdevumus: teratogēnu identifikāciju, kas atrodas apkārtējā vidē; nelabvēlīgu grūtniecību monitoringu populācijās, kuras ir pakļautas ķīmiskiem faktoriem; profilaktisko pasākumu efektivitātes novērtēšanu.

**Sevišķa riska grupas.** Tāpat kā vairākuma kancerogēnu konstatēšanā, arī teratogēnu atklāšanā būtiska ir bijusi iedzīvotāju apsekošana, kuri pakļauti terapeitiskai vai profesionālai iedarbībai. Tas norāda uz nepieciešamību identificēt cilvēku grupas, kurās ir augsts risks, ka dzims indivīdi ar attīstības anomālijām.

Veicot epidemioloģiskos pētījumus, nākas saskarties ar daudzām grūtībām, jo dažādos reģionos iedzimto defektu rašanās biežums ir atšķirīgs pagaidām nenoskaidrotu apstākļu dēļ, tādēļ vienā vietā iegūtie statistikas dati nav attiecināmi uz citām populācijām. Sava

loma ir genotipiskajām atšķirībām un tam, ka grūtnieces nonāk saskarē ne tikai ar vienu faktoru, bet gan ar ļoti daudziem – dažādās koncentrācijās un kombinācijās.

**Embriogēzes traucējumu, spontāno abortu un jaundzimušo dzimumu attiecības noviržu izmantošana vides piesārņojuma diagnosticēšanā.** Valstīs, kurās ir labi organizēta medicīniskā statistika, *visi dati par jaundzimušo veselību – iedzimtajiem defektiem un psihomotorajām novirzēm, par spontāno abortu biežumu un spontāno un medicīnisko abortusu morfoloģiskajām un citoloģiskajām izmaiņām – tiek izmantoti, lai sekotu vides stāvokļa izmaiņām un laikus pamanītu kādu nelabvēlīgu iedarbību parādīšanos. Par vides stāvokļa pasliktināšanos liecina dzimumšūnu nobriešanas traucējumi, dzimumšūnu, galvenokārt defektīvu spermatozoīdu pieaugums, to kustīguma samazināšanās un neauglības palielināšanās.*

Vērtīgu informāciju par vides stāvokli sniedz puisīšu un meitenīšu attiecība starp jaundzimušajiem. Normāli šī attiecība ir apmēram 106 puisīši pret 94 meitenītēm. Puisīši embriogēzē ir nedaudz jutīgāki pret nelabvēlīgām iedarbībām nekā meitenītes, tādēļ vides nelabvēlīgās iedarbības izraisa lielāku to bojāeju. Līdz ar to jaundzimušo dzimuma attiecība var novirzīties uz biežāku meitenīšu dzimšanu.

Tomēr jāatzīmē, ka šie dati par novirzēm no normas ir tikai trauksmes signāls, kurš nesniedz informāciju par to, kas tad īsti ir šīs nelabvēlīgās iedarbības. Tās tad ir tālāk jāmeklē ar citām metodēm.

### **Pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem**

Laboratoriju pētījumos galvenokārt izmanto peles, žurkas, kāmis un trušus, jo tiem ir daudz pēcteču, īss grūsnības laiks un tos ir lēti uzturēt. Šīm sugām ir izveidotas ģenētiskās līnijas, kas nodrošina pētījumu grupai genotipisku vienveidību. Izmanto arī citas zīdītāju sugas – kaķus, suņus, cūkas un pērtiķus – tajos gadījumos, kad, pēc pētnieku domām, vajag radīt cilvēka grūtniecībai līdzīgākas situācijas.

Tāpat kā analizējot mutagēnu un kancerogēnu efektus, arī pētījumos par ķīmisko vielu ietekmi uz embriogēzi ir nepieciešamas trīs

eksperimentu un viena kontroles grupa. Vislielākā no lietojamajām devām drīkst izraisīt tikai minimālu toksisko efektu uz grūsnu mātīti. Reti ir nepieciešams izmantot vairāk par trīs devu līmeņiem, ievadot šo vielu organoģenēzes laikā. Ieteicams vispirms veikt iepriekšējas pārbaudes eksperimentus, lai noskaidrotu konkrētajā eksperimentā nepieciešamo devu.

Eksperimentos ar žurkām vielu ievadīšanu veic grūsnības 6. – 15. dienā, bet trušiem 6. – 18. dienā (cilvēkam analogisks periods ir no 20. līdz 70. dienai).

Ievadot eksperimenta dzīvniekiem noteikto vielu, cenšas izmantot tos iekļūšanas ceļus organismā, pa kādiem šī viela nonāk cilvēka organismā. Taču dažkārt, tieši šādā ceļā ievadot, ir grūtības precīzi noteikt organismā iekļuvušās vielas daudzumu. Tādēļ izmanto arī tādu ievadīšanu (zemādā, vēdera dobumā, kuņģī), kurā var precīzi kontrolēt devu, kāda nonāk eksperimenta dzīvnieka organismā.

Eksperimenta grupas lielumu parasti izvēlas empīriski. Tomēr ir jārēķinās, ka rezultātu ticamībai ir jāpārbauda noteikts pēcteču skaits. Tas nosaka arī grupas lielumu. Primātu grupai ir jābūt lielākai nekā trušu grupai, jo primātiem ir mazāk pēcteču un tiem vairākums embriju ar anomālijām abortē. Trušu vajag vairāk nekā peļu un žurku. Primātiem un trušiem ir tā priekšrocība, ka precīzāk var noteikt orgānu un skeleta anomālijas. Tomēr peļu un žurku izmantošana eksperimentos ir izdevīga tajā ziņā, ka vienam indivīdam ir daudz pēcteču, līdz ar to var statistiski apstrādāt katra indivīda pēctečus.

Eksperimenta laikā ir jāseko vielas toksiskajai iedarbībai uz mātīti un regulāri jānosaka ķermeņa masa. Mātīšu apsekošana dod šādu informāciju: ļauj noskaidrot selektīvo un specifisko vielas iedarbību uz augli, nevis sekundāro, ko izraisa vielas toksiskā iedarbība uz mātīti; ļauj konstatēt, vai pārbaudāmā viela grūsnajām mātītēm ir toksiskāka nekā intaktajām.

Šie apsvērumi ir svarīgi objektīvai rezultātu analīzei, jo mātītes organisma novirzes no normas var būt par cēloni tam, ka auglīm rodas dažādas anomālijas. Ir novērojumi, ka dažu vielu (piemēram, pretvēža preparāti un dzelzs dekstrāni) iedarbība ir spēcīgāka tieši uz grūsnu mātīti.

**Pēcteču apsekošana.** Vispirms eksperimentā jāreģistrē dzīvi dzi-

mušie indivīdi un embrionālie un fetālie nāves gadījumi. Ja apstrāde ir sākusies pirms implantācijas vai tās laikā, tad ir jāuzskaita arī dzeltenuma ķermeņi (izņemot peles, kurām tos grūti reģistrēt).

Dzīvajiem augļiem jānosaka ārējie attīstības defekti, skeleta un viscerālās anomālijas, jānosaka arī dzimums. Pilnai analīzei veic šādus novērojumus:

- 1) nosaka dzīvo augļu masu un attīstības defektus;
- 2) nosaka atšķirības starp agrīno un vēlo embrionālo mirstību;
- 3) pelēm un žurkām nosaka atsevišķi katra augļa masu. Racionāli ir nosvērt visa metiena masu un noteikt vidējo augļa masu. Augļus ar anomālijām vai pēc lieluma ievērojami atšķirīgus nosver atsevišķi. To masu novērtē atbilstoši anomālijām;
- 4) salīdzina pēcteču masu. Nespecifiskā toksiskā atbilde var izpausties kā augļa masas samazināšanās. Devas atkarīgā masas samazināšanās metienā dod vērtīgu informāciju par nelabvēlīgo iedarbību;
- 5) nosaka kopējo dzemdes un tās satura masu. Daži pētnieki uzskata, ka, salīdzinot mātes masu un dzemdes masu, var izrēķināt faktora tiešo un netiešo iedarbības efektu uz augli;
- 6) sadala augļus noteiktā proporcijā viscerālo un skeleta anomāliju pētīšanai. Uzskata, ka noteikta tipa anomāliju pētīšanai jāizdala 66, 50 vai 33 procenti augļu. Tas gan neattiecas uz pelēm, žurkām un kāmjiem;
- 7) rezultātus noformē noteiktās vienībās. Tie ir jānoformē katrai pazīmei – gan kā grupas rādītājs, gan atsevišķam metienam. Pierakstos par novirzēm un anomālijām ir jānorāda, kādam auglim kādā metienā tas parādījies. Ja embriotoksiskā iedarbība parādās ievērojami zemākās koncentrācijās, nekā tas izraisa toksisko efektu mātītēm, iedarbību var uzskatīt par selektīvu un tādu, kas vai nu tieši iedarbojas uz embriju, vai arī specifiski ietekmē augļa barošanu.

Kad iegūts pozitīvs (negatīvs) rezultāts, to var attiecināt uz cilvēku.

*Ar dzīvniekiem iegūto embriotoksisko rezultātu attiecināšanu uz cilvēku attaisno tas, ka gandrīz visi no 15 līdz 20 ķīmiskajiem teratogēniem, kas uzrāda iedarbību uz cilvēka embriogēzi, ir aktīvi arī eksperimentos ar dzīvniekiem. Tomēr daudzām vielām, kurām ir*

embriotoksiska iedarbība uz dzīvniekiem, tāda nav atrasta cilvēkam. Tas tomēr nenozīmē, ka šāda efekta nav. Ticamāk, ka nelabvēlīgie efekti neparādās pārbaudītajās robežās vai arī izmaiņas nav pietiekami labi novērtējamas.

**Ar eksperimentālajiem dzīvniekiem iegūtu rezultātu interpretēšana.** Galvenie secinājumi, ko var izdarīt no pētījumiem, kas veikti, lai noskaidrotu apkārtējās vides fizikālo, bioloģisko un ķīmisko vielu iedarbību uz embrionālo attīstību, ir šādi.

1. Eksperimenti ar dzīvniekiem ļauj atklāt daudzas sakarības par fizikālo faktoru, ķīmisko vielu un bioloģisko iedarbību izraisītajām morfoloģiskajām un funkcionālajām attīstības izmaiņām. Šo rezultātu attiecināšana uz cilvēku ir galvenā metode, ar kuru var prognozēt potenciālo risku, kādam var tikt pakļauts cilvēks. Eksperimentālo dzīvnieku izvēlē vajag ņemt vērā to pieejamību, auglību un spontāni radušos anomāliju un attīstības noviržu biežumu. Ar dzīvniekiem iegūtos rezultātus attiecinot uz cilvēku, ļoti svarīgi ir zināt toksikokinētikas parametrus, homeostāzi, kā arī dzīvnieka adaptācijas spēju pret ķīmisko faktoru iedarbību salīdzinājumā ar cilvēku.

2. Sevišķi grūti ir pārnest uz cilvēku ar dzīvniekiem iegūtos rezultātus par kvantitatīvo risku. Laboratorijas pētījumus veic ar veselīgiem dzīvniekiem, precīzi kontrolē ūdens un barības patēriņu, ir iespējams apsekot pietiekami lielu pētījumu grupu un uz eksperimenta dzīvniekiem iedarboties ar vienu faktoru, kā arī jebkurā laikā pārtraukt grūtniecību un pētīt pēctečus. Cilvēki, uz kuriem iedarbojas nelabvēlīgie faktori, ir ģenētiski atšķirīgi, arī to veselība un pārtika nav vienāda, viņi dzīvo atšķirīgos vides apstākļos. Bez tam tādi cilvēku ieradumi kā smēķēšana, alkohola lietošana vai ārstniecības preparātu izmantošana būtiski ietekmē novērojumu rezultātus.

Ļoti grūti ir veikt epidemioloģiskos pētījumus par kādas ķīmiskās vielas iedarbību uz cilvēku, jo nav iespējams izdalīt ideālu pētāmo un kontroles grupu – parasti pētāmā grupa ir neliela, bet analizējamais efekts nebūtisks un grūti registrējams. Toksisko efektu var noteikt tikai pēc dzimšanas vai vēlākā dzīves laikā, tādēļ nav daudz ķīmisko vielu, kurām būtu noteikta embriotoksicitāte.

Tomēr, apsekojot personas, kuras pakļautas profesionālām vai nejausām iedarbībām, ir izdevies iegūt ziņas par vielu toksisko efektu. Sevišķi vērtīgi ir tie novērojumi, kuros var noteikt vielas devas un atbildes savstarpējās sakarības.

3. Turpmāk ir iespējams ievērojami pilnveidot gan laboratorijas, gan arī epidemioloģisko pētījumu stratēģiju. Ļoti svarīgi ir veikt toksikokinētikas pētījumus dažādās organismu grupās, lai precīzāk varētu attiecināt rezultātus uz cilvēku. Dziļāk izpētot ģenētiskos, molekulāros un šūnu procesus, kuri rodas, vielām iedarbojoties uz mērķšūnām, būs iespējams precīzāk prognozēt iedarbības rezultātus.

4. Tā kā bioloģiskie mehānismi, kas nosaka normālu attīstību, ir līdzīgi, tad vienā eksperimenta objektā atklāto molekulāro un ģenētisko izmaiņu rašanās mehānismi ir izmantojami arī citās grupās notikušo izmaiņu interpretēšanai.

5. Daudz eksperimentu ir veikts, lai izstrādātu īslaicīgas testsistēmas. Tomēr rezultāti, kas iegūti šādās īslaicīgās sistēmās, nevar aizstāt eksperimentus ar zīdītājiem, kurus var izmantot, lai noteiktu potenciālo risku, kāds ir sagaidāms cilvēkam. Šos īslaicīgos testus parasti izmanto, lai noskaidrotu papildu mehānismus, ko neizdodas iegūt pētījumos ar dzīvniekiem, un lai veiktu pirmējo vispārīgo pārbaudi, kā arī lai meklētu korelācijas starp šīm sistēmām un zīdītāju modeļsistēmās iegūtajiem rezultātiem.

6. Morfoloģiskie defekti, ko var konstatēt pēc dzimšanas, ir tikai daļa no efektiem, ko toksiskas vielas izraisa prenatālajā periodā. Daudzas iedarbības var izpausties vēlākajā postnatālajā periodā, un tās var skart jebkurus audus, orgānu sistēmas un funkcijas, arī imūno sistēmu, reprodukcijas potenciālu, neirouzvedības funkcijas. Te var pieskaitīt arī transplacentāro kancerogēnēzi. Ir zināms, ka šādas iedarbības pastāv, bet nav kopējas stratēģijas to novērtēšanā. Sevišķi svarīgi tas ir transplacentārajiem kancerogēniem.

7. Kvantitatīvai riska novērtēšanai ir izmantojami tikai epidemioloģiskajos pētījumos iegūtie rezultāti. Ja trūkst epidemioloģisko rezultātu, tad ar dzīvniekiem iegūtie rezultāti norāda tikai uz potenciālu embriotoksisku noteiktā faktora efektu.

8. Nav izpētīts, vai specifiskais (tolerantais) un mehāniskais attiecināšanas modelis, kurus izmanto, lai noteiktu mazu kancerogēnu devu efektu, ir pielāgojami, lai prognozētu mazu teratogēnu devu efektu.

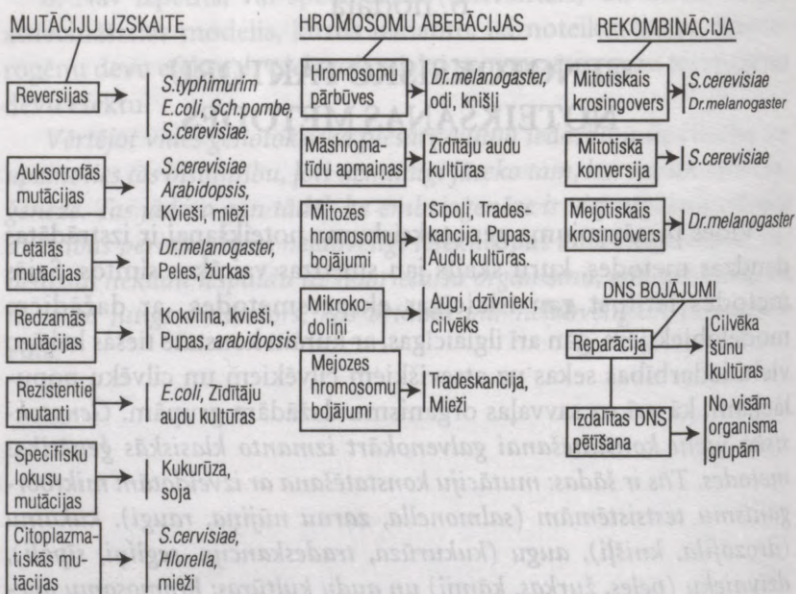
*Vērtējot vides genotoksiskā piesārņojuma iedarbību uz cilvēku apzinoties tās bīstamību, ļoti uzmanīgi jāseko tam, kas notiek embriogēnēzē. Tas jā dara gan tādēļ, ka embriogēnēze ir visjutīgākais cilvēka attīstības periods, kuru nelabvēlīgi ietekmē pat tādas iedarbības, kas neatstāj nekādu iespaidu uz nobriedušu organismu, gan arī tādēļ, ka tā ir kā jutīgs indikators, kas brīdina par nelabvēlīgām izmaiņām vidē.*

## 6. nodaļa

### GENOTOKSISKO FAKTORU NOTEIKŠANAS METODES

Vides piesārņojuma genotoksiskuma noteikšanai ir izstrādātas daudzas metodes, kuru skaits jau sniedzas vairākos simtos. Šajās metodēs ietilpst gan īslaicīgas ekspresmetodes ar dažādiem modeļobjektiem, gan arī ilglaicīgas, ar kurām konstatē tiešās kaitīgo vielu iedarbības sekas uz atsevišķiem cilvēkiem un cilvēku populācijām, kā arī uz savvaļas organismu dažādām grupām. *Genotoksisko vielu konstatēšanai galvenokārt izmanto klasiskās ģenētikas metodes. Tās ir šādas: mutāciju konstatēšana ar izveidotām mikroorganismu testsistēmām (salmonella, zarnu nūjiņa, raugi), kukaiņu (drozofila, knišķi), augu (kukurūza, tradeskancija, segliņi, sīpoli), dzīvnieku (peles, žurkas, kāmjai) un audu kultūras; hromosomu aberrāciju konstatēšana dažādos dzīvās dabas organizācijas līmeņos – drozofilu gigantiskajās hromosomās, augu sakniņu galos, dzīvnieku kaulu smadzeņu šūnās, cilvēka limfocītu kultūrās un audu kultūrās. Genotoksiskās aktivitātes konstatēšanai izmanto arī rekombinācijas procesa intensificēšanas inducēšanas metodes. Ar eksperimentālajiem dzīvniekiem un audu kultūrām ir iespējams konstatēt arī ļaundabīgās transformācijas efektus (6.1. att.). Modernās gēnu inženierijas metodes ļauj konstruēt testsistēmas ar ļoti augstu genotoksiskās jutības konstatēšanas pakāpi (*Escherichia coli* SOS hromotests) vai konstatēt tiešos DNS bojājumus. *Genotoksiskā efekta konstatēšanai izmanto pakāpeniskumu. Vispirms pārbaudāmo faktoru analizē ar mikroorganismiem. Ja konstatē mutagēno aktivitāti, tad pāriet uz augstākajiem organismiem. Arī tad, ja nekonstatē ģenētiskās izmaiņas mikroorganismu testsistēmās, ir ieteicams attiecīgo vielu pārbaudīt ar citām metodēm.**

Šajā nodaļā būs izklāstītas ātri veicamās genotoksisko faktoru identificēšanas metodes, no kurām vairākumu iesaka Vispasaules Veselības aizsardzības organizācija.



### 6.1. attēls

Genotoksisko faktoru meklēšanas un identifikācijas metodes

## Baktēriju testsistēmas mutagēnu konstatēšanai

Baktērijas ir visizdevīgākais identificēšanas objekts mutācijām, kuru rašanās biežums ir mazāks par 1 uz miljoniem baktēriju vienu gēnu. Baktēriju ātrie vairošanās tempi ļauj reģistrēt arī šādu zemu mutāciju biežumu. Tā kā baktēriju bioķīmija un ģenētika ir labi izpētīta, tad ir iespējams izveidot baktēriju celmus, ar kuriem var konstatēt dažādu tipu mutagēnus. Mutagēnu konstatēšanai izmanto trīs tipu testsistēmas: 1) celmus, kuriem var konstatēt atgriezeniskās mutācijas (reversijas); 2) celmus, kuriem var konstatēt tiešās mutācijas; 3) celmus, kuriem ir DNS reparācijas traucējumi. Pašreiz visvairāk izmanto metodes, ar kurām konstatē atgriezeniskās mutācijas. Visbiežāk lieto *Salmonella typhimurium* histidīna ( $his^{-}$ ) auksotrofos celmus. Šīs baktērijas nespēj augt bez histidīna barotnē. Ja

notikusi atgriezeniskā mutācija ( $his^-$ ) gēnā, šūnas aug arī bez histidīna. Izmanto arī zarnu nūjiņas *Escherichia coli* triptofāna ( $trp^-$ ) auksotrofo mutantu.

Lai palielinātu šūnu jutību pret mutagēnu iedarbību, ir iegūti mutanti, kuriem palielināta šūnas apvalka caurlaidība, kas atviegolina mutagēna iekļūšanu tajās. Ar ģenētiskajām manipulācijām ir iegūtas izmaiņas, kas pazemina testu celmu DNS reparācijas spējas. Vēl vairāk celmu jutību var palielināt, šūnās ievadot plazmidas ar gēniem, kas kavē DNS reparāciju. Histidīna gēnā ir iegūtas dažāda tipa tiešās mutācijas, kuras var revertēt, tikai rodoties noteiktam mutāciju tipam – nukleotīdu pāra apmaiņai vai ģenētiskā koda skaitīšanas rāmja nobīdei.

Ne *S. typhimurium*, ne arī *E. coli* šūnās nav fermentu, kas veiktu svešu vielu metabolisko aktivēšanu. Tādēļ, lai identificētu arī tās vielas, kuras kļūst par mutagēniem metaboliskās aktivēšanas rezultātā, pievieno laboratorijas dzīvnieku aknu ekstraktus, kuros ir aktivējošie fermenti. Lai palielinātu fermentu daudzumu dzīvnieku aknās, izmanto vielas, kas inducē šo fermentu veidošanos. Populārākie aktivatori ir Arohlors 1254 (polihlorinēto bifenilu maisījums), fenobarbitāls un 5,6–benzoflavons. No aknu homogenāta, centrifugējot ar 9000g, iegūst virsnogulšņu frakciju S9, kurā ir mikrosomas ar attiecīgajiem fermentiem. Auksotrofo  $his^-$  salmonellas mutantu samaisa ar S9 frakciju un pētāmo vielu, tad uzsēj uz barotnes bez histidīna. Šūnas, kurās notikusi mutācija no  $his^-$  auksotrofitātes uz prototrofitāti, veidos kolonijas uz šīs barotnes.

*Vairākums mutagēnu ir arī kancerogēni, un baktēriju sistēmās konstatētie mutagēni ir kancerogēni zīdītājiem. Tomēr nav tiešas sakarības, ka spēcīgs mutagēns baktēriju sistēmā būs arī spēcīgs kancerogēns, vājš mutagēns – vājš kancerogēns.*

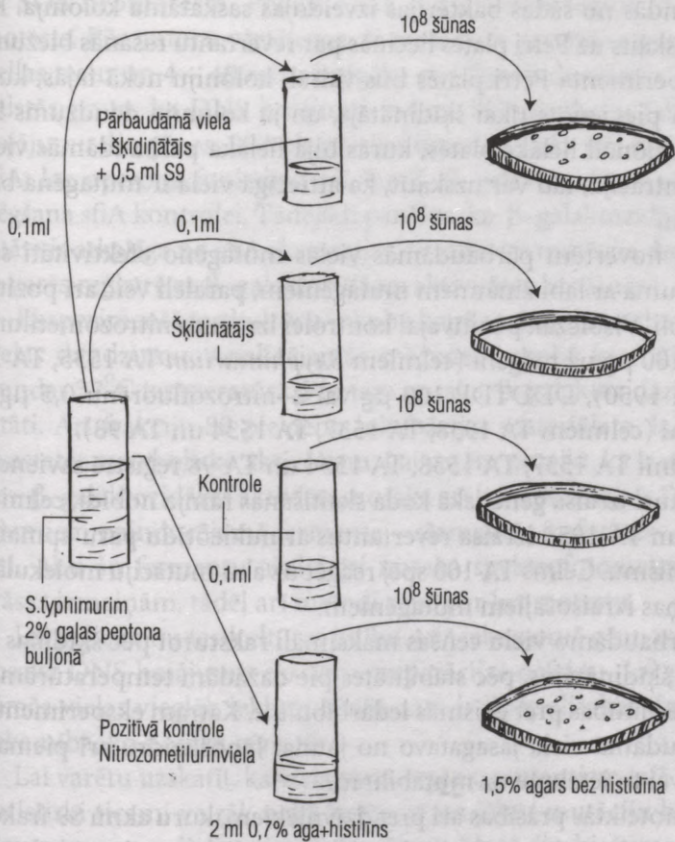
Ar baktērijām nevar konstatēt arī kancerogēnus, kuriem nav mutagēno īpašību, t.i., kuri neizraisa DNS bojājumus. Pie šādiem faktoriem pieder azbests, niķelis, arsēns, hormonālie savienojumi, kā, piemēram, dietilstilbestrols. Ir vielas (forbolēteri, dažas sekundārās žultsskābes), kuras pašas neizraisa vēzi, bet pastiprina citu kancerogēnu darbību. Tās sauc par vēža promoteriem. Šīs vielas neizraisa DNS bojājumus, tādēļ to kancerogēnā aktivitāte nav konstatējama ar baktērijām.

Ar baktēriju testsistēmām nevar konstatēt ģenētiskos bojājumus, kas rodas nepareizas hromosomu atiešanas rezultātā šūnu dalīšanās procesos, iedarbojoties ar aktīvām vielām uz augstākajiem organismiem.

Mikrosomu frakcija S9 ievērojami paplašina baktēriju testsistēmu iespējas konstatēt mutagēnus, kuri aktivējas augstāko organismu aknu šūnās, taču visus metaboliskās aktivēšanas posmus nav iespējams modulēt.

Minētie baktēriju testsistēmu lietojuma ierobežojumi ir jāņem vērā, tomēr tās ir vispiemērotākās primārajam mutagēnu un kancerogēnu skrīningam.

**Eimsa tests.** Tas nosaukts tā izstrādātāja vārdā (*Ames*) un balstās uz vairāku *Salmonella typhimurium* his<sup>-</sup> celmu izmantošanu, kas ļauj konstatēt dažādus DNS bojājumu tipus. Eimsa testa praktiskais izpildījums ir šāds: sterilu mēģeņu komplektu sasilda līdz 45°C. Katrā mēģenē iepilda 2 mililitrus izkausēta miksta 0,7 procentu agara (virsējais agars) ar nelielu histidīna piedevu, pievieno 0,1 mililitru attiecīgā celma baktēriju kultūru, kura izaudzēta iepriekšējā naktī 2 procentu gaļas peptona buljonā. Šajā nakts kultūrā ir ap 10<sup>7</sup> šūnu vienā mililitrā suspensijas. Tātad katrā mēģenē ienes 10<sup>8</sup> šūnu. Tad katrā mēģenē iepilda noteiktu daudzumu (devu) pārbaudāmās vielas, kas izšķīdināta atbilstošā šķīdinātājā. Visbiežāk kā šķīdinātāju izmanto dimetilsulfoksīdu (DMCO). Šīs vielas daudzums, kas mazāks par 0,1 mililitru, mēģenē neizraisa toksiskumu. Dažās mēģenēs kontrolei ienes tikai šķīdinātāju bez pārbaudāmās vielas. Tā var konstatēt mutēšanas biežuma fonu, kas jānosaka katrā eksperimentā atsevišķi. Mēģenēs vēl iepilda 0,5 mililitrus S9 maisījuma un tās rūpīgi sakrata. S9 maisījumā atrodas 4–30 procenti NADP, glikozo-6-fosfāts (metabolismam nepieciešamais enerģijas avots), fosfāta buferis pastāvīga pH uzturēšanai, magnija un kālija sāļi. Lai konstatētu, vai pārbaudāmo vielu aktivē S9 (var arī inaktivēt), vairākās mēģenēs S9 maisījumu neiepilda. Pēc suspensijas samaisīšanas to izlej Petri platēs uz cietā pusotiprocentīgā (apakšas) agara, kurš satur glikozi, amonija u.c. sāļus un fosfāta buferi. Virsējo slāni vienmērīgi izplata pa virsu apakšas agarā un ļauj sacietēt. Tad ievieto 37°C termostatā un inkubē 48 stundas (6.2. att.).



6.2. attēls  
Eimsa testa veikšanas shēma

Tā kā virsējā slānī pievieno histidīnu, tad visas baktērijas sāk augt un dalīties. Kamēr baktērijas dalās, tajās var iekļūt S9 frakcijas fermentu aktivētā pārbaudāmā viela. Vai nu šie metabolīti, vai arī pati pārbaudāmā viela var izraisīt DNS bojājumus. Daži šie bojājumi realizējas par mutācijām tajās 100 milj. šūnās, kuras ievadīja mēģenē. Kad histidīna krājumi ir izmantoti, baktēriju dalīšanās apstājas. Vienīgi tās šūnas, kurās mutācijas  $his^-$  gēnu pārvērtīs par  $his^+$ , turpinās dalīties, jo spēs pašas sintezēt histidīnu.

48 stundās no šādas baktērijas izveidojas saskatāma kolonija. Koloniju skaits uz Petri plates liecinās par revertantu rašanās biežumu. Ja eksperimenta Petri platēs būs vairāk koloniju nekā tajās, kurās šūnām pievienots tikai šķīdinātājs, un ja koloniju daudzums būs proporcionāli lielāks platēs, kurās bija lielāka pārbaudāmās vielas koncentrācija, tad var uzskatīt, ka attiecīgā viela ir mutagēna baktērijām.

Lai novērtētu pārbaudāmās vielas mutagēno efektivitāti salīdzinājumā ar labi zināmiem mutagēniem, paralēli veic arī pozitīvo kontroli. Visbiežāk pozitīvajai kontrolei izmanto nitrozometilurīnvielu 100 μg uz mēģeni (celmiem *S.typhimurium* TA 1535, TA 100 un TA 1950), DDDTDP 100 μg vai 2-nitrozofluorēnu 0,5 μg uz mēģeni (celmiem TA 1538, TA 1537, TA 1534 un TA 98).

Celmi TA 1537, TA 1538, TA 1534 un TA 98 reģistrē savienojumus, kuri izraisa ģenētiskā koda skaitīšanas rāmja nobīdi, celmi TA 1535 un TA 1950 izraisa revertantus ar nukleotīdu pāru apmaiņas mehānismu. Celms TA 100 spēj reaģēt uz abu mutāciju molekulārās izmaiņas izraisošajiem mutagēniem.

Pārbaudāmo vielu cenšas maksimāli raksturot pēc šķīdības dažādos šķīdinātājos, pēc stabilitātes pie dažādām temperatūrām un pH, pēc jutības pret gaismas iedarbību u.c. Katram eksperimentam pārbaudāmā viela jā sagatavo no jauna. Jānoskaidro arī piemaisījumi vai to ietekme uz mutabilitāti.

Ir noteiktas prasības arī pret dzīvniekiem, kuru aknu S9 frakciju izmanto eksperimentā, t.i., tiem jābūt veselīgiem un tie nedrīkst būt pakļauti stresam. Mikrosomu frakcija S9 ir jāglabā  $-70^{\circ}\text{C}$  vai zemākā temperatūrā.

Eksperimenti jāatkārto vismaz divas reizes. Ja aina nav skaidra, eksperimentā jāvariē pārbaudāmās vielas koncentrācijas u.c. nosacījumi un jāatkārto, līdz aina noskaidrojas.

Ja viela ir viegli iztvaikojoša vai gāzveida, inkubācija jāveic noslēgtā sistēmā.

***Escherichia coli* sistēma.** Ļoti jutīgs pret daudzu mutagēnu iedarbību ir *Escherichia coli* WZP uw KM101 celms, kurš ir triptofāna ( $\text{trp}^-$ ) auksotrofs. Pētījuma protokolam jābūt precīzi noformētam, lai to varētu atkārtot arī citās laboratorijās.

**SOS hromotests.** Pēdējā laikā popularitāti iegūst SOS hromotests. Pēc autoru vērtējuma, šī metode ir precīzāka par salmonellas testu un 4 – 40 reīzu jutīgāka par fāgu inducēšanu. Metode balstās uz to, ka DNS bojājumi inducē SOS funkciju (sfiA), t.i., bojājumu din gēnos. SfiA ekspresijas līmeni nosaka pēc sapludinātā sfiA: lac operona funkcijas, t.i., lac Z  $\beta$ -galaktozidāzes gēna pieslēgšana sfiA kontrolei. Tādējādi panākts, ka  $\beta$ -galaktozidāzes aktivitāte ir atkarīga no sfiA ekspresijas. Ja radusies mutācija din gēnos, to varēs reģistrēt ar  $\beta$ -galaktozidāzes aktivitātes izmaiņām.

Eksperimentā testkultūru inkubē kopā ar dažādu pārbaudāmās vielas daudzumu. Analizējamās mēģenes inkubē kratītājā divas stundas 37°C temperatūrā. Pēc tam nosaka  $\beta$ -galaktozidāzes aktivitāti. Arī frakciju S9 pievieno inkubācijas materiālam, lai varētu konstatēt metabolisko aktivēšanu. Lai varētu noteikt, kā ir mainījusies  $\beta$ -galaktozidāzes aktīviāte, nosaka arī konstitutīvā, ar DNS bojājumiem neinducējamā fermenta – sārmainās fosfotāzes – aktivitāti. Abu šo fermentu aktivitāti nosaka spektrofotometriski pēc krāsas izmaiņām, tādēļ arī metodi sauc par hromotestu.

Lai palielinātu testkultūras jutību, tajā iekonstruē gēnu uvrA, kas nosaka DNS bojājumu ekspozīcijas reparācijas defektu. Lai pārbaudāmās vielas vieglāk iekļūtu šūnās, tām ir lipopolisaharīdu nepietiekamība, ko nosaka gēns rfa.

Lai varētu uzskatīt, ka viela ir mutagēns, mutantiem tajā ir jābūt statistiski ticami vairāk nekā kontrolē un jābūt mutāciju biežuma pieaugumam, palielinoties vielas devai. Mutāciju biežuma pieaugums divas un vairāk reīzu salīdzinājumā ar fonu un atkarība no devas liecina par pozitīviem rezultātiem. Ja vismaz divos eksperimentos nevienai pārbaudītajai devai mutāciju rašanās biežums nepalielinās gan ar S9 frakciju, gan bez tās, var uzskatīt, ka rezultāts ir negatīvs.

Dažkārt rezultāti nepārliecina: vienā eksperimentā viena deva dod palielinājumu, citas devas nedod. Tātad rezultāti nav precīzi atkārtojami. Šādus gadījumus pieskaita pie šaubīgiem un mēģina precizēt ar citām metodēm.

Ar baktērijām iegūtie pozitīvie rezultāti liecina par to, ka attiecīgā viela ar S9 vai bez tās ir mutagēns baktērijām. Šis tests neļauj

apgalvot, ka tā būs mutagēns vai kancerogēns citām organismu grupām. Tomēr vielas, kas dod pozitīvus rezultātus ar baktērijām, jau jāuzskata par potenciāliem mutagēniem vai kancerogēniem zīdītājiem un arī cilvēkam. Vai šis pieņēmums apstiprināsies, ir jāpārbauda citās sistēmās.

**Fotobaktēriju tests.** Vides toksicitātes un genotoksicitātes analīzei izmanto arī luminiscentās baktērijas *Photobacterium phosphoreum* kultūras. Mutācijas gēnos, kas kontrolē luminiscenci, samazina tās intensitāti. Izmērot luminiscences intensitātes samazināšanos, var spriest par genotoksiskā piesārņojuma bīstamību.

**Lizogēno bakteriofāgu inducēšana.** Viena no vecākajām mutagēnu konstatēšanas metodēm baktēriju sistēmā ir lizogēno bakteriofāgu inducēšana. Fāgi, kas ir iebūvējušies baktēriju genomā, mutagēnam iedarbojoties uz šūnas DNS, iziet no genoma, savairojas un uz agarizētām barotnēm izsētās baktēriju kultūrās izraisa sterilu plankumiņu veidošanos. Jo aktīvāks ir mutagēns, jo vairāk fāgu atbrīvojas un vairāk ir sterilo plankumu.

### **Raugu izmantošana genotoksisko vielu noteikšanai**

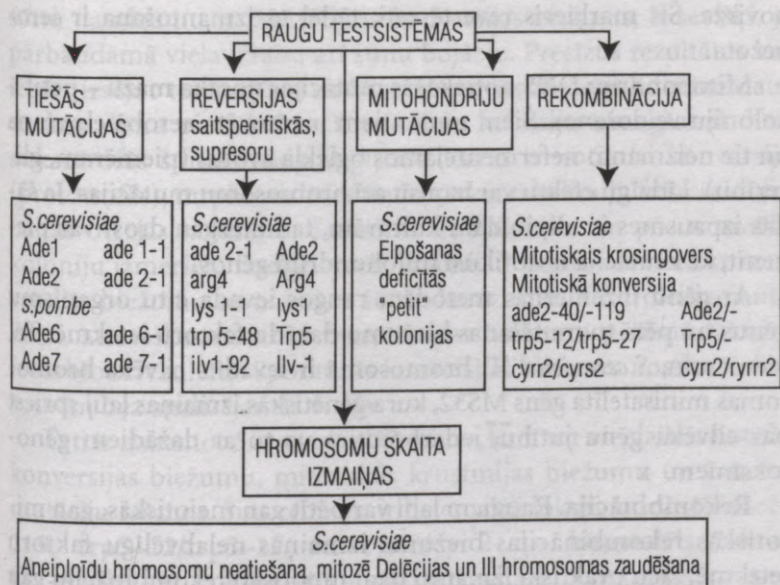
No raugiem kancerogēnu un mutagēnu testēšanai izmanto maizes raugu *Saccharomyces cerevisiae* un *Schizosaccharomyces pombe*. Raugi ir eikarioti, kuru šūnu uzbūve un funkcijas ir ļoti līdzīgas augstāko organismu šūnām. Šīm šūnām ir mitotiskā un meiotiskā dalīšanās ar tai raksturīgo hromosomu kustībām. Tām ir diploīdu un haploīdu šūnu stadijas. Raugiem *Saccharomyces cerevisiae* var kultivēt haploīdu šūnu kultūras, ko iegūst no atsevišķām sporām pēc mejozes. Haploīdās šūnas, kurām ir pretējie dzimumtipi ( $a$  vai  $\alpha$ ), var saplūst, veidojot diploīdas kultūras. Diploīdās šūnas noteiktos apstākļos (liesā barotnē ar vienprocentīgu kālija acetātu) sāk dalīties meiotiski.

*S.pombe* ir praktiski haploīda suga, jo tūlīt pēc haploīdo šūnu (dzimumtipa  $h^+$  un  $h^-$ ) saplūšanas sākas mejoze un veidojas veģetatīvās haploīdo šūnu līnijas.

Raugu izmantošanas priekšrocības genotoksisko vielu noteikšanai ir šādas:

- raugiem ir eikariotu hromosomu organizācija;
- iespējams noteikt daudzu ģenētisko notikumu galīgo rezultātu;
- lēti veicami eksperimenti, kas dod augstu efektivitāti;
- nav nepieciešama arī sarežģīta laboratorijas tehnika un aparātūra.

Ar raugu testsistēmām var konstatēt – 1) punktu mutācijas hromosomu un mitohondriju gēnos; 2) rekombinācijas (starpģēnu un ģēnu struktūras robežās); 3) aneiploidiju, kas rodas mitozes un mejozes procesos (6.3. att.).



6.3. attēls

Rauga metodikas genotoksisko faktoru meklēšanai

**Punktu mutācijas.** Raugiem vislabāk ir izstrādāta adenīna ģēnu mutantu sistēma vielu genotoksiskajai pētīšanai. Ar šo sistēmu var labi konstatēt punktu mutācijas. *S.cerevisiae* mutācijas gēnos ade1 un ade2 nosaka sarkana pigmenta uzkrāšanos. *S.pombe* ģēnu ade6

un ade7 mutācijas nosaka purpursarkana pigmenta uzkrāšanos. Reversijas no mutantā uz savvaļas tipu izpaužas kā baltas krāsas koloniju vai koloniju ar sektoriem parādīšanās.

Visplašāk izmantotais ir van Borstela konstruētais celms *S.cerevisiae* XV185-14C, kurš satur mutācijas ade2-1, arg2-1, arg4-17, lys1-1, trp5-48, his7, hom3-10. No šīm mutācijām ade2-1, arg4-17, lys1-1, trp5-48 ir ochr tipa nonsens mutācijas, kuras var revertēt ar pāru apmaiņas mutācijām. Vielas, kas rada reversijas, izraisa saitspecifiskas mutācijas vai ochr supresoru mutācijas tRNS lokusā. his1-7 ir misens mutācija, kura revertē, kad mutācija notiek citā saitā. Mutācija hom3-10 ir ģenētiskā koda skaitīšanas rāmja novirze. Šis marķieris revertē reti, tādēļ tā izmantošana ir ierobežota.

Mitohondriju DNS notiekošās mutācijas nosaka mazu - petit - koloniju veidošanos. Šiem mutantiem ir traucēta aerobā elpošana un tie neizmanto nefermentējamās oglekļa avotus (piemēram, glicerīnu). Līdzīgu efektu var izraisīt arī hromosomu mutācijas. Ja šādas izpausmes ir diploīdām kultūrām, tad diezgan droši var pieņemt, ka mutācija ir notikusi mitohondriju gēnos.

Ar gēnu inženierijas metodēm raugos ievada citu organismu gēnus un pēta to mutēšanas biežumu dažādu faktoru ietekmē. Tā, piemēram, *S.cerevisiae* III hromosomā ir ievadīts cilvēka hromosomas minisatelīta gēns MS32, kura ģenētiskās izmaiņas ļauj spriest par cilvēka gēnu jutību, iedarbojoties uz to ar dažādiem genotoksīniem. x

**Rekombinācija.** Raugiem labi var pētīt gan meiotiskās, gan mitotiskās rekombinācijas biežuma izmaiņas nelabvēlīgu faktoru ietekmē, taču praktiski izmanto tikai mitotisko rekombināciju gan starpgēnu, gan starpsaitu robežās. Starpgēnu rekombinācija norit ar mitotiskās krustmijas (krosingovera) mehānismu, gēna robežās tā ir nerekiproka, un to sauc par gēnu konversiju.

Krustmiju parasti konstatē pēc recesīvu homozigotu koloniju vai sektoru koloniju veidošanās no heterogēniem celmiem. Gēnu konversiju reģistrē pēc prototrofu koloniju veidošanās no heteroalēliem celmiem. Par konversijas biežumu spriež pēc starpības, ko iegūst no prototrofu daudzuma, kas radies heteroalēlam celmam,

atņemot prototrofu daudzumu, kas ir radies homoalēliem to pašu mutāciju celmiem, jo tiem prototrofi var rasties tikai reversiju rezultātā. Mitotiskās rekombinācijas biežums palielinās, genotoksiskiem faktoriem iedarbojoties uz šūnām proporcionāli to devai un efektivitātei. Konversijas biežumu ietekmē visu tipu mutagēni, tādēļ šī testsistēma tiek plaši lietota.

Visērtāk ir veikt gēnu konversijas biežuma uzskaiti ar *S.cerevisiae* *ade1* un *ade2* mutantiem. Heteroalēlā šo gēnu celmu kolonija uzkrāj sarkano pigmentu. Uzsējot šādu heteroalēlu kultūru uz barotnes bez adenīna, konvertanti – baltas kolonijas – liecinās par konversijas norisi. Taču šādā eksperimentā grūti ir noteikt, uz cik lielu šūnu daudzumu ir jāpārrēķina konversijas biežums, it sevišķi, ja pārbaudāmā viela izraisa arī šūnu bojāeju. Precīzus rezultātus var iegūt, izsējot testkultūru uz barotnes ar ierobežotu adenīna daudzumu, kura pietiek 2 – 3 mm lielu koloniju uzaugšanai. Kad auktrotrofās šūnas beidz augt, tās, kurās ir notikusi konversija (prototrofās), turpina dalīties un uz sarkano koloniju fona veidojas baltas otrējās kolonijas. Saskaitot šīs kolonijas un pēc normālo koloniju izmēriem izrēķinot, cik kolonijā ir šūnu, var noteikt konversijas biežumu uz noteiktu šūnu daudzumu. Kontrolei izmanto katra atsevišķa mutanta revertēšanas biežumu pētāmā faktora iedarbības rezultātā. Spontānās konversijas biežumu nosaka uz barotnēm bez analizējamās vielas.

Ērti ir izmantot *S.cerevisiae* D7 celmu, kam var vienlaikus noteikt konversijas biežumu, mitotiskās krustmijas biežumu un punktu mutāciju rašanos. Šim celmam ir heteroalēli lokusi *ade2-40/ade2-119*, *trp5-12/trp5-27* un *cyr<sup>r</sup>2/cyr<sup>s</sup>2* un homoalēls lokuss *ilv1-92/ilv1-92*. Lokusa *trp5* mutāciju rezultātā rodas triptofāna prototrofie konvertanti, *ade2-4/ade2-119* kompaundā sarkanais pigments neveidojas. Mitotiskās krustmijas rezultātā radušās homoalēlās *ade2-4* un *ade2-119* kolonijas uzkrāj sarkano pigmentu.

Cikloheksamīda rezistences recesīvais gēns *cyr<sup>r</sup>2* mitotiskās krustmijas rezultātā nonāk homozigotā un liecina par mitotiskās krustmijas biežumu. Homoalēlais izoleicīna mutants *ilv1-92* var revertēt uz savvaļas tipu, iegūstot spēju augt uz barotnes bez izoleicīna.

**Aneiploidija.** Ar ģenētiskajām metodēm raugiem var konstatēt arī hromosomu skaita aberācijas. Ir konstruēti *S.cerevisiae* celmi, ar kuriem var konstatēt un kvantitatīvi novērtēt monosomu šūnu (hromosomas zaudēšana) mitozē (pāreja no  $2n$  uz  $2n-1$ ), tāpat disomu šūnu veidošanos (hromosomu skaita palielināšanos) un diploidizāciju sporās, kas rodas meiotiskās dalīšanās rezultātā.

Meiotiskās krustmijas izmaiņu pētīšanai genotoksisko vielu ietekmē ķīmiskās vielas var novērtēt, tikai iedarbojoties sporulācijas laikā vai uz atsevišķām mejozes stadijām. Sporulācijas laikā barotne, kurā notiek attiecīgā faktora pārbaude, kļūst sārmaina, kas var izraisīt vairāku vielu detoksikāciju.

Ir mēģinājumi raugu eksperimentos izmantot metaboliskās aktivācijas preparātus (tos pašus ko baktērijām), taču raugiem pašiem ir citohroma P-450 sistēma, kuru atbilstoši aktivējot, var iztikt bez zīdītāju mikrosomu frakcijas fermentu izmantošanas.

Izvēloties pārbaudāmās vielas koncentrācijas, ir jāseko, lai tās neizraisītu pārāk lielu citotoksisko efektu. Parasti izvēlas koncentrācijas, kas ir robežās no letalitāti neizraisošām līdz tādām, kas izraisa 90 procentu letalitāti. Taču šīs robežas ir visai nosacītas. Tā, piemēram, dinitropirēni gēnu konversiju inducē tikai devās, kas ir zemākas par toksiskajām. Eksperimentos, kuros rekombinantus vai mutantus var izdalīt selektīvos apstākļos (revertanti, konvertanti), pietiek ar dažām Petri platēm (sākot no 3), turpretī, lai iegūtu statistiski ticamus rezultātus neselektīvos apstākļos (izdalītu tiešās mutācijas), ir jāanalizē liels materiāla daudzums – daudzi desmiti vai simti plašu. Lai rezultāti būtu pārlicinoši, eksperimenti ir jāveic vairākos neatkarīgos variantos.

**Rezultātu interpretācija.** Ja, iedarbojoties ar kādu vielu, tiek iegūtas mutācijas, tas norāda, ka tā izraisa eikariotu DNS struktūrā punktu mutācijas. Mitotiskās rekombinācijas inducēšana liecina par to, ka attiecīgā viela spēj ierosināt DNS rajonu apmaiņu. Vairākums šādu ķīmisko vielu izraisa vai nu punktu mutācijas, vai hromosomu aberācijas arī zīdītāju šūnās.

Aneiploidijas inducēšana norāda uz vielas potenciālo spēju izraisīt hromosomu skaita izmaiņas eikariotu šūnās. Tomēr daļai šo vielu efekts var būt specifisks tikai raugu šūnām, tādēļ rezultāti jāpārbauda arī eksperimentos ar dzīvnieku šūnām.

Rezultātu ticamība ir lielāka, ja iegūta izraisītā efekta atkarība no devas. Taču raugiem ir diezgan raksturīga ģenētisko atbilžu novirzīšanās no lineārās sakarības.

Negatīviem rezultātiem eksperimentos ar raugiem var būt dažādi cēloņi: 1) pārbaudāmajai vielai nav mutagēnās aktivitātes; 2) viela netika pakļauta atbilstošai metaboliskās aktivācijas sistēmai; 3) attiecīgās ģenētiskās izmaiņas (piemēram, hromosomu aberācijas) nevar konstatēt ar raugiem; 4) viela netika pārbaudīta atbilstošā devas diapazonā. Piemēram, fungicīdi var būt toksiski jau tajās devās, kuras vēl neizraisa ģenētiskās izmaiņas. Ģenētiskais efekts var būt arī šaurā devu diapazonā.

Negatīvo rezultātu ticamība būs lielāka, ja blakus uzliks pozitīvo kontroli ar zināmu mutagēnu.

### *Zidītāju audu kultūras*

**Ekscīzijas reparācija jeb ārpuskārtas DNS sintēze.** Viens no DNS bojājumu novēršanas mehānismiem šūnā ir bojātā rajona izgriešana un tā vietā jauna piesintezēšana pēc informācijas, ko satur nebojātā DNS ķēdīte.

Ārpuskārtas DNS sintēze (ĀDS) ir termins, ko lieto, lai apzīmētu DNS sintēzi ekscīzijas laikā (atšķirībā no puskonservatīvās DNS replikācijas, kas notiek šūnas S fāzē). Lai konstatētu ĀDS, šūnu kultūrai pievieno ar tritiju iezīmētu timīnu –  $^3\text{H}$ -timīnu. Ja šūnās notiek ĀDS,  $^3\text{H}$ -timīns ieslēdzas jaunsintezētajā DNS un to kontrolē pēc gamma starojuma. DNS sastāvā iesaistīto  $^3\text{H}$ -timīnu var konstatēt vai nu ar autoradiogrāfiju, vai scintilācijas skaitītāju. ĀDS var viegli atšķirt no replikācijas S-fāzē ar autoradiogrāfijas metodi, jo ĀDS ir samērā rets notikums salīdzinājumā ar replikāciju. Jo vairāk pārbaudāmā viela izraisīs DNS bojājumus, jo vairāk sintezēsies ĀDS.

Kancerogēnu un mutagēnu testēšanai izmanto dažādas šūnu kultūras. Vispopulārākā ir transformētu cilvēka fibroblastu šūnu kultūra HeLa. Vienīgais šīs sistēmas trūkums ir tas, ka šīs kultūras šūnas neveic prokancerogēnu metabolisko aktivāciju, tā ir jāveic papildus.

Precīza mutagēnu/kancerogēnu izraisīto bojājumu kvantitatīvā novērtēšana ar DNS reparācijas sintēzi ir atkarīga no –

- mutagēna/kancerogēna īpašībām;
- reparācijas procesa tipa, kurš likvidē DNS bojājumus;
- sabojātā DNS ķēdītes rajona, kuru izgriež restriktāzes.

Izvēlas tādu pārbaudāmās vielas koncentrāciju, lai tās citotoksiskais efekts nepārsniegtu 50 procentus. Eksperimentos ir nepieciešama kontrole. Tajā šūnas audzē bez pārbaudāmās vielas un ar un bez mikrosomālās frakcijas. Parasti audu kultūru apstrādā ar piecām dažādām pārbaudāmās vielas koncentrācijām, turklāt katru eksperimentu vajag atkārtot vairākas reizes. Apstrādes ilgums var būt dažāds – sākot no vienas stundas, līdz vairākām.

Vielām, kuras var uzskatīt, ka tās devušas pozitīvus rezultātus,

- jāpalielina ĀDS, palielinoties vielas devai;
- ticami jāpalielina ĀDS salīdzinājumā ar negatīvo kontroli.

Rezultātus izsaka kā punktiņu skaitu šūnu kodolos ar autoradiogrāfijas metodi vai ar scintilācijas metodi – sabrukumu skaits minūtē uz DNS mikrogramu. Lietojot augstas pārbaudāmās vielas devas, ĀDS rādītājs var nepalielināties vai var pat samazināties, jo parādās citotoksiskais efekts. Tādēļ eksperimentus nepieciešams veikt plašā koncentrāciju diapazonā.

Rezultātus uzskata par ticamiem, ja pārbaudāmā viela palielina ĀDS līmeni ar scintilācijas metodi ne mazāk par 15 procentiem, salīdzinājumā ar kontroli vai dod vismaz sešus papildu punktiņus, pārrēķinot uz kodolu ar autoradiogrāfijas metodi. Rezultāti jāapstrādā ar statistikas metodēm.

Ar šo metodi var atklāt tikai DNS reparāciju. Tos ģenētiskos bojājumus, kuri nereparē, ar šo metodi nevar konstatēt.

#### **Citoģenētiskie bojājumi un māshromatīdu apmaiņas *in vitro*.**

Citoģenētisko testu *in vitro* izmanto, lai konstatētu hromosomu pārrāvumus šūnu kultūrās, iedarbojoties uz tām ar ķīmiskiem vai fizikāliem faktoriem. Parasti hromosomas pēta šūnu dalīšanās metafāzes stadijā, kad tās ir vislabāk saskatāmas. Vairākumā gadījumu faktori inducē redzamus hromosomu bojājumus, tikai izejot visu DNS replikācijas ciklu, tādēļ apstrāde ar pārbaudāmo vielu jāveic tā, lai bojājumi spētu parādīties. Jāņem vērā, ka šūnas ar hromosomu

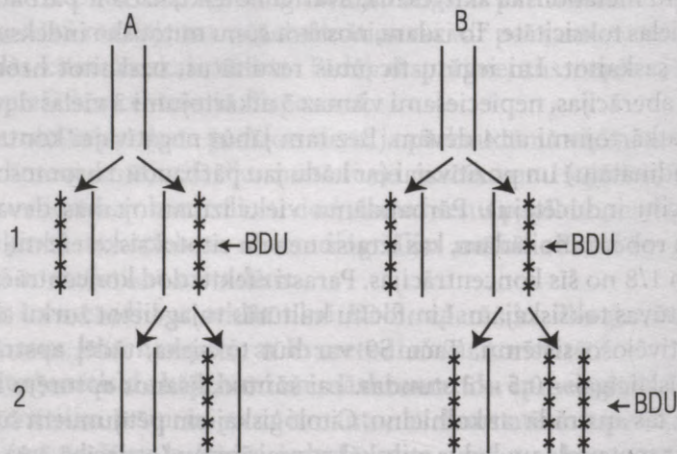
bojājumiem nespēj ilgāk eksistēt kā vienu līdz divus replikācijas ciklus. Neapšaubāmi, ar šo testu var konstatēt tikai lielus bojājumus. Punktu mutācijas nevar konstatēt. Šī metode ir ļoti populāra, jo samērā vienkārši realizējama, kaut gan darbs prasa labas iemaņas.

Māshromatīdu apmaiņas (MHA) ir simetriskas apmaiņas ar hromatīdu daļām vienas hromosomas ietvaros. Šo metodi var izmantot, ja ir iespējams atšķirt māshromatīdas. Lai šādas atšķirības iegūtu, šūnas apstrādā ar 5-bromdezoksiuridīnu (BDU). Tā kā pats BDU inducē māshromatīdu apmaiņas, tad fons, uz kura jāpēta noteiktas vielas iedarbība, jau ir samērā augsts. Salīdzinājumā ar hromosomu aberāciju testu MHA ir pievilcīgs tādēļ, ka šūnas ar šim apmaiņām neiet bojā.

MHA pētīšanai visbiežāk izmanto fibroblastu līnijas, kas izdalītas no Ķīnas kāmiņu olnīcām, un limfocītus (vienkodola leukocītus) no cilvēka perifērajām asinīm. Limfocīti spontāni nedalās. Lai dalīšanos stimulētu, lieto dažādus mitogēnus, kā, piemēram, fitohemaglutinīnu. Ir iegūtas žurku hepatocītu kultūras, kurās notiek arī vielu metaboliskā aktivēšana. Svarīgi noteikt, kāda ir pārbaudāmās vielas toksicitāte. To izdara, nosakot šūnu mitotisko indeksu vai šūnas saskaitot. Lai iegūtu ticamus rezultātus, uzskaitot hromosomu aberācijas, nepieciešami vismaz 3 atkārtojumi 3 vielas devām vai 2 atkārtojumi ar 4 devām. Bez tam jābūt negatīvajai kontrolei (ar šķīdinātāju) un pozitīvajai (ar kādu jau pārbaudītu hromosomu aberāciju inducētāju). Pārbaudāmo vielu izmantojamās devas ir jāņem robežās no tādām, kas izraisa nelielu citotoksisko efektu, līdz 1/4 un 1/8 no šīs koncentrācijas. Parasti efektu dod koncentrācijas, kas ir tuvas toksiskajām. Limfocītu kultūrās vajag lietot žurku aknu S9 aktivējošo sistēmu. Taču S9 var būt toksiska, tādēļ apstrādei jābūt īslaicīgai – 0,5 – 3 stundas. Lai šūnu dalīšanos apturētu metafāzē, tās apstrādā ar kolhicīnu. Citoloģiskajiem pētījumiem šūnas fiksē ar metanola un ledus etiķskābes maisījumu (attiecībā 3:1), tad krāso pēc Gimzas metodes ar orseīnu vai citām krāsvielām. Mikroskopā apskata vismaz 100 metafāzes. Hromosomu aberācijas iedala – hromosomu aberācijās, kas skar tikai vienu hromatīdu, un aberācijās, kas skar abas hromatīdas. Dažkārt hromosomu aberācijas klasificē arī kā stabilās (ls) – translokācijas un nestabilās (lu) – dicens-

triskās. MHA pētīšanai ir nepieciešama 5-bromdezoksiuridīna pievienošana, lai varētu atšķirt māshromatīdas. Kopā ar testējamo savienojumu kultūrai pievieno arī 10 – 25 μg BDU. Nepieciešams, lai šūnu kultūra līdz fiksēšanai izietu 2 DNS replikācijas ciklus (t.i., 2 S-fāzes) (6.4. att.). BDU ieslēdzas jaunsintezējamajā DNS timīna vietā un pirmajā metafāzē visās hromatīdās viens DNS pavediens satur BDU, otrs – timīnu. Anafāzē hromatīdas atdalās. Nākamajā S-fāzē jaunsintezējamā DNS saturēs BDU. Tā kā viena hromatīda satur BDU, bet otra ne, tad hromosomās būs DNS, kurā vienas hromatīdas abi pavedieni satur BDU, bet otrā hromatīdā tikai viens. Tā kā, attiecīgi krāsojot, šie pavedieni atšķiras (krāsojot pēc Gimzas metodes tā hromatīda, kuras abi pavedieni satur BDU, iekrāsojas vājāk nekā tā, kurā BDU satur tikai vienu pavedienu), tad viegli var reģistrēt māshromatīdu apmaiņu. Analīzē jābūt ne mazāk par 30 metafāzēm, kaut gan 50 un vairāk ir informatīvāk.

Pētāmās vielas iedarbībā var palielināties šūnu cikla ilgums. To neievērojot, šūnas var fiksēt pirms replikācijas cikla beigšanās un



6.4. attēls

5 - bromdezoksiuridīnietilpšana DNS molekulā atkarībā no tā, vai BDU ir klāt vienā (A) vai divos (B) replikācijas ciklos. 1 - pirmā replikācija, 2 - otrā replikācija

var rasties kļūda aberāciju daudzuma un devas sakarības vērtējumā.

Iegūtos rezultātus var uzskatīt par ticami atšķirīgiem no kontroles, ja aberāciju skaits, lietojot 3 vai 4 devas, pieaug, pieaugot vielas koncentrācijai, vai arī, kad 3 vai 4 devās hromosomu aberāciju vai MHA skaits ticami atšķiras no negatīvās kontroles.

Tā kā nav zināmi mehānismi, kas nosaka māshromatīdu apmaiņas, tad nevar pilnībā novērtēt šīs parādības ģenētisko nozīmi. Neapšaubāmi, šī parādība liecina par ķīmiskās vielas sadarbību ar DNS un tādēļ ir izmantojama genotoksisko vielu testēšanai. Vairākumā gadījumu rezultāti, kas iegūti, pētot hromosomu aberācijas ar māshromatīdu apmaiņām, sakrīt ar rezultātiem, kas iegūti ar citām testsistēmām.

**Mutāciju uzskaites tests šūnās *in vitro*.** Arī zīdītāju un cilvēka šūnu kultūrās ir iespējams uzskaitīt tiešās un atpakaļmutācijas. Parasti šādus pētījumus veic, kultivējot šūnas selektīvās barotnēs, kas satur kādu toksisku vielu vai antimetabolītu (selektīvais faktors), kas toksiski iedarbojas uz normālām (nemutantām) šūnām, bet kurā mutantās šūnas var augt un veidot kolonijas. Parastās audu kultūru šūnas ir diploīdas, bet mutācijas ir recesīvas un neparādās fenotipiski. Tādēļ izmanto tos gēnus, kuri atrodas hemizigotā stāvoklī (1 komplektā), – X hromosoma vīrišķajam indivīdam un dažreiz arī autosomālie gēni. Piemēram, X hromosomā ir lokalizēts fermenta hipoksantīnguanīninfosforibociltransferāzes gēns (HGFRT), fermenta, kas katalizē guanīna un hipoksantīna ieslēgšanu atbilstošā nukleozīd–5'–monofosfātā. Šūnu, kas satur HGFRT, DNS molekulā var ieslēgt arī toksiskus purīna analogus, piemēram, 6–tioguanīnu vai 8–azaguanīnu. Ja barotnē ir šie analogi un šūnās – aktīva HGFRT, šūnas iet bojā. Mutagēnās šūnas, kurām šī fermenta aktivitāte mutācijas rezultātā ir zudusi, var augt barotnē ar toksiskajiem analogiem, jo tie neieslēdzas DNS vai RNS molekulās. Purīni, kas nepieciešami DNS un RNS sintēzei, veidojas šūnās *de novo*. HGFRT mutantu atlasei izmanto Ķīnas kāmiša šūnas V79, olšūnu CHO šūnu līniju un peļu limfomas L4178Y šūnas. Cits gēns, kas kodē «utilizējošo» fermentu (lokalizēts autosomā), ir timidīnkināzes (TK) gēns. Šis ferments nodrošina timidīna un tā toksisko analogu ieslēgšanu šūnā. Gan  $TK^+$ / $TK^+$  homozigotas, gan

$TK^+/TK^-$  heterozigotas diploīdas šūnas satur pietiekami daudz timidīnkināzes, lai izraisītu šūnu bojāeju, tās kultivējot barotnēs ar toksiskiem analogiem BDU un trīsfluortimidīnu. Mutanti, kam nav timidīnkināzes aktivitātes ( $TK^-/TK^-$ ), nespēj šos analogus uzņemt, un šūnas spēj izdzīvot barotnē, kurā ir toksiskie analogi. Tā kā ir maza varbūtība iegūt homozigotā vienlaikus abos gēnos mutācijas, tad testsistēmai izmanto heterozigotas šūnu līnijas ( $TK^+/TK^-$ ). Šo sistēmu izstrādāja D.Klive ar līdzautoriem, izveidojot šūnu līniju L5178Y. Ar šīm sistēmām var uzskaitīt dažādu tipu mutācijas – fāzu apmaiņas, ģenētiskā koda skaitīšanas rāmja novirzes un delēcijas.

Testsistēmās izmanto arī pusdominantus gēnus. Mutācija, kas nodrošina izturību pret uabaīnu, ir pusdominanta. Ferments, ar kura funkcijām saistīta izturība pret uabaīnu, ir saistīts ar  $Na^+/K^+$  jonu plūsmas nodrošināšanu. Uabaīnam saistoties ar šo fermentu, tas nespēj nodrošināt normālu jonu plūsmu, un šūnas aiziet bojā. Mutantam, kuram šis ferments nesaistās ar uabaīnu, nav traucēta jonu plūsma, un šūnas spēj normāli funkcionēt. Audu kultūras, kuras izmanto šo mutāciju uzskaitēi, neveic vielu metabolisko aktivāciju, tā jānodrošina atsevišķi.

Mutantu biežumu uz izdzīvojušajām šūnām izrēķina, attiecinot mutanto koloniju daudzumu selektīvajās barotnēs pret koloniju daudzumu neselektīvajās barotnēs.

Katrā eksperimentā veic arī kontroles pētījumus, t.i., analizē neapstrādātās šūnas, lai noteiktu fona (spontāno) mutēšanas biežumu.

Lai iegūtu atkārtojamus rezultātus darbos ar audu kultūrām, ir nepieciešams saglabāt vienādus kultivēšanas apstākļus. Svarīga ir kultivēšanas vide (sevišķi seruma īpašības), pH, temperatūra, mitrums, šūnu disperģēšanas metodes. Ļoti svarīga ir arī pārbaudāmās vielas šķīdinātāja izvēle, jo tas var būtiski ietekmēt jutīgo audu kultūru vairošanās ātrumu. Izvēlēto vielu koncentrācijas ņem tādas, lai to izraisītā letalitāte būtu plašās robežās, no dažiem procentiem pat līdz 90 – 99 procentiem. Apstrādes laiks parasti ir 1 – 5 stundas, kaut gan var būt pat 16 un vairāk stundu. Šūnas ar mutagēnu apstrādā neselektīvā barotnē, lai radušās mutācijas varētu nostiprināties DNS

molekulā un nemutantā fermenta līmenis un tā mRNS mutantajā šūnā samazinātos līdz minimumam. Piemēram, ar uabaīnu pirmie izturīgie mutanti parādās pēc 24 stundām, maksimumu sasniedz pēc 48 – 72 stundām un tālāk saglabājas uz vienāda līmeņa. 6-tioguanīna izturīgo mutantu ekspresijai vajag 6 – 7 diennaktis, tad iestājas plato. Mutācijas TK lokusā maksimumu sasniedz pēc 42 – 72 stundām, pēc tam mutāciju biežums strauji kritas. Lai precīzi veiktu mutāciju rašanās biežuma uzskaiti, jāseko, lai tas būtu tuvs optimālajam.

Ļoti svarīga ir selektīvā faktora izvēle un tā koncentrācija. Piemēram, izmantojot HGFRT sistēmu, piemērotāks ir 6-tioguanīns, jo tas mazāk nekā 8-azaguanīns iedarbojas uz peļu šūnu dzīvotspēju. Trifluortiamīns TK mutantu atļasei ir ļoti jutīgs pret gaismas iedarbību un paaugstinātu temperatūru, tādēļ rūpīgi jāseko, lai šie faktori neietekmētu eksperimenta rezultātus.

Prokancerogēnu aktivēšanai var izmantot klasisko aktivēšanu ar S9 mikrosomu frakciju.

Indikatoršūnas (L5178Y vai V79) var kultivēt kopā ar metaboliski kompetentām šūnām, piemēram, svaigi izdalītiem žurku hepatocītiem vai kāmju šūnu līnijām BHK vai SHE, kuras pārvērš promutagēnus vai prokancerogēnus par mutagēniem vai kancerogēniem. Indikatoršūnas var ievadīt dzīvniekam, kurš apstrādāts ar pārbaudāmo vielu. Piemēram, L5178Y šūnu līniju ievada peļu vēdera dobumā vai difūzijas kameru ar šūnas V78 implantē peles audos.

Eksperimentos ir nepieciešama pozitīvā kontrole. Jāseko, lai kultūra nebūtu piesārņota ar mikoplazmu. Šūnu daudzums, kas nepieciešams eksperimentam, ir atkarīgs no sistēmas, ar kuru strādā. Šo lielumu parasti aprēķina atkarībā no tā, cik liela šūnu populācija ir vajadzīga, lai noteiktu spontānās mutācijas. Parasti, lai iegūtu pietiekamu inducēto mutāciju daudzumu, ņem desmitreiz lielāku šūnu populāciju par to, kurā parādās spontānās mutācijas. Piemēram, ja spontāno mutāciju rašanās biežums ir  $10^{-6}$ , tad apstrādei ar pārbaudāmo vielu ir jāņem  $10^7$  šūnas. Ja testējamai vielai ir izteikta toksicitāte, tad eksperimentā ir jāņem attiecīgi vairāk šūnu.

Minētās šūnu līnijas izmanto un iegūst labus rezultātus, galvenokārt testējot mutagēnus. Kancerogēnu prognozēšanai ir nepieciešami papildu pētījumi.

Mutagēnu tiešās ietekmes uz dzimumšūnām pētīšanai izmanto arī cilvēka spermatozoīdu apstrādi *in vitro*. Analizē tiešās DNS izmaiņas ar molekulārās ģenētikas metodēm.

Mutagēno un kancerogēno vielu testēšanas zīdītāju šūnu kultūrās, nosakot tajās mutāciju rašanos un problēmas, kādas rodas, strādājot ar šīm sistēmām, ir aprakstītas J.Ašbija un tā līdzstrādnieku darbos.

### ***Augstāko augu izmantošana genotoksisko vielu testēšanai***

Ķīmisko mutagēnu noteikšanai eksperimentos izmanto ap desmit dažādas augstāko augu sugas, kas ļauj analizēt pilnu ģenētisko izmaiņu spektru. Hromosomu aberācijas mitozē vislabāk ir pētīt miežu, cūku pupu vai sīpolu saknišu galu somatiskajās šūnās vai putekšņu stobriņos. Vairāku augu putekšņu mātšūnās var pētīt ķīmisko vielu izraisītās hromosomu anomālijas mejozē. Specifisku lokusu gēnu mutācijas var pētīt ar kukurūzu un sojas pupām, mutācijas daudzējos lokusus – ar miežiem un kukurūzu. Hromosomu anomāliju pētījumi ļauj noteikt hromosomu struktūras bojājumus, to neatiešanu un konstatēt vielu ietekmi uz mitozes funkciju. Augu un dzīvnieku hromosomas ir morfoloģiski līdzīgas un līdzīgi reaģē uz mutagēnu iedarbību. Ar augiem ir pētīta ap 350 ķīmisko savienojumu mutagēnā aktivitāte. Iegūtie rezultāti korelē ar rezultātiem, kas iegūti ar zīdītāju šūnu kultūrām, baktērijām un drozofilu.

Lai arī rezultāti, kas iegūti ar augu sistēmām, ne vienmēr sakrīt ar tiem, kuri iegūti ar citām sistēmām, taču tām ir vairākas pievilcīgas īpašības. *Ar augiem ātri un lēti var veikt citoģenētiskos pētījumus, tie neprasa dārgas laboratoriju iekārtas.* Vēl gan ir vairākas līdz galam neatrisinātas problēmas. Nav pietiekami izpētīta augu metabolisma ietekme uz ksenobiontiem. Blīvais šūnu apvalks ietekmē vielu iekļūšanu augu šūnās, tādēļ var rasties atšķirības augu un

dzīvnieku šūnu testsistēmās iegūtajos rezultātos. Tomēr augu un dzīvnieku DNS struktūra un funkcijas ir vienādas, un tā vienādi reaģē uz vielu iedarbību. Augu šūnās ir vairāk mitohondriju DNS un DNS ir arī plastidās.

Tālāk apskatīsim sistēmas, ar kurām var pētīt

- mitotisko hromosomu bojājumus;
- meiotisko hromosomu aberācijas;
- gēnu mutācijas un mutācijas daudzējos lokusus.

**Mitotisko hromosomu bojājumu noteikšana.** Ķīmisko vielu ietekmi uz hromosomām labi var pētīt cūku pupu – *Vicia faba*, sīpolu – *Allium cepa*, tradescanciju – *Tradescantia paludosa* un miežu – *Hordeum vulgare* saknišu galos. Cūku pupu šūnās ir 6 hromosomu pāri, kuri ir labi redzami mitozes metafāzē, un tajā var identificēt visas hromosomu un hromatīdu aberācijas. Šajās šūnās var konstatēt arī mikrokodoliņus un MHA. Parasti pārbaudāmās vielas pievieno augšanas barotnei, nemainīgu pH nodrošina ar attiecīgu buferi. Vienmēr vajag izmantot svaigi sagatavotus šķīdumus.

Eksperimentam sēklas samitrina ūdenī (6 – 12 st.), pēc tam izdiedzē mitrā vidē 19°C temperatūrā. Pēc četrām dienām dīgstus ievieto labi aerētā ūdens traukā. Pēc 24 stundām saknītes ir tik lielas, lai ar tām varētu veikt pētījumus. Svarīgi ir saglabāt nemainīgu ūdens temperatūru un pH, jo to izmaiņas ietekmē noteiktās vielas inducēto hromosomu aberāciju biežumu. Apstrādi var veikt 1 līdz 24 stundas, kaut gan, lai noteiktu jutīgākās mitozes stadijas, ieteicamāki ir īsāki ekspozīcijas periodi. Tajā gadījumā, kad par pārbaudāmo vielu nav nekādu iepriekšēju ziņu, lieto divu – trīs ekspozīciju laikus.

Cūku pupu mitotiskais cikls ilgst 18 līdz 24 stundas, un pati jutīgākā ir interfāze. Jāievēro atjaunošanas periods pirms šūnu fiksēšanas, kura laikā pārbaudāmā viela neiedarbojas uz šūnām. Tas garantē, ka saknišu fiksēšana un apstrāde notiks tajā stadijā, kad ar ķīmisko vielu bojātās hromosomas atradīsies pirmajā metafāzē pēc apstrādes. Gan apstrāde, gan arī atjaunošana jāizdara tumsā. Pirms fiksācijas saknītes ievieto 0,02 – 0,05 procentu kolhicīna šķīdumā, kur iztur 2 – 4 stundas. Kolhicīns apstādina šūnu dalīšanos metafāzē, tā bagātinot preparātus ar metafāzes hromosomām. Šūnas

fiksē etanola etiķskābes maisījumā (attiecībā 3 : 1) 20 minūtes  $+4^{\circ}\text{C}$  temperatūrā.

Pastāvīgo preparātu pagatavošanai fiksēšana jāpagarina no 2 līdz 24 stundām. Īslaicīgus preparātus var iekrāsot ar acetorseīnu. Pastāvīgos preparātus krāso ar Felgena krāsu, ātri sasaldējot un dehidratējot ar spirtu un ieslēdzot noteiktā vidē. Daudzu vielu iedarbības noteikšanai pietiek uzskaitīt hromatīdu aberācijas 1. metafāzē. Tomēr daži savienojumi maksimālo efektu izraisa 2. metafāzē (piemēram, maleīna hidrazīns), tādēļ izdarīt secinājumu, ka vielai nav iedarbības, ja to nekonstatē 1. metafāzē, ir pāragri. Var analizēt arī anafāzi, pētīt tajā hromosomu tiltiņus un hromosomu fragmentu parādīšanos.

Pirmajā interfāzē pēc šūnu apstrādes var veikt mikrokodoliņu uzskaiti, kuri rodas, hromosomām fragmentējoties vai nepareizi atejot metafāzē.

Ar šo objektu var pētīt arī MHA.

Lai rezultātus varētu statistiski novērtēt, ir jāapstrādā pietiekams saknišu daudzums. Katrā eksperimenta grupā nepieciešams analizēt vismaz 100 metafāzes no ne mazāk kā desmit saknītēm. Devas vajag izvēlēties pieckārtīgos intervālos, bet nepārsniedzot tās, kuras izraisa citotoksisku efektu vai samazina mitotisko indeksu. Ir jāieģūst likne, kurā atspoguļojas devas un atbildes sakritība.

Katrā eksperimentā ir jābūt negatīvajai (vidē, kas satur šķīdinātāju) un pozitīvajai kontrolei (saknītes apstrādā ar pazīstamu mutagēnu, piemēram, ar etilmetānsulfonātu).

Rezultātus novērtē, izsakot aberāciju daudzumu uz 100 šūnām, un salīdzina šo lielumu katrā eksperimenta grupā ar lielumu, kas iegūts negatīvajā kontrolē. Parasti pozitīvais rezultāts ir tik labi redzams, ka nav nepieciešama statistiskā analīze. Ja aberāciju daudzums ir neliels, tad, lai noteiktu, vai rezultāts ir pozitīvs, izmanto t-testu vai  $\chi^2$  metodi pie vērtības lieluma viens procents.

**Sīpoli.** Parastajam sīpolam mitotiskās šūnās ir 8 hromosomu pāri. Preparātu sagatavošanas metode ir līdzīga iepriekš aprakstītajai. Sīpolu ievieto traukā virs ūdens.  $20^{\circ}\text{C}$  temperatūrā saknītes sasniedz vajadzīgo lielumu pēc 2 – 4 diennaktīm. Pēc tam saknītes apstrādā ar pētāmo vielu, un preparātus gatavo, kā iepriekš aprakstīts.

**Tradeskancija.** Eksperimentos ar tradeskanciju var novērtēt hromosomu aberācijas un gēnu mutācijas, turklāt gan mitozē, gan mejozē. Tradeskancijai saknīšu galos mitozē ir labi atšķiramas 12 hromosomas. Daudz saknīšu var iegūt nedēļas laikā no auga gabaliņa. Citoģenētiskie pētījumi veicami tāpat kā ar sīpolu.

**Mieži.** Miežu hromosomas ir lielas, un to diploīdais skaits ir 12. Tās ir ērtas aberāciju uzskaitēi. Miežu graudus diedzē kopā ar pārbaudāmo vielu. No katra grauda veidojas 5 – 7 pirmējās saknītes. Tās fiksē pēc 24 – 48 stundām, pēc tam apstrādā un analizē metafāzes. Metafāzu analīzei var izmantot daudzas šūnas gan no saknītēm, gan lapiņām.

Visiem pieminētajiem augiem ir lielas hromosomas, un to skaits ir neliels, tādēļ tās ir ērti pētāmas metafāzē. Šīs testsistēmas ir labi izmantojamas ūdenī šķīstošu vielu darbības efekta pētišanai. Tā kā vielu metaboliskā aktivēšana augu šūnās nav labi izpētīta, tad rezultātus, kas iegūti ar augu šūnām, nedrīkst nekritiski attiecināt uz dzīvnieku objektiem.

**Mejozes hromosomu aberāciju uzskaitē.** Hromosomu aberāciju inducēšana putekšņu mātšūnās var tikt izmantota kā analogs mejozes hromosomu bojājumu tapšanai dzimumšūnās. Jāpiebilst gan, ka nekādu pārliecināšu apstiprinājumu tam nav. Pupām un miežiem ar samērā vienkāršām metodēm var pētīt mejozes hromosomu skaita izmaiņas (hromosomu neatiešanu) un struktūras izmaiņas. Mejozē četru šūnu stadijā var novērot mikrokodolu veidošanos, kas liecina par hromosomu pārrāvumiem. Pētījumiem ņem ziedu pumpurus un tos fiksē etilspirta maisījumā. Krāso putekšņnīcas (spiestie preparāti), un hromosomas analizē putekšņu mātšūnās.

Pupu mejozes hromosomas var pētīt izaugušos augos. Ķīmiskās vielas uztriepj vai uzsmidzina jauniem ziedpumpuriem, var arī turēt noteiktas gāzes atmosfērā kamerā. Šajos eksperimentos ir samērā grūti noteikt precīzu koncentrāciju, kura nokļūst pie mejozes šūnām. Arī šajos pētījumos ir nepieciešams neliels atjaunošanās periods.

Strādājot ar tradeskanciju, ir jāizvēlas tādas šī auga līnijas, kuru indivīdi ātri aug un vairojas. No spraudņa var iegūt nobriedušu

augu 40 – 60 dienās. Tā kā šim augam ir grūti pētīt metafāzes hromosomas putekšņu mātšūnās, tad tradeskancijas mejozi izmanto, lai pētītu mikrokodolu daudzumu tetrādes stadijā, kas liecina par hromosomu pārrāvumiem. Ziedkopu nodala no auga un ziedu kātiņu ievieto šķidrumā ar pētāmo vielu. Ar gāzveida vielām ziedpumpurus apstrādā kamerā. Optimālo apstrādes ilgumu nosaka empīriski. Atjaunošanās periods ir jāizplāno 24 – 30 stundas, lai pirmajā profāzē inducētie hromosomu pārrāvumi sasniegtu stadiju, kurā var uzskaitīt mikrokodolus. Parasti analizē 1000 līdz 1500 tetrādes katrā eksperimenta grupā, kur kopā ir gan pozitīvā, gan negatīvā kontrole.

Miežiem hromosomu aberācijas var labi pētīt putekšņu mātšūnās, kuru ir ļoti daudz nenobriedušās vārpās. Vārpa veidojas tad, kad dzinuma galotnē lapas aizmetnis pārvēršas par ziedkopas aizmetni. Citoloģiskajiem pētījumiem vārpu ņem tad, kad parādās pēdējā lapa. Mejoze putekšņu mātšūnās nav sinhronizēta, tādēļ vārpas testēšanai var izmantot apmēram 40 stundas. Pārbaudāmās vielas uzsmidzina uz vārpas vai tai piegulošiem rajoniem noteiktu laiku pirms vārpas noplūkšanas. Vārpu fiksē etanola etiķskābes maisījumā un tālāk apstrādā kā eksperimentos ar citiem augiem.

**Specifisku lokusu vai daudzējo lokusu gēnu mutāciju noteikšana.** Specifiskie lokusi faktiski ir atsevišķi gēni, kas kontrolē kādas noteiktas pazīmes attīstību. Tādu gēnu augiem ir daudz, bet mutāciju uzskaitē ķīmisko iedarbību rezultātā ir izmantojami daži. Viens no ļoti ērti izmantojamajiem gēniem ir vaska (*Waxy*) lokuss, kurš ekspresējas kukurūzas putekšņos.

Kukurūzai sievišķie ziedi, kas satur sievišķās sporas, atrodas atdalīti no vīrišķās sporas saturošajām slotiņām. Katra tetrādes haploidā mikrospora, kas radusies mejozē, pārvēršas par puteksni. Vaskainuma lokusa izmantošana pamatojas uz to, kādā stāvoklī atrodas šis gēns – dominantā vai recesīvā. Augiem ar recesīvo genotipu (*wx*) putekšņiem ir vaskots ārējais izskats, bet endospermas ciete satur tikai amilopektīnu. Dominantā fenotipa (*Wx*) augu ciete satur amilopektīna un amilozes maisījumu. Graudi ar alēli *Wx* ar jodu nokrāsojas tumši zilā krāsā, graudi ar recesīvo genotipu *wx/wx*,

kurā nav amilozes, nokrāsojas sarkani. Arī putekšņi atkarībā no tā, kādu gēnu satur, joda ietekmē krāsojas tumši zili vai sarkani.

Kukurūzas slotiņas apstrādā ar pētāmo vielu, tad nogriež un glabā 70 procentu etanolā. Augus ar  $Wx/wx$  genotipu apstrādā ar pētāmo vielu, mutanti ar recesīvu alēli  $wx/wx$  zaudē amilozi, un tādi putekšņi ar jodu nokrāsojas sarkanā krāsā. Analogiski metodi var izmantot, lai pētītu  $wx/wx$  reversijas mutācijas.

Parasti analizē ap 250 000 putekšņu katrā slotiņā, izmantojot 5 – 10 augus. Mutāciju biežumu eksperimentā salīdzina ar mutēšanas biežumu kontrolē (neapstrādāto slotiņu putekšņi).

Hlorofila sintēzi kontrolē daudzi gēni. Apstrādājot miežu graudus vai arī augu visu dzīves laiku, rodas dažādas recesīvas mutācijas. Šī metodika prasa daudz laika, ja mutācijas parādās pēc apstrādes otrajā ( $M_2$ ) paaudzē. Ar miežiem arī var pētīt putekšņu vaskainumu.

Somatiskās mozaikas izraisošās mutācijas var pētīt ar soju *Glycine max*. Šīs mutācijas rodas dažādu ģenētisko izmaiņu rezultātā gan mejozes, gan mitozes šūnās un parādās kā kontrastējošas krāsas plankumi uz tumši zaļā fona. Eksperiments ilgst 4 – 5 nedēļas, un tā veikšanai nav vajadzīga sarežģīta laboratorijas iekārta. Analīzei izmanto lokusa Y11 mutācijas uz y11. Homozigotam Y11Y11 augam ir tumši zaļas lapas, uz kurām veidojas gaiši zaļi vai ļoti tumši zaļi plankumi. Heterozigotiem augiem Y11y11 lapas ir gaiši zaļas ar tumši zaļiem, dzelteniem un divkāršiem (tumši zaļi dzelteniem) plankumi. Šie plankumi rodas somatiskās krustmijas, hromosomu neatiešanas, delēciju, gēnu mutāciju vai somatiskās gēnu konversijas rezultātā. Lai iegūtu mutācijas, dīgstošas sēklas apstrādā ar pārbaudāmo vielu, tad izsēj uz barības vielām trūcīgas vides un analizē siltumnīcā kontrolējamos apstākļos, līdz parādās otrā saliktā lapa (pēc 4 – 5 nedēļām). Reģistrē plankumu daudzumu un raksturīgās pazīmes, pārrēķina tās uz katra auga lapu un salīdzina plankumu daudzumu uz apstrādāto un kontroles augu lapām. Katrā eksperimentā uzliek arī kontroli, apstrādājot sēklas ar mitomicīnu C un N-metil-N-nitrozourīnvielu.

Tradescancijai var pētīt ziedu mutācijas, kas izraisa krāsas izmaiņu no debeszilas uz rozā. Šos mutantus ir labi izmantot atmosfēras gaisā esošo mutagēnu testēšanai. Hibrīds 4430 ir heterozigots

pēc ziedu krāsas lokusa. Recesīvās mutācijas rezultātā zilie ziedi iegūst rozā krāsu, kas ir uz putekšņlapām, un rozā sektorus uz ziedlapiņām. Pētījumos spraudņus, uz kuriem ir ziedpumpuri, apstrādā ar šķidru vai gāzveida vielu no dažām stundām līdz vairākām dienām. Pēc tam spraudņus pārnes kamerā ar augšanai nepieciešamiem standartapstākļiem, tad veic novērojumus.

Augu valsts pārstāvjus var labi izmantot mutagēnu koncentrācijas noteikšanai atmosfērā, kā arī ūdensbaseinos un notekūdeņos. Ūdens tīrības analīzei var izmantot vienādsporū papardes.

Maz ir pētījumu, kuros salīdzināti ar augiem un dzīvnieku šūnām iegūtie rezultāti. Dažas vielas, kas dzīvnieku šūnās prasa metabolisko aktivāciju, uzrāda mutagēno aktivitāti augos (piemēram, daži nitrozoamīni). Pagaidām gan vēl nelielais salīdzinošo eksperimentu daudzums ļauj secināt, ka ir pozitīva korelācija starp vielu mutagenitāti augiem un dzīvniekiem. Lai iegūtos rezultātus ar augiem attiecinātu uz cilvēku, ir jāveic papildu eksperimenti citās sistēmās. Pašreiz ar augiem ir pētīti mutagēni, kam šīs īpašības konstatētas jau citās testsistēmās. Daudz vairāk jāpēta darbība uz augiem tām vielām, kurām nav konstatēta mutagēnā aktivitāte citās sistēmās. Otrkārt, augu un dzīvnieku šūnās svešu vielu metabolisms atšķiras ļoti būtiski. Tāpat nav noskaidrota lielākās daļas kancerogēnu mutagēnā darbība augu šūnās.

Jāpiebilst, ka augu testsistēmas tika plaši izmantotas, lai noskaidrotu radiācijas izraisītās ģenētiskās izmaiņas.

Tabulā 6.1. ir apkopoti dati par dažādu augu sugu izmantošanu genotoksisku vielu testēšanai un – kādus genotipa izmaiņu tipus var reģistrēt.

6.1. tabula

*Svarīgākie augu testobjekti  
un testsistēmas, ko izmanto ģenētiskajā toksikoloģijā*

<i>Testobjekts</i>	<i>Testsistēma, reģistrējamās izmaiņas</i>
<i>Krepis</i> <i>Crepis capilaris</i> <i>Segliņi</i> <i>Arabidopsis thaliana</i>	HrA, MHA, MK Redzamās gēnu mutācijas

## 6.1. tabulas turpinājums

Testobjekts	Testsistēma, reģistrējamās izmaiņas
Tradeskancija <i>Tradescantia paludosa</i>	Hra, MHA, MK. Ziedu matiņu somatiskās mutācijas
Sīpols <i>Allium cepa</i> , <i>A. fistulosum</i> , <i>A. sativa</i>	HrA, MHA, MK, MA
Pupas <i>Vicia faba</i>	HrA, MHA, MK, MA. Redzamās gēnu mutācijas. Kallusu kultūra
Soja <i>Glycine max</i>	Mozaīcisma plankumu tests
Kvieši <i>Triticum aestivum</i>	Redzamās gēnu mutācijas, hlorofila mutācijas, MrA, MA
Mieži <i>Hordeum vulgare</i>	HrA, MA, Wx – mutācijas, somatiskās mutācijas, auksotrofās mutācijas
Pipari <i>Capsium sunnum</i>	HrA, MK, MA, mežozes anomālijas un embriogēnēze
Kokvilna <i>Gossypium hirsutum</i>	Redzamās gēnu mutācijas, dīgšana un sēkļu augšanas enerģija
Citi objekti	Augšanas dinamika un augu attīstība. Augu izdzīvotība un produktivitāte. Sterilitāte M <sub>2</sub> . Fenokopijas un morfozes. Protoplastu kultūras. Mežozes un embriogēnēzes anomālijas. Sterilitāte, fertilitāte un putekšņu dzīvotspēja

HrA – hromosomu aberācijas  
MHA – māshromatīdu apmaiņa  
MK – mikrokodoli  
MA – šūnu mitotiskā aktivitāte

## *Ar dzimumu saistīto recesīvo letālo mutāciju uzskaitē drozofilām*

Ar drozofilu var pētīt *in vivo* mutācijas un hromosomu aberācijas vienā un tajā pašā populācijā apstrādātās dzimumšūnas. Drozofilai ir konstruētas līnijas, kurās var pētīt gēnu mutācijas, delēcijas un gandrīz visus hromosomu pārbūvju tipus gan gonādās, gan somatiskajās šūnās. Ir metodika, kas ļauj pētīt aneiploīdiju, kas rodas hromosomu neatiešanas rezultātā.

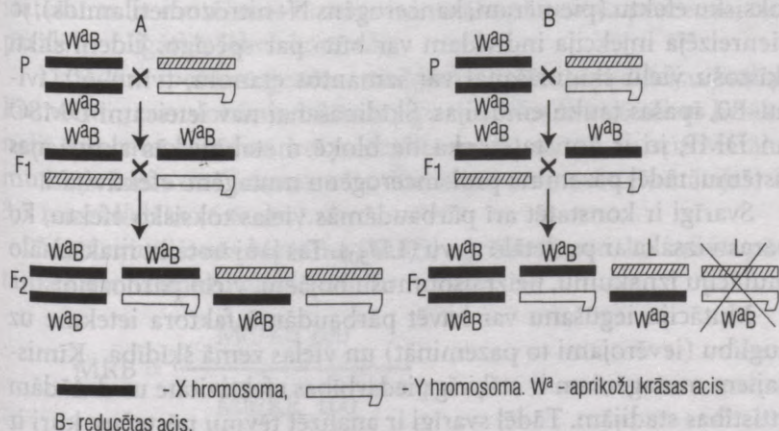
*No visām metodēm pati jutīgākā ir ar X hromosomu saistīto recesīvo letālo mutāciju metode, kas ļauj identificēt ķīmiskos mutagēnus, kas izraisa iedzimtas ģenētiskās izmaiņas. Šajā testā izpaužas dažādu mutāciju tipu letālais efekts (punktu mutācijas, delēcijas, mazas un lielas pārbūves).*

Drozofilas ir nelielas, no augļu sulām pārtiekošas mušiņas, kuru dzīves cikls (atkarībā no temperatūras) ilgst no 9 līdz 20 dienām. 25°C temperatūrā, kādu parasti izmanto laboratorijās, drozofilas dzīves cikls dalās šādās stadijās: embrionālā attīstība – 1 diennakts, pirmā kāpura stadija – 1 diennakts, otrā kāpura stadija – 1 diennakts, trešā kāpura stadija – 2 diennaktis, priekškūniņas stadija – 4 stundas, kūniņas – 4,5 diennaktis.

Drozofilu audzē nelielos stikla trauciņos uz ļoti lētām barotnēm. Drozofilas genotips sastāv no viena pāra dzimumhromosomu un trīs pāriem autosomu. Mātītēm ir divas X hromosomas, tēviņiem – viena X un viena Y hromosoma. X hromosoma ir 20 procenti no visa mušas genoma. Apmēram 700 – 800 no 1000 X hromosomas lokusiem var veidoties par recesīvām letālām mutācijām. Lai konstatētu recesīvās letālās mutācijas X hromosomā, ir nepieciešamas divas paaudzes.

Letālo mutāciju konstatēšanai izmanto ar redzamām mutācijām marķētas speciāli šai vajadzībai konstruētas mušu līnijas. Savvaļas tipa tēviņus (gan apstrādātus ar noteiktu analizējamo vielu, gan arī neapstrādātus – kontrolei) krusto ar virgīnām mātītēm, kuru X hromosomā homozigotā stāvoklī ir gēns Bar, kas izraisa acu fasetu reducēšanos un acu izmēru samazināšanos līdz šaurai spraudziņai. Heterozigotām mātītēm acu lielums ir vidējs starp homozigoto un

savvaļas tipu. Mātītēm X hromosomā ir recesīvs gēns  $w^a$ , kas nosaka aprikožu dzelteni rozā acu krāsu (savvaļas tipa mušu acis ir sarkanas). Šajā X hromosomā ir arī inversija, kas neļauj notikt krustmijai starp mātītes X hromosomu un tēviņa X hromosomu. Šie marķieri un inversija nodrošina to, ka var sekot apstrādātā tēviņa X hromosomai un neapstrādātās mātītes X hromosomai.  $F_1$  paaudzē indivīdus pa pāriem krusto vienu ar otru (tas ir nepieciešams priekšnosacījums eksperimentam).  $F_2$  paaudzē izskaldās 4 genotipi, kurus viegli noteikt fenotipiski. Ja tēviņa dzimumšūnas X hromosomā inducējas letālā mutācija, tad  $F_1$  mātītes būs heterozigotas letālā gēna nēsātājas un pusē olšūnu saturēs X hromosomu ar šo letālo mutāciju. Puse no tēviņu skaita, kam nonāks šī mutācija, aizies bojā. Fenotipiski tas izpaudīsies tā, ka to pāru pēctečiem, kuriem letālā mutācija bija X hromosomā, kas iegūta, apstrādājot tēviņus,  $F_2$  nebūs tēviņu ar savvaļas tipa acīm, t.i., lielām un sarkanām. Visi tēviņi būs ar aprikožu krāsas acīm, daļa mātīšu arī ar tādām pašām (aprikožu krāsas), daļa ar reducētām sarkanām acīm (6.5. att.).



### 6.5. attēls

Meller 5 metode recesīvo letālo mutāciju uzskaitēi. A - mutācija nav notikusi X hromosomā. B -  $F_2$  paaudzē nav tēviņu ar savvaļas tipa sarkanām acīm

Šī metode ir ļoti objektīva, un nav jāšaubās, vai mutācija ir bijusi vai ne. Šeit individuālo kļūdu iespējamība ir minimāla. Metode ļauj konstatēt visai zemu mutāciju rašanās biežumu, jo salīdzinājumā ar redzamajām letālās notiek daudz biežāk (mutācijas 700 – 800 lokusus).

Drozofilas organismā ir citohroma P-450 sistēma, citohroms b6, arilhidrokarbonhidroksilāzes u.c. fermenti, kas veic ksenobiontu metabolismu. Eksperimentāli ir pierādīts, ka daudzus promutagēnus un kancerogēnus (ap 80 prokancerogēnu) minētie fermentu kompleksi pārvērš aktīvās genotoksiskās vielās.

Noteiktu vielu pārbaudei parasti izmanto tēviņus, jo tie ir jutīgāki pret vielu iedarbību nekā mātītes. Pieaugušiem tēviņiem vielas var injicēt vēderiņā, turēt tos noteiktas gāzes atmosfērā vai apsmidzināt ar pētāmo vielu. Vielas var pievienot barībai, ar kuru barojas kāpuri vai pieaugušas mušas. Dažkārt vielas ievadišanas ceļš ir ļoti būtisks ģenētiskā efekta noteikšanai. Vispiemērotākā ir injicēšanas metode augsti reaktīvu mutagēnu konstatēšanai, kā, piemēram, b-propionlaktons un hloretilēnoksīds, kas ir ļoti nestabili. Ievadīšana ar barību pieaugušām mušām ir efektīvāka vielām ar izteiktu toksisku efektu (piemēram, kancerogēns N-nitrozodietilamīds), jo vienreizēja injekcija indivīdam var būt par spēcīgu. Ūdenī slikti šķīstošu vielu šķīdināšanai var izmantot etanolu, tvīnu-60, tvīnu-80, īpašas tauku emulsijas. Šķīdināšanai nav ieteicami DMSO un DMF, jo ir konstatēts, ka tie bloķē metaboliskās aktivācijas sistēmu, tādēļ pazemina prokancerogēnu mutagēno efektivitāti.

Svarīgi ir konstatēt arī pārbaudāmās vielas toksisko efektu, ko parasti izsaka ar pusletālo devu ( $LD_{50}$ ). Tas ļauj noteikt maksimālo mutāciju iznākumu, neizraisot mušu bojāeju, vielu pārdozējot.

Mutāciju iegūšanu var kavēt pārbaudāmā faktora ietekme uz auglību (ievērojami to pazemināt) un vielas zemā šķīdība. Ķīmiskajiem mutagēniem ir atšķirīga iedarbības efektivitāte uz dažādām attīstības stadijām. Tādēļ svarīgi ir analizēt tēviņu pēctečus, kuri ir apstrādāti spermatogoniju, agrīno un vēlīno spermatīdu, spermatozoīdu un spermatocītu stadijās. Sevišķi svarīgi ir pētīt tēviņus, kuri apstrādāti ar ķīmikālijām spermatīdu stadijā, jo ir pētījumi, kuros konstatēts, ka tieši spermatīdu stadijā notiek promutagēnu pārvēršana par mutagēniem (rezultāti iegūti ar alkiltriazīnu, nitroz-

amīniem un vēl dažām citām vielām). Spermatočītiem ir liela jutība pret vielu toksisko iedarbību. Krustojot ar noteikto vielu apstrādātos tēviņus pēc attiecīgiem laika sprīžiem, var panākt to, ka mātīte tiek apaugļota ar dažādās spermatoģenēzes stadijās apstrādātām dzimumšūnām. Šādus krustojumus veic pēc 2 – 3 diennaktīm ar virģinām mātītēm. Ja kopā ar tēviņu ir 3 – 5 mātītes, tad tiek iztērētas visas nobriedušās dzimumšūnas. Mutagēnu testēšanai tēviņus izmanto 7 – 9 dienas (3 – 4 krustojumi).

Lai iegūtu ticamus rezultātus, ir jāzina, par cik ir jāpārsniedz inducēto mutāciju spontālais līmenis. Piemēram, ja spontālais letālo mutāciju biežums ir 0,2 procenti (10 letālas mutācijas uz 5000 pēctečiem), eksperimenta grupā 4500 pēcteču minimālais mutāciju daudzums, kas liecinās par mutagēno efektu, būs mutāciju rašanās biežums 0,47 procenti.

Viena mutagēna pārbaudei jāpatērē apmēram 80 stundas. Strādājot ar vairākām testlīnijām, ir konstatēts, ka spontānās mutāciju rašanās līmenis (ap 0,1 – 0,2%) saglabājas ilgāku laiku. Ja inducēto mutāciju līmenis ir augstāks par 1 – 2 procentiem, tad atkārtotos eksperimentos nav obligāti jāliek kontrole spontāno mutāciju konstatēšanai. Ja mutēšanas līmenis ir zemāks par vienu procentu, tad paralēli obligāti ir jāliek kontrole.

Dažādām spermatoģenēzes stadijām ir atšķirīga radiācijas jutība. Piemēram, translokāciju biežums spermatīdos ir 11,6 reizes lielāks nekā spermatozoīdos, bet recesīvo ar dzimumu saistīto letālo mutāciju biežums (hromosomu aberācijas un punktu mutācijas) – 3,7 reizes lielāks (6.6. att.).

Mutāciju rašanās biežuma (MRB) aprēķināšanai, ko izraisa pētamā viela, izmanto vienkāršu formulu:

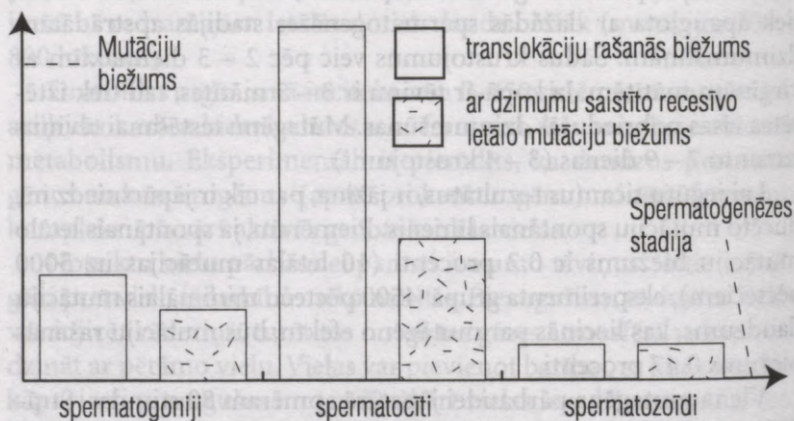
$$\text{MRB} = \frac{\text{Mo/Ko } 100}{\text{Mk/Kk } 100}$$

Kk – kontrolē pārbaudīto X hromosomu daudzums (pēcteču daudzums)

Mk – recesīvo letālo mutāciju daudzums kontroles grupā

Ko – eksperimenta grupā pārbaudīto X hromosomu daudzums (pēcteču daudzums)

Mo – recesīvo letālo mutāciju daudzums, kas konstatēts apstrādātajā grupā



6.6. attēls

*Atšķirīgā spermatogēnēzes stadiju jonizējošās radiācijas jutība*

Vāju mutagēnu testēšanai ir nepieciešamas lielas eksperimentu grupas. Šādos eksperimentos, lietojot šķīdinātājus (tvīns-80, etanols), kontrolei ir jābūt vismaz 10 000 indivīdu (hromosomu) lielai. Var būt arī vēsturiskā kontrole, t.i., vairākos gados sakrātie rezultāti. Jāpiezīmē gan, ka rezultāti ir izmantojami tikai viena noteikta eksperimentu tipa apkopošanai. Šādi plašos eksperimentos ir pārbaudīti kancerogēnie policikliskie aromātiskie ogleņūdeņraži un aromātiskie amīni.

Gen-Toks programma ir ievākusi ziņas no dažādām laboratorijām par 421 vielu. Ar recesīvo letālo mutāciju metodi pozitīvi rezultāti iegūti 198 vielām, negatīvi – 46 (izmantojot maksimālās pieļaujamas koncentrācijas). 177 vielu pārbaudīšanā netika iegūti noteikti rezultāti. Šīs vielas kvalificētas ne kā mutagēni un arī ne kā vielas, kurām nav mutagēno īpašību, pārbaudot pēc ļoti stingriem kritērijiem – testētas ne mazāk par 7000 hromosomām – kontroles eksperimentā ar spontāno mutāciju rašanās biežumu 0,2 procenti. Ļoti svarīgi šādos neskaidros gadījumos pārbaudīt dažādas vielu

devas un arī – dažādi tās ievadot. Piemēram, pārbaudot 7,12–dimetilbenzantracēnu, metilfosfilātu un 7,10,2–slāpekļpaskābes iprītu atkarībā no ievadišanas ceļiem, iegūst stipru, vāju vai neiegūst nekādu mutagēno efektu testos ar inducējamām recesīvajām letālajām mutācijām.

Drozofilas un zīdītāju testos uz kancerogenitāti un mutagenitāti ir pārbaudītas 62 vielas. 56 no tām genotoksiskais efekts abās pārbaudāmajās grupās sakrita (50 pozitīvi rezultāti, 6 negatīvi). Tātad, izmantojot recesīvo letālo mutāciju metodi, kancerogēnās vielas var noteikt ar 90 procentu lielu ticamību. Citā eksperimentā ar drozofilu no 107 kancerogēnām vielām mutagēnais efekts konstatēts 85 vielām, t.i., 79 procentiem. Negatīvs rezultāts bija iegūts 17 gadījumos, bet piecas nebija pietiekami izpētītas, lai izdarītu viennozīmīgus secinājumus.

Drozofilu labi var izmantot citoģenētiskajos pētījumos. To kāpuru siekalu dziedzeru šūnās ir gigantiskās hromosomas, kuru morfoloģisko struktūru var labi saskatīt mikroskopā un konstatēt izmaiņas, kas notikušas hromosomu struktūrā. Tā kā šīs gigantiskās hromosomas ir daudzkrāšotas parastās hromosomas, tad tajās atspoguļojas parastajās hromosomās notikušās izmaiņas. Ar gigantiskajām hromosomām var pētīt visdažādāko vielu iedarbību uz hromosomām un reģistrēt to aberācijas.

Drozofilas plaši izmanto, lai pētītu vides piesārņojuma ģenētiskos efektus tieši dabā. No dabas populācijām ievāc tēviņus, tos krusto ar marķētajām mātītēm un ar klasisko recesīvo letālo mutāciju metodi nosaka mutagēno piesārņojumu tai videi, no kuras ievāktas mušas. Tā kā drozofilas barojas ar augļu sulām, tad ar tām var pētīt augļu mutagēno piesārņojumu. Drozofilas var izmantot arī gaisa piesārņojuma mutagēnā efekta pētīšanai.

Dabas piesārņojuma genotoksisko efektu pētīšanai ūdenī un gaisā var izmantot knišļus (*Simuliidae*) un trīsuļodus (*Chironomidae*). To kāpuriem, tāpat kā drozofilai, siekalu dziedzeros ir gigantiskās hromosomas, kas ir citoģenētiski labi izpētītas. Tā kā kāpuri attīstās ūdenī, tad šis objekts var būt labs ūdens genotoksiskā piesārņojuma pētīšanai. Knišļu kāpuri ir ļoti jutīgi pret smago metālu iedarbību un skābo lietu ietekmi, kas pazemina ūdensbaseinu pH. Dabā ir 30

knišļu sugas, kuras ir piemērotas piesārņojuma pētīšanai. Tiem var pētīt arī pieaugušo indivīdu hromosomu struktūru un noteikt to izmaiņas nelabvēlīgu faktoru ietekmē. Knišļiem ir labi izpētīts fermentu sastāvs un to izmaiņas vides genotoksiskā piesārņojuma ietekmē.

### *Citogēnētiskā in vivo analīze*

**Kaulu smadzeņu šūnu metafāzes hromosomu analīze un mikro kodolu tests.** Šīs metodes izmanto, lai identificētu tādas genotoksiskās vielas, kuras izraisa hromosomu struktūras izmaiņas (klastogēnie faktori). Šīs metodes plaši izmanto, lai pieņemtu ierobežojošus lēmumus par vides aizsardzību, jo tās ļauj noskaidrot vides faktoru tiešo ietekmi uz augstākajiem organismiem. Hromosomu aberācijas rada tikai divkārtīgi hromosomu pārrāvumi. Visi pārējie pirmējie bojājumi tikai tad kļūst par hromosomu aberācijām, kad replikācijas vai DNS reparācijas procesā transformējas par divkārtīgiem pārrāvumiem.

Vairākums ķīmisko mutagēnu neizraisa tiešos divkārtšos hromosomu pārrāvumus. Pirmējie bojājumi transformējas S-fāzē, bet metafāzē redzamas hromatīdu tipa aberācijas.

Apskatot mikroskopā metafāzes hromosomas, var redzēt arī ahromātiskos rajonus, kuros hromosomas nav spirālizējušās. Šos ahromātiskos rajonus neieskaita aberāciju skaitā, tomēr eksperimentos reģistrē.

Hromosomu translokācijas iedala starphromosomu un iekšhromosomu apmaiņās. Atkarībā no tā, kā apmainās rajoni, izdala simetriskās un asimetriskās apmaiņas, pilnās un nepilnās apmaiņas.

Vairākums aberāciju ir novērojamas tikai pirmajā metafāzē pēc iedarbības, jo tās ir letālas vai nu pašai, vai meitšūnām. Ja aberācija ir skārusi hromatīdu, tad bojā iet tikai viena meitšūna, otra turpina normāli funkcionēt. Dzīvotspēju saglabā tās šūnas, kas hromosomu aberācijas rezultātā nezaudē ģenētisko materiālu.

Dažkārt var novērot hromosomu sairšanu daudzos fragmentos jeb pulverizāciju. Audu kultūrās ļoti bieži novēro poliploidizāciju un endoreduplikāciju, ko kaulu smadzeņu šūnās var redzēt reti.

Kaulu smadzeņu metafāzēs var novērot aneiploīdiju, taču to neiesaista izmantot hromosomu izmaiņu reģistrēšanai, jo tā var rasties preparātu sagatavošanas procesā.

Mikrokodoliņi rodas no hromosomu materiāla, kas atpaliek no hromosomu kustības. Šos mikrokodolus var novērot visās šūnās, taču visvairāk tie redzami eritrocītos, kam nav pamatkodola, tieši jaunos eritrocītos (polihromatofilajos), sliktāk nobriedušajos (normohromajos).

Metafāzes hromosomu pētīšanai vispiemērotākie ir Ķīnas kāmišu šūnu preparāti, jo tiem diploīdais hromosomu skaits ( $2n=42$ ) ir neliels un tās ir labi saskaitāmas. Pētījumus veic arī ar peļu ( $2n=40$ ) un žurku ( $2n=42$ ) šūnām. Mikrokodolu testam žurkas nav piemērotas, jo to kaulu smadzenēs ir daudz tuklo šūnu, no kurām preparātu gatavošanas gaitā izdalās granulas, kas satur heparīnu, un šīs granulas imitē mikrokodolus.

Pētījumus ieteicams veikt ar jauniem, dzimumnobriedušiem indivīdiem, jo to šūnas strauji dalās un kaulu smadzenēs nav daudz taukaidu, kas traucē labu preparātu pagatavošanu. Katrā eksperimenta grupā jāiekļauj vienāds tēviņu un mātīšu skaits, lai varētu konstatēt ar dzimumu saistītās iespējamās atšķirības.

Vielas ievadišanu var veikt, injicējot to vēdera dobumā vai ar zondi ievadot kuņģī. Lieto arī inhalācijas metodi. Dažādo vielu efekta maksimums ir ļoti atšķirīgs un atkarīgs no daudziem apstākļiem: no iesūkšanās audos, izplatīšanās pa organismu, no metabolisma, šūnas cikla stadiju jutīguma un no vielu ietekmes uz šo ciklu. Nav precīzi nosakāms laiks, kad pēc vielas ievadīšanas ir jānogalina dzīvnieks. Šis periods metafāzu analīzei varētu būt 24 stundas, taču jāņem paraugi arī pēc 12 – 15 un 36 – 48 stundām. Mikrokodolu analīzei vidējais termiņš ir 30 stundas, bet jāņem paraugi arī pēc 12 – 18 un 60 – 72 stundām. Nav ieteicams veikt atkārtotas apstrādes, jo pēc pirmās apstrādes jutīgās šūnas aiziet bojā un nākamajā apstrādes reizē vielas iedarbībai būs mazāks efekts. Metafāzu analīze jāveic pirmajā šūnu dalīšanās ciklā, jo vairākums hromosomu aberāciju neiziet cauri mitozei, t.i., šūnas ar hromosomu aberācijām iet bojā.

Pārbaudāmās vielas devas noteikšana balstās uz maksimāli panesamās devas lielumu (MPD). MPD nosaka pēc kaulu smadzeņu šūnu sastāva un analīzei derīgo metafāzu daudzuma. MPD arī vajadzētu būt maksimālajai devai, kurai pārbaudāma mutagenitāte. Tāpat kā visos eksperimentos, arī ar kaulu smadzenēm ir jāveic pozitīvā un negatīvā kontrole.

Anafāžu koncentrēšanai dzīvniekiem pirms nogalināšanas ievada kolhicīnu vai kolamīnu. Ievadāmā deva un laiks ir atkarīgi no dzīvnieka sugas. Pelēm parasti ievada 4 mg/kg kolhicīna 1,5 stundas pirms kaulu smadzeņu ņemšanas. Kāmišiem ar kolhicīnu vajag iedarboties ilgāk. Ar kolhicīnu var apstrādāt arī jau izolētas kaulu smadzeņu šūnas. Kaulu smadzenes izskalo no gūžas kaula ar kādu neitrālu šķīdumu (piemēram, 2,2% nātrija citrātu, Henksa šķīdumu). Kad šūnas ir savāktas no visiem dzīvniekiem, tās centrifugē 5 minūtes ar 100 g ātrumu. Supernatantu nodala un pie šūnām pievieno hipotonisku šķīdumu un sakrata. Par hipotonisko šķīdumu var izmantot 10 procentu nātrija citrātu, 0,56 procentu kālija hlorīdu vai barotni, kas atšķaidīta ar destilētu ūdeni (1 : 1). Apstrādes ilgums ir atšķirīgs dažādu sugu dzīvnieku šūnām un istabas temperatūrā ir no 15 līdz 30 minūtēm. Hipotoniskais efekts palielinās, paaugstinot temperatūru līdz 37°C, tomēr šāda temperatūra palielina arī šūnu salīšanu. Pēc hipotoniskās apstrādes šūnas atkal centrifugē un tad fiksē, pievienojot pa pilienam svaigi sagatavota atdzesēta metanola un ledus etiķskābes maisījuma (3 : 1). Fiksēšanu veic trīs reizes.

Priekšmetstikliņam ir jābūt pilnīgi tīram. Preparātus krāso, ievietojot tos 10 minūtes 5 procentu Gimzas krāsvielā (pH 6,8). Krāsa pirms krāsošanas ir jānofiltrē. Nokrāsotos preparātus mazgā destilētā ūdenī, izbalina ksilolā un ieslēdz zem segstikla novietotā vidē. Preparātus var krāsot arī ar 2 procentu acetoorseīnu (30 min.).

Mikrokodoliņu krāsošana sastāv no šādiem posmiem: kaulu smadzenes izmazgā no gūžas kaula teļu embrionālajā serumā, centrifugē 5 minūtes ar 100 g ātrumu, pēc tam supernatantu nolej. Nogulsnes resuspendē, suspensijas pilienu uzpilina uz attaukota priekšmetstikliņa un gatavo uztriepi. Preparātu pirms krāsošanas izžāvē gaisā un divas reizes krāso ar Mai-Grīnvalda un Gimzas krāsu.

Analizējot metafāzes, vispirms nosaka mitotisko indeksu – kāds daudzums no šūnām atrodas mitozē. Mitožu daudzums jāskaita katram dzīvniekam atsevišķi 500 šūnās. Mitotiskā indeksa izmaiņas liecina par pārbaudāmās vielas citotoksisko efektu.

Analizējot metafāzes, reģistrē divus rādītājus: hromosomu aberāciju daudzumu uz vienu šūnu un šūnu skaitu ar aberācijām. Šie lielumi raksturo atsevišķu šūnu bojājumu smagumu, kā arī visas šūnu populācijas bojājumus.

Salīdzinot metafāžu analīžu rezultātus un mikrokodolu metodes iespēju, ir konstatēts, ka metafāžu analīze ir jutīgāka un precīzāka, jo ļauj reģistrēt visus aberāciju tipus. Ir konstatēts, ka ne katrs hromosomu fragments formē mikrokodolus. Mikrokodolu metode ļauj konstatēt tās ķīmiskās vielas, kas sabojā dalīšanās vārpstas funkcijas, t.i., vielas, kuras iedarbojas uz tubulārajām olbaltumvielām, nevis uz DNS. Tātad tās izraisa aneiploidiju, nevis hromosomu aberācijas. Tādēļ abas metodes nav uzskatāmas par alternatīvām.

Hromosomu aberācijas var novērot gandrīz visos eksperimentālo dzīvnieku audos – gan somatiskajos, gan reproduktīvajos.

Lai gan *in vitro* metodes ir jutīgākas par *in vivo* metodēm, tomēr *in vivo* pētījumi ir tuvāki situācijai, kāda ir, ķīmiskajām vielām nonākot cilvēka organismā.

### ***Dominanto letālo mutāciju inducēšanas metode***

Dominantās letālās mutācijas ir izmaiņas gametās, kuras izraisa augļa bojāeju agrā embriogēneses stadijā. Metode izstrādāta, pētot radiācijas ietekmi uz peļu dzimumšūnām. Kad ar apstarota tēviņa spermatozoidiem apaugļoja peļu mātītes, daļa embriju aizgāja bojā. Līdzīgi var veikt arī ķīmisko vielu testēšanu. Pelēm labi var redzēt vietas, kurās ir implantēties dīgļis, bet pēc tam gājis bojā. Uzskaitot šos bojāgājušos embrijus un attiecinot tos pret dzīvajiem, iegūst dominanto mutāciju rašanās biežumu.

Visai izplatīts ir uzskats, ka ķīmiskās vielas nepārvar hemo-testikulāro barjeru un gonādas ir labi aizsargātas no ķīmisko vielu iedarbības. Taču tā tas nav, un dominanto letālo mutāciju metode ir ļoti noderīga, jo ļauj noskaidrot, kādas vielas piekļūst pie

dzimumšūnām. Pēc tam, kad viela ir pārvarējusi hemotestikulāro barjeru, to var pakļaut metaboliskajai aktivācijai dažādos gonādu audos vai arī padarīt nekaitīgu. Ja viela ir saglabājusies vai kļuvusi aktīva, tā sadarbojas ar DNS. Arī DNS bojājumi var reparēt vai saglabāties. Dominanto letālo mutāciju rašanās biežums ir atkarīgs no mātītes genotipa un konkrēti – no reparācijas sistēmas aktivitātes mātītes olšūnās.

Pētījumā peļu mātītes krusto gan ar tēviņiem, kas apstrādāti ar noteikto ķīmisko vielu, gan arī ar neapstrādātiem – kontrolei. Mātītes nogalina 14. – 16. grūsnības dienā. Novērtē dzeltenos ķermeņus, kas liecina par olšūnu zaudēšanu, bet dzemdē novērtē agrīnos un vēlos embriju zaudējumus. Minimālais laiks, pēc kāda noteiktais peļu spermatogēneses šūnu tips nonāk ejakulātā, ir šāds: 1 – 7 dienas – spermatozoīdi, 8 – 21 diena – spermatīdi, 22 – 35 dienas – spermatocīti, 36 – 43 dienas – diferencēti spermatogoniji (B tipa), ilgāk par 44 dienām – A tipa spermatogoniji (6.2. tab.).

6.2. tabula

*Laiks, pēc kāda noteiktas spermatogēneses stadijas šūnas nonāk žurku un peļu ejakulātā*

Spermatogēneses stadija	Spermatogēneses stadijas ilgums (dienās)	
	žurkas	peles
Spermatozoīdi	1 – 14	1 – 7
Spermatīdi	15 – 35	8 – 21
Spermatocīti	36 – 49	22 – 35
Miera stāvoklī esošie		
B tipa spermatogoniji	50 – 56	36 – 43
A tipa spermatogoniji	57 – 72	44 – 60

Diennakti pēc apaugļošanās olšūna paliek aptverta ar folikulārajām šūnām, ceturtajā dienā attīstās blastocīts, kurš no olvada nonāk dzemdē. Implantācija notiek piektajā dienā. Desmitajā dienā beidzas organogēneze, un turpmākās desmit dienas orgāni diferencējas,

un noslēdzas embrija attīstības periods. Dominantās letālās mutācijas ir zigotu zaudēšana gan pirms, gan pēc implantācijas.

Dažādām dzimumšūnu attīstības stadijām ir atšķirīga jutība pret ķīmisko vielu iedarbību un dominanto letālo mutāciju rašanos. Lai to noskaidrotu, tēviņus ar mātītēm krusto pēc noteiktiem laika prižiem pēc apstrādes ar ķīmisko vielu. Ieteicams šos intervālus ņemt ne garākus par 24 stundām, jo krasas izmaiņas var novērot jau šajos laika periodos.

Pārošanās laiku ieteicams izvēlēties pēc iespējas īsāku, lai varētu precīzāk noteikt, kādā attīstības stadijā dzimumšūnas ir kontaktējušas ar pārbaudāmo vielu. Visbiežāk lietotais ir 4 diennakšu periods, jo tas nodrošina efektīvu pārošanos (peļu estrālais cikls ir 4 diennaktis). Visa eksperimenta ilgumam ir jābūt tik garam, lai aptvertu visu spermatogēnēzes ciklu, t.i., ne mazāk par 12 secīgiem pārošanās periodiem, pa 4 dienām katrā. Krustojumos ieteicams vienu tēviņu pārot ar vienu mātīti. Ja ir ļoti auglīga tēviņu līnija, tad vienu tēviņu var ievietot pie divām mātītēm. Izmantojamās vielas devu izrēķina miligramos uz ķermeņa masas kilogramiem. Eksperimenta laikā saslimušos vai nobeigušos dzīvniekus apseko un iegūto informāciju atzīmē, bet nepieskaita pie kopējiem rezultātiem. Embriju bojāja pēc implantācijas palielinās ar mātīšu vecumu, tādēļ eksperimentiem vajadzētu izvēlēties tāda vecuma mātītes, kurām ir dzeltenu ķermeņu maksimums un minimāli pēcimplantācijas zaudējumi.

Grūsnības sākumu nosaka pēc maksts korķa. Ja to nenosaka, tad mātītes nogalina divas nedēļas pēc pārošanās vidējā termiņa.

Peļu līnijas derīgumu dominanto letālo mutāciju metodei pārbauda, ievadot peritonāli 30 mg/kg metilmetānsulfonāta vai 40 mg/kg ciklofosfamīda.

**Dominantās letālās mutācijas mātīšu dzimumšūnās.** Dominanto letālo mutāciju inducēšanai un noteikšanai mātītes ir mazāk piemērotas, jo pārbaudāmā viela var izjaukt hormonālo statusu, tā traucējot normālu grūsnības norisi. Šīs vielas var ietekmēt implantāciju vai iedarboties uz olšūnas citoplazmu tā, ka tiek traucēta apaugļošanās. Mutagēns var ietekmēt arī ovulācijas biežumu, bet dažos gadījumos ir svarīgi noskaidrot tieši iedarbību uz olšūnām.

Nosakot mātītes dominantās letālās mutācijas, svarīgi ir uzskaitīt pēcimplantācijas laikā bojājājušos embrijus. Jāreģistrē arī dzelteno ķermeņu skaits, jo citādi sterilitātes fāze, ko var izraisīt spēcīgs mutagēns, nonāvējot šūnas, vai arī 100 procentu ģenētiski noteikta pirmsimplantācijas mirstība, var palikt nekonstatēta.

Starp pēcimplantācijas un pirmsimplantācijas zaudējumiem ir šāda sakarība:

$$MI \leq I \text{ ar } I = Dz\check{K} - PZ$$

I – implantātu daudzums, MI – mirušo implantātu daudzums vai pēcimplantācijas zaudējumi, Dz\check{K} – dzelteno ķermeņu skaits, PZ – pirmsimplantācijas zaudējumi. Tas nozīmē, ka lieli pirmsimplantācijas zaudējumi samazina pēcimplantācijas zaudējumus, jo dzelteno ķermeņu daudzums (ja tiek apstrādāti tēviņi) ir pastāvīgs lielums.

Dominanto letālo mutāciju rašanās biežums FL ir:

$$FL = 1 - \frac{\text{dzīvo implantātu daudzums uz 1 mātīti eksperimenta grupā}}{\text{dzīvo implantātu daudzums uz 1 mātīti kontroles grupā}}$$

Dominanto letālo mutāciju rašanās procents Fz % ir:

$$Fz\% = 100 \frac{\text{dzīvo implantātu daudzums uz 1 mātīti eksperimentā}}{\text{dzīvo implantātu daudzums uz 1 mātīti kontrolē}} \times 100$$

Šis aprēķins izmantojams tikai tajos eksperimentos, kuros apstrādāti tēviņi. Mātīšu dominanto letālo mutāciju rašanās uzskaitē jāzina dzelteno ķermeņu skaits.

Plašāki pētījumi par dominanto letālo mutāciju rašanās metodes izmantošanu ir apkopotī B.Dīna un līdzautoru darbā, kurā izmantoti 130 pētījumu rezultāti ar 20 ķīmiskām vielām.

### ***Nemutagēnie kancerogēni***

*Vairākumam kancerogēnu ir mutagēnā aktivitāte, ko iespējams noteikt ar mutāciju inducēšanas metodi. Tomēr ir vairākas vielas, kā,*

piemēram, metāli, hlororganiskie savienojumi, estrogēnie hormoni, kas ir kancerogēni, bet neuzrāda mutagēno efektu testsistēmās. Vēl ir vielas, kuras nav īsti kancerogēnas, bet spēj stimulēt dažas kancerogēnes stadijas. Tās sauc par kancerogēnes enhanseriem. Pašreiz nav vēl izstrādātas tādas īslaicīgas testsistēmas, ar kurām varētu konstatēt mutagēnos kancerogēnus un enhanserus. Par šīm vielām uzkrājas materiāli, ka tās izraisa hromosomu skaita izmaiņas, dažos gadījumos arī hromosomu aberācijas, un tās var atklāt dažos modificētos ļaundabīgās transformācijas testos. Tomēr tie ir tikai atsevišķi gadījumi, kuri ne vienmēr dod rezultātus.

Ar minētajām testsistēmām ir sarežģīti pētīt jauktu maisījumu mutagēnās un kancerogēnās īpašības. Tas sevišķi attiecas uz pārtikas produktiem. Rezultātu var ietekmēt konkurence starp maisījuma komponentiem uz aktivācijas fermentiem citotoksisko sastāvdaļu klātbūtnē. Tādēļ *in vitro* iegūtie rezultāti ir jāizskaidro ļoti uzmanīgi un, ja nav iespējams izdalīt un identificēt mutagēno komponentu, jāveic eksperimenti *in vivo*, kaut gan arī šādos eksperimentos ar dzīvniekiem var rasties līdzīgas problēmas.

### **Vielu nekaitīguma novērtēšana**

Vielas pārbaude uz toksiskumu, pirms to atļauj lietot, ir atkarīga no tā, kāda būs šīs vielas izplatīšanās vidē un nonākšana saskarē ar cilvēku. Vielas pārbaude uz mutagenitāti ir tikai daļa no pārbaudēm, kurām tā tiek pakļauta, pirms to atzīst par kaitīgu vai nekaitīgu cilvēkam. Mutagenitātes noteikšana sastāv no vairākiem posmiem. Pirmais no tiem ir īslaicīgās testsistēmas *in vitro*, kuras nosaka tikai potenciālo risku. Īslaicīgajiem testiem ir trīs galvenie nozīmīguma rādītāji: jutīgums (īsteni pozitīvie rezultāti), specifitāte (īsteni negatīvie rezultāti) un prognozējamība. Piemēram, baktērijām specifitāte ir 72 – 76 procenti, jutība – 67 – 70 procenti un prognozējamība – 80 – 88 procenti. Mikrokodolu tests polihromatofilos eritrocītos grauzēju kaulu smadzeņu šūnās šiem pašiem kritērijiem ir attiecīgi 52, 76 un 87 procenti.

Tālāk jānosaka atsevišķu genotoksisko vielu izraisīto nelabvēlīgo efektu riska pakāpe cilvēkam.

*Genotoksiskas ķīmiskas vielas iedarbības potenciālās bīstamības noteikšana ir zinātniska procedūra, kurā analizē eksperimentu rezultātus, lai varētu prognozēt nelabvēlīgu faktoru esamību un to varbūtējo iedarbības efektu uz cilvēku.*

Kvantitatīvā riska novērtēšana ir aprēķini, ar kuriem nosaka, ar kādu biežumu noteiktā cilvēku populācijā var notikt mutācija vai rasties audzējs. Šos lielumus ir sarežģīti noteikt, un tos parasti iegūst empīriski, novērojot nelielu cilvēku grupu, kura ir bijusi pakļauta kāda noteikta faktora iedarbībai. Kvantitatīvos rezultātus, ko iegūst īslaicīgos testos, nevar izmantot, lai prognozētu potenciālo kancerogēno aktivitāti cilvēku vai zīdītāju populācijai.

Potenciālā bīstamības un kvantitatīvā riska novērtēšana ir zinātniska procedūra, toties riska regulēšana, t.i., pieļaujamā riska reglamentēšana, ir likumdevēju orgānu kompetencē un iziet ārpus tīrās zinātnes sfēras. *Regulējamā riska reglamentēšana sastāv no kaitīgā un derīgā efekta sabalansēšanas.* Ja gaidāmais labums, piemēram, no ārstniecības vielas vai pesticīda lietošanas, ir liels, tad ar tā lietošanu saistītais risks var tikt atzīts par pieņemamu. Gadījumos, kad līdzvērtīgu labumu var gūt, izmantojot mazāk toksiskas vielas, bīstamākos savienojumus nomaina. Diemžēl ekonomiskais izdevīgums dažkārt tiek stādīts augstāk par ļaunumu, ko kāda genotoksiska viela var nodarīt cilvēkam vai citiem dzīvajiem organismiem.

## 7. nodaļa

# GENOTOKSISKO VIELU IEDARBĪBAS EFEKTA IEROBEŽOŠANA

*Vides piesārņojuma genotoksisko pētījumu programma neaprobežojas tikai ar mutagēnu un kancerogēnu konstatēšanu un to kaitīgās ietekmes novērtēšanu. Šai problēmai ir arī pozitīvā programma, kas aptver pasākumus šo faktoru darbības ierobežošanai. Tās ietvaros tiek veikti pētījumi, kā neitralizēt mutagēno un kancerogēno vielu aktivitāti, kā pastiprināt organisma aizsargspējas pret genotoksisko vielu iedarbību un veicināt jau notikušo pirmējo izmaiņu novēršanu.*

Lielas cerības liek uz genotoksisko vielu raksturīgo īpašību izpēti, lai vieglāk varētu tās atrast lielajā apkārtējās vides faktoru daudzveidībā. Antimutagēnu un antikancerogēnu meklējumus ievērojami atvieglos genotoksisko vielu darbības mehānismu izpēte organismā.

Precīzai pašreizējā stāvokļa novērtēšanai un turpmāko perspektīvu prognozēšanai ir nepieciešams veikt vispusīgu ģenētisko monitoringu, kas ietver gan cilvēku populācijas, gan visu pārējo biosfēru.

Genotoksisko vielu iedarbības efekta ierobežošanai ir nepieciešams –

- veikt vispusīgu ģenētisko monitoringu;
- atrast genotoksiskajām vielām raksturīgās īpašības, kuras atvieglotu to identificēšanu;
- veikt profilakses pasākumus, lai ierobežotu cilvēku saskarsmes iespējas ar genotoksiskajām vielām;
- meklēt genotoksisko vielu darbības modificēšanas iespējas, lai samazinātu kaitīgās sekas, kas rodas, tām iedarbojoties uz organismu.

*Plānojot mutagēnu, kancerogēnu un teratogēnu iedarbības samazināšanas pasākumus, jāņem vērā tas, ka šo faktoru izplatība ir globāla, tādēļ lokāli veikti pasākumi var dot tikai daļēju vēlamu efektu. Lai efekts būtu nozīmīgs, ir jāsadarbojas starptautiskā mērogā. Jāapzinās, ka ikviens – gan ražošanā, gan sadzīvē – ir atbildīgs par vides*

aizsargāšanu no piesārņošanas, jo daudzi genotoksiskie faktori izplatās tālu pāri šaurām teritoriju robežām. Diemžēl nepietiekamas zināšanas un atbildības trūkums ir par cēloni tam, ka vides stāvoklis aizvien pasliktinās.

Daudzās valstīs situācija ir pietiekami novērtēta un tiek veikti enerģiski pasākumi, lai novērstu draudošās briesmas. Ir izstrādāti metodiskie norādījumi genotoksiskā piesārņojuma noteikšanai un normas, kādas attiecīgajām vielām pieļaujamās sadzīvē un noteiktās profesijās.

### **Ģenētiskais monitoring**

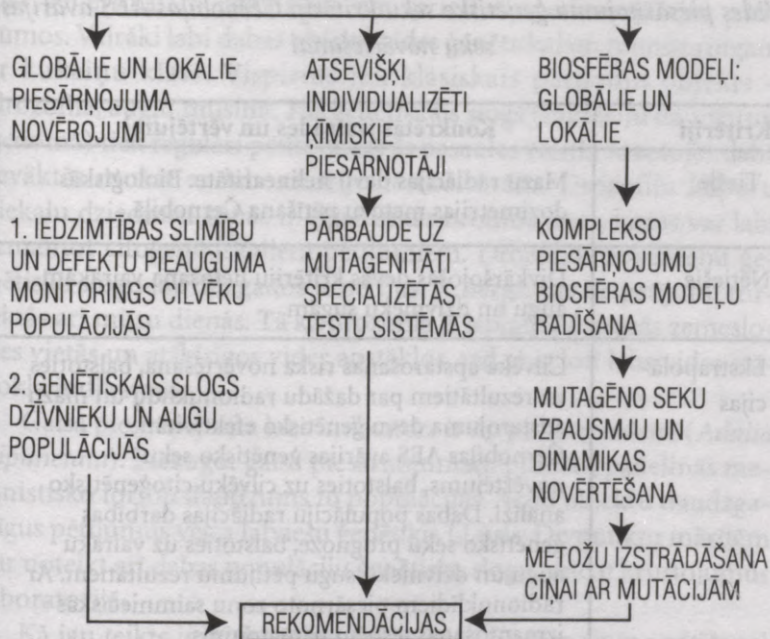
Vides piesārņošanas ģenētiskās sekas vissmagāk iespaido cilvēku. Taču piesārņojums skar arī citu sugu organismu genofondu – augu, dzīvnieku, baktēriju un vīrusu līmenī. Arī no šī viedokļa vides piesārņojuma seku pētīšana ir ļoti svarīga, jo mutagēnu un kancerogēnu iedarbība uz dzīvajām būtnēm var tās tā ietekmēt, ka tiktu iedragāts cilvēka sugas izdzīvošanas pamats. *Lai sekotu izmaiņām dzīvajā dabā, organizē dienestus, kas seko procesiem biosfērā. Šādu vispārēju kontroli sauc par monitoringu. Svarīgākais posms šajā monitoringā ir globāls ģenētiskais dienests, kas seko ģenētiskajiem procesiem cilvēku populācijās. Šī dienesta uzdevumos ietilpst arī citu sugu ģenētisko izmaiņu novērtēšana.*

Ģenētiskā monitoringa būtība ir mutāciju daudzuma reģistrēšana un tās rašanās tempa izmaiņu salīdzināšana katrā jaunā paauudzē ar izejas līmeni.

Ģenētiskās sekas, kas rodas apkārtējās vides piesārņojuma rezultātā, izvirza kompleksu uzdevumu, kas sastāv no trīs daļām: 1. populāciju monitoring; 2. atsevišķu piesārņotāju pārbaude uz genotoksicitāti; 3. mutāciju procesa pētījumi, izmantojot biosfēras modeļus (7.1. att.).

Šī vispārējā monitoringa shēma ietver lokālo un globālo iedzimtības defektu pieauguma uzskaiti. Šo uzdevumu veic, reģistrējot iedzimstošos defektus un slimības populācijās, analizējot citogēnētiskās izmaiņas un pētot olbaltumvielu izofermentus populācijās.

## ĢENĒTISKAIS MONITORINGS



7.1. attēls

### *Ģenētiskā monitoringa veikšanas shēma*

Par to, ka palielinās genotoksiskā piesārņojuma spiediens uz populācijām, var spriest pēc ļaundabīgo audzēju dinamikas, izmaiņām cilvēka mūža ilgumā un spontāniem abortiem.

Mutagēnu un kancerogēnu monitoringam izmantojamās metodes dabas un cilvēku populācijās, lietojot Černobiļas modeli, ir nosauktas 7.1. tabulā.

Tabulā aprakstītie Černobiļas AES avārijas seku vērtējumi ir nozīmīgi gan vides genotoksiskā piesārņojuma izraisīto izmaiņu novērtēšanai dabas apstākļos, gan arī kritēriju izstrādāšanai, pēc kādiem vērtēt tā darbības sekas.

Par genotoksiskā piesārņojuma pieaugumu apkārtējā vidē daudz informācijas var iegūt, nosakot mutāciju ietekmi augu, dzīvnieku

Vides piesārņojuma ģenētisko seku kritēriji Černobiļas AES avārijas seku novērtēšanai

Kritēriji	Konkrētās izstrādes un vērtējumi
Tiešie	Mazu radiācijas devu nelinearitāte. Bioloģiskās dozimetrijas metožu pētīšana Černobiļā
Netiešie	Divkārhojošās devas kritēriju lietošana vairākām augu un dzīvnieku sugām
Ekstrapolācijas	Cilvēka apstarošanas riska novērtēšana, balstoties uz rezultātiem par dažādu radionuklīdu un mazu apstarojuma devu ģenētisko efektivitāti. Černobiļas AES avārijas ģenētisko seku novērtējums, balstoties uz cilvēku citoģenētisko analīzi. Dabas populāciju radiācijas darbības ģenētisko seku prognoze, balstoties uz vairāku augu un dzīvnieku sugu pētījumu rezultātiem. Ar radionuklīdiem piesārņoto zonu saimnieciskās izmantošanas iespēju pamatojums
Integrālie	Dabas populāciju ģenētisko zaudējumu novērtēšanas principi videi, kas piesārņota ar mutagēniem
Populāciju	Mutāciju procesa dinamikas analīze apstarotās dabas populācijās. Divkārhojošās devas kritēriju izstrādāšana hroniski apstarotās populācijās
Evolūcijas	Ģenētiskās radioadaptācijas parādības aprakstīšana hroniski apstarotajās dabas populācijās. Radioadaptācijas parādības reparācijas koncepcija

un mikroorganismu populācijās. Ne visi organismi šādām vajadzībām ir izmantojami. Taču katrā dzīvo organismu klasē var atrast ģenētisko izmaiņu pētīšanai piemērotas sugas. No dzīvnieku valsts pārstāvjiem vides genotoksiskā piesārņojuma pētīšanai izmanto

vienšūņus – infuzorijas (tupelītes), kuru ģenētika ir labi izpētīta un par ģenētiskajām izmaiņām var spriest eksperimentālajos pētījumos. Vairāki labi dabas objekti vides ģenētiskajam monitoringam ir kukaiņu klasē. Vispirms jau klasiskais pētījumu objekts – drozofila, augļu mušiņa. Tās ģenētiskais slogs (mutāciju daudzums genomā) tiek regulāri pētīts daudzās pasaules valstīs, krustojot dabā ievāktās mušas ar laboratoriju testkultūrām. Drozofilu kāpuru siekalu dziedzeru šūnās ir gigantiskās hromosomas, kuras var labi izmantot citoģenētiskajiem pētījumiem. Drozofilu populāciju ģenētisko slogu jau 30. gados ir pētījusi R.Berga, un šie pētījumi turpinās arī mūsu dienās. Tā kā drozofila ir izplatīta daudzās zemeslodes vietās un atšķirīgos vides apstākļos, tad tā ir ļoti labs vides stāvokļa indikators.

Gaisa piesārņojuma labs indikators ir divpunktu mārīte (*Adalia bipunctata*). Pieaugot gaisa piesārņojumam pilsētās, palielinās melanistisko formu daudzums to populācijās. Ar šo objektu daudzgadīgus pētījumus veica latviešu ģenētiķis J.Lūsis. Divpunktu mārītēm var noteikt arī dabas populāciju ģenētisko slogu, veicot krustojumus laboratorijā.

Kā jau teikts iepriekšējā nodaļā, ūdeņu piesārņojuma pētīšanai piemēroti ir knišļu un odu kāpuri, kuri attīstās ūdenī. Tiem siekalu dziedzeros ir gigantiskās hromosomas, kuru pētījumi dod vērtīgu informāciju par ūdensbaseinu piesārņotību ar genotoksiskām vielām.

Ūdensbaseinos gliemenēm (*Anodonta sp.*), kas barojas ar sīkajiem ūdens organismiem, ir augsta biofiltrācijas aktivitāte, t.i., filtrējot no ūdens sīkos organismus, tās nonāk saskarē ar piesārņojumu, kas ir šajā ūdenī. Cilindriskā epitēlija šūnu kodolos ar citospektrofluorimetrijas metodi var reģistrēt DNS otrējās struktūras izmaiņas, kas radušās genotoksisko vielu iedarbības rezultātā.

Ūdens baseinu un sauszemes piesārņojuma pētīšanai ir izmantojami krupji un vardes, kuru kaulu smadzeņu šūnu citoģenētiskie pētījumi ir samērā vienkārši, informatīvi un ātri veicami.

Ūdens piesārņojuma analīzei izmanto dažādu ūdens dzīvnieku (sūkļu, gliemju, sānpeļžu, zivju u.c.) audu ekstraktus, ko pārbauda uz mutagenitāti Eimsa testā.

Ar kancerogēniem piesārņotos saldūdens baseinos zivīm parādās audzēji iekšējos orgānos, galvenokārt aknās. Šādas piesārņojuma izpausmes liecina par visu pieļaujamo normu pārsniegšanu. Ar audzējiem slimu zivju izmantošana pārtikā ir bīstama, jo to audos var būt paaugstināta kancerogēnu koncentrācija. No savvaļas zīdītājiem visbiežāk vides piesārņojuma ģenētisko ietekmi pēta peļu populācijās. Pelēm pēta hromosomu aberācijas kaulu smadzeņu šūnās un limfocītos, kā arī mikrokodolus eritrocītos un spermatozoīdu galviņu defektus.

Augu valstī no mikroskopiskajiem viensūnas organismiem genotoksiskajiem pētījumiem izmanto hlorellu un hlamidomonādu, reģistrējot hlorofila un citus citoplazmatiskos mutantus. Augstākajiem augiem pēta hromosomu aberācijas asnu un saknišu galos, kā arī vairākus punktu mutāciju tipus un olbaltumvielu izozīmus.

Mutagēnu un kancerogēnu testēšana ar specializētām test-sistēmām ir izklāstīta 6. nodaļā.

Ļoti svarīgs ģenētiskā monitoringa komponents ir apkārtējās vides mutagēnu un kancerogēnu datu bankas. Katru gadu zinātniskajos žurnālos un patentu literatūrā publicē ap 3 tūkstošiem pētījumu par vides pārbaudi uz mutagenitāti. Līdz šim ir publicēti ap 60 000 šādu pētījumu. Vairāk par divdesmit gadiem ASV Oukridžas Nacionālajā laboratorijā pastāv informācijas centrs, kurā apkopo rezultātus par apkārtējās vides mutagēniem, kancerogēniem un teratogēniem. Ar to ir saistīti līdzīgi centri Anglijā, Itālijā u.c. Eiropas valstīs.

Skandināvijas valstīs ir izveidojušas mutagēnu pētīšanas asociāciju, kurā iesaista arī Baltijas valstu pētniekus. Centrālais izdevums, kurā publicē informāciju par mutagēnu, tajā skaitā arī par vides genotoksisko vielu pētījumiem, ir žurnāls – *Mutational Research*. Bijušajā PSRS izdeva Mutagēnu katologu, kura 9 sējumos aprakstīti 8600 mutagēni no 7,6 tūkstošiem publikāciju.

Svarīgi ir mutagēnu un kancerogēnu pētījumu rezultātus apstrādāt ar datoru. Mūsdienās ir pazīstami vairāk par 400 dažādu testu uz mutagenitāti, kuru informativitāte nav vienāda, un tikai datora analīze ļauj to precīzi novērtēt.

## ***Iespējas prognozēt vielu kancerogēnās un mutagēnās īpašības***

Jau iepriekš minējām, ka pārbaudīt visas no jauna sintezētās un aprītē izejošās vielas praktiski nav iespējams, tādēļ plaši tiek veikti pētījumi un veidotas teorijas, kā prognozēt vielu toksiskās, mutagēnās, kancerogēnās un teratogēnās īpašības. Diemžēl *nav vispārējas kancerogenitātes un mutagenitātes prognozēšanas receptes, vadoties pēc vielas ķīmiskās uzbūves.*

Daudzie eksperimentālie pētījumi ļauj secināt, ka vispārliciecinotākie un adekvātākie spriedumi par vielas bioloģiskās aktivitātes dabu iegūti tad, kad teorētiskās ķīmijas metodes izmanto, lai noteiktu ķīmisko savienojumu aktivācijas procesu raksturojumus. Šāda pieeja pamatojas galvenokārt uz to, ka dzīvnieku un cilvēka organismā fermentu darbības rezultātā lielākā daļa vielu tiek transformēta, kā rezultātā rodas toksiskākas formas, blakusprodukti vai īslaicīgi kompleksi un starpprodukti, kas ir galvenais kaitīgo efektu rādītājs.

Pašreiz ir skaidrs, ka nav pamata meklēt problēmas risinājumu savienojumu struktūras raksturojumā, ja ar vielas struktūru saprotam tās izejas formulas līdzsvaroto ģeometriju. Vielu toksiskā darbība ir reakciju rezultātā notikušās atomu pārbīdes, pārrāvumi un jaunu ķīmisko saišu veidošanās. Tikai modelējot šos procesus un izmantojot reakcijas spēju dinamiskos indeksus, ir iespējama vielu bioloģiskās aktivitātes adekvāta traktēšana un īpašību prognozēšana. Piemēram, policiklisko aromātisko ogleņūdeņražu kancerogēnās aktivitātes raksturošanai no kvantu ķīmijas viedokļa svarīgākā ir stabila tiolkarbonija jonu veidošanās. Tie rodas izejas ogleņūdeņraža secīgās fermentatīvās oksidācijas reakcijās un spēj saistīties ar DNS nukleofiliem centriem. Nitrozourīnvielas alkil- un haloīdalkilatvasinājumiem ir korelācija starp bioloģisko aktivitāti un molekulas elektronu blīvuma sadalījumu to saišu rajonos, kuros tās tiek pārrautas šo vielu biotransformācijas procesā.

**Aktīvo skābekļa radikāļu loma vielu mutagēnajās un kancerogēnajās aktivitātēs.** Pētot dažādu mutagēnu ģenētiskās darbības mehānismus, ir uzkrāts materiāls par to, ka daudzos

gadījumos aktīvs ģenētiskos bojājumus izraisošs elements ir skābekļa radikāļi. Pirmās ziņas par to, ka skābeklis ietekmē mutagenitāti, iegūtas, pētot radiācijas mutagēno efektu. Skābekļa klātbūtnē radiācija izraisīja vairāk mutāciju nekā bez skābekļa. Tālākie pētījumi pierādīja, ka mutagēnu darbības laikā veidojas superoksīd-radikālis  $O_2^-$ , singletais skābeklis  $-O^1_2$ , hidroksilradikālis  $-OH$ , kā arī ūdeņraža peroksīds  $-H_2O_2$ , kas gan nav radikālis, bet pēc darbības ir tuvs aktīvajiem radikāļiem.  $H_2O_2$ , mutagēnā un kancerogēnā aktivitāte ir daudzkārt konstatēta gan modeļsistēmās kāmišiem un cilvēku audu kultūrās, gan kā tiešais ļaundabīgās transformācijas inducētājs.

Arī ozons  $O_3$  ir visai aktīvs skābekļa stāvoklis. Regulāra paaugstināta ozona koncentrācijas iedarbība var kļūt par cēloni cilvēka plaušu vēzim. Ozona mutagēnā aktivitāte ir konstatēta mikroorganismu testsistēmās (*Escherichia coli* K12 celms). Ozons izraisa hromosomu pārrāvumus cilvēka šūnu kultūrās.

*Aktīvie skābekļa radikāļi var būt gan vienīgais ģenētiskos bojājumus izraisošais faktors, gan noteiktā mutagēna vai kancerogēna darbību pastiprinošs apstāklis.* Zinot skābekļa radikāļu genotoksisko efektu, kļūst skaidri daži līdz šim grūti izskaidrojami kancerogēno iedarbību mehānismi, piemēram, minerālu šķiedriņu kancerogēnais efekts.

**Aktīvo skābekļa radikāļu mutagenitāte.** Tiešas liecības par aktīvo skābekļa radikāļu mutagēno efektu ir iegūtas sistēmās, kurās generētie aktīvie skābekļa radikāļi iedarbojas uz audu kultūrām. Piemēram, fotoķīmiski vai fermentatīvi generētais  $O_2^-$ , iedarbojoties uz kultivētiem cilvēka limfocītiem, tajos palielināja hromosomu pārrāvumu daudzumu un māshromatīdu apmaiņu biežumu. Aktīvo skābekļa radikāļu ģenētisko efektu pētīšana ir aprūtināta tādēļ, ka to pastāvēšanas laiks ir ļoti īss.

Ļoti intensīvi aktīvos skābekļa radikāļus veido aktivēti leikocīti, ar kuriem tie nonāvē fagocitētos mikroorganismus vai noārda organismā nokļuvušos svešķermenīšus. Eksperimentā ar aktivētiem leikocītiem iedarbojās uz *Salmonella typhimurium* histidīna aukstrofo mutantu. Aktivētie leikocīti mutantajai kultūrai inducēja reversijas. Turklāt novēroja sakarību starp aktīvo radikāļu  $O_2^-$  un

$H_2O_2$  izdalīšanās intensitāti un mutāciju rašanās biežumu. Mutācijas neizraisīja termiski apstrādāti ( $100^{\circ}C$ ) leikocīti, kuriem aktīvo skābekļa radikāļu veidošanās sistēma bija inaktivēta. Arī hroniskās granulomatozes slimnieku leikocīti, kuriem ir traucēta aktīvo skābekļa radikāļu veidošanās, mutācijas neizraisīja. Sevišķi aktīvi mutācijas izraisa hidroksilradikālis, kurš rodas  $O_2^-$  reakcijā ar  $H_2O_2$ . Salmonellas testā mutagēnā aktivitāte ir menadionam, metilviologēnam (parakvatam) un fenazīnsulfātam, kuri izraisa aktīvo skābekļa radikāļu veidošanos šūnās. To, ka šo vielu mutagenitāti tiešām nosaka aktīvie skābekļa radikāļi, apstiprina mutagēnās aktivitātes trūkums tajā gadījumā, kad kopā ar minētajām vielām eksperimentā ir superoksīddismutāze, katalāze, mannitols, benzoāts u.c. aktīvo skābekļa radikāļu inhibitori. Arī vairāku antibiotisko vielu mutagēno aktivitāti nosaka to metabolismā radušies aktīvie skābekļa radikāļi. Šāda veida antibiotiskās vielas ir mitomocīns C, antitumorā antibiotiskā viela – bleomicīns. Bleomicīna mutagēno aktivitāti pazemina superoksīddismutāze. Šinī gadījumā superoksīddismutāze veic divas funkcijas: neitralizē aktīvos skābekļa radikāļus un kavē bleomicīna piekļūšanu pie DNS molekulas.

Vairāku pesticīdu darbības mehānisms balstās uz aktīvo skābekļa radikāļu veidošanos. Sīkāk ir pētīta parakvata un dikvata darbība dzīvajās šūnās. Parakvatam nonākot organismā, cikliskās oksidācijas redukcijas reakcijās rodas superoksīdradikālis ( $O_2^-$ ). Tam reaģējot ar ūdeņraža peroksīdu ( $H_2O_2$ ), veidojas ļoti reaktīvais hidroksilradikālis ( $OH^{\cdot}$ ). Hidroksilradikālis ierosina lipīdu peroksidāciju, kuras rezultātā rodas šūnu membrānu bojājumi. Tiek traucēti normālie šūnu procesi, un tās aiziet bojā. Līdzīgu efektu izraisa arī hidroksilradikāļa iedarbība uz olbaltumvielām. Tā rezultātā izmainās fermentu aktivitāte un ir traucēts saskaņots šūnas metabolisms, kas beidzas ar šūnas atmiršanu. Hidroksilradikālim iedarbojoties uz ģenētiskajām struktūrām (DNS), rodas hromosomu pārrāvumi un gēnu mutācijas, kas tālāk var pārveidoties par ļaundabīgo audzēju. Vairākums ksenobiontu (organismam svešu vielu) nonāk mikrosomu citohroma P-450 u.c. fermentu noārdošajā ietekmē. Citohroma P-450 oksidācijas redukcijas sistēmā ksenobiontu noārdišanas procesā rodas aktīvie skābekļa radikāļi. Tie

izraisa bojājumus, kas vai nu nogalina šūnas, vai inducē ģenētiskās izmaiņas. Tomēr ne visas šīs izmaiņas realizējas. Organisma aizsargsistēmas daļu no šiem ģenētiskajiem bojājumiem spēj izlabot (reparēt). Pie dažiem bojājumiem šūna pielāgojas un turpina funkcionēt, daļu bojāto molekulu organisma aizsargsistēmas izvada vai arī noārda un galaproduktus izvada.

Citohroma P-450 sistēmas noslogošana ar apkārtējās vides piesārņojuma atsevišķiem elementiem aktivē šo sistēmu, tā veicinot tās darbības efektivitāti prokancerogēnu un promutagēnu pārvēršanā par kancerogēniem un mutagēniem. Taču ir novērojumi arī par citiem blakus efektiem, ko izraisa citohroma P-450 sistēmas noslogošana. Šie efekti izpaužas kā vispārēju organisma funkciju traucējumi: paaugstināta nervozitāte, bezmiegs un seksuālās darbības traucējumi.

Arī alkohola (etilalkohola) noārdīšanās cilvēka organismā notiek ar aktīvo skābekļa radikāļu veidošanos. Tie ir visticamākie ļaundabīgo audzēju veidošanās inducētāji alkohola lietotājiem.

Jau minējām, ka aktīvo skābekļa radikāļu noārdītāji – superoksiddismutāze, katalāze u.c. līdzīgas vielas – pazemina ksenobiontu genotoksisko efektu. Spēcīgi aktīvo skābekļa radikāļu inaktivētāji ir antioksidanti –  $\alpha$ -tokoferols (E vitamīns),  $\beta$ -karotīns (A vitamīna provitamīns), K vitamīns, selēns, askorbīnskābe (C vitamīns), oksidāžu fermenti NADPH, NADH, peroksidāze, riboflavīns (B vitamīns). 7.2. tabulā ir apkopotī rezultāti par antimutagēniem oksidāžu fermentiem, kuru aktivitāte konstatēta gan spontāno, gan inducēto mutāciju daudzuma ierobežošanā.

7.2. tabula

Oksidāžu fermenti ar antimutagēnu aktivitāti

Nosaukums	Pētāmais objekts
Katalāze	Cilvēka limfocītu kultūra Cilvēka aužu kultūra Sīpols <i>Allium fistulosum</i> Cilvēka fibroblastu kultūra Ķīnas kāmīšu šūnas Zeltītā kāmīša embrionālās šūnas Peles

Nosaukums	Pētāmais objekts
Peroksidāze	<i>Allium fistulosum</i> Žurkas Peles <i>Salmonella typhimurium</i>
Superoksiddismutāze	Cilvēka fibroblastu kultūra Cilvēka limfocīti Cilvēka audu kultūras Cilvēka limfocītu kultūras
Peroksiddismutāze	Peles
Citohroms C	<i>Allium fistulosum</i> Kvieši Kaulu smadzenes <i>Escherichia coli</i>
NADH	Kvieši <i>Allium cepa</i> <i>Allium fistulosum</i>
NADFH	Kvieši <i>Allium cepa</i> <i>Allium fistulosum</i>
Riboflavīns	<i>Allium fistulosum</i>

### Profilakses pasākumi

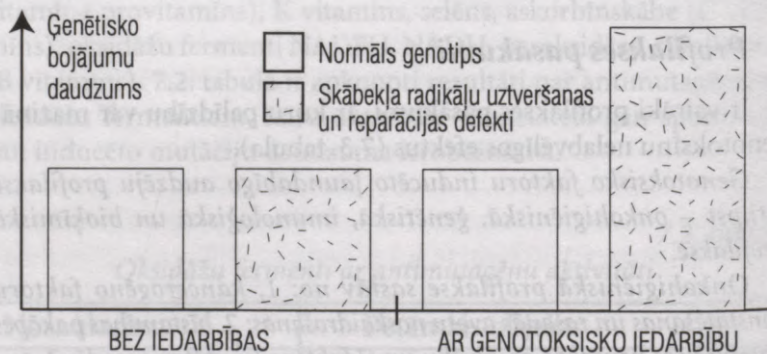
Ir vairāki profilakses pasākumi, ar kuru palīdzību var mazināt genotoksīnu nelabvēlīgos efektus (7.3. tabula).

*Genotoksisko faktoru inducēto ļaundabīgo audzēju profilaksē ietilpst – onkohigiēniskā, ģenētiskā, imunoloģiskā un bioķīmiskā profilakse.*

*Onkohigiēniskā profilakse sastāv no: 1. kancerogēno faktoru konstatēšanas un rašanās avotu noskaidrošanas; 2. bīstamības pakāpes noteikšanas kontaktā ar cilvēku un šī faktora limitēšanas vidē; 3. pasākumu veikšanas, lai samazinātu to bīstamību cilvēkam un apkārtējās vides piesārņojuma efektīvas kontroles sistēmas realizēšana. Sevīši svarīga ir piesardzības pasākumu ievērošana darba vietās, kur ir genotoksiskie faktori. Tajos ietilpst telpu izolēšana, kurās notiek*

darbs ar kancerogēniem, lokālas ventilācijas un filtru iekārtošana, lai aizvadītu tvaikus un aerosolus no to rašanās vietām, darba vietu speciālu pārklāju (celofāna plēves, folijas u.c.) izmantošana, lai tos varētu viegli noņemt un iznīcināt, u.c. pasākumi.

Ģenētiskās profilakses uzdevums ir noskaidrot personas, kam ir ģenētiskā predisponētība saslimt ar audzējiem, un izstrādāt pasākumus, lai šie cilvēki minimāli saskartos ar kontrolējamiem riska faktoriem. Kā šādas ģenētiskās predisponētības piemērus var minēt vairākas iedzimtības slimības, kuras nosaka augstu varbūtību saslimt ar audzējiem (7.2. att.). Pie tādām pieder Blūma sindroms, pigmentārā kseroderma, Fankoni anēmija, vilkēde (*Lupus erythematosus*) un vēl dažas līdzīgas slimības. Individīdiem ar pigmentāro kserodermu ir jāizvairās no tieša saules apstarojuma, jo tas izraisa ādas vēzi. Fankoni anēmijas slimniekiem ir traucēta aktīvo skābekļa radikāļu neitralizēšanas sistēma, un visi faktori, kas veicina to veidošanos, provocē ļaundabīgo transformāciju. Fankoni anēmijas slimniekiem ir augsts spontāno hromosomu aberāciju rašanās biežums un palielināts risks saslimt ar vēzi, īpaši ar akūto mieloleikozi. Hromosomu aberāciju rašanās biežums slimnieku limfocītu kultūrās tieši korelē



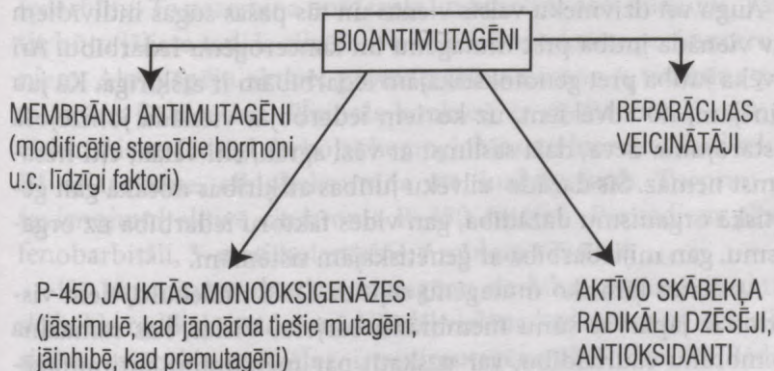
7.2. attēls

Aktīvā skābekļa radikāļu loma organisma paaugstinātā jutībā pret genotoksisko iedarbību

ar skābekļa daudzumu šajā kultūrā. Slimības izraisošās mutācijas pirmais efekts ir kompleksās aizsargāšanas un reparācijas defekts, kas nenovērš  $O_2$  toksiskumu. Tā kā slimniekiem reparācijas sistēma nedarbojas un skābekļa radikāļu izraisītie bojājumi saglabājas, tie kļūst par cēloni slimības izpausmēm. Visas vides iedarbības, kas veicina aktīvo skābekļa radikāļu veidošanos, veicina slimības izpausmes. Ja organismā ievada antioksidantus un aktīvo skābekļa radikāļu uztvērējus, tie novērš iedarbību uz hromosomām un aizsargā pret lipīdu peroksidāciju.

*Imunoloģiskā profilakse ir organisma imūnās kompetences kontrole, lai noskaidrotu personas, kurām ir pazemināta imūnās aizsardzības spēja pret audzēju veidošanos, jo tām kontakts ar kancerogēniem ir sevišķi bīstams. Šīm personām nav pieļaujams kontakts ar potenciāli kaitīgiem savienojumiem, tās nedrīkst smēķēt, strādāt ražošanā, kur ir saskare ar kancerogēniem.*

*Bioķīmiskā profilakse ir dažādu ķīmisko vielu izmantošana, kas pazemina kancerogēnu iedarbības efektu, pastiprina to noārdīšanos, stimulē organisma pretestību pret kancerogēniem, pastiprina organisma membrānu barjeru utt. (7.3. att.). Šo vielu lietošana var ievērojami samazināt saslimšanu cilvēkiem, kas strādā ražošanā, kur ir saskare ar genotoksiskām vielām, vai kad cilvēki dzīvo vidē ar paaugstinātu genotoksisko piesārņojumu.*



7.3. attēls

*Organisma antimutagēnā aizsardzība, kuru var stimulēt vai inhibēt ar ārējām iedarbībām*

## Profilakses pasākumi pret genotoksiskajām iedarbībām

Onko- higiēniskie	Ģenē- tiskie	Imuno- loģiskie	Bio- ķīmiskie	Antimu- tagēnie	Desmu- tagēnie
No genotoksī- niem brīvas vides veidošana	Ģenētiskās predisponē- tības noteikšana	Imūnās kompe- tences pastiprinā- šana	Toksīnu noārdī- šanas stimulēšana vai bremzēšana	Vielas, kas samazina genotok- siskos efektus	Vielas, kas inaktīvā genotok- siskos faktoros
Filtri, paklāji, telpu aprikošana bez plastma- sām, eļļas krāsām, sintētiska- jiem polimēriem u.c.	Sindromi ar reparācijas sistēmas bojāju- miem: Blūma, Fankoni, pigmentārā ksero- derma u.c.	Nepiesāti- nātās tauskābes, A, E, C vitamīni pārtikā	1. Membrā- nu barjera 2. Metabo- liskā barjera 3. Reparāci- jas sistēmas regulēšana 4. Mutagēnu saistīšanās ar DNS bremzēšana	1. Pret radiāciju: cisteīns, cistīns, cistamīns	2. Univer- sāli: serotonīns, spermīns, glutations kukurūzas sēnālas, kviešu klijas, sēņu ekstrakti, humīn- skābes u.c.

Augu un dzīvnieku valsts vienas un tās pašas sugas indivīdiem nav vienāda jutība pret mutagēnu un kancerogēnu iedarbību. Arī cilvēka jutība pret genotoksiskajām iedarbībām ir atšķirīga. Kā jau minējām, no cilvēkiem, uz kuriem iedarbojas vienāda jonizējošā apstarojuma deva, daži saslimst ar vēzi agrāk, citi vēlāk, citi nesa-  
slimst nemaz. Šis dažādo cilvēku jutības atšķirības nosaka gan ģe-  
nētiskā organismu dažādība, gan vides faktoru iedarbība uz orga-  
nismu, gan mijiedarbība ar ģenētiskajām sistēmām.

Apskatot ķīmisko mutagēnu ceļu uz DNS molekulu, tiem vis-  
pirms ir jāpārvar šūnu membrānu barjera. Vielās, kas samazina  
membrānu caurlaidību, var uzskatīt par membrānu antimutagē-  
niem. Visvairāk membrānu caurlaidību ietekmē steroīdie hormoni.  
Aktīvākie no tiem ir  $\beta$ -estradiola atvasinājumi (etinilestradiols un  
mestranols). Arī holesterolam ir noteikta loma mutagēnu un

kancerogēnu aizturēšanā. Augu lektīns Phs pastiprina membrānas, lai tās nelaistu cauri mutagēnus un kancerogēnus.

**Metaboliskā barjera.** Tās pamatā ir citohroma P-450 sistēma. Šīs sistēmas pamatfunkcija ir noārdīt organismam kaitīgas vielas, taču tā pārvērš dažus promutagēnus par mutagēniem un kancerogēniem. Šīs sistēmas darbības efektivitāti nosaka gan to ģenētiskās atšķirības, gan arī vides iedarbība. Liktos, ka ļoti aktīva šīs sistēmas darbība ir labvēlīga organismam, jo atbrīvo to no kaitīgajām vielām. Tomēr tajos *gadījumos, kad cilvēks nonāk saskarē ar promutagēniem vai prokancerogēniem, citohroma P-450 sistēmas augsta aktivitāte veicina kancerogēnu un mutagēnu veidošanos.* Ir pētījumi, kuros parādīts, ka augsta ariloglūdeņražu hidroksilāzes aktivitāte (ferments, kas metabolizē benz(a)pirēnu), ir nelabvēlīga smēķētājiem. Apsekojot plaušu vēža slimniekus smēķētājus un nesmēķētājus, atklājās, ka slimniekiem smēķētājiem bija paaugstināta ariloglūdeņražu hidroksilāzes aktivitāte plaušu alveolu makrofāgos. No šī pētījuma rezultātiem izriet praktisks secinājums, ka cilvēkiem ar paaugstinātu ariloglūdeņražu hidroksilāzes aktivitāti smēķēšana ir paaugstināta riska faktors varbūtībai saslimt ar plaušu vēzi. Ļoti svarīgi būtu atrast arī citas līdzīgas pazīmes, pēc kurām varētu noteikt, no kādām iedarbībām būtu jāizvairās. Citohroma P-450 sistēmas aktivitāti var palielināt vai pazemināt ar dažādu vielu iedarbību. To pazemina imidazola un hinolīna atvasinājumi. Tātad tie būtu jālieto tad, ja cilvēks ir nonācis kontaktā ar prokancerogēniem. Aknu spēju aktivēt promutagēnus nomāc A vitamīna provitamīns β-karotīns. Retinols konkurē ar citohromu P-450 par elektroniem. Līdzīgi darbojas hemoglobīns un hlorofils, kuri sekmē B1 aflatoksīna, cikloheksamīda utt. inaktivēšanu. Turpretī citi savienojumi aktivē citohroma P-450 sistēmu. Pie tādiem pieder fenobarbitāli, 3-metilholantrēns, Arohlors 1254 u.c.

Kā jau minēts, daudzu mutagēnu darbības pamatā ir aktīvo skābekļa radikāļu veidošanās. Tādēļ vielām, kas uztver un neitralizē aktīvos skābekļa radikāļus, ir antimutagēna aktivitāte. Pie šādām vielām pieder antioksidanti, piemēram, antioksidants 2(3)-tert-butil(4)-hidroksianizols samazina benz(a)pirēna kancerogēno aktivitāti. Aktīvs antioksidants ir butilētais hidroksitoluols, taču tam ir

toksiskas īpašības. No dabiskajiem antioksidantiem visefektīvākais ir E vitamīns (a-tokoferols). No pipariem ir izdalītas 12 dažādas vielas ar antimutagēnām īpašībām. Aktīvākās no tām ir feroperīns un hlorofilīns.

Arī iekaisums ir ar genotoksiskām īpašībām, jo tā vietā ir koncentrējušies aktīvi polimorfonukleārie leukocīti, kuri izdala aktīvos skābekļa radikāļus, lai iznīcinātu iekaisuma izraisītāju. Šie aktīvie radikāļi iedarbojas uz apkārtējām šūnām un inducē tajās ģenētiskās izmaiņas. Šinī gadījumā antioksidanti spēj novērst nelabvēlīgos efektus. No mikroskopiskās sēnītes *Neurospora crassa* ir izdalīts L-ergotioneīns, kas neitralizē vairāku vielu mutagēno aktivitāti, galvenokārt saistot brīvos radikāļus.

*Reparācijas sistēmas ir ļoti svarīgs mutāciju novēršanas mehānisms. Cilvēkiem, kam ir bojātas šīs sistēmas, vēža rašanās varbūtība ir daudz lielāka nekā cilvēkiem ar nebojātām reparācijas sistēmām.* Taču arī praktiski veselīgi cilvēki reparācijas sistēmas aktivitāte nav vienāda. Piemēram, pētot limfocītu spēju reparēt dažādu veselu cilvēku DNS bojājumus, tā atšķiras 9 reizes. Ir pieņemts, ka slikti reparācijas sistēma strādā, ja atjaunojas līdz 2,6 procentiem bojājumu, vidēji – ja 56,4, labi – ja 91 procenti.

Olšūnas spēj reparēt tajā iekļuvušo spermatozoīdu ģenētiskos bojājumus. Piemēram, vienas līnijas pelēm ar mutagēnu apstrādāto spermatozoīdu domināto letālo mutāciju rašanās iznākums bija 81 procenti, otrai līnijai pēc tādas pašas apstrādes tikai 9 procenti.

No dažiem augļiem un dārzeņiem izdalītā elogskābe pazemina supermutagēna N-nitrozourīnvielas efektu, saistoties ar DNS un tā aizsargājot no mutagēna iedarbības.

Antimutagēnā profilakse ir apstākļu radišana un vielu izmantošana, kuras neitralizē mutagēnus. Radiācijas efektu ievērojami samazina ap 30 antimutagēnu.

1. Tiola rindas savienojumi: cisteīns un tā savienojumi, cistīns, cisteamīns (β-merkaptotetilamīns), glutatīons.

2. Daži sēru saturoši savienojumi: ditiokarbamātu amonijs, dietilditiokarbamāts, tiourīnviela, dimetilsulfoksīds.

3. Fosforilētie tioli: aminopropilaminoetiltiofosfāts, prokaīna hidrohlorīds.

4. Savienojumi ar farmakoloģisku un toksikoloģisku aktivitāti: triptamīns, histamīns, serotonīns, hidroksitiramīns.

5. Citi savienojumi: propilēnglikols, glicerols.

Daļa no šīm vielām (cisteīns, cisteamīns, aminopropilamino-etiltiofosfāts, glutations, serotonīns, spermīns u.c.) ir universāli antimutagēni, kas novērš ķīmisko mutagēnu nelabvēlīgo efektu.

Melnā kafija un zaļā tēja pazemina B1 aflatoksīna kancerogēno darbību, taču šo antikancerogēnu darbības mehānisms nav skaidrs, jo kofeīns un teīns ir rekombināciju veicinātāji, kas savukārt pastiprina kancerogēnēzes procesu.

Desmutagēnā profilakse ir vielu – galvenokārt pārtikas komponentu – izmantošana, kas saista un izvada no organisma genotoksiskās vielas.

*Ar pārtiku uzņemamos kancerogēnus un mutagēnus var neitralizēt ar dažām pārtikas piedevām.* Kukurūzas sēnālas labi absorbē kancerogēnus un mutagēnus, kā, piemēram, dinitropirīnu u.c. Mutagēnus un kancerogēnus labi absorbē arī kviešu klijas un celulozes pulveris.

Dažiem sēņu ekstraktiem spirtā ir desmutagēnas īpašības. Visaktīvākais šajā ziņā ir gailēņu ekstrakts, bet arī šampinjonu, rudmiešu un priežu beku ekstraktiem ir desmutagēnas īpašības. Šādas īpašības ir arī aminobenzoiskābei. No dadžiem izdalītie desmutagēni samazina gan tiešās, gan netiešās darbības mutagēnu efektu.

Mutagēnus un kancerogēnus saista arī humīnskābes. Taču šīs vielas tikai absorbē, nevis neitralizē mutagēnus, un tie pēc kāda laika var atbrīvoties no šī kompleksa un atkal kļūt bīstami. Mutagēnu un kancerogēnu strauja noārdīšanās notiek nesterilā augsnē. Te darbojas vairāki mikroorganismi un fermenti, kas noārda mutagēnus un kancerogēnus. Tas novērots, pētot ar genotoksiskām vielām piesārņotus notekūdeņus, kuros ir arī mikroorganismi. Taču nedrīkst aizmirst, ka mikroorganismi var veikt vielu pārveidošanu tā, ka tās kļūst par kancerogēniem vai par starpproduktiem, lai kļūtu par kancerogēniem. Piemēram, nitrātus mikroorganismi pārvērš par nitrātiem, kas aktīvi piedalās nitrozēšanas reakcijās.

## Vides veidošana

Ārsti ir novērojuši un zinātnieki to apstiprina, ka lielāko daļu saslimšanu varētu novērst, izvairoties no saskares ar vides piesārņojuma un kaitīgiem ieradumiem. Medicīna spēj novērst tikai ap 10 procentiem slimību izraisīto cēloņu.

**Maksimāli pieļaujamās kaitīgo vielu devas.** Vielām, kuras ir kaitīgas veselībai, ir noteiktas maksimāli pieļaujamās devas, virs kurām šīs vielas nedrīkst atrasties gaisā, ūdenī, augsnē un pārtikā. Zemākas par šīm koncentrācijām attiecīgās vielas neizraisa veselības pasliktināšanos. Par to, lai vidē netiktu pārsniegtas šīs devas, ir atbildīgi tie, kuri šādas vielas izmanto un neuzmanīgi ar tām rīkojas, bet kontrolē pār vides stāvokli veic vides inspektori.

Piesārņotajam ir jānovērš piesārņojums un vēl jāmaksā sods par videi un cilvēka veselībai nodarīto kaitējumu.

**Telpu vide.** Cilvēks lielu savas dzīves daļu pavada telpās, tādēļ viņa labsajūtu un veselību lielā mērā nosaka telpu vides kvalitāte. Dzīvojamo telpu vide ir atkarīga no tā, kādi materiāli ir izmantoti to būvēšanā, apdarē un aprīkošanā. Lai telpu mikroklimats būtu pēc iespējas mazāk kaitīgs veselībai, būvmateriālos nedrīkst būt azbests, eļļas krāsas būtu jānomaina ar ūdens emulsiju, jāizvairās no skaidu plākšņu izmantošanas mēbelēm un sienu paneļiem, kuru saistvielā sastāvā ir formaldehīds. Nav vēlami sintētiskie paklāji un plastmasas izstrādājumi. Telpas ir labi jāvēdina un jāsamazina putekļu daudzums tajās. Nekādā gadījumā telpās, kurās uzturas citi cilvēki, nedrīkst smēķēt.

Pēc amerikāņu ekspertu vērtējuma, saslimšana ar vēzi ik gadus samazināsies par 2 procentiem, ja sadzīvē un ražošanā nomainīs vairākus materiālus un procesus. No šiem pasākumiem ir minami šādi:

– skaidu plākšņu (kas izdala formaldehīdu) aizvietošana ar konservantu neapstrādātu koksni, sintētisko paklāju un grīdu nomaīņa ar kokvilnas un vilnas paklājiem;

– azbestu saturošu būvmateriālu un konservantus un aizsargājošas ķīmiskas vielas saturošas koksnes nomaīņa ar šādus komponentus nesaturošiem;

– eļļas krāsu nomaiņa ar mazāk toksiskām ūdens emulsijas krāsvielām, turklāt, krāsošanas darbus veicot, jānodrošina laba vēdināšana;

– sintētisko eļļu un smērvielu aizstāšana ar dabiskajām;

– no naftas iegūto sintētisko polimēru (vinila) izmantošanas samazināšana, jo tie izdala toksiskas vielas;

– kosmētikā un mazgāšanā izmantojamo sintētisko materiālu un piedevu aizstāšana ar dabiskajiem utt.

**Pārtika.** Pārtika ir viens no svarīgākajiem veselības saglabāšanas avotiem. Piesārņota, nepareizi sagatavota pārtika var būt ļoti bīstama veselībai. Savukārt *vitamīniem bagāta, šķiedrvielas un antioksidantus saturoša pārtika ar sabalansētu olbaltumvielu, cukuru un taukskābju sastāvu pastiprina organisma pretestības spējas pret kaitīgām vides iedarbībām un ļauj saglabāt veselību pat ne visai ideālos vides apstākļos.* Tā, piemēram, ASV, nomainot tradicionālo pārtikas sastāvu, tās komponentus un zināmā mērā arī ieradumus, ir krasi samazināta saslimstība ar kuņģa un zarnu trakta vēzi.

Mutagēnu un kancerogēnu nelabvēlīgo iedarbību ļoti ievērojami var samazināt, prasmīgi un īstajā vietā un laikā lietojot antimutagēnus. Tādēļ ir izstrādāta apjomīga programma, kā šo antimutagēnu daudzumu palielināt pārtikas produktos un nodrošināt ar tiem cilvēkus, kuriem ir paaugstināts risks nonākt saskarē ar genotoksiskām vielām un faktoriem. Šīs programmas galvenie punkti ir šādi.

1. Globāla un lokāla vides piesārņojuma ģenētiskā riska samazināšanai ēdienkartē jāpalielina tradicionālo un jaunu pārtikas produktu īpatsvars, kuru sastāvā būtu paaugstināts antimutagēnu daudzums. Vairākās valstīs jau patentē un ievieš pārtikā jaunus produktus ar antimutagēniem, izmanto tehnoloģijas, kuras nodrošina antimutagēnu daudzuma palielināšanos tradicionālajos produktos. Iesaka arī lietot antimutagēnus, lai novērstu mutagēnu un kancerogēnu veidošanos pārtikas produktu kulinārās apstrādes procesos.

2. Ēdienkartes bagātināšana ar antimutagēniem personām, kam darbavietā ir paaugstināts risks saskarē ar mutagēniem un kancerogēniem. Šis virziens ir teorētiski izstrādāts, eksperimentāli pārbaudīts,

un vairākās valstīs to izmanto, lai pasargātu strādniekus no genotoksikantu kaitīgajām iedarbībām.

3. Jaunu antimutagēnu farmakoloģisku līdzekļu grupu izstrādāšana, ko varētu izmantot tajos gadījumos, kad cilvēki epizodiski nonāk saskarē ar sadzīves vai ražošanas mutagēniem vai kad diagnostikas vai terapeitiskos nolūkos ir jāizmanto līdzekļi ar genotoksiskiem blakusefektiem. Šādi farmakoloģiski līdzekļi tiek meklēti galvenokārt augu valstī. Antimutagēns  $\alpha$ -tokoferols novērš hiperbāriskās oksigenizācijas mutagēno darbību. Eksperimentos tīri empīriski ir konstatēts, ka viena viela spēj novērst citas vielas mutagēno efektu, t.i., tā ir antimutagēns konkrētajai vielai. Piemēram, viens pretkrampju līdzeklis noņem cita pretkrampju līdzekļa mutagēno iedarbību, nesamazinot tā ārstniecisko efektu.

4. Antimutagēnus var izmantot, lai samazinātu mutāciju rašanos novecojot, t.i., lai samazinātu vēža rašanās risku. Eksperimentāli ir pierādīts, ka antimutagēni spēj samazināt mutāciju rašanās biežuma pieaugumu, organismam novecojot.

5. Jāveic augu selekcija, kuros būtu paaugstināts antioksidantu (vielu ar antimutagēnām īpašībām) līmenis, lai pārtikas produktos palielinātu antimutagēnu daudzumu. Jāselekcionē šķirnes, kurās ir sabalansēts līmenis izturībai pret dažādām augu slimībām un antimutagēniem.

6. Straujās industrializācijas un urbanizācijas apstākļos jānodrošina antimutagēnus veidojošas floras saglabāšana.

**Kaitīgie ieradumi.** Izvairoties no kaitīgajiem ieradumiem – smēķēšanas, alkohola lietošanas, pārmērīgas dažādu medikamentu izmantošanas u.c. līdzīgiem ieradumiem –, var ievērojami samazināt saslimstību. Kā jau minējām, pēc zinātnieku aprēķiniem, 90 procentos gadījumu vēža rašanos izraisa vides genotoksiskie faktori. Smēķēšana telpās ir bīstama ne tikai pašam smēķētājam, bet ne mazāk – nesmēķētājiem, it sevišķi bērniem, kas atrodas piesmēķētās telpās. Tabakas dūmi ir ar sinerģisko efektu, tātad pastiprina citu kaitīgo vielu iedarbību. Ieklausīdamies zinātnieku rekomendācijās un mediķu statistikā par saslimstības ar plaušu vēzi straujo pieaugumu starp smēķētājiem, ASV un dažu Rietumeiropas valstu smēķētāji atmet šo kaitīgo ieradumu. Piemēram, ASV vīriešu smēķētāju

daudzums pēdējos gados ir samazinājies no 50 līdz 28 procentiem. Sagaida, ka, samazinoties smēķētāju daudzumam, samazināsies arī saslimstība ar plaušu vēzi.

Nepareizs dzīvesveids īpaši negatīvi ietekmē embrionālo attīstību. Tādēļ grūtniecēm ir sevišķi jāuzmanās no saskares ar vides piesārņojumu un kaitīgiem ieradumiem.

*Cilvēki ir iemācījušies ievērot sanitārās higiēnas normas, kā rezultātā ir ievērojami samazinājusies saslimstība ar dažādām infekcijas un parazitārajām slimībām. Ja mēs pratīsim izvairīties, aizsargāties vai novērst saskari ar kaitīgiem vides piesārņojumiem un radīsim veselīgu dzīves vidi, tad panāksim tikpat ievērojamu saslimstības samazināšanos ar tā sauktajām civilizācijas slimībām – vēzi, sirds un asinsvadu u.c. slimībām.*

## SAĪSINĀJUMI

---

---

AIDS	UViegūtā imūndeficīta sindroms
ĀDS	ārpuskārtas DNS sintēze
BDU	5-bromdezoksiuridīns
BP	benz(a)pirēns
Bq	bekerels
CNS	centrālā nervu sistēma
CsV	cēzija vienība = 37 mBq
2,4D	2,4-dihlorfenoksietiķskābes esteri
DCB	dihlorbifenils
DDT	4,4'-dihlordifeniltrihloretāns
DMSO	dimetilsulfoksīds
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EBV	Epšteina-Barra vīruss
Gy	grejs
HBV	B hepatīta vīruss
HCV	C hepatīta vīruss
HHV	herpes vīruss
HPV	papilomas vīruss
IQ	2-amino-3-metilimidozo(4,5-f)hinolēns
MeIQ	2-amino-3,4-dimetil-3H-imidozo(4,5-f)hinolēns
MHA	māshromatīdu apmaiņa
MPK	maksimāli pieļaujamās koncentrācijas
NA	nitrozoamīni
NADP	nikotīnānīdadenīna dinukleotīda fosfāts

NNA	4-(metilnitrozamīn)-1-(3-piridil)-1-butanons
NNN	nitrozonornikotīns
NS	nitrozosavienojumi
O <sub>2</sub> (	superoksīdradikālis
OH(	hidroksilradikālis
PAO	policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži
PCB	polihlorinētie bifenili
PCDD	polihlorinētie dibenzodioksīni
PCDF	polihlorinētie dibenzofurāni
RNS	ribonukleīnskābe
SKR	summāro koncentrāciju rādītāji
SOD	superoksīddismutāze
SrV	stroncija vienība = 37 mBq
Sv	zīverts
2,4,5-T	2,4,5-trihlorfenoksietiķskābes butilesteris
TCDD	trihlordibenzodioksīns
TMTD	tetrametiltiuramdisulfīds (tiurams)
	ultravioletie stari

## GALVENIE JĒDZIENI

- A**
- Abortusi - 216  
Absorbētā deva - 69  
Acetaldehīds - 124, 131  
Acetaminofens - 134  
Acetiletiltetrametiletralēns - 130  
Acetilēšana - 61  
Adalia bipunctata - 271  
Adenokarcinoma - 41, 214  
Adenoze - 214  
Aditīvais efekts - 57, 81  
Aflatoksīni - 49, 50, 51, 56, 57, 96, 104, 113, 114  
AF-2 - 49, 105  
Agent Orange - 173, 177  
AIDS - 14, 207  
Aknu vēzis - 51, 78, 109, 110, 111, 113, 129, 134, 165, 175  
Akridīna krāsvielas - 95  
Aldehīdi - 116, 119, 124  
Alerģija - 21, 23, 119  
Alfa starojums (( starojums) - 67-69  
Alkildiazonīna jons - 116  
Alkilējoša viela, aģenti - 29, 95, 96, 104, 127, 130, 214  
Alkilgvanilīns - 104  
Alkoloīdi - 104, 117  
Allium cepa - 245, 251  
Amilopektīns - 248  
Amiloze - 249  
Amīdi - 47, 56, 165  
Amīni - 46, 56, 111, 163, 165  
Aminoazosavienojumi - 100, 210, 211  
4-Aminobifenils - 19, 117  
Amniocintēze - 217  
Androgēni - 133  
Aneiploīdija - 233, 236, 252, 258, 259, 261  
Anestēzijas līdzeklis - 29, 208  
Angiosarkoma - 102  
Anilīna krāsvielas - 19  
Ankilizējošais spondilīts - 76, 85  
Anodonta sp. - 271  
Antagoniskais efekts - 57  
Antibiotiskās vielas - 59, 106, 134, 135  
Antikoagulanti - 208  
Antimutagēni - 55, 103, 108, 267, 279, 282, 285, 286  
Antioksidanti - 105, 108, 276, 279, 281, 286  
(-1-antitripsīns - 62  
Antracēns - 137, 138  
Arabidopsis thaliana - 250  
Arihidrokarbonhidroksilāze - 60, 101, 254  
Arohlors - 111, 112, 173, 227, 281  
Aromātiskie amīni - 173, 281  
Ārpuskārtas DNS sintēze - 237, 238  
Arsēns (As) - 12, 18, 29, 46, 127, 146-149, 227  
Askorbīnskābe - 276  
Aspergillus flavum - 56, 96, 114  
Aspergillus parasiticum - 113  
Aspergillus versicolor - 109  
Aspirīns - 134, 206  
Ataksija teleangiektazija - 62, 63

Auglis - 195, 198, 199, 200, 216  
Augļu muša - 20, 65, 271  
Auksotrofs - 226, 227  
Autoradiogrāfija - 227, 237, 238, 284  
A vitamīns - 206, 276  
Azbests - 16, 90, 91, 92, 119, 121, 284  
Azbestoze - 90  
8-Azoguanīns - 243  
Azokrāsvielas - 99

---

---

## B

---

---

Baktericīdi - 47, 105, 170, 177  
Barības ķēde - 53, 54, 80, 153  
Barības trakta vēzis - 108, 115, 165  
Bekerels (Bq) - 68, 69  
Benz(a)antracēns - 19, 139  
Benzidīns - 19, 99  
Benzimidazols - 172  
Benz(a)pirēns - 19, 47, 49, 50, 121, 137, 138, 142  
Benzols - 127, 137  
Berilijs (Be) - 146, 151, 157  
Berkita limfoma - 49  
Betele - 118  
Beta (I) starojums - 67, 69  
Beta (II) blokators - 107  
Bifenils - 173, 174, 175  
Bifenols A - 29  
Bioakumulācijas koeficients - 53  
Bioantimutagēni - 279  
Biopsija - 217

Biosfēra - 10, 13  
Biosubstrāts - 31, 32  
Bleomicīns - 135, 275  
Blūma sindroms - 63, 278  
Bromātetikškābe - 124  
5-bromdezoksiuridīns - 239, 240  
Bromoforms - 124  
Broms (Br) - 124  
Butilhidroksitoluols - 105  
Butifons - 177

---

---

## C

---

---

Capsium sunnum - 251  
Centrālā nervu sistēma (CNS) - 24, 46, 86, 93, 94, 154, 199, 209  
Cerebrālā trieka - 45  
Cerijs (Ce-144) - 79  
Cēzijs (Cs-137) - 78, 80, 81  
Cikazīns - 110, 214  
Ciklofosfamīds - 29, 214, 263  
Cikloheksamīds - 133, 214, 235  
Cinks (Zn) - 12, 154  
Cisteamīns - 282, 283  
Cisteīns - 282, 283  
Cistīns - 282  
Citoģenētiskie bojājumi - 238  
Citohroms P-450 - 56, 60, 61, 100, 111, 114, 138, 254, 275, 281  
Citomegalovīruss - 50, 51, 204, 205  
Citostatiskas vielas - 16, 98, 102  
Clostridium putride - 143  
Crepis capilaris - 250  
Cūku pupas - 245, 247

## ===== D =====

Dabiskā radiācija - 69  
Daudzfaktoru (multifaktoriālās) - 33, 39  
Dauna sindroms - 36, 37, 38, 102, 197, 198  
DDT - 29, 48, 53, 54, 170, 172, 191  
Decibeli (dB) - 92, 93  
Defolianti - 121, 175, 177  
Desmutagēni - 55, 103, 283  
Dezoksiribonukleīnskābe (DNS) - 27, 35, 56, 91, 95-99, 103, 111, 113, 132, 136, 146, 157, 231, 236  
Diabēts - 27, 34, 203  
Dialkiltiokarbamāts - 191  
Dibenzantracēns - 137, 139  
Dibromhlorpropāns - 29  
Dieldrīns - 29, 173, 177, 191  
Dietilēnglikols - 107  
Dietilkarbamāts - 192  
Dietilstilbestrols - 107, 134, 200, 207, 208, 214  
Dīglis - 195, 199, 200  
Dihidroacetātskābe - 106  
Dihlofoss - 177, 190  
Dihlormetāns - 125  
Dimetilaminoazobenzols - 106  
Dimetilnitrozamīns - 103  
Dimetilsulfoksīds - 112, 228, 282  
Dinitroortokrezols - 172  
Dioksīni - 107, 173, 175, 176  
Ditiokarbamāta amonijs - 282

Dominantās letālās mutācijas - 97, 261-264  
Dominantās mutācijas - 33, 36, 53  
Drosophila melanogaster, drozofila - 65, 106, 114, 252  
Dzemes kakla vēzis - 49, 51, 62, 86, 115, 134  
Dzimumhormoni - 22, 28, 207  
Dzimumhromosomas - 36, 38  
Dzimumšūnas - 27, 38, 44, 66, 71, 74, 97, 98, 130, 195, 197, 210, 219  
Dzīvesveids - 17, 31, 44, 45  
Dzīvsudrabs (Hg) - 13, 18, 45, 146, 153-159, 161, 209

## ===== E =====

Efektīvā ekvivalentā deva - 69  
Eimsa tests - 101, 107, 120, 122, 125, 228-230, 271  
Ekvivalentā deva - 69  
Elektromagnētiskais lauks (starojums) - 15, 67, 70, 88, 210  
Elektroni - 66, 67, 70  
Eleniums - 207  
Embrijs - 195, 196, 216  
Embriotoksīni - 221  
Emfizēma - 62  
Emodīns - 109, 114, 115  
Endokrīnā sistēma - 22, 23  
Epidemioloģija - 19-21, 30, 50, 120, 167, 218  
Epifīze - 24  
Epilepsija - 207  
Epoksīdi - 29, 56, 121

Epšteina-Barra vīruss (EBV) - 41, 49, 50, 51, 63  
Escherichia coli - 142, 225, 227, 230-274  
(-estradiols - 280  
Estrogēnais hormons - 24, 29, 107, 133, 174, 175, 265  
Estrols - 218  
Etanols - 130, 165  
Etilēna oksīds - 20, 29  
Etilēnimīns - 20, 95, 97  
Etilēts benzīns - 46, 152  
Etilmetānsulfonāts - 63, 246  
Etilnitrozourīnviela - 97  
E vitamīns - 276, 282

## F

Fankoni anēmija - 63, 278  
Fekapentāni - 115  
Fenantrēns - 137, 138, 140  
Fenilketonūrija - 203, 204  
Fenokopija - 72  
Fenoksietikskābe - 177, 191  
Fenoksiherbicīdi - 173  
Fenols - 49, 108, 165  
Fetālais alkohola sindroms - 131  
(-fetoproteīns - 218  
Fetoskopija - 217  
Flavonoīdi - 48, 49, 104, 108, 109  
Fluorēšana - 124  
Fluorogrāfija - 66, 85  
Fluors (F) - 32, 124  
Fokomelija - 207  
Formaldehīds - 20, 49, 117, 119, 124, 284

Fotobaktērijas - 232  
Fucus cesiculosus - 122  
Fungicīdi - 47, 170, 172, 237  
Furāni - 107, 173

## G

Galaktozēmija - 203  
(-galaktozidāze - 231  
Gamma stari - 67, 69  
Ģeneratīvās jeb dzimumšūnas - 130  
Ģenētiskais monitorings - 267, 268, 269, 272  
Ģenētiskais slogs - 9, 271  
Ģenētiskā sistēma - 22, 24, 32  
Ģenētiskās novirzes - 33  
Genotoksīni - 9,40, 52, 95, 225, 226  
Ģēnu konversija - 114, 233-235  
Ģeoķīmiskā metode - 30  
Girantonmetānsulfonāts - 133  
Glycine max - 249, 251  
Glutamāts - 106  
Glutations - 282, 283  
Gossipium hirsutum - 251  
Grejs(Gy) - 65, 69, 71, 72  
Gripa - 15, 204, 206

## H

Halogenogļūdeņraži - 170  
Heksahlorfenons - 173  
Hepatīta vīrusi (HBV un HCV) - 41, 50, 113  
Hepatocīti - 56, 60, 61  
Hepatokarcinoma - 50, 51  
Herbicīdi - 47, 170, 178-183

Herci (Hz) - 92  
Herpes simpleks vīruss (HSV) - 50, 51  
Herpes vīruss (HHV) - 41, 50, 51, 204  
Hidroksilradikālis (OH()) - 274, 275  
Hipertiroidisms - 203, 204  
Hipofīzes hormons - 22  
Hipoksantīnguanīnosforibocilt ransferāze - 241  
Hipotireoze - 203, 204  
Histamīns - 283  
Histosaderības grupas - 62  
HIV vīruss - 14  
Hlorambicils - 133  
Hlordekons - 129, 148  
Hlorēšana - 123  
Hlorfenols - 173, 177  
Hlormetāns - 123  
Hloroforms - 123, 184  
Hlororganiskie savienojumi - 16, 191, 265  
Hodžkina slimība - 62, 85, 134  
Hordeum vulgare - 251, 345  
Hormoni - 18, 88, 105, 134, 227  
Hrizēns - 137, 139  
Hromosomu aberācijas - 29, 33, 36, 37, 76, 102, 106, 114, 124, 177, 216, 239, 244, 247, 261, 272  
Hroms (Cr) - 146, 147, 178  
Humīnskābes - 123

## I

Iedzimtās slimības, defekti - 33, 34, 35, 45, 202, 203, 216

Iedzimtības slimības - 33, 203  
Iedzimstošas izmaiņas - 24, 34  
Iedzimstošas slimības - 24, 74  
Imūnā deficīta slimība (AIDS) - 63  
Imūnā sistēma - 21, 22  
Infrasarkanais starojums - 64  
Insekticīdi - 47, 170  
Iprīts (sinepju gāze) - 20, 95, 133  
Itai-itai slimība - 46, 150, 156  
Izoniazīds - 61, 102

## J

Jods (J-131) - 23, 79, 86  
Jonizējošais starojums (radiācija) - 15, 44, 64, 86, 128  
Jušo - 48, 174

## K

Kāmis - 109, 124  
Kadmijs (Cd) - 31, 46, 146, 150, 151, 161  
Kancerogēns - 8, 14, 25, 26, 40, 55, 65, 140-142, 201  
Karbamāti - 170  
Karcinomas - 41, 85  
Katarakta - 71, 205  
Katehīni - 108  
Kemferols - 109  
Kepons - 129  
Klainfeltera sindroms - 38, 102  
Knislis - 225, 257, 271  
Kobalts (Co) - 103, 146  
Kokancerogēni - 120  
Kolhicīns - 245, 260  
Kosmiskais starojums - 64, 65

Kreatīns - 112  
Kritiskie periodi - 199, 204, 207  
Ksenobionti - 60, 100, 103, 117,  
244, 254  
Kukurūza - 244  
Kuņģa vēzis - 41, 49, 59, 62, 90,  
110, 167  
Kumulācija - 55  
Kvarcetīns - 49, 109

## L

Ļaundabīgie audzēji - 14, 22, 43,  
76, 77, 93  
Ļaundabīgā transformācija - 40  
Leikoantociāni - 108  
Leikoze, leukēmija - 39, 44, 63,  
76-78, 80, 83, 85, 86, 87, 88, 177,  
206  
Letālās mutācijas - 106, 252,  
255-257  
Limfoma - 63  
Litijs (Li) - 161, 201  
Lizogēnie bakteriofāgi - 232

## M

Maksimāli pieļaujamā deva  
(MPD, MPK) - 14, 16, 17, 31,  
32, 75, 89, 159, 160, 182, 260  
Maksimāli pieļaujamā  
koncentrācija (MPK) - 159, 160  
Malārija - 48, 170  
Masalas - 204  
Masaliņas - 204, 205  
Māshromatīdu apmaiņa  
(MHA) - 148, 239, 246  
Mašere - 118

Meksaforms - 133  
Melanoma - 177  
Melatonīns - 24  
(-merkaptotetilamīns - 282  
Metaboliskā aktivācija - 49, 56,  
60, 96, 98, 111, 116, 138, 157, 214  
Metilbenzantracēns - 139, 140  
Metildzīvsudrabs - 153, 154  
Metilholantrēns - 50, 137, 281  
Metilmetānsulfonāts - 55, 263  
Metilnitrozourīnviela - 104, 249  
Metiltransferāze - 104  
Metotreksāts - 133, 207  
Mezatorijs - 20  
Mieži - 244, 247  
Mikotoksīni - 48, 49, 112, 210  
Mikrocefālija - 86, 208, 209  
Mikrokodoliņi - 90, 114, 245,  
247, 258, 259, 261, 265  
Mikrosomas - 60, 98, 100, 103,  
230  
Minamata - 45, 153  
Minerālu šķiedras - 90  
Mireks - 129, 184  
Mitomicīns C - 63, 97, 98, 249,  
275  
Mitotiskais indekss - 239, 271  
Mutagēni - 8, 14, 26, 39, 55, 201,  
215  
Mutācijas divkārsjojoša deva -  
72, 73  
Mutāciju rašanās biežums - 35,  
36, 38, 39, 71, 255

## N

Naftilamīns - 19, 100  
Nātrija nitrāts - 105

Neiroblastoma - 85  
Neirospora crassa - 282  
Neitroni - 66, 67, 70  
Nervu sistēma - 22  
Nese - 118  
Nikotīns - 117  
Niķelis (Ni) - 13, 99, 128, 146,  
148, 149  
Nitrāti - 16, 46, 47, 56, 107, 108,  
163, 167, 169  
Nitrīti - 16, 46, 47, 56, 108, 163  
Nitrofluorēni - 119  
Nitrofurāns - 135  
Nitrozēšana - 163, 283  
5-nitrofurilakrilskābe - 106  
Nitropirēni - 119, 120, 121, 236  
Nitrozoamīdi - 165  
Nitrozoamīni - 47, 50, 51, 116,  
117, 118, 163, 165, 169, 250  
N-nitrozodietilamīds - 164, 169,  
254  
N-nitrozodimetilamīns - 50,  
108, 164, 167, 169, 213  
Nitrozofluorīns - 230  
Nitrozoguanidīns - 103  
Nitrozometilurīnviela - 133,  
213, 230  
N-nitrozopiperdīns - 108  
N-nitrozoprolīns - 165  
Nitrozosavienojumi - 41, 47, 56,  
108, 117, 163, 166, 168-191,  
210-212  
Nuklīdi - 64-66, 68

---

---

## O

---

---

Ogļūdeņraži - 13, 100, 119, 142,  
152, 273  
Oksimetalons - 134  
Olšūnas - 196, 262  
Onkogēni - 14  
Oocīti - 71, 72  
Osteomiēlīts - 20  
Osteosarkoma - 134  
Ovulācija - 200, 263  
Ozonēšana - 124  
Ozons - 62, 164, 274

---

---

## P

---

---

Papilomas vīruss (HPV) - 41,  
50, 51  
Paracetamols - 134  
Parakvats - 177, 178, 275  
Peles - 175, 225, 272  
Penicillums - 115  
Pesticīdi - 14, 16, 47, 48, 104,  
170-193  
Phoca vitulina - 125  
Photobacterium phosphorum -  
114, 232  
Piedzimtās slimības - 34  
Piena dziedzeru vēzis - 18, 41,  
42, 43, 59, 60, 85  
Pigmentārā kseroderma - 63,  
278  
Pirēns - 137  
Pirolizāti (pirogēnās vielas) - 16,  
48, 49, 56, 104, 111, 115, 116  
Plaušu vēzis - 18, 42, 47, 60, 78,  
80, 82, 84, 86, 90, 91, 115, 118,

120, 138, 150, 282  
Plumbagēns - 106  
Policikliskie aromātiskie  
ogļūdeņraži (PAO) - 16, 19, 47,  
116, 120, 137-145, 210, 211, 273  
Polihlorinētie bifenili (PCB) -  
48, 125, 173-175  
Polihlorinētie dibenzodioksīni  
(PCDD) - 173-175  
Polihlorinētie dibenzofurāni  
(PCDF) - 173-175  
Porfirīns - 32  
Polonijs (Po) - 78, 80, 81  
Predisponētība - 61, 62  
Prenatālā (diagnostika) attīstība  
- 217  
Prokancerogēni - 56, 61, 237,  
243, 254, 276, 281  
Prokarbazīns - 133  
Promutagēni - 243, 254, 276,  
281  
Protaktīnijs (Pa) - 67  
Proteus mirabilis - 50  
Proteus vulgaris - 143  
Protoni - 66, 67, 70  
Protoonkogēni - 41, 113  
Pseudomonas - 143  
Pteridium aquilinum - 109  
Punktu mutācijas - 41, 70, 98,  
233, 252

## R

Radiācija - 44, 64, 76, 78, 82,  
84, 87  
Radiācijas fons - 65  
Rādijs (Ra-224) - 20, 85, 273

Radikāļi - 70, 91, 100, 136, 157,  
274, 275  
Radioaktīvā sabrukšana - 68  
Radioaktīvie elementi, izotopi,  
nuklīdi - 13, 15, 44, 65, 66, 78,  
87, 117  
Radiofrekvenču elektromagnē-  
tiskais starojums - 88, 89  
Radons (Rn) - 80, 82, 83, 84  
Recesīvās mutācijas - 33, 53  
Rekombinogēni - 9  
Rentgendiagnostika - 39, 86  
Rentgenstari - 13, 20, 65, 85  
Reparācijas sistēma - 55, 61, 62,  
73, 96, 97, 103, 104, 157, 226,  
237, 238, 282  
Reproduktīvā sistēma - 22, 28,  
29  
Reproduktīvā spēja - 34, 35  
Retinoblastoma - 134  
Rezistences veidošanās - 58, 59,  
106, 135, 172, 173  
Rezus faktors - 204  
Rodentocīdi - 47, 170, 183

## S

Saccharomyces cerevisiae - 114,  
120, 155, 232-235  
Safrols - 109, 110  
Salmomella typhimurium - 100,  
112, 115, 116, 120, 166, 226, 228,  
274  
Sarkoma - 85, 100, 139, 174, 177  
Sārmainā fosfatāze - 231  
Schistosoma haematobium - 50  
Schizosaccharomyces pombe -  
232, 233

- Scintilācijas metode - 237, 238  
 Seduksens - 207  
 Segliņi - 225  
 Sēklinieku maisiņa vēzis - 19  
 Selēns (Se) - 51, 154, 276  
 Serotonīns - 283  
 Sifiliss - 206, 214  
 Sinerģiskais efekts - 51, 58, 80, 81, 82, 149, 150  
 Silikoze - 90, 91  
 Sīpoli - 225, 246, 251  
 Šistosomatoze - 133  
 Slāpekļpaskābe - 96, 108, 112, 163  
 Sliekšņa deva - 55  
 Smagie metāli - 16, 108, 125, 257  
 Smon - 133  
 Soja - 244  
 Somatiskās šūnas - 27, 44, 66, 71  
 SOS hromotests - 225, 231, 232  
 SOS reparācija - 103  
 Šoupa vīruss - 50  
 Spermatogēnēze - 29, 175, 256, 262, 263  
 Spermatozoīdi - 29, 38, 109, 244, 254  
 Spirts - 121, 130  
 Spontānais aborts - 22, 26, 28, 33, 88, 154, 175, 177, 201, 207, 219, 269  
 Staru slimība - 44, 66  
 Sterigmatocistīns - 109, 113  
 Streptococci - 114  
 Stress - 33  
 Stroncijs (Sr-90) - 20, 79  
 Superoksiddismutāze (SOD) - 136, 275, 276  
 Superoksīdradikālis - 135, 136, 274  
 Svins (Pb) - 12, 18, 29, 31, 32, 46, 67, 80, 145, 151-153, 161, 209
- 
- T
- 
- 2,4,5-T - 173, 175, 190, 201  
 Talidomīds - 13, 28, 133, 207  
 Teratogēni - 9, 14, 26, 27, 28, 147, 200, 201, 218  
 Ternera- Šeraševska sindroms - 102  
 Tetraetilsvins - 46, 119, 121, 145, 152  
 Tetrahloretāns - 125, 184  
 Tifs - 48  
 Timidīnkināze - 242, 247  
 6-tioguanīns - 243  
 Tiourīnviela - 170, 282  
 (-tokoferols - 167  
 Toksikoze - 204  
 Toksoplazma - 204, 206  
 Torijs (Th-232) - 67  
 Torotrasts - 84, 85,  
 Torotrasts - 84, 85  
 Tradeskancija - 225, 245, 247  
 Tradescantia palubosa - 245, 251  
 Trankvilizatori - 13, 107, 207  
 Transplantārā kancerogēnēze - 26, 200, 210, 213, 223

Trenimons - 97, 98

Trifluortiamīns - 243

Trihloretāns - 125

Trihlorfenols - 173, 175

Trihlorfuranons - 123

Trihlormetāns - 123

Triptaflavīns - 97, 98

Triptamīns - 283

Tris(2,3)dibrompropils - 129

Trīsuļods - 257

Triticum aestivum - 251

Troksnis - 15, 92

Tuberkuloze - 85, 87, 102

---

---

## U

---

---

Uabaīns - 242, 243

Ultravioletais starojums - 64, 70,  
174

Urāns (U) - 12, 58, 66, 68

Uretāns - 20, 117

Urīnpūšļa vēzis - 19, 41, 50, 86,  
100, 115, 120, 134

---

---

## V

---

---

Vairogdziedzera hormons - 22-  
24, 38, 76, 208

Vairogdziedzera vēzis - 76, 79,  
86, 175

Vanadijs (V) - 31

Varš (Cu) - 161, 162

Vaska (waxy) lokuss - 248

Vējabakas - 204

Vēzis - 16, 18, 19, 21, 23, 40, 42,  
49, 51, 60, 110, 137, 152, 166,  
174, 177

Vibrācijas - 16, 93, 94

Vicia faba - 245, 251

Vilkēde - 278

Vinilhlorīds - 102, 184

Vīruss - 17, 19, 41, 49, 50, 51, 58,  
204

---

---

## Z

---

---

Ziverts (Sv) - 69, 70, 74, 76

Backlund P. Mutagenic activity and chlorinated by-products in disinfected water. *Acta Acad. Aborusis, ser. B. ABO*, 1991, Vol. 51, N 2.

Biomarkers of human exposure to pesticides. Ed. by M.A.Saleh, J.N.Blanecito, C.H.Nauman. Amer. Chem. Soc., Washington, DC, 1994. 326 p.

Biotransformation. A survey of the biotransformations of drugs and chemicals in animals. Ed. by D.R.Hawkins. Vol. 4. Royal Sci. of Chem. 1992. 491 p.

Chemical carcinogens. Activation mechanisms, structural and electronic factors and reactivity. Ed. by P.Politzer, S.J.Martin Jr. (Ser.: Bioactiv molec. Vol. 5). Amsterdam. Elseviere, 1988. 336 p.

Chemical carcinogenesis and mutagenesis. Ed. by C.S.Cooper, P.L.Groves. (Ser.: Handbook of eksperimental pharmacology. Vol. 94/1. 604 p., Vol. 94/2. 467 p.). Berlin etc.. Springer-Verlag, 1990.

Chemicals in the human food chain. Ed. by C.K.Winter, J.N.Seiber, C.F.Nucton. New York, Von Nostrand Reinhold, 1990.

Clavensjo B., Akerblom G. Radona grāmata. Pretradona pasākumi. Rīga, 1997. 119 lpp.

Cytotoxic, mutagenic, and carcinogenic potential of heavy metals related to human environment. Ed. by N.D.Hadjiliadis. (NATO ASI ser. 2. Environment. Vol. 26) Dordrecht etc. Kluwer Academic Publ., 1997. 629 p.

Dobers P. Organising strategies of environmental control. Towards a decentralisation of the Swedish environmental control repertoire. Noremies. Santerus Forlag. 1997. 316 p.

Eglīte M. Cilvēka ekoloģija. Latvijas Medicīnas akadēmija. Darba medicīnas institūts. Rīga, 1993. 56 lpp.

Environmental contamination of food: Danger to man? Ed. by J.C.Somogui, D.Hotzel. (Bibliotheca Nutritio et Dietes. N 41). Basel etc., KARGER, 1988. 113 p.

Environmental toxicants. Human exposure and their health

effects. Ed. by M.Lippmann. New York, Van Nostrand Reinhold, 1992. 699 p.

Environmental epidemiology. Effects of environmental chemicals on human health. Ed. by W.M.Draper. (Advances in Chem. ser. 241). Washington, DC: Amer. Chem. Soc., 1994. 266 p.

Erickson P.A. Practical guide to occupational health and safety. San Diego etc.: Acad. Press, 1996.

Fresmier W., Quentin K.E., Schneider W. Water analysis. A practical guide to physical, chemical, and microbiological examination and quality assurance. Berlin etc.: Springer-Verlag, 1988. 804 p.

Grimvall E. Biological and environmental monitoring of polychlorinated biphenils. Theoretical and practical aspects of liquid chromatography. Stockholm, 1995.

Guide to short-term tests for detecting mutagenic and carcinogenic chemicals. (Ser.: Environmental health criteria. 46.). WHO. Geneva, 1985, 126 p.

Jackson W. Man and environment. Iowa: WM. C.Brown Company Publisher, 1971. 301 p.

Kļaviņš M., Prikšāne A. Ekotoksikoloģija. Roskilde, Rīga, 1995. 125 lpp.

Kļaviņš M. Vides ķīmija. Piesārņojošās vielas vidē un to aprite. Rīga, 1996. 298 lpp.

Lambe M. Pregnancy and breast cancer. A nationwide study based on routine Swedish registry data. Acta Univ. Upsalensis, Upsala, 1995. 41 p.

Lindblad P. Epidemiological studies on renal cell cancer. Acta Univ. Upsalensis, Upsala, 1991. 399 p.

Lonqvist W.A., Formation of the strong mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furan, MX, by chlorination of aromatic model compounds and of fractions of humic water. ABO Acad Press, 1994, Vol. 54, N 1.

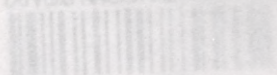
Loomis essential toxicology. Ed. by T.Loomis, A.Haves. New York etc.: Acad. Press, 1996. 282 p.

Metal ecotoxicology: Concepts and applications. Ed. by

- M.C.Newman, A.W. McIntosh. Chelsea: Lewis Publ., 1991. 399 p.
- Millers A., Rūse I. Vispārīgā radiobioloģija un praktiskā radioekoloģija. Rīga, 1995. 313 lpp.
- Nielsen S.P., Ohlenschlaeger M., Kolberg A. The radiological exposure of man from ingestion of Cs-137 and Sr-90 in seafood from the Baltic sea. Riso Nat. Lab., Roskilde, Denmark, 1995.
- Nordstrom M.-L. Effects of smoking on social differences in birth weight, late fetal death and infant mortality. Acta Univ. Upsalensis, Upsala, 1995.
- Nygren J. Ionising radiation and DNA doublestrand breaks in human cells; formation, intracellular protection and consequences. Stockholm: Stockholm Univ., 1995. 165 p.
- Oncogenic and teratogenies correlates of risk assessment. Ed. by C.Zervos. (NATO ASI Series. Ser.: A. Life Science. Vol. 232). New York, London: Plenum Press, 1992.
- Radiation carcinogenesis. Epidemiology and biology significance. ( Ser.:Progress in cancer research and therapy. Vol. 26). Ed by J.D.Boice Jr., J.F.Fraumin Jr. Raven Press, New York, 1984. 489 p.
- Radiation, doses, effects, risks. UN Environmental Programme (UNEP), 1985.
- Radiation protection. Ed. by W.H.Hallenbeck. Lewis Publ., Boca Rato etc., 1994. 269 p.
- Styrual J. Teratogenesis in diabetic pregnancy: An experimental study in vivo and in vitro in the rat. Upsala, 1990. 49 p.
- Svenson K. Studies of vinyl chloride, urethane, 1,2-dichloret-hane and propone with respect to metabolism, covalent binding to macromolecules and genotoxic risk. Stockholm Univ., Stockholm, 1988.
- The indoor climate in Swedish housing stock. Ed. by U.Norlin, K.Andersson. Stockholm, 1993. 107 p.
- The PDR family guide to nutrition and health. Medical economics. Montvale, New Jersey, 1995. 582 p.
- Zackrewski S.F. Principles of environmental toxicology. ACS Prof. Ref. Book. Washington DC: Amer. Chem. Soc, 1994. 270 p.

REPUBLIKA  
LATVIJA

LATVIJAS NACIONĀLAIS BIBLIOTĀKUS



0804051036

Latvian National Library  
Rīga, LV-1010

M.C. Newman, A.W. McIntosh. Chelsear Lewis Publ., 1991. 399 p.

Millers A., Rūse I. Vispārīgā radiobioloģija un praktiskā radioekoloģija. Rīga, 1995. 313 lpp.

Nielsen S.P., Ohlenschlaeger M., Kolberg A. The radiological exposure of man from ingestion of Cs-137 and Sr-90 in seafood from the Baltic sea. Riso Nat. Lab., Roskilde, Denmark, 1995.

Nordstrom M.-L. Effects of smoking on social differences in birth weight, late fetal death and infant mortality. Acta Univ. Upsalensis, Upsala, 1995.

Nygren J. Ionising radiation and DNA doublestrand breaks in human cells: formation, intracellular protection and consequences. Stockholm: Stockholm Univ., 1995. 165 p.

Oncogenic and teratogenic correlates of risk assessment. Ed. by G.Zervos. (NATO ASI Series, Ser.: A. Life Science, Vol. 232). New York, London: Plenum Press, 1992.

Radiation carcinogenesis. Epidemiology and biological significance. (Ser. Progress in cancer research and therapy, Vol. 26). Ed. by J.D. Boice Jr., L.F. Fraumeni Jr. Raven Press, New York, 1984. 489 p.

Radiation, doses, effects, risks. UN Environmental Programme (UNEP), 1985.

Radiation protection. Ed. by W.H. Hallenbeck. Lewis Publ. Boca Raton etc., 1994. 269 p.

Styrud J. Teratogenesis in diabetic pregnancy: An experimental study in vivo and in vitro in the rat. Upsala, 1990. 49 p.

Svenson K. Studies of vinyl chloride, urethane, 1,2-dichloroethane and propene with respect to metabolism, covalent binding to macromolecules and genotoxic risk. Stockholm Univ., Stockholm, 1982.

The indoor climate in Swedish housing stock. Ed. by U. Norberg-Karlsson. Stockholm, 1993. 107 p.

The PDR family guide to nutrition and health. Medical economics. Montvale, New Jersey, 1995. 582 p.

Zackrewski S.F. Principles of environmental toxicology. ACP Prof. Ref. Book, Washington. Chem. Soc., 1994. 270 p.

A/S "Poligrāfists", K. Valdemāra ielā 6,  
Rīgā, LV-1010.

OBLIGĀTAIS  
EKSEMPLĀRS

3,5

LĀTVIJAS NACIONĀLA BIBLIOTEKA



0304051035

L 99-3  
L 408

**Grāmatas autors, zinātnieks ģenētiķis, augstskolu docētājs šoreiz raksta par ļoti aktuālu jautājumu loku — cilvēka un vides attiecībām. Īpaša uzmanība pievērsta Latvijas zinātnē maz pētītu problēmu kompleksam — vides faktoru ietekmei uz iedzimtību.**

**Lasītājs atradīs daudz interesantu faktu, skaitļu, secinājumu, zinātnisku prognožu un ieteikumu. Monogrāfija ir daudzslāņaina — zinātniski skaidrojumi mijas ar akadēmisku analīzi.**

**Grāmata noderēs augstskolu pasniedzējiem, zinātniekiem, mediķiem, skolotājiem, kā arī visiem tiem, kurus interesē cilvēka veselība un vide, kurā mēs dzīvojam. Studenti grāmatu var izmantot kā mācību palīglīdzekli.**