



УДК 577.1

В. А. Кордюм

## СОСТОЯНИЕ ГЕНОФОНДА — ФОРМУЛИРОВКА КРИТЕРИЕВ

*Для оценки состояния генофонда и прогноза его изменения необходима формулировка соответствующих критериев. Формулируются три следующие составляющие оценки состояния генофонда и прогноза его изменения во времени: 1) демографическая; 2) экологическая; 3) генетическая. В последней (непосредственное состояние генофонда) выделяются три критерия — балансовый мутационного айсберга и мутационной восприимчивости. Критерии, в свою очередь, разбиваются на подкритерии. На основании предложенного построения на примере Украины проводится детальный анализ состояния и прогноза развития генофонда населения Украины.*

Происходящие в текущем столетии быстрые изменения природы и общества поставили вопросы столь новые по своему звучанию, что часть их при всей своей важности не успела достичь того уровня конкретизации, который позволяет перейти от общих представлений к реальным оценкам и прогнозам. Одним из них является представление о генофонде и его состоянии.

Понятие «генофонд» появилось вначале в связи с задачами селекции в сельском хозяйстве. Для скрещиваний нужны были представители разных сортов — местных культурных, одичавших, диких, родственных видов. Каждый такой сорт обладал своим уникальным комплексом свойств, отличающих его от других сортов. При различных вариантах скрещиваний можно было надеяться на получение нового сорта, с новым комплексом полезных свойств и с минимумом нежелательных. Для создания генофондов, в основном растений (например, пшеницы), со всего мира собирали по несколько экземпляров разных сортов, семена хранили, при падении всхожести выращивали и опять хранили и т. д.

Когда стало понятным, что в своей бескомпромиссной борьбе с природой человек побеждает, и уничтожение основной массы видов планеты Земля лишь дело самого ближайшего будущего (причем массовое исчезновение видов происходит уже ряд лет и развивается по нарастающей), начались разговоры о генофонде всего живого и путях его сохранения. В практическом плане все эти разговоры пока дали весьма мало, но концепция определилась относительно четко. Под генофондом стали понимать все генетическое разнообразие всего живого в его видовом исполнении. Наиболее радикальные разговоры доходили до подвидов и разновидностей. И верхом мечты о сохранении генофонда было консервирование семян, зародышевых клеток или эмбрионов, хотя бы по паре от вида (подвида, разновидности). Этот апофеоз Ноева ковчега исходил, как и при Всемирном потопе, из того, что все оставшееся неразумное человечество уничтожит, а потом обязательно поумнеет и поймет, что так нельзя. Презумпция поумнения человечества базировалась на той простой идее, что если не поумнеет, то исчезнет и само, тоже радикально и подчистую. И начинать эволюцию опять придется с обезьяны, если конечно таковая где-нибудь сохранится. И тогда все вопросы о генофонде отпадут сами собой. Ну действительно, зачем нужна природа, если не будет венца ее и, таким образом, ни для кого ненужным окажется и все подвечное.

© В. А. КОРДЮМ, 1993

Оставался только один вариант, достойный человеческой мысли — человечество поумнеет. И тогда Ноев ковчег-2 воскресит природу. Самым важным, исходным и основополагающим моментом всей концепции генофонда является то, что природа обречена и надо спасти и сохранить то, что благодаря одному из ключевых свойств живого — репродукции — затем может восстановить исчезнувшее. Поэтому само признание концепции генофонда (а она признана во всем мире!) является актом безоговорочной капитуляции человечества перед своей собственной непреодолимой разрушительной силой. И какие бы возражения против этого не приводились, они не более чем попытка негодными средствами обелить нашу неосуществимую в своей противоречивости цивилизацию двадцатого века. Создание искусственно сохраняемого генофонда по своей задаче — способ сбережения того, что уничтожается и обречено, т. е. генофонда природы. Иначе зачем же сохранять и так сущее в природе, но искусственно, в хранилищах или, как вершина идеала, — в резервациях, именуемых заповедниками, Национальными парками и т. д.

Такова принципиальная концепция генофонда. Однако к человечеству она неприменима принципиально. Для человечества (т. е. одного вида!) сама идея отбора для спасения пары (десятка, сотни) представителей, которые должны продолжить род вида *Homo sapiens* (или, как верх мечты, по паре, десятку и т. д. от расы, этноса), с молчаливым признанием того, что все остальные обречены, т. е. неизбежно исчезнут, — не просто неприемлема и даже не просто преступна. В такой концепции уже заложена внутренняя готовность к (в какой-то еще не ясной, но неотвратимой форме) уничтожению человечества. И термина, что это такое, пока нет. Ибо даже геноцид охватывает «всего лишь» единственный этнос (или в маниакальном варианте — несколько этносов). Дальше в своем бреде не смогли продвинуться даже сумасшедшие.

Потому применительно к человечеству генофонд должен иметь качественно иной смысл — совокупность геномов всех людей, а не отдельных представителей, только для которых и уготовлено спасение их рода. Однако здесь возникает проблема, которая пока даже не обсуждается. Если генофонд — это совокупность геномов всех индивидуумов, то и сохранять надо геномы всех. Но для человека сохранение генофонда, т. е. геномов всех его представителей в виде замороженных репродуктивных клеток или эмбрионов с целью воспроизводства в будущем, представляется во всех отношениях неприемлемым. Сохранять генофонд для человека возможно только естественным путем — воспроизводством себе подобных. Но современный мир стал настолько необычен, что такой путь, предусмотренный для сохранения генофонда природой, уже не всегда, не везде и не для всех осуществим. Пример тому — прекращение роста населения или даже его уменьшение в ряде стран. Можно сколько угодно спорить о причинах такого процесса, но он — свершившийся факт. И одна из причин, приведших к такому положению, — сам генофонд, его изменения, разные у разных индивидуумов. Это требует специального изучения и разработки методов сохранения генофонда поиндивидуумно. И хотя изучать (а затем и сохранять) можно только отдельных представителей, тем не менее конечной задачей должна быть реальная возможность оценки всех. И только в рамках такой постановки вопроса можно (и нужно!) на первом этапе к всеобщему охвату всех без исключения решать задачи и репрезентативных выборок (как промежуточный и потому необходимый этап), и этнических групп, и того, что на языке экологии называется «краевыми популяциями», и многого другого. И время для постановки такой проблемы давно назрело. И вот почему.

Исчезновение природы, бурное загрязнение того, что от нее остается, появление не имеющего аналога в истории творения человечества, получившего удивительное название — «окружающая среда», искусственное вмешательство в локальное, глобальное и общепланетарное (а теперь уже и околопланетное) пространство, затрагивающее все угол-

ки Земли, привело к массовому вымиранию не то что отдельных популяций — целых видов и возникновению своеобразной общепланетарной, антропогеннодетерминированной сукцессии. В относительно немногочисленных случаях вымирание можно объяснить полным уничтожением ареалов обитания или прямым физическим «выбиванием» («вырубанием») вида до последней особи. Однако в подавляющем большинстве случаев все не столь очевидно. Обычно исходят из весьма расплывчатых представлений о неких изменениях условий среды, ставшей несовместимой с существованием в ней того или иного вида. Но остается непонятным, какие именно это условия, почему в них одни виды вымирают, а другие — нет, в чем конкретно несовместимость, почему в одни времена тот же вид темпами своей репродукции возмещал убыль и расширял ареалы существования, а теперь исчезает.

Наконец, если такое массово происходит с видами братьев меньших, то не может ли это произойти и со старшим братом — *Homo sapiens*? Пусть не везде сразу, не со всем человечеством как видом одновременно, вначале с его отдельными популяциями — жителями конкретных регионов, стран, этносами. А затем уже радикально — со всем видом в целом. Ведь именно так и происходило с теми младшими братьями человека, от кого остались лишь ископаемые останки и которые оказались уничтоженными, исчезли с лица планеты как класс (семейство, род, вид).

Все же в разных регионах уровень загрязнения разный и демографические процессы тоже отнюдь не одинаковые. И там, где природа уничтожалась (а кое-где и продолжает уничтожаться) особенно успешно, уровень загрязнения всего сущего — земли, воды, воздуха, растений, животных, самого человека — превысил все, что можно было представить как биологически предельно допустимое. А кое-где продолжает повышаться, стремясь теперь уже к физически предельно допустимым концентрациям, когда всё и все превращаются в насыщенные растворы загрязнений и их избыток начинает из этих насыщенных субстратов выпадать в осадок — в воздухе, воде, крови и т. д. И тогда заговорили о возможности вырождения человечества. Вырождения, обусловленного мутациями под влиянием неблагоприятных условий окружающей среды. Появился интерес к изучению мутагенного действия компонентов окружающей человека. Удалось создать достаточно простые, удобные в работе модельные тест-системы для выявления мутагенного действия. Мутагенов вокруг человека (да и в нем самом) оказалось превеликое множество. Опасность приобрела зримые формы вырождения, и в значительной части мира (хотя и не везде) приняли радикальные меры по оздоровлению окружающей среды. Для той части мира, где жизнь всех членов общества имеет реальную цену, даже общих соображений о вырождении, мутагенном давлении и, наконец, просто влиянии грязи на здоровье оказалось достаточно для изменения приоритета ценностей и начала реверса — перевода окружающей среды обратно в природу.

Однако, поскольку такое происходит не везде, кое для кого проблема вырождения приобретает все большую актуальность. Поэтому в общепредставления необходимо внести конкретизацию. Надо сформулировать в четких терминах, поддающихся проверке, что такое вырождение, какие его критерии, как (и какой) прогноз вытекает из этих критериев. В качестве же примера для анализа будет взята Украина. Здесь необходимо оговориться. Даже поверхностное знакомство с проблемой показывает, что имеются и иные регионы как бывшего СССР, так и других стран, где ситуация, возможно, и хуже. В Новосибирске, например, только за один 1991 год естественный прирост населения сократился в пять раз [1]. На всей огромной территории России темпы роста населения стремительно приближаются к нулю [2], у многих народностей Севера в России средняя продолжительность жизни в 50-е годы превышала 60 лет, а в 80-е опустилась до 42 и т. д. В одной только маленькой Молдавии умственно неполноценных детей от непрерывно проводимого подъема экономики, естественно, на благо человека на-

копилось столько, что для них пришлось открыть почти 50 специальных школ. Целые регионы (Узбекистан, Молдавия) затравлены пестицидами, да и во многих местах мира, развитого и развивающегося, население гибнет от вытравливания, затравливания, выбросов, отбросов и прочих деяний как человеческого разума, так и его отсутствия [3]. Однако в случае Украины анализ делается в масштабах большой страны и не по одному какому-то показателю, а комплексно. Поэтому он носит не узкий, не частный характер. При желании анализ применительно к конкретным условиям иного региона может быть сделан теми, кто его хорошо знает, используя критерии и подходы, разработанные на примере Украины.

Начнем с критериев определения состояния генофонда. Обычно он характеризуется количеством мутагенных факторов окружающей среды и уровнем мутагенных особей в популяции (т. е. соотношением мутантов к немутантам). А поскольку стремятся, если не удастся контролировать, то хотя бы отслеживать нарушения генофонда, особое внимание уделяют учету мутаций у новорожденных [4]. При всей оправданности такого подхода ему присущи очень большие ограничения.

Что касается оценки мутационного воздействия окружающих факторов, то она проводится почти исключительно по трем направлениям. Первое — это проверка на общебиологических моделях (бактерии, дрозофила, традесканция, мыши и т. д.). Но такая проверка может оценить лишь принципиальные свойства фактора: способен ли он вызывать мутации (да и то на данном объекте). Детальные исследования в этом направлении полностью подтверждают данное положение — возможность полного ответа по поводу мутагенности конкретного соединения наталкивается на непредсказуемые видовые отличия. Так, например, фторид натрия вызывает мутации в клеточных линиях, полученных от человека, шимпанзе и китайского хомячка. А клеточные линии от лемуров, галаго, мармозеток, крабоедов и орангутангов под действием этого вещества не мутируют [5]. О том, как тестируемый на иных объектах фактор достигает человека вообще и зародышевых клеток, в частности, и что в них изменяет, с помощью подобной проверки вообще выяснить нельзя. И даже те единичные сравнения, основанные на экспериментальных данных, которые здесь делаются, соотносят не модель и человека, а одну модель, более далекую человеку, с другой моделью, эволюционно более близкой человеку. Например, мутагенез в репродуктивных клетках дрозофилы (совсем далекая модель) с мутагенезом в репродуктивных клетках мыши (все-таки ближе к человеку, чем насекомые) [6]. Пример такого сопоставления приведен в табл. 1.

Второе — оценка мутаций в соматических клетках человека. Она намного более сложная, выполняется реже, но касается именно соматических клеток (да и то, как правило, в культуре вне организма, а не в самом человеке). И никто не знает, как полученные данные корректно перевести на реальную оценку генетического риска для населения [7]. Кроме того, в таких работах учитывают либо грубые нарушения (на уровне хромосом), либо нарушения буквально единичных генов из всего их реального многообразия. Так, в сколько-нибудь детальный анализ для выявления мутагенеза в культурах клеток человека вовлечено

Таблица 1

Сравнительная эффективность мутирования соответственно у *Drosophila melanogaster* и мыши [6]

<i>D. melanogaster</i> (сперматозоиды)		Мышь (сперматогонии)	
Доза O <sup>*</sup> -G (·10 <sup>-6</sup> )	SLR/локус (·10 <sup>-5</sup> )	Доза O <sup>*</sup> -G (·10 <sup>-6</sup> )	Мутация/локус (·10 <sup>-5</sup> )
60,1	4,9	0,91	20,3
114	13,0	2,50	56,6
179	24,0	4,47	92,4
456	50,0		

экспериментаторами мира всего четыре (!) локуса — *aprt* (аденин-фосфорибозилтрансфераза), *dhfr* (дигидрофолатредуктаза), *hprt* (гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза) и *tk* (тимидинкиназа). Столь ограниченный круг генов объясняется удобством работы с ними (селективность) и хорошей деталлизацией методов исследования [8]. Наконец, третье направление — оценка непосредственно генеративных клеток человека. Но пока это делается исключительно на мужских зародышевых клетках и, как правило, на уровне крупных хромосомных изменений. На уровне отдельных генов в детальное исследование вовлечены всего шесть генов  $\alpha 1$  (I) и  $\alpha 2$  (I) проколлагена, факторов крови VIII и IX,  $\beta$ -глобина и *hprt* [9]. О степени нестыкуемости результатов, полученных разными методами; свидетельствует даже выбор анализируемых генов — за исключением одного (*hprt*), все остальные при анализе на культуре клеток и на клетках зародышевых — вообще разные. О других оценках (хотя и очень перспективных) лишь пишут как о принципиальных возможностях или демонстрируют их экспериментально — тоже как принципиальные возможности [10—15]. Но до скольких-нибудь масштабных (не говоря уже о массовых) исследований с применением таких возможностей пока дело не дошло.

В весьма редких случаях проверяют мутагенное действие того или иного фактора на млекопитающих. Но в силу того, что мутации — события редкие, то изучают лишь немногие, хорошо регистрируемые их проявления. Кроме того, для каждого такого эксперимента требуется очень большое количество животных. Поэтому и опытов таких весьма немного. Да и они, опять же, дают материал по мутагенезу у данных животных и лишь косвенно (с невозможностью количественного подсчета) могут указывать на опасность (или безопасность) для человека.

Тем не менее, работы в этих направлениях позволили накопить огромный экспериментальный материал и теперь необходимо найти подходы к его более адекватному использованию для оценки состояния генофонда человеческих популяций. Попробуем это сделать путем формулировки целостной системы критериев, их анализа на основе уже имеющихся данных и прогноза состояния генофонда.

Сам прогноз включает в себя три исходные составляющие: демографическую, экологическую и непосредственно состояние генофонда на данный момент. Каждая из этих составляющих требует детального анализа и соответствующей квалификации. Здесь будет детально проанализирована лишь третья составляющая. А относительно первых двух сделана лишь краткая (даже кратчайшая) выборка из материалов, представленных специалистами данных профилей на конференции, специально подытожившей такие данные в связи с состоянием генофонда населения Украины. И для краткости и четкости эти данные (по демографии и экологии) будут представлены в виде нескольких цитат.

Итак, состояние по первой составляющей, демографической.

«Демографическая ситуация на Украине за последние годы крайне усложнилась. Постоянно уменьшается рождаемость: в 1985 г. она составляла 15 ‰, в 1987 г. — 14,8 ‰, в 1989 г. — 13,3 ‰, в 1990 г. — 12,7 ‰, что является самым низким показателем в СССР. Соответственно уменьшается коэффициент плодovitости женщин, т. е. коэффициент рождаемости у женщин детородного возраста. Еще 10 лет тому назад на 1000 женщин в возрасте от 15 до 45 лет приходилось до 70 родов в год, в 1988 г. — 59, в 1989 г. — 55, в 1990 г. — 51.» [16].

«Наивысший уровень рождаемости на Украине при Советской власти наблюдался в 1925—1926 гг. С тех пор началось систематическое снижение рождаемости, которое было характерно и для послевоенного периода. С 1964 г. женщина рождает за всю свою жизнь в среднем (показатель суммарной рождаемости) около двух детей. В 1989 г. этот показатель составлял 1,9 ребенка, в том числе в городах — 1,8, в селах — 2,3 и был самым низким среди республик (нетто-коэффициент воспроизведения населения в 1989 г. составлял 0,920, в том числе в городах — 0,848, в селах — 1,132).» [17].

«Тревога становится еще отчетливее, если учесть, что одновременно растет общая смертность людей, которая в 1989 г. составляла 11,6 на 1000 населения, в 1990 г.— 12,1. Это почти в 2 раза выше, чем в странах Западной Европы, Канады, Японии.

При такой ситуации уже почти нет простого воспроизведения населения Украины. За последние 10 лет природный прирост резко упал. В 1987 г.— 3,4, в 1988 г.— 2,8, в 1989 г.— 1,7, в 1990 — 0,6‰; по СССР — 8,7‰.» [16].

«Высшие, чем на Украине, общие коэффициенты смертности наблюдались в 1989 г. лишь в 8 странах мира.» [17].

«Хотя на сегодня и эти данные уже сомнительны с учетом того, что буквально за последние 2—3 года смертность мужчин на Украине в наиболее продуктивном возрасте опять выросла и теперь их средняя продолжительность жизни составляет уже не 66,5, а 65,3 года.» [18].

Таким образом, общая картина, согласно первой составляющей прогноза,— непрерывное снижение рождаемости, упавшее уже ниже уровня, обеспечивающего воспроизводство численности, и нарастание смертности, вплотную подошедшее к абсолютному мировому рекорду среди всех стран мира. В 1991 г. (впервые за мирное время) началась абсолютная убыль населения — общее количество умерших превысило общее количество рожденных.

Вторая составляющая прогноза — экологическое состояние.

«Состояние его оценивается однозначно — крайне неудовлетворительно. Ежегодно 114 тыс. предприятий выбрасывают в атмосферу около 10 млн т химических веществ, на 1992 г. прогнозируется 10,6 млн т, 1995 г.— 7,4 млн т, еще 6,5 млн т добавляет автотранспорт. Примерно 300 кг яда на каждого жителя!!!» [19].

«При этом установлено, что в случаях, когда количество составных действующего комплекса факторов находится в диапазоне 1,2—1,5 предельно допустимых уровней (ПДУ) или предельно допустимых концентраций, в здоровье людей наблюдаются изменения, которые можно расценивать, как напряжение защитных сил организма. При дальнейшем повышении сверх допустимых величин отмечаются нарушения иммунного статуса, функционального состояния разных систем организма и увеличивается уровень распространения острых заболеваний. Увеличение уровня общей заболеваемости и распространение хронических форм болезней, ухудшение физического развития детей наблюдаются в результате превышения ПДУ загрязнения окружающей среды в 4 раза и более» [20].

«Ежегодно в сельском хозяйстве республики используется примерно 5 млн т минеральных удобрений, 175 тыс. т химических средств защиты растений, что составляет на каждого жителя Украины (включая новорожденных) соответственно по 100 и 3,5 кг.» [19].

«По данным мониторинга, 142 пестицида найдены в 234 видах продуктов, остатки химических средств защиты растений выявлены в 139 видах продуктов, а с превышением максимально допустимого уровня (МДУ) — 99. Исследованные продукты являются основными в рационе питания населения республики.» [21].

«В 18 видах продукции выявлены экстремальные уровни загрязнения, т. е. они в 5 раз превышают МДУ.» [21].

«Соотношение количества хлорофоса, который поступает в организм детей и подростков, составило 3,6, а детей и взрослых — 6,4, т. е. нагрузка на организм ребенка в 6,4 раза больше, чем на организм взрослых.» [21].

«Частота выявления остатков хлорорганических пестицидов в суточных рационах детей, которые проживают в зоне интенсивной химизации сельского хозяйства, составляет от 60 до 100 %.» [21].

В Украине «сосредоточена лишь незначительная часть речного стока страны, а на каждого жителя республики приходится в год почти в 18 раз меньше воды, чем в целом по СССР. Уже в наше время в Дон-

бассе, Криворожье, Крыму чувствуется дефицит воды, а водные ресурсы бассейнов Северного Донца, Днестра, Южного Буга почти полностью используются на Украине.» [22].

«Ежегодно в реки Украины вливается 21 млрд кубометров промышленных стоков, из которых 3 млрд совсем не очищаются.» [19].

«С 1975 г. по 1985 г. в городских сточных водах в 10,8 раз возросло количество свинца, в 5,2 — меди, в 4,8 — никеля, в 4,1 — олова, в 3,7 — цинка, 2,4 — хрома. Ныне содержание этих веществ увеличилось.» [19].

«К этому надо добавить тот 1 млрд кюри, по данным экспертизы независимых ученых (а не 50 млн кюри по цезию, согласно данным официальной статистики), который смертоносно был извержен в окружающую среду Чернобыльской катастрофой.» [16].

«Кроме того, Украина — радиационно опасная территория по природному радиационному фону.» [19].

Таким образом, резюмируя все вышеизложенное (а подобных данных имеется уже очень много), следует иметь в виду чрезвычайно высокое, разнообразное и непрерывно возрастающее давление на генетический аппарат человека всех без исключения составляющих его (т. е. человека) элементов окружения — воды, земли, воздуха, пищи, а также внутренних факторов: эмоциональной перегрузки, содержания ядов в крови, проникновения их в клетки тканей и т. д.

И все же конечная, результирующая оценка может быть сделана только по тому реальному состоянию генетического аппарата населения и процессов, в нем протекающих, которое следует из существующих (и совершенно конкретных) демографии и экологии.

Переходя к третьей исходной составляющей прогноза — состоянию генома популяции на данный момент — необходимо установить, какие критерии нужно при этом учитывать. Само по себе состояние в данный момент является не более чем моментальным снимком очень сложного процесса, развивавшегося в прошлом и продляющим свое развитие в будущем. Поэтому без понимания конкретных механизмов, обуславливающих изменения генома, но теперь уже не на моделях вне человека, а в самом человеке (и обязательно в условиях реальной его жизни, а не идеализированных санаторных условиях) сделать прогноз на основании моментального снимка в подавляющем большинстве случаев невозможно. Только одним человеком (или двумя, тремя) здесь также обойтись некорректно. Поскольку прогноз должен делаться для популяции в целом, то и анализ необходим репрезентативный. Хотя обследоваться в каждом конкретном случае будет индивидуум. И, базируясь на состоянии геномов индивидуумов и процессов, приводящих к их изменениям (т. е. тоже поиндивидуумно), необходимо будет составлять представление о генофондах популяции, совокупности популяций, этноса и т. д. Характеристика таких процессов по сути и будет критериями третьей составляющей прогноза.

Первый процесс, регламентирующий генофонд, определяется особенностями демографической ситуации и применительно к прогнозу может быть назван демографическим критерием. Суть его заключается в следующем.

Как бы не обособлялся человек от остального живого мира, естественный отбор действует и на него. Он носит характер постнатального фильтра и работает на уровне как чисто биологических, так и социальных факторов. Постнатальный фильтр обуславливает тот факт, что не все живорожденные передают свой геном потомству, а те, которые передают, реализуют эту передачу в разную численность своих потомств. Таким образом, понятие постнатального фильтра объединяет в себе и представления о смертности в до- и репродуктивный период, о стерильности и фертильности индивидуумов, о репродуктивной совместимости пар, о реальной репродукции, о вкладе уровня жизни, о состоянии медицины и, наконец, о дифференциальной плодовитости. В результате постнатальный фильтр результирует естественный отбор.

Пожалуй, наиболее существенно то, что при различной демографической ситуации постнатальный фильтр функционирует неодинаково.

В предельно упрощенном случае, при максимальной равномерности всех процессов в популяции, могут быть три характеристики численности и четыре соотношения рождаемости со степенью эффективности постнатального фильтра (табл. 2). Формально они могли бы дать 12 вариантов. Уже из характеристики чисто демографической с качественным учетом экологической составляющей видно, что на Украине реализуется худший из всех практически и теоретически возможных вариантов. Население Украины прошло самые благоприятные для генофонда варианты 1А и 1Б, с 30-х годов вошло в состояние 4Б, а с конца 80-х годов — в состояние 4В. Выход из него только по качественным оценкам и при идеальных внешних и внутренних условиях без больших потерь невозможен. Это с неизбежностью вытекает из следующего (пока тоже качественного) анализа. Минимальная эффективность постнатального фильтра является механизмом, обеспечивающим максимальную эффективность фиксации в популяции мутаций, пропускаемых пренатальным фильтром [24]. Такой механизм будет способствовать (опять же максимально быстро) накоплению мутаций в популяции. И пределом накопления может явиться только такое состояние, при котором популяция уже не в состоянии выдерживать дальнейший прирост мутаций. Но «не выдерживать» на языке биологии означает гибнуть. И в некоем идеализированном виде при допущении равномерности самой популяции и идущих в ней процессов гибель имела бы характер, приближающийся к прямоугольному. Так ее и рассматривают — одинаково для всего живого [23]. Но реальные популяции достаточно крупных регионов никогда не бывают равномерными. Поэтому в них должны идти параллельные процессы, связанные с дифференциальной плодовитостью. В результате процесс будет носить сложный характер с элементами замещения одной части популяции другой (или другими).

Для Украины этот процесс будет осложняться еще и высокой этнической неоднородностью. Здесь же отметим, что для большей части популяции выход из положения, характеризующегося демографической ситуацией 4В (см. табл. 2) и той предысторией, которая к ней привела, безболезненным уже быть не может. А катастрофическая экологическая обстановка должна еще (и очень существенно) усугублять этот процесс. Но все подобные рассуждения о выходе из ситуации 4В имеют смысл лишь в том случае, если такой выход начинается, или хотя бы принимаются реальные меры к тому, чтобы он начался. У нас же все наоборот — развитие процесса, описываемого ситуацией 4В, продолжится и нет даже намека на то, что будут приняты хоть когда-то реальные меры для его изменения. Так обстоит дело с демографической составляющей прогноза.

Экологическая составляющая (или экологический критерий прогноза) сегодня, к сожалению, не имеет взаимосвязанной с состоянием наследственного аппарата человека статистики. Отсутствуют необходимые данные и апробированные методы, которые позволили бы рассчитать, сколько и какие повреждения в геномах людей вызовет та или иная конкретная экологическая обстановка. Но принципиально качественные оценки уже делать можно [24]. Особенно четко это проявляется на общем состоянии здоровья людей, что, как будет видно из дальнейшего изложения, имеет существенное прогностическое значение. Связь мутагенного давления окружающей среды и здоровья человека сегодня уже не вызывает сомнений [6]. Однако описывается она пока лишь в самом общем виде (рис. 1).

А вот как здесь выглядит ситуация из выборки тех же материалов упоминавшейся выше конференции.

«Общая заболеваемость населения республики как явный демонстративный показатель общественного здоровья сегодня составляет 634,7 на 1000 жителей; распространенность равнялась в 1990 г. 1102



1. Высокая рождаемость и высокая эффективность постнатального фильтра

Ситуация характеризуется высокой устойчивостью популяции к неблагоприятным внешним воздействиям. Внешние воздействия при этом могут быть в широком диапазоне неблагоприятности, кроме крайних значений

2. Высокая рождаемость и низкая эффективность постнатального фильтра

Ситуация характеризуется неоднородностью популяции (накапливающейся со временем) вследствие неоднородности степени повреждения генетического аппарата в разных микропуляциях. Внешние условия при этом могут быть некоторое время в широком диапазоне неблагоприятности, кроме крайних значений. Нарастающая неоднородность (по степени повреждения геномов) делает данное состояние временным, так как нарастающая неустойчивость когда-то должна перейти в срыв — реализацию гетерогенности в виде гетерогенной элиминации. Такая ситуация возможна лишь после ситуации 1Б или 1В в результате исчезновения крайних неблагоприятных условий как переходная (короткое время) с последующим явно выраженным уменьшением численности популяции. Теоретически стабильность может быть повышена за счет зна-

3. Низкая рождаемость и высокая эффективность постнатального фильтра

Ситуация характеризуется очень высокой устойчивостью популяции к неблагоприятным внешним воздействиям. Внешние воздействия при этом могут быть в широком диапазоне неблагоприятности. Данная ситуация возможна также как переходная, например, от 1В к 1А при смягчении внешних условий

Ситуация характеризуется смертностью, уравнивающей высокую рождаемость. При низкой эффективности пренатального фильтра к такому результату могут привести только внешние катастрофические процессы — жестокие войны, повальный голод и т. п., при которых происходит не фильтрование фенотипов, а их невыборочное уничтожение. Вне подобных катастроф данная ситуация возможна в течение некоторого времени при попытке выйти из состояния 4В

Такая ситуация возможна лишь короткое время после стадии 1Б или 1В в результате резкого смягчения крайних неблагоприятных условий как переходная с последующим снижением численности популяции. Теоретически стабильность может быть повышена за счет значительного увеличения эффективности пренатального фильтра

Такая ситуация возможна только как промежуточная при различных переходных процессах, например: в случае, если антагонизм 1А и 1В величина внешних благоприятных факторов достигла крайних значений, а популяция не выдерживает давления; при чрезвычайных ситуациях (войны, голод и т. д.); в вариантах: отхода популяций из прогрессирующих стадий вырождения

Ситуация возможна при нескольких вариантах, но лишь в виде переходного этапа. Так будет вести себя популяция на стадии ускоренного вырождения терминальной стадии его) при попытке выйти из него только путем увеличения рождаемости. Так будет при резком повышении вклада отрицательных влияний извне в варианте 2В. Прогноз будет зависеть от состояния генофонда и возможностей общества

Ситуация возможна только как переходное состояние. Так может быть и при переходе из 1Б в 3В. Тогда популяция может стабилизироваться, но на более низкой численности, вернувшись, так образом, опять к 1Б. Но такая ситуация может возникнуть при некоторых вариантах терминальной стадии деградации (в случае деградации и самого обще

4. Низкая рождаемость и низкая эффективность пренатального фильтра	<p>чительного увеличения эффективности пренатального фильтра</p> <p>Такая ситуация возможна лишь на короткое время в виде переходного состояния (например, при переходе варианта IA к IB или IB). Даже идеальные внешние условия не могут стабилизировать данное состояние (хотя и способны продлить его). Теоретически стабильность может быть достигнута за счет очень большого увеличения эффективности пренатального фильтра</p>	<p>Состояние реально возможно лишь на протяжении ограниченного времени как переходное, например, от варианта IA к варианту 4B. Теоретически стабильность может быть повышена за счет значительного увеличения эффективности пренатального фильтра</p>	<p>Такая ситуация будет иметь место на терминальной стадии деградации в ее «спокойном» варианте — популяция исчезнет. Скорость исчезновения будет зависеть от того, с какой стадии возникнет переход в состояние 4B, какая степень поврежденности генофонда и какое давление неблагоприятных факторов внешней среды. В любом случае состояние 4B — самое тяжелое для популяции</p>
<p>на 1000 населения. В последнее десятилетие этот показатель заметно вырос в сельской местности.» [25].</p> <p>«Особого рассмотрения требует заболеваемость онкологическая. Обеспокоенность вызывает рост показателя заболеваемости из года в год (ежегодный прирост таких больных составляет 3,5 тыс.)» [25].</p> <p>«Среднегодовые темпы прироста стандартизованных показателей по раку на Украине составляют для мужчин 2,4 %, для женщин 0,9 %» [26]. И это при снижающейся средней продолжительности жизни!</p> <p>По Украине «стоит на учете, который пока еще имеет определенные недостатки, около 1,2 млн больных психическими заболеваниями и ежегодно добавляется не менее 3—5 %. Вызывает опасение особо высокая заболеваемость детей.» [25].</p> <p>«Только за год (с 1988 г. по 1989 г.) их количество увеличилось на 2,3 % и составляет уже 3,3 % от общего количества подрастающего поколения.» [27].</p> <p>1,2 млн больных на 52 млн населения — это 2,3 %. Для детей же процент больных составляет 3,3, т. е. почти в полтора раза выше.</p> <p>«За последние 10 лет количество нежизнеспособных детей с низкой массой тела увеличилось в 5 раз. Значительно выросло количество детей с четко выраженными аномалиями: с 1975 г. по 1986 г. их было зарегистрировано в среднем по республике 2,65 %, а с 1986 г. по 1988 г. — уже 5 %.» [27].</p> <p>«Сегодня в целом по Украине около 70 % новорожденных с первого дня жизни имеют те или иные отклонения в состоянии здоровья.» [16].</p> <p>«За последнее десятилетие в 5 раз участилось рождение детей с гипотрофией... До окончания средней школы у 46 % учеников наблюдаются различные хронические заболевания, а у 50 % — морфофункциональные нарушения. Здоровыми можно назвать только 5—8 % выпускников.» [28]. В тех местностях, куда дотянулся Чернобыль, ситуация еще хуже. «При анализе показателей по возрастным категориям установлено повышение смертности от новообразований у молодых (1—4 года) и старых (40—44, 50 и более лет), девочек в возрасте</p>			

до 4 лет от болезней крови и кроветворных органов.» [29].

Из приведенных данных видно, что круто опережающими темпами возрастает заболеваемость и смертность детей, причем в последние годы эта тенденция предельно «помолодела», охватив самую младшую возрастную группу (до 4 лет). Здесь эти показатели выросли сильнее, чем в других группах, приобретая ту же направленность, что и в группе старых людей (к которой по реальному состоянию здоровья начали относить уже сорокалетних).

И это все — по фону непрерывно снижающейся рождаемости, упавшей уже ниже той критической отметки, при которой еще возможно простое воспроизведение численности населения.

С какими-нибудь допущениями и натяжками такую ситуацию в не-

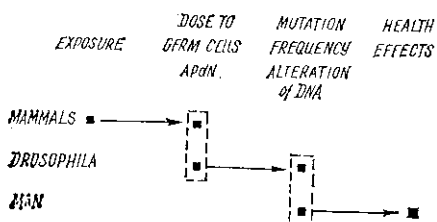


Рис. 1. Связь мутационного давления и здоровья человека. На схеме указаны также пути тестирования мутационного давления [6]

кчем абстрактном варианте можно было бы отнести за счет недостатков медицины, бытовых условий и других подобных причин, сняв подозрение, таким образом, в нарастании поражений генетического аппарата как причины роста болезненности и смертности.

Однако даже те (крайне немногочисленные) данные, которые уже накоплены, исключают подобное объяснение. Конечно, и медицина, и быт, и прочее другое у нас находятся сегодня в очень тяжелом состоянии. Тем не менее при отсутствии наследственного отягощения, по крайней мере для детей младшего возраста, все же условия, пусть минимально приемлемые, но тем не менее способные сохранить их хотя в этот период, в массе имеются реально. Хоть и по минимуму, но на это наше общество еще способно. О причастности к происходящему нарушений генома свидетельствуют данные, характеризующие состояние наследственного аппарата.

«Установлено, что теперь каждая 8—12-я семья в республике является бездетной. В 80 % случаев бездетность объясняется бесплодием одного или обоих супругов».

«Другой причиной бесплодия является невынашивание беременности, приводящее к произвольным абортam, количество которых после 1986 г. имеет тенденцию к росту. Более чем в 1,5 раза увеличился вклад недоношенных мертворожденных.» [30].

«Установлено, что среднегодовая частота спонтанных абортов в загрязненных местах в 1,7—2,2 раза выше, чем в относительно чистом городе и достигает 24 % от количества желаемых беременностей.» [31].

«Особенность заключается в том, что около 90 % врожденных уродств и наследственных заболеваний являются следствием новых мутаций в половых клетках родителей.» [32].

У мужчин «на Украине среднее число способных к оплодотворению половых клеток за период с 1968 г. по 1988 г. уменьшилось с 70 до 30 %.» [16].

Собранные вместе подобные данные показывают, что с позиций экологической составляющей прогноза вытекает стабильное существование такой обстановки, при которой не просто интенсивно идут нарушения наследственного аппарата населения. Наша экология привела к тому, что резерв фенотипической компенсации таких нарушений за счет маскировки мутаций гетерозиготностью исчерпан. В обычных условиях изменения происходят лишь в одном аллеле, а большинство мутаций имеет рецессивный характер и проявляется в четко регистрируемом виде только в гомозиготном состоянии. Массовая болезненность населения и ее рост, а также, что особенно показательно, смещение вы-

сокого уровня регистрируемых отклонений здоровья во все более младшие возрастные группы (вплоть до новорожденных) показывают, что мутационная нагрузка проявляется в виде фенотипических изменений уже сейчас. Так может быть в двух случаях.

В первом случае количество мутаций насытило рецессивный уровень, и новые поколения при любых комбинациях являются гомозиготными по некоторым из ранее рецессивных поврежденным аллелям.

Во втором случае наблюдаемое может быть объяснено настолько высоким уровнем мутагенеза, что количество доминантных мутаций (но не по классическому проявлению наследственных болезней, а по их тихому варианту [24]) оказывается уже достаточным, чтобы проявляться у значительной части людей. Наконец, возможно и сочетание двух вариантов. В любом случае это означает, что, согласно экологическому критерию, сегодня нельзя уже говорить о такой окружающей среде, которая вызывает повреждения геномов, не выводящие популяцию из состояния равновесия (уровень повреждения равен уровню элиминации). Для такого состояния (и только для него) корректен термин «мутационная нагрузка». Наша экология приводит к мутационной перегрузке, неустраняемой уже существующими генетическими механизмами. В результате популяция вышла из равновесного состояния и в ней идет непрерывное накопление мутаций.

Строение генома — это результирующая всех процессов, принявших необратимый характер, на уровне первооснов. Именно необратимость отличает один геном от другого. В то же время в рамках одного и того же генома происходят непрерывные флуктуации, носящие обратимый характер. Это и метаболические бреши, которые восстанавливаются, и непрерывно возникающие и репарирующиеся изменения оснований, и возникающие и устраняющиеся разрывы и т. д. Но если возникшие флуктуации прошли все восстанавливающие, корректирующие и контролируемые механизмы, прошли рекомбинационные события и зафиксировались в необратимые изменения, они — эти необратимые изменения и будут отличать новый мутантный геном от его воспроизведшего. И по мере развития подобных событий можно говорить о мутагенной необратимости, о накоплении мутационного груза с неизбежным переходом на такой уровень поврежденности генома, при котором его обладатель уже теряет способность к существованию. Эта необратимость является необратимой для данного молекулярного контекста. Интегрируя в надмолекулярные структуры, он (молекулярный контекст) в зависимости от того, что, как и с каким разрешением рассматривается, будет отдельной клеткой, отдельным человеком, отдельной группой людей, отдельной популяцией или, наконец, отдельным человечеством, т. е. населением планеты в целом. И здесь раскрывается удивительная особенность мутационной необратимости: она существует лишь как данный молекулярный контекст, реализуемый в клетку, организм, популяцию. И потому он возможен только в пределах самого себя.

При переходе с более низкого на более высокий уровень необратимость исчезает. Исчезает потому, что мутации могут комплементироваться немутантным аллелем, хромосомы с мутацией (даже в идентичных аллелях) одного родителя (мутантного) разбавятся хромосомами без мутации другого родителя и т. д.; т. е. исчезает она ценой генетического разбавления. Отдельный нуклеотид, ген, хромосома могут остаться такими же, как и у предшествующего организма. Но при этом происходят массовые изменения других участков генома (или отдельных геномов в системе геномов, т. е. генофонде) за счет слияния генетического материала. И одновременно исчезает как самостоятельный генетически (и, следовательно, фенотипически) тот более низкий уровень, который разбавляется. Так, клоны клеток или организмов генетически очень сходны. А вот при образовании потомства от слившихся геномов, т. е. в результате генетического разбавления, родители не идентичны потомкам. Таким образом, цена мутационной обратимости — исчезновение той генетической и фенотипической индивидуальности, которая

свойственна данному уровню, будь то отдельный человек или отдельный народ. И если уровень мутационной перегрузки превысит некую критическую величину, существование данной генетической неповторимости внутри самой себя станет невозможным.

Итак, экологический критерий, спроектированный на состояние популяции, свидетельствует о существовании у нас такого окружения, которое приводит к непрерывному росту мутационного груза, другими словами, к мутационной перегрузке, и ставит под вопрос само существование генофонда населения Украины и, как следствие, вообще возможность сохранения коренного населения.

И для того, чтобы разобраться в происходящем более детально, необходимо проанализировать третью исходную составляющую прогноза — непосредственно состояние генофонда на данный момент.

Для описания состояния генофонда необходимо выделить те процессы, которые определяют это состояние и могут лечь в основу критериев оценки. Первый из них можно условно назвать «балансовым».

Как хорошо известно, мутации возникают постоянно и в то же время в обычных условиях на уровне популяции они не накапливаются. Вместо накопления имеется постоянный, или флуктуирующий в каких-то пределах, мутационный груз. Такое состояние возможно только в случае существования механизмов элиминации мутаций. Элиминация происходит на всех уровнях: клеток, зигот, эмбрионов, индивидуумов и т. д. И всегда надо помнить цену элиминации возникших мутаций, так как она возможна только вместе с их носителями. Наиболее массово это осуществляет пренатальный фильтр. Эффективность пренатального фильтра хорошо видна при сравнении количества мутаций всех типов, возникающих в зародышевых клетках человека (оцениваемых как прямыми, так и косвенными методами), и количества живорожденных с наследственными дефектами.

Крупные нарушения (анеуплоидии и структурные аномалии) в сперматозоидах существенно колеблются у разных здоровых мужчин, составляя в среднем (по всей выборке) несколько более 10 % [33, 34]. Немногочисленные работы на неоплодотворенных ооцитах женщин дают величину крупных нарушений, несколько превышающую в среднем 20 % [35].

При отсутствии пренатального фильтра почти 30 % новорожденных имели бы крупные хромосомные дефекты. А в действительности — таких рождается менее 1 %. Еще нагляднее ситуация с генными мутациями. Если принять равновероятность самого мутирования как процесса, затрагивающего с одинаковой частотой все гены всех хромосом, то оценка может быть проведена по частоте возникновения *de novo* наиболее часто встречаемых мутаций. Их величина составляет (на территории бывшего СССР) от одной до нескольких единиц на  $10^{-5}$  [36]. В таком случае при общем числе генов у человека 50—100 тыс. (на гаплоидный геном) не было бы ни одного новорожденного с новой (т. е. в дополнение к имеющимся) мутацией. И даже если признать их все сплошь рецессивными, очень скоро (по меркам истории) не оказалось бы ни одного немутировавшего гена ни у одного человека. И все новорожденные были бы обязательно (и множественно) гомозиготны дефектными. А таковых рождается чуть более 2 %. И до последнего времени эта величина оставалась постоянной. Такова эффективность пренатального фильтра. То, что он пропускает, устраняется постнатальным фильтром. И в результате в популяции устанавливается какой-то баланс между мутациями, возникающими и элиминирующими. В норме такой баланс носит равновесный характер. Но могут быть и иные случаи. Если по каким-то причинам темпы возникновения мутаций превышают темпы их элиминации, наступает период накопления мутаций. Здесь надо иметь в виду, что увеличение мутагенного давления и накопление мутаций не одно и то же. Пре- и постнатальный фильтры в норме не только высокоэффективны, но и имеют широкий диапазон резервных возможностей. Поэтому они могут при возрастании мутагенного давления до

какого-то уровня и не допускать заметного накопления мутаций в виде роста общего мутационного груза в поколениях. Но даже в этом случае цена равновесия может быть разная. Пренатальная фильтрация реализуется за счет опознания структурных или функциональных изменений, приводящих к тому, что на каждом данном этапе их носители (клетки-предшественники, гаметы, зиготы и т. д.) не могут пройти эту стадию вообще и гибнут (отторгаются). Возможно также, что вероятность прохождения той или иной стадии носителями дефектных генов настолько понижается, что носители здоровых генотипов опережают таковых дефектных, закрывая им дальнейший путь. Поэтому чем сильнее нарушение, к которому приводит мутация, тем надежнее отфильтруются ее носители. И протекает все это на этапах доиндивидуумных, т. е. на стадии клеток и эмбрионов. Для людей же психологический рубеж восприятия основополагающих форм отношения к происходящему проходит по уровню индивидуальному. Поэтому пренатальный фильтр по отношению к человеческой психологии работает в «гуманном» режиме: он устраняет не людей — носителей мутантных геномов, а пренатальные формы на разных этапах их пути к индивидууму. И цена потерь таких носителей мутантных генотипов психологически либо вообще находится за порогом восприятия (какая разница, какой сперматозоид не в состоянии осуществить оплодотворение, а какой — в состоянии), либо относительно невелика (самопроизвольный аборт). Но слабые мутации (если не все, то по крайней мере, многие) пренатальный фильтр по условиям своего функционирования «в чистом виде» устранить не может вообще или делает это с низкой эффективностью. Устраняет он их «по сопутствующему» механизму, что будет проанализировано ниже. Такой механизм не способен помешать накоплению слабых мутаций в поколениях. Основные задачи по их элиминации ложатся на постнатальный фильтр. Но последний функционирует уже на уровне индивидуумов. И его реализация — это в большинстве случаев трагедия для носителя мутантного генотипа и (или) близких ему людей. Поэтому психологически плата за равновесие тем выше, чем больший вклад в такое равновесие приходится на постнатальное, «негуманное» фильтрование. Разница фильтров по отношению к представлениям о гуманизме вытекает из того, что постнатальный фильтр функционирует по механизмам естественного отбора — на уровне индивидуумов. Того самого естественного отбора, применимость которого к человеку одно время пытались отрицать. И не зря пытались — естественный отбор жесток в силу самой своей сути. А отбор с гуманизмом несовместимы принципиально. Компромисс здесь невозможен. Естественный отбор никогда не уступает, на то он отбор и естественный. Его нельзя убрать. Можно делать вид, что его не существует для человека. И такой вид делали. Но за все в жизни приходится платить. Наступает плата и за это. Пренатальное же фильтрование — чисто внутриорганизменный процесс. И функционирует он по законам организма, в котором процессы внутриорганизменные по отношению к имеющему самостоятельное значение индивидууму, а потому не имеют отношения ни к естественному отбору, ни к гуманизму. Они просто происходят вне их. Из этого вытекает очень существенное следствие. Естественно, как правило, всегда исходят из того, что не следует увеличивать наследственный груз популяции. Но равновесие, как указывалось выше, будет обуславливаться суммарной эффективностью пре- и постнатального фильтров. При медицинском вмешательстве в направлении снижения эффективности пренатального фильтра (т. е. при оказании помощи в доведении до рождения генетически поврежденной линии: гаметы — зиготы — эмбрионы — живорожденные) минует «гуманная» стадия режима фильтрации мутаций — пренатальная. И теперь для поддержания равновесия должен ужесточаться «негуманный» постнатальный фильтр. А поскольку с позиции гуманизма это неприемлемо, то ценой за ослабление пренатального фильтра будет смещение равновесия, т. е. рост мутационного груза популяции. Если же, как это имеет место у нас, равновесие и так наруше-

но, то ценой будет ускорение уже и без того ускоренного накопления мутаций.

Таким образом, необходимо рассмотреть два возможных состояния генофонда по отношению к мутациям — равновесное и неравновесное. В случае равновесного — появление мутаций компенсируется их элиминацией пре- и постнатальными фильтрами. Для неравновесного состояния возможны два варианта — рост мутационного груза популяций или, наоборот, снижение. Посмотрим, что лежит в основе каждого из них, в каком состоянии по данному показателю находится Украина и что из этого следует. Неравновесное состояние, связанное с увеличением количества мутаций в генофонде популяций, вероятно только в том случае, когда и пре- и постнатальный фильтры не справляются с мутационной перегрузкой. Что может вызывать мутационную перегрузку, кроме чисто экологического фактора, будет проанализировано ниже. Здесь отметим лишь, что она представляет собой систему весьма сложных (и взаимосвязанных) процессов и не сводится только к внешнему мутационному давлению (т. е. только экологии). Пока же выясним, что значит «не справляется» в случае пре- и постнатального фильтров, какие факторы здесь имеют значение и каков их вклад.

Для пренатального фильтра «не справляется» означает, что ни резерва, ни эффективности его функционирования не хватает для того, чтобы компенсировать изменяющуюся мутационную ситуацию. Такое возможно при следующих изменениях. Первое из них связано с особенностями самой генеративной сферы. Генеративная сфера защищена дополнительными механизмами от мутационного воздействия. В результате весьма частые мутации соматических клеток разных тканей не отражают уровня мутирования клеток генеративных. Поэтому в тех случаях, когда пренатальный фильтр перестает успешно справляться со своими задачами, следует иметь в виду, что первым звеном, нарушение в котором приведет к такому результату, будет система защиты генеративной сферы. Во-вторых, «не справляется» может зависеть от самих особенностей пренатального фильтрования. Поскольку ряд мутаций пропускается по вероятностному принципу со своим коэффициентом для каждой мутации [24], то общий рост мутаций в зародышевых клетках приведет к росту (хотя далеко не всегда пропорциональному) таких мутаций у живорожденных.

Но особо значимым может стать накопление таких мутаций, которые не узнаются пренатальным фильтром совсем или узнаются очень слабо, т. е. малоэффективно. Для них эффективность прохождения пренатального фильтра в таком случае должна приближаться к единице, а рост — быть близким к пропорциональному по отношению к росту уровня мутагенной нагрузки. К ним в первую очередь относятся тихие мутации, которым присуща еще одна особенность. Не распознаваемые в момент рождения по фенотипу, они вообще не будут регистрироваться. И вся служба, призванная отслеживать рост мутаций по показателям роста классических наследственных болезней, для данного типа мутаций окажется неэффективной. Но именно тихие мутации внесут решающий вклад в болезненность всех постнатальных возрастов и, в конечном итоге, определят судьбу популяции.

Наконец, существует (и непрерывно совершенствуется и масштабируется) искусственное снижение эффективности пренатального фильтра за счет успехов медицины. Из общих соображений гуманизма, а также под влиянием последствий, вызываемых непрерывным снижением рождаемости, все большее значение в преодолении бесплодия и вынашивании беременности приобретает соответствующее медицинское вмешательство. И почти все, что можно устранить искусственно на уровне препятствий пренатальному фильтрованию, исполняется практически [37, 38].

Результатом всех этих воздействий (как естественных, так и искусственных) является быстрое (и, как будет показано ниже, идущее по нарастающей) увеличение мутационного груза у живорожденных [39,



40]. Теперь для того, чтобы выдержать равновесие общего уровня мутаций в популяции в целом, резко должна возрасти нагрузка на постнатальное фильтрование. Но это — переход от «гуманного» варианта элиминации мутаций к «негуманному». Такого никакое цивилизованное общество позволить себе не может по этическим соображениям. А у нас такое невозможно еще и в силу демографических особенностей — количество рождений при всем мутационном грузе у новорожденных не покрывает смертности населения в целом. При такой ситуации для сколько-нибудь эффективного функционирования постнатального фильтра вообще нет материала, а гуманизм и медицина обеспечивают устранение всех помех на пути роста мутационного груза, которые они в состоянии только устранить. И как неизбежное следствие — рост мутационного груза популяции становится явлением, непреодолимым принципиально, а в количественном выражении — максимальным из всего теоретически возможного (максимально возможная неэффективность пре- и постнатального фильтров при максимальной за всю историю мутационной нагрузке по фону нарушений демографической ситуации — вариант 4В, табл. 2). В таких условиях генетическая катастрофа — лишь дело времени. Вопрос сводится только к тому, когда это время наступит, в какие конкретно последствия реализуется, можно ли что-то изменить и какова цена, которую придется заплатить, если ничего не менять и если — менять.

Первое, что напрашивается, это перейти от неравновесного состояния накопления мутационного груза к неравновесному состоянию уменьшения мутационного груза и выйти в конце концов на уровень естественного равновесия, характерного для основного периода существования человечества. Проанализируем же, что должно происходить при неравновесном состоянии такого рода. По определению, при этом должно уменьшаться общее количество мутаций в суммарном геноме (генофонде) популяции. Конечно же, в первую очередь необходимо максимально снизить все внешние факторы, вызывающие мутации. Но само по себе такое снижение (даже до уровня идеального фона чистой природы), для осуществления которого необходимы очень большие усилия всего общества, а не подмена их разговорами, в лучшем случае может лишь стабилизировать мутационный груз. Это было бы уже крупным шагом вперед. Но только первым, без которого остальные лишены реальности. Уменьшить же суммарное количество мутаций в популяции вероятно только в течение ряда поколений при соответствующем максимальном повышении эффективности как пренатального, так и в очень высокой мере постнатального, т. е. «негуманного», фильтра. Последнее определяется возможностью пренатального фильтра отбирать только то, что на него поступает, и по существующим критериям. При большом мутационном грузе, как указывалось выше, пренатальный фильтр будет ограничен в своем действии, хотя и осуществит очень многое. Собственно говоря, накопление мутационного груза в популяции (при прочих равных условиях) является свидетельством того, что все возможности пренатального фильтра исчерпаны (в том числе и за счет вклада в снижение его эффективности, обусловленного медицинским вмешательством). Вместе с тем на повышение эффективности пренатального фильтра сегодня уже научились влиять (путем пренатальной диагностики и искусственного прерывания беременности по ее показанию), но само такое влияние пока крайне ограничено, в частности, факторами чисто практического значения (сложно, дорого и т. д.), а также по этическим соображениям. Все это приводит к тому, что уменьшение количества мутаций за счет медицинского вмешательства для повышения эффективности пренатального фильтра при современном отношении к проблеме, по-видимому, вообще не может стать массовым. И даже в тех случаях, когда такая задача ставится в масштабах целой страны, она сознательно ограничивается лишь наиболее тяжелыми врожденными дефектами развития [41]. Поэтому резервы здесь в плане общего снижения уже имеющегося мутационного груза в попу-

ляции за счет повышения эффективности пренатального фильтра) крайне невелики.

Только постнатальный фильтр в состоянии обеспечить подачу на пренатальный фильтр наименее отягощенного наследственного материала по всем типам мутаций (и что особенно важно — в том числе и слабым).

Однако в жизни за этим стоят процессы страшной социальной силы. Во-первых, это судьбы людей во всем своем трагизме. Во-вторых, это неизбежное исчезновение одних микропопуляций (хотя бы за счет разной региональной мутагенной нагрузки) и замещение их другими. Наконец, в-третьих, это общая судьба этносов. Ведь все варианты в реальной жизни выходят за рамки изолированных популяций. И если для одного этноса выход из неравновесного состояния сопряжен пусть не с полной, а частичной (но достаточно значимой) элиминацией его носителей в течение ряда поколений, то для другого — открывает новый ареал распространения и возможность совершенно мирным путем заселять освобождающееся пространство вследствие миграции и генетической ассимиляции тех, кто на нем еще остается. В результате для этнически открытых систем выход из отрицательного неравновесного состояния этноса, вошедшего в него, становится неосуществимым с гораздо менее значимого уровня неравновесности, чем в случае этнической изоляции.

Так, например, если численность этноса на изолированной территории упала буквально до нескольких сотен или тысяч индивидуумов, то через какое-то время (пусть даже весьма длительное) популяция восстановилась бы. В конце концов именно так (через малые общины) и распространялся по Земле род людской. Но в этнически открытых системах ситуация иная. Даже при поддержании общей численности популяции на одном уровне (за счет миграции представителей других этнических групп, численно покрывающей убыль коренного населения) этнос, вошедший в отрицательно неравновесное состояние, при потере от этого значительной части своего состава (возможно, 70—90 %) вряд ли восстановится.

Скорее всего, он будет генетически ассимилирован и как этнос просто прекратит свое существование.

Для Украины, согласно балансовому критерию, население, сильно отягощенное мутационным грузом, находится в неравновесном состоянии, характеризующемся превышением накопления мутаций над их элиминацией, в крайне (теоретически предельном) неблагоприятном демографическом варианте (рождаемость ниже уровня, минимально необходимого для поддержания численности популяции; исключительно высокая мутагенная нагрузка за счет экологии, быта и т. д.; искусственное снижение за счет медицинских вмешательств эффективности пренатального фильтра и максимально неэффективное функционирование фильтра постнатального). И по всем этим показателям ситуация продолжает ухудшаться.

Следующий критерий может быть условно назван «критерием крутизны градиента» или «критерием мутационного айсберга». Он состоит из двух подкритериев: 1) состояния системы освобождения генофонда популяции от мутационного груза и 2) структуры айсберга. Начнем с первого из них.

При использовании термина «мутация» обычно подразумевают только те из них, которые вызывают резкие изменения фенотипа. А когда говорят о «мутационном грузе», то имеют в виду уже не просто резкие изменения фенотипа (цвет волос или группу крови), а перемены, приводящие к резко выраженной патологии, т. е. к классическим наследственным болезням [42, 43]. Но в первооснове мутаций лежат отклонения от нормы в наследственном материале, о которых (в силу технических ограничений) до самого последнего времени судили только по изменению фенотипа. И малозаметные изменения фенотипа не регистрировались как мутации [24].

Здоровье людей в массе определяется не классическими мутациями (их носители — люди с классической наследственной патологией составляют всего 4—6 % общей численности населения), а таковыми, слабо влияющими на фенотип. Как указывалось выше, в силу своего нечеткого фенотипического проявления такие мутации будут намного легче (или даже вообще свободно) проходить через пренатальный фильтр. Он ведь фильтрует объекты по каким-то фенотипическим признакам. И чем меньше они будут отклоняться от некоего диапазона нормы, тем успешнее их носители будут ускользать от элиминации.

Поэтому при снижении эффективности постнатального фильтра можно надежно прогнозировать быстрое накопление в популяции тихих мутаций, которое не будет пропорциональным таковому классическим мутаций. Тихие мутации будут накапливаться преимущественно и опережающими темпами. Это вытекает из следующих особенностей молекулярных процессов и функционирования фильтров. В первом приближении можно принять, что слабые мутации возникают в примерно одинаковой пропорции — сто слабых на одну сильную [24, 44, 45]. Строго говоря, конкретное соотношение (одна сильная мутация на 500 слабых, 1 на 100, или 1 на 20) непринципиально для направленности описываемого процесса. Оно может влиять лишь на его скорость, что, конечно, тоже очень важно. При имеющем место мутагенном давлении, достигающем в какой-то малой толике, несмотря на все защиты, гамет и их предшественников, возникнет широкий диапазон зародышевых клеток по уровню сильных мутаций. Какая-то часть не будет их иметь вообще, какая-то — по одной, некоторые — по две и т. д. Абстрактно такое возможно в силу чисто случайного распределения внешних воздействий (например, в данную клетку попала одна ионизирующая частица, в другую — две, а остальных чаша сия миновала вообще). Но в живом все намного сложнее и случайность накладывается на биологические особенности клеток: их репарацию, эффективность систем, предотвращающих повреждения, состояние соматических клеток, окружающих зародышевые, и т. д. Поэтому распределение будет далеким от просто случайного. И особенно сильно оно будет отличаться от случайного при сравнении разных индивидуумов. Ниже этот вопрос рассматривается более детально. Однако соотношение сильных и слабых мутаций в широком диапазоне событий будет меняться значительно меньше, что следует из самой молекулярной природы возникновения мутаций и контроля за их образованием в организме. В таком контексте событий (если не всегда, то весьма часто) соотношение слабых и сильных мутаций сохраняется и в индивидуальных клетках. В тех из них, в которых не возникло сильных мутаций вообще, слабых будет меньше ста, в клетках с одной сильной мутацией — примерно по сто слабых, с двумя сильными — по двести слабых и т. д. Конечно, абсолютной точности соотношения не будет, но по крайней мере тенденция сохранится. В результате появляется механизм контроля пренатальным фильтром и тихих мутаций — по коррелятивному принципу. Чем больше сильных мутаций в объекте, тем эффективнее он устраняется пренатальным фильтром. А количество слабых и сильных мутаций коррелирует между собой. И объекты, в которых больше слабых мутаций, устраняются, таким образом, тоже более эффективно. Но в подобном коррелятивном механизме элиминации слабых мутаций имеются два принципиальных ограничения, обуславливающих накопление слабых мутаций из поколения в поколение при условии, что вся нагрузка по их устранению ложится только на пренатальный фильтр, а постнатальный фильтр неэффективен.

Первое связано с подпороговым эффектом. Если количество слабых мутаций (в любом исчислении) меньше необходимого для возникновения хоть одной сильной, то их обладатели уходят от пренатального фильтра. А поскольку слабых мутаций (по природе изменений в последовательности гена) возникнет во много раз больше, чем сильных, то у каждого живорожденного число их будет, хоть и ниже пороговой ве-

личины, но тем не менее большим (пусть не пороговое 100, а, скажем, подпороговое 90 или 10). Но в следующий круг (при условии неэффективности постнатального фильтра) эти 90 или 10 слабых мутаций войдут уже как нулевая точка отсчета. И теперь уже вновь возникающие слабые и сильные мутации будут соотноситься между собой так, как если бы старых слабых вообще не было. Зато подпороговое количество слабых мутаций второго цикла суммируется с таковым первого цикла репродукции и составит опять нулевой уровень для третьего. И так цикл за циклом будет идти накопление слабых мутаций при отсутствии

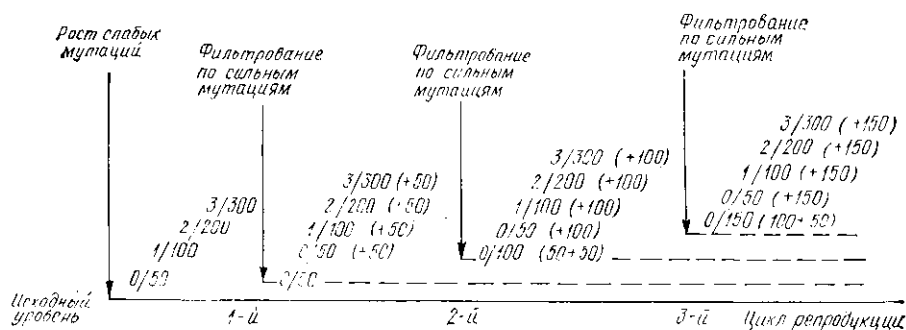


Рис. 2. Варианты устранения и пропуска мутаций пренатальным фильтром

накопления сильных. На рис. 2 представлен пример возможности накопления слабых мутаций при отсутствии накопления сильных в варианте пренатального фильтрования по коррелятивному принципу. Для простоты в подаваемых на фильтрование объектах количество сильных и слабых мутаций представлено набором нескольких постоянных величин. Первая цифра обозначает количество сильных мутаций, вторая — слабых. Допустим, что такое соотношение (и распределение таких соотношений между объектами) постоянное. Оно возникает каждый раз заново в генеративном цикле каждого поколения. В одном объекте (клетка — предшественник гамет, гамета, зигота и т. д.) сильных мутаций нет вообще, а слабых — 50 (обозначение — 0/50). Во втором сильная — одна, а слабых 100 (обозначение — 1/100) и т. д. Тогда при жестком фильтровании вероятность прохождения через фильтр объекта даже с одной сильной мутацией может оказаться очень малой (условно примем ее нулевой). И пройдут фильтрование только те объекты, которые вообще не имеют сильных мутаций. Но слабые у них все равно есть (по описанному выше допущению их 50). В таком случае в каждом последующем поколении (при полной неэффективности постнатального фильтра) будет непрерывно возрастать количество слабых мутаций (т. е. пропущенных предыдущим фильтрованием), подающихся теперь на следующее фильтрование как закрепившийся «нулевой» уровень. В начале схемы «нулевой» уровень — нуль слабых мутаций, после первого цикла «нулевой» уровень — 50 слабых мутаций, после второго цикла к этим 50 прибавляется еще 50 и «нулевой» уровень составляет 100 и т. д. Сильные же мутации при этом не накапливаются вовсе.

Второе ограничение носит более сложный характер и основано на фундаментальном эффекте, который до сих пор никак не учитывался и анализ которого в литературе отсутствует. Суть его заключается в том, что в диплоидном геноме по сравнению с гаплоидным заложена качественно новая, внутренне присущая ему принципиальная возможность очищаться от мутаций при половом воспроизводстве. Одна составляющая такой возможности является классикой генетики и основана на менделевском расщеплении признаков — потомство двух гетерозиготных носителей дает в потомстве двух, опять же, гетерозигот, одного гомозиготного носителя мутации и одного — лишеного мутаций вообще (рис. 3). Попадая теперь на постнатальный фильтр (а по дру-

гой терминологии — на «жернова» отбора), при определенных условиях может появиться популяция, вообще лишенная данной мутации за счет дальнейшего развития только тех, у кого такая мутация исчезла. Но такое крайнее проявление в настоящее время может быть оценено только качественно. И сложность оценки заключается в непонимании того, как связаны (и связаны ли вообще) разные мутации. Сегодня исходят из концепции независимости распределения несцепленных (т. е. не расположенных рядом) генов, кодирующих, таким образом, несцепленные признаки. И наблюдения подтверждают такую независимость.

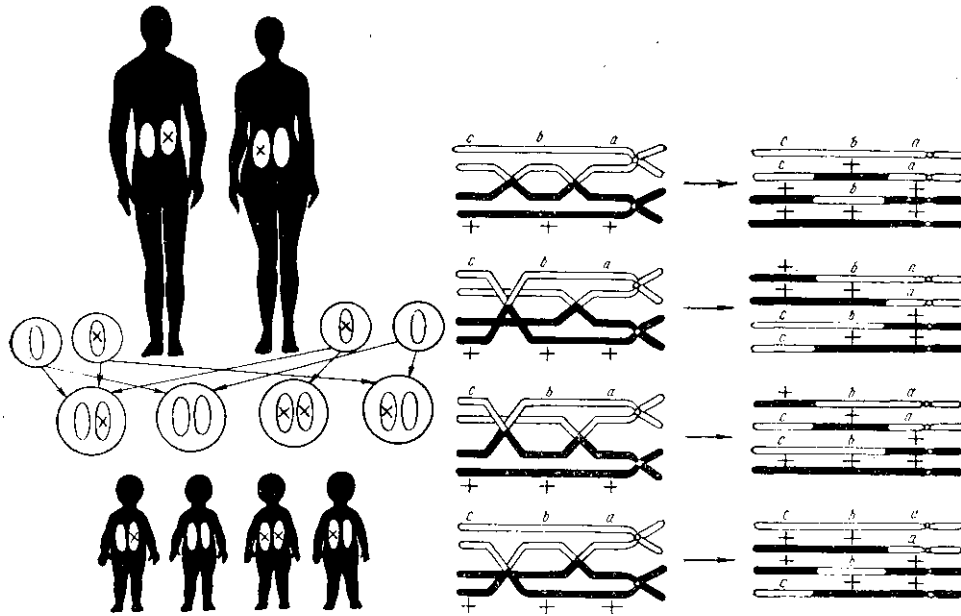


Рис. 3. Схема менделевского расщепления признаков, приводящая к проявлению идентичной мутации от обоих гетерозиготных носителей у потомства, 25 % которого будет лишено мутации, т. е. очищено от нее

Рис. 4. Различные варианты рекомбинаций

Но насколько она всеобщая, сохраняется ли при большом количестве мутаций и отличается ли сегрегация нормальных и мутантных аллелей (особенно, когда мутантных много), пока неясно. Неясно потому, что методически исходят из концепции независимости сегрегации несцепленных признаков. И если наблюдают независимую сегрегацию, то делают заключение о несцепленности. Только в очень редких случаях действительно проверяют при этом физическое расстояние генов таких маркеров. А уж с позиций самоочищения популяций таким путем материалы вообще почти никогда не рассматриваются.

Вторая сложность заключается в том, что рецессивные мутации, по определению, не проявляются в гетерозиготном состоянии. Поэтому вроде бы и нет механизмов их элиминации. Единственное значение расщепления при таком его видении сводится к тому, что носителями рецессивных мутаций (и только каждой в отдельности, вне связи с остальными, ежели они не сцеплены с ней) не могут оказываться все 100 % геномов популяции. Но даже в таком крайне ограниченном значении менделевское расщепление признаков охраняет популяцию от поголовного содержания каждой конкретной мутации. Но только каждой конкретной. Ибо все остальные сегрегируют независимо от всех остальных и тот, кто не имеет (благодаря менделевскому расщеплению) мутации А, может иметь мутацию В, С, D и т. д. И только будущие исследования покажут реальное значение такого механизма очищения от мутаций (оно может быть как исчезающе мало, так и весьма существенно). А вот элиминация на пренатальном уровне гомозиготных носи-

телей мутации (если она, конечно, для этого уровня хоть в какой-то мере вредна) — явление абсолютно реальное. Принципиально возможно фильтрование и гетерозигот. Для их опознавания появляется несколько механизмов. Например, попеременная (и альтернативная) экспрессия аллелей — некая функциональная гаплоидность. Или по суммарной мощности. При одном мутантном аллеле суммарная экспрессия с двух аллелей будет меньше, чем в случае двух нормальных. И в эмбриогенезе, где уровень экспрессии намного выше, чем в постнатальном периоде, такой пониженной мощности может оказаться недостаточно. Наконец, начиная с определенных этапов гаметогенеза, клетки проходят несколько этапов в состоянии истинной гаплоидности. А для гаплоидов понятия рецессивности не существует, там все гены доминантны, если они, конечно, экспрессируют. Для мужчин же по двум хромосомам X и Y истинная гаплоидность существует всегда — начиная с зиготы, которая затем разовьется в мужской индивидуум. В мужском организме по этим двум хромосомам гаплоидность вообще не прерывается: с момента гаметогенеза, когда возникают гаплоидные клетки, слияние которых в будущем (вернее, их производных) даст зиготную гаплоидную по тем же двум хромосомам, и далее, до последнего мгновения постнатального существования.

В результате пре- и постнатальный фильтры, если они, конечно, функционируют эффективно, не дают возможности накапливаться в популяции мутационному грузу как за счет устранения носителей новых мутаций, так и вследствие предпочтительного пропуска тех, кто благодаря менделевскому расщеплению избавился от мутационного груза родителей. Таким образом, за счет фильтров и принципиальной возможности диплоидов к расщеплению происходит непрерывное очищение популяции не только от возникающих новых мутаций, но и возникших ранее и уже закрепленных в предыдущих поколениях (независимо от того, как давно такое закрепление произошло). Из этого вытекают весьма интересные последствия. В тех случаях, когда изменение в гене затрагивает фенотипически нейтральный для прохождения пренатального фильтра признак (в дальнейшем — пренатально нейтральный), как например, цвет лепестков гороха, изучавшийся Менделем, расщепление проявляется в своем классическом соотношении 1:2:1. В этом случае первое поколение с розовыми цветками может рассматриваться как модель популяции, в которой произошло закрепление мутации. Но большинство мутаций не является пренатально нейтральным. Они пропускаются пренатальным фильтром не полностью, а с той или иной вероятностью. И тогда классическое соотношение при регистрации на уровне живорожденных может меняться как угодно. Если фильтр блокирует прохождение и гомо-, и гетерозиготных мутантов, потомство гетерозиготных родителей будет только здоровее. При таком варианте, правда, и гетерозиготным родителям взяться неоткуда (разве что у обоих их родителей в гаметах произошли мутации в одном и том же гене). Но все, что лежит вне этого крайнего состояния, существовать может. При сильных мутациях мутантные гомозиготы почти никогда не будут пренатально нейтральными. Не будут нейтральными и носители сильных доминантных мутаций. Наконец, по описанным выше возможным механизмам и большинство гетерозигот по сильным рецессивным мутациям окажутся пренатально фильтруемыми. В результате только за счет внутренних механизмов живого будет проходить непрерывная очистка популяции от мутационного груза. И если бы мутагенное давление на зародышевые клетки полностью прекратилось (что, естественно, можно рассматривать пока лишь теоретически), то через некоторое время популяция вследствие реализации внутренних механизмов очистилась бы от значительной части мутаций. Но не от всех, так как пренатально нейтральные гетерозиготные (и гомозиготные) мутации ушли бы от такого механизма. Именно этим можно объяснить то, что при известных уже более чем 4 000 моногенных наследственных болезнях (а теоретически их должно быть, как минимум, по числу всех

генов человека) только единицы (как, например, муковисцидоз) насыщают популяцию, для которой они пренатально нейтральны. И здесь удивительно яркий пример дает сравнение разных этнических групп. Расы отличаются не только цветом кожи и формой глаз. У них существуют какие-то отличия и на молекулярном уровне, в силу чего в азиатской популяции муковисцидоз — редчайшее событие. И гетерозиготы по этому гену тоже крайне редки. А у европейцев — популяция близка к насыщению данным мутантным аллелем в рецессиве. Объяснить такое различие можно только особенностью функционирования пренатального фильтра у этих этносов. Остальные наследственные болезни в их классическом понимании в разной мере редки (разная степень отклонений от пренатальной нейтральности). Но для слабых мутаций этот механизм не работает (они или полностью, или в значительной мере пренатально нейтральны). Он не работает здесь и в коррелятивном варианте, поскольку расщепление признаков (если они не сцеплены) происходит независимо. И нет никакой повышенной вероятности того, что расщепление по сильной мутации соберет у ее носителя большее количество слабых. Устранение слабых мутаций ложится, таким образом, почти исключительно на постнатальный фильтр.

У диплоидных организмов существует еще один механизм, который достаточно хорошо изучен, но пока никак не связывается с очисткой генофонда от мутаций. Этим механизмом является рекомбинационный обмен между хромосомами. Он обнаружен как при образовании генеративных клеток, так и в соматических. Такой обмен может происходить по разным участкам, захватывая значительное их количество (рис. 4). Перераспределяя, таким образом, мутации по хромосомам, этот механизм (пусть даже по чисто статистическому принципу) будет приводить к возникновению хромосом с большим и меньшим количеством дефектов (вплоть до хромосом без дефектов). Этот материал даст дополнительные возможности пренатальному фильтру для очистки генофонда от мутационного груза. Даже при гомозиготности по дефекту в одном и том же гене у обоих родителей (но не полностью идентичному, т. е. не при мутациях в одном и том же нуклеотиде или делеции одного и того же участка) благодаря рекомбинационному обмену с какой-то конечной вероятностью (хотя и весьма низкой) образуются последовательности, вообще лишенные дефекта. Их преимущества при прохождении пренатального фильтра увеличат возможность появления немутантного живорожденного (или с мутацией гетерозиготной, что даст в последующем цикле уже вероятность возникновения полностью немутантного потомства на основе механизма: расщепление — пренатальное фильтрование).

Однако для слабых мутаций и этот механизм оказывается неэффективным. И не из-за какой-то особой рекомбинации слабых мутаций, а вследствие неэффективности распознавания их пренатальным фильтром.

Итак, диплоидным организмам присуща специальная система очистки от мутационного груза. В нее входят:

1) устранение пренатальным фильтром новых сильных мутаций и коррелятивно по вероятностному механизму связанной с ними значительной части мутаций слабых;

2) фильтрование (с той или иной эффективностью) гомо- и гетерозиготных мутаций с преимущественным пропуском возникающих за счет перераспределения хромосомных наборов при половом процессе нормальных генотипов при наличии гетерозиготности у одного или обоих родителей;

3) освобождение от мутаций, связанное с рекомбинациями и последующим пренатальным фильтрованием более отягощенных и преимущественным пропуском менее отягощенных мутациями объектов.

Таким образом, присущий диплоидности внутренне обусловленный механизм самоочищения от мутационного груза противостоит мутационному давлению и является предпоследней защитной системой живого. Система эта очень эффективна против подавляющего большинства силь-

ных мутаций и почти полностью бессильна (вне коррелятивной связи с сильными) против слабых. Для избавления от них, а также от namного реже ускользающих от пренатального фильтра сильных мутаций остается последняя линия защиты — постнатальный фильтр. И его эффективность теперь уже в значительной степени определит темпы накопления мутационной деградации генома. От него будет зависеть основной рост мутационного айсберга популяции и через него — размер айсберга каждого последующего поколения. Основной (а не весь) потому, что по описанным выше механизмам пренатальный фильтр будет все же очищать популяцию от мутаций. Но поскольку на него, кроме новых, будут подаваться те мутации, которые он уже пропустил в предыдущем поколении, то и новое фильтрование тех же мутаций будет так же малоэффективным. Все это следует использовать не только для общей оценки состояния генофонда, но и в повседневной жизни.

С учетом очищающего действия фильтров необходимо прогнозировать появление и распространение мутаций как в отдельной семье, так и популяции в целом. Так, если оба родителя в семье гетерозиготны по определенной мутации, то появление в потомстве гомозиготного больного с вероятностью 25 % возможно только в тех случаях, когда коэффициент пропуска пренатальным фильтром такого носителя будет равняться единице.

Если же вероятность элиминации мутантного гомозиготного генотипа (вместе с пренатальной формой существования его носителя) будет менее единицы (а такое по сути самого процесса должно быть при подавляющем большинстве мутаций), то угроза рождения больного ребенка соответственно уменьшится. Принципиально то же самое должно быть и в случае распространения мутации в популяции. Но здесь существенный вклад в ограничение ее распространения внесет также фильтрация гетерозигот. Выше приводились аргументы в пользу реальной возможности такого фильтрования. Кроме того, на популяционном уровне внесет свой вклад и постнатальный фильтр. Поэтому в чистом виде равновесие Харди — Вайнберга будет справедливо только для полностью нейтральных по отношению к фильтрам признаков. В общем плане это сегодня и оговаривается: «В отсутствие возмущающих воздействий частоты генов и генотипов остаются постоянными от поколения к поколению». [43]. Но это — в пределе. А в большинстве случаев срываются фильтры. В контексте функции фильтров, очищающей популяцию от мутаций, при прогнозе распространения последних надо обязательно вводить коэффициенты их пропуска пренатальным и постнатальным фильтрами. И учитывать, что в разных популяциях эти фильтры будут работать по-разному (пример тому — распространенность муковисцидоза в европейской и азиатской популяциях). А в разных странах из-за особенностей медицины, уровня быта и представлений о гуманизме их эффективность будет иметь весьма неодинаковое значение.

Теперь по поводу второго подкритерия — структуры айсберга. Мутационный айсберг состоит из двух частей. Первая, относительно просто регистрируемая составляющая, представлена фенотипически четко проявляемыми (сильными) мутациями, обуславливающими классические наследственные болезни; вторая — мутациями, нерегистрируемыми по четким изменениям фенотипа, т. е. по своему проявлению слабыми (тихими), во много раз более многочисленными, чем сильные. В условиях эффективного функционирования пренатального и постнатального фильтров составляющие айсберга будут величиной достаточно постоянной. И по изменению в популяции верхушки айсберга можно более менее надежно судить о размерах скрытой части, оценивая, таким образом, общий мутационный груз и его динамику в поколениях.

Но при нарушении работы фильтров структура айсберга неизбежно должна меняться. Снижение эффективности пренатального фильтра приведет к относительно небольшому повышению вклада в каждое данное поколение классических наследственных болезней (т. е. сильных мутаций) и, как минимум, к такому же (но во много раз больше в ко-



личественном выражении) увеличению слабых мутаций. Снижение эффективности постнатального фильтра, с одной стороны, частично закрепит в поколениях повышенный уровень сильных мутаций (частично потому, что в каждом новом поколении они хоть и не с высокой, как ранее, эффективностью, но тем не менее должны будут проходить пренатальный фильтр). С другой стороны, снижение эффективности и постнатального фильтра увеличит вклад слабых мутаций с непрерывным ростом величины этого вклада из поколения в поколение. Следствием такого процесса явится постоянное нарастание болезненности населения, ибо фенотипическое проявление сильных мутаций (как указывалось выше) выражается в классических наследственных болезнях, а фенотипическое проявление слабых, как правило, в плохо диагностируемом общем ухудшении здоровья.

Таким образом, на основании анализа разбираемого критерия можно судить о том, какая будет крутизна накопления мутаций в поколениях и какая в них структура мутационного айсберга. Выше приводились данные, характеризующие изменения состояния здоровья населения Украины и свидетельствующие об ошеломляющей крутизне накопления мутаций. Это следует из того, что каждое последующее поколение намного болезненнее предыдущего. Что касается структуры айсберга, то вследствие недостаточности материала судить о ней пока в полной мере не представляется возможным. Исходя же из того, что имеется, можно сделать лишь общее заключение о быстром увеличении айсберга в целом с опережающим вкладом его скрытой части.

Последним (из рассматриваемых здесь) является критерий мутационной восприимчивости организма. Представления о ней только начинают формулироваться. Но и уже известного достаточно для понимания того, что без подобных представлений оценка самого мутагенеза имеет не более чем символическое значение. Мутационная восприимчивость характеризуется состоянием организма, особенностями его фенотипа и генотипа, в решающей мере определяющими сам ход мутационного процесса.

Такая формулировка может вызвать принципиальное возражение.

Общепринято мнение о том, что генотип представляет собой мишень для мутаций под влиянием внешних факторов и уж никак не фактор, определяющий эти мутации. И, конечно же, не фенотип влияет на генотип, а наоборот. И это действительно так. Однако здесь речь идет не о наследовании приобретенных фенотипических признаков (что обычно имеют в виду, исследуя проблему влияния фенотипа на генотип), а лишь о том, что состояние фенотипа конкретного организма в значительной мере определяет уровень мутирования генома. Таким образом, влияние фенотипа на генотип в данном случае рассматривается сугубо в рамках общепринятых представлений, которые применительно к данному критерию заключаются в следующем.

Представления о механизмах возникновения мутаций за последние десятилетия претерпели ряд радикальных изменений. Вначале все сводили к теории мишеней. Считалось, что проблема мутаций решается просто: как только повреждающий фактор достиг цели (т. е. соответствующей последовательности ДНК) и прореагировал с ней (т. е. поразил мишень), так сразу появился биологический результат — в случае одних типов повреждений (таких как разрыв двойной цепи ДНК) клетка гибнет (летальный эффект), в случае других (например, химическая модификация основания) — возникает изменение соответствующего кодона и регистрируется мутация. И в предельных вариантах в виде воздействия на однонитчатую нуклеиновую кислоту в пробирке именно так и было (конечно, только на уровне нуклеиновой кислоты, вне связи с организмом). Но при дальнейшем изучении мутагенеза оказалось, что такие представления столь же отличаются от действительности, сколь сама пробирка (даже если в нее помещали раствор нуклеиновой кислоты) от живого организма. Выяснилось, что реальное возникновение мутаций в реальном организме в несоизмеримо большей мере зависит

от взаимодействия наследственного аппарата с клеткой, а этой клетки — с другими клетками, а этих других клеток — с организмом, который они составляют в целом, а этого организма — с окружающей средой и т. д., чем непосредственно повреждающего фактора со своей потенциальной мишенью. Здесь играют роль и системы защиты, и системы восстановления, и уровень метаболизма, и особенности его протекания, и многое другое [46]. Наконец, даже возникнув как физически и химически реальное состояние ДНК в виде измененного основания, такая классическая по всем канонам ситуация может и не реализоваться в мутационный фенотип в реальной жизни (а не при специальных методах выявления мутаций). В культуре — клетки перевиваемые, за судьбой каждой из них можно проследить по изучаемому маркеру. А в организме такая соматическая клетка имеет ограниченное время жизни, часто вообще не делится. Произошедшая же мутация в одном лишь аллеле (что на самом деле, как правило, и имеет место) чаще всего будет рецессивная или ген (а затем и функция) восстановится за счет рекомбинации и т. д.

Зато сам уровень защитных и репаративных систем, характер всего метаболизма, их состояние в данный момент и т. п. будут оказывать решающее влияние на ход событий. И при «плохом ходе событий» угнетенность репарации, снижение эффективности защитных систем, нарушение нормальных метаболических процессов) мутации могут обильно возникать и без повышения уровня внешних мутагенных воздействий, только за счет внутренних событий. Поэтому фенотип организма будет в определяющей мере влиять на мутационный процесс, в нем же самом протекающий. Но фенотип каждого организма зависит от двух составляющих — его генотипа и внешних условий, в которых существует организм.

Здесь опять может возникнуть возражение. Можно поменять внешние условия как угодно, но у козла от этого не вырастут крылья, а у воробья не появятся копыта. И это тоже безусловно так. Но, как уже отмечалось выше, анализ влияния фенотипа на генотип, равно как и внешних условий на реализацию генотипа в фенотипические проявления, рассматривается только в плане влияния всего этого на такие проявления фенотипа (и соответственно их изменения), которые обуславливают уровень мутационного процесса данного организма.

Посмотрим, что при этом должно происходить (и с геномом, и с фенотипическими проявлениями, влияющими на него, и с изменением фенотипа под действием внешних условий).

Начнем с первооснов — с генотипа. Поскольку он определяет фенотип, то от того, какой имеется геном, зависит и состояние фенотипа. И если геном уже содержит мутацию, влияющую на стороны фенотипа, определяющие темп мутагенеза, т. е. повреждения этого самого генома с закреплением повреждений в виде мутаций, то такой геном предопределяет и свое собственное ускоренное изменение. Но реализуется это предопределение через фенотип. А следствием самого изменения станет ускоренное мутирование генома (т. е. самого себя). Подобное ускоренное накопление мутаций будет иметь место как в данном организме, так и у его потомков, т. е. в поколениях (ежели, конечно, такая мутация в поколениях будет сохраняться). И здесь мы сталкиваемся с первой особенностью накопления мутаций, которая может быть названа влиянием генотипа на генотип (т. е. влиянием генотипа на самого себя, хотя и посредством фенотипа), или эффектом аутомутагенеза. Имеются ли тому экспериментальные подтверждения? Имеются и весьма многочисленные.

В первую очередь, — это уже хорошо изученные на классических модельных объектах гены-мутаторы. Так, если ДНК-полимераза изменена таким образом, что при копировании матрицы допускает больше ошибок, чем неизменная, то уже в силу механизма процесса и соматические, и генеративные клетки данного организма будут содержать повышенный процент мутантных генов. При мутациях в генах, обеспе-

чивающих точность и эффективность репарации, будут ускоренно мутировать геномы всех клеток и т. д.

В силу очевидных трудностей при исследовании таких данных для человека их значительно меньше, чем, скажем, для бактерий. Но и они уже начинают накапливаться. Так, при пигментной ксеродерме нарушен один из этапов репарации, что приводит к повышению частоты возникновения мутаций [47].

При подагре имеется умеренной силы мутация в гене гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (сильная мутация в этом гене ведет к тяжелому наследственному поражению — синдрому Леш-Найяна). И у больных подагрой (у 57 из 64 обследованных, т. е. в 89 % случаев) обнаружено угнетение репаративного синтеза ДНК [48]. Фиксируются такие нарушения генотипа, которые приводят к различным проявлениям нестабильности генома человека.

Так, у носителей Робертсоновской транслокации частота встречаемости клеток спермы с крупными хромосомными нарушениями была подвержена очень широким изменениям, доходя у некоторых индивидумов до 87 % [49]. Наличие у клеток, входящих в мейоз, определенных мутаций резко повышает мутагенез в линии репродуктивных клеток [50]. При синдромах Дауна, базальноклеточного невисуса, атаксии-телеангиэктазии имеется дефект репликации ДНК, приводящий к хромосомной нестабильности [51].

Более слабые нарушения репарации (не вызывающие развития классических наследственных болезней) имеются у широкого круга людей, внешне здоровых [52]. У 17 % доноров обнаружено небольшое повышение частоты сестринских хроматидных обменов (всего в среднем на 30 % по отношению к остальным донорам). Но при воздействии на лимфоциты этих людей диэпоксидбутаном число сестринских хроматидных обменов у этих 17 % по сравнению с остальной частью популяции увеличилось на 75 % [53]. Таких примеров накапливается все больше. Их начинают уже учитывать профессионально. В частности, выдвигается концепция о том, что никакая гигиеническая стандартизация не защищает на производстве рабочих с повышенной генетической чувствительностью от мутационных воздействий [54]. Это безусловно правильно. Надо лишь добавить, что люди остаются людьми и вне производства. Поэтому везде — в быту, на природе, где, как указывалось выше, вредных факторов в некоторых регионах побольше, чем на ином вредном производстве, для тех, у кого генетически имеется повышенная восприимчивость к мутированию, и все окружение, включая «чистый воздух», может быть мутагеном.

Следует также отметить, что к повышенному мутированию ведут и генетические нарушения, не связанные непосредственно с обменом наследственного материала. Так, у потомства мышей с наследственным диабетом резко возросло количество тестируемых мутаций [55]. Дрозофил с классическими мутациями (линии White-Bar, forked-Bar, White-fogked и другие), вроде бы никак с репарацией или иными системами воздействия на ДНК не связанными, обрабатывали дихлофосом. И в зависимости от генотипа у потомства частота фенотипических аномалий увеличивалась в 20—200 раз [56]. Вообще же нарушений, приводящих к ускоренному мутированию, известно уже довольно много. В общебиологическом плане нет никаких сомнений (и соответственно порождающих такие сомнения экспериментальных данных или теоретических расчетов), которые давали бы основание думать, что в этом плане человек принципиально отличается от хорошо известных моделей. Но из этого следует, что при снижении эффективности фильтров (да еще при мощном внешнем мутагенном давлении) наряду с иными мутациями будут накапливаться и мутации мутаторного типа. И опять же такого типа сильные мутации еще как-то пренатальный фильтр уберет, но слабые пройдут и обеспечат процесс самоускорения аутомутагенеза. Ибо по своему механизму (мутации ускоряют появление новых мутаций, которые в еще большей мере ускоряют появление новых мута-

ций, которые ... и т. д.) аутомутагенез без дополнительных блокаторов — процесс самоускоряющийся. И лишь блокаторы способны такой саморазгон держать под контролем, препятствуя его реализации и удерживая в пределах внутренне присущей (т. е. в норме — лишь потенциальной) возможности. Такими блокаторами на уровне генофонда популяции эукариот являются уже упоминавшиеся пре- и постнатальный фильтры. Для многоклеточных организмов в соматических клетках блокатором является постоянно действующий механизм гибели повреждаемых клеток и замещения их новыми, берущими начало из линий стволовых клеток (или даже гибели без замещения). Для одноклеточных же такие механизмы функционируют на уровне популяций — постоянная гибель одних клеток и замена их другими под жестким контролем отбора во всем его многообразии. В случае многоклеточных организмов всех уровней сложности — это элиминация носителя (и его потомства) генома, начавшего мутационный саморазгон. И только человек сумел блокировать постнатальный фильтр и снизить эффективность пренатального, устраняя таким путем блокаторы и запуская мутационный саморазгон.

Теперь посмотрим, как будут влиять на генотип внешние условия, опосредуясь через изменения, вызываемые в фенотипе. В тех случаях, когда внешнее воздействие вызовет ответ организма только в рамках компенсаторного процесса (в пределах естественного диапазона), для генотипа оно реально ощутимо не будет. Но если нормальных компенсаторных ответов окажется недостаточно, то это приведет к легко прогнозируемой (пока только в общей форме, конечно) цепи событий. Чрезмерная нагрузка (более правильно — перегрузка) биохимических процессов под влиянием внешних условий вызывает усиление (чрезмерное) процессов, образующих эндогенные повреждающие соединения (перекиси, радикалы и др.), истощаются защитные системы, ослабевает репарация и т. д. В результате фенотипически под действием внешних факторов возникает такая же ситуация, как и при мутациях в генах, контролирующих мутационный процесс [46]. Можно говорить о мутаторном фенотипе как о таком состоянии организма на негенетическом уровне (ферменты защиты и репарации, содержание перекисей и радикалов, состояние систем, генерирующих другие повреждающие макромолекулы, реакционные соединения и т. д.), которое обуславливает повышенную повреждаемость генома, закрепляемую в мутации, т. е. изменение первичной последовательности ДНК. Подобный мутаторный фенотип может формироваться как под действием генов-мутаторов (мутаторного генотипа), так и внешних условий, к которым необходимо относить не только мутагенные составляющие внешней среды, но и все факторы, приводящие к подавлению систем защиты, репарации, нарушению нормального метаболизма и т. д. (т. е. всего того, что переводит нормальный фенотип в мутаторный).

Данных о том, что под влиянием внешних условий происходят изменения, ведущие к возникновению мутаторного фенотипа, не так уж и мало. Но носят они разрозненный характер, так как представления о мутаторном фенотипе только начинают формироваться. Вот тому несколько примеров. Пестицид пентахлорфенол, кроме своего непосредственного действия, активирует ферменты первой стадии биотрансформации ксенобиотиков. В результате при их наличии возникает мутаторный фенотип. И если крысам наряду с данным пестицидом давали 2,4-динитротолуол, то это вызывало усиление образования аддуктов динитротолуола с ДНК [57]. Попадающий внутрь свинец подавляет метилирование ДНК в организме [58], которое вовлечено в процесс элиминации возникающих дефектов генетического материала. И снижение метилирования ДНК приводит к разнообразным повреждениям в геноме [59]. В модельных экспериментах установлено, что трехвалентный хром понижает точность репликации ДНК [60]. А на организменном уровне, как известно, хром повышает частоту мутаций. Но исходя из описанного механизма (падение точности репликации) хром способст-

вует мутагенному эффекту и действию иных ДНК-тропных факторов.

Увеличивая как общее количество мутаций, так и мутаций, воссоздающих мутаторный генотип, мутаторный фенотип будет также способствовать мутационному саморазгону. И здесь выявляется еще один фактор саморазгона. Чем больше мутаций в организме, тем болезненнее этот организм, тем больше его необходимо лечить. А очень многие (если вообще не большинство) лекарства и лечебные процедуры либо сами мутагенны, либо воссоздают мутаторный фенотип. Так, после облучения, как и после химиотерапии, число больных с различными типами опухолей существенно возрастает и длительно сохраняется количество поврежденных ДНК всех типов в соматических и генеративных клетках [61—64]. Химиотерапевтические препараты, кроме того, непосредственно влияют на ферменты нуклеинового обмена (в частности ДНК-топоизомеразы) [65, 66]. В результате организм неизбежно будет легче воспринимать мутационные изменения и под влиянием других факторов. Но мутагенами и (часто одновременно) воссоздателями мутаторного фенотипа за счет негативного влияния на ферменты, участвующие в репарации, точности репликации и т. д., являются многие антитуберкулезные препараты [67], лекарства против психических болезней [68], анальгетики [69] и даже экстракты лекарственных растений [70]. А поскольку мерой всему является количественная оценка, то, кроме констатации, надо еще и научиться определять уровень мутаторного фенотипа в виде степени его отклонения от нормы (принимаемой за нормальный фенотип). И здесь пока вообще ничего не сделано.

Поскольку в реальной жизни все взаимосвязанно, то уровень мутаторного фенотипа будет определяться как мутаторными нарушениями в геноме, так и мутагенными воздействиями окружения. Только такое сочетание является реальным фактором риска появления новых мутаций. Пока же оно вообще никак не учитывается (и даже не обсуждается) при оценке опасности возникновения новых мутаций.

Суммируя материалы анализа мутационной восприимчивости, можно выделить три ее уровня. Первый характеризуется высокой антимутационной устойчивостью. Для этого надо, чтобы генотип не содержал мутаций, приводящих к заметному увеличению мутирования, а фенотип не подвергался деформирующим внешним воздействиям. И тогда, перефразируя известное выражение, можно утверждать, что «в здоровом теле — здоровый ген». Второй уровень будет характеризоваться повышенной мутационной восприимчивостью. Но она еще не должна приводить к саморазгону. Так будет при относительно недлительном (1—3 поколения) пребывании в деформирующих внешних условиях, поддерживающих мутаторный фенотип, но не затронувших еще в существенной мере генома. Наконец, при значительных повреждениях генома (да еще при условиях, поддерживающих мутаторный фенотип), когда возникает мутаторный генотип, начинается и прогрессирует третий уровень — мутационный саморазгон. Первый уровень для Украины в целом миновал, можно говорить только о том, что часть ее населения (какая?), живущая на определенной территории, находится на втором, а часть — на третьем уровнях. И там, где дошли до третьего уровня, фактор саморазгона будет для Украины (особенно ее наиболее грязных регионов, да еще и давно грязных) буквально с каждым годом приобретать все большее значение. Его необходимо учитывать, однако методически в этом направлении работы не проводятся, пока можно основываться на сведениях лишь о тех мутациях, которые вызывают нестабильность генома (например, ломкость хромосомы), общем уровне слабых мутаций (регистрируемых в виде проявления общей болезненности), уровне нагрузки внешних условий на человека и т. д.

Но даже по таким косвенным оценкам видно, что в Украине как уровень мутаторного генотипа, так и общий уровень мутаторного фенотипа не просто велики, а уже заметно реализуются в варианте са-

моразгона. Таковы критерии определения и прогноза состояния генофонда.

Если свести теперь все исходные составляющие (и критерии последней из них), то получится следующее построение, которое необходимо учитывать при оценке генофонда и прогнозе его изменений.

1. Демографическая составляющая.
2. Экологическая составляющая.
3. Генетическая составляющая (непосредственное состояние генофонда).
  - 3.1. Балансовый критерий генетической составляющей.
    - 3.1.1. Мутационно равновесное состояние генофонда.
    - 3.1.2. Мутационно неравновесное состояние генофонда.
      - 3.1.2.1. Неравновесно накапливающее мутации состояние.
      - 3.1.2.2. Неравновесно очищающее от мутаций состояние.
  - 3.2. Критерий мутационного айсберга.
    - 3.2.1. Состояние систем освобождения геномов от мутаций.
    - 3.2.2. Структура мутационного айсберга.
  - 3.3. Критерий мутационной восприимчивости.
    - 3.3.1. Уровень высокой антимутагенной устойчивости.
    - 3.3.2. Уровень повышенной мутационной восприимчивости
    - 3.3.3. Уровень мутационного саморазгона.

Однако прежде чем перейти к общей оценке (и общему прогнозу) необходимо понять, с чем соотносить состояние генома. Ведь сама по себе в виде суммы последовательности оснований и степени ее отклонения в общем и поиндивидуумно от некой другой (реально существующей или условной) последовательности оценка ничего не даст. Она приобретает смысл только при сопоставлении с каким-то фенотипом, обусловливаемым анализируемой последовательностью, т. е. конкретным генотипом. И уже здесь возникает первая неопределенность — что принимать за эталон сравнения. Надо сразу отметить, что пока этот вопрос не имеет решения. Но в некоем общем виде на него можно ответить.

Казалось бы, эталоном будет (в каком-то будущем) последовательность максимально здорового человека, которого только удастся найти, например столетнего индивидуума, сохранившего ясный ум и физическую крепость тела. Однако даже в идеале для мужчин и женщин эти последовательности не совпадут. Будут они чем-то отличаться и между этническими группами. Наконец, даже два практически здоровых индивидуума того же столетнего возраста одного пола и одной этнической принадлежности гарантированно не будут иметь полностью идентичные геномы. Сегодня это уже очевидно, поэтому можно говорить только о каких-то диапазонах нормы по последовательностям каждого гена, регуляторным участкам и тому, что пока считается «незначительными» районами генома. Это столь большая работа, сроки выполнения которой даже невозможно представить. Однако для тех генов, функций которых уже известны и критичны для здоровья, а сами гены, изменения в них и связь изменений с конкретной функцией и фенотипом в целом интенсивно изучаются, анализ и прогноз возможны. Кроме того, уже сегодня принципиально возможен по ряду генов анализ в поколениях, а также выявление темпов мутационного процесса, протекающего в клетках конкретных индивидуумов (однако это — предмет самостоятельного аналитического обзора).

Наконец, реальна оценка общего состояния генома по уровню болезненности (хотя здесь необходимо устранять накладку чисто внешних воздействий, что всегда сложно и требует обязательного обоснования).

Таким образом, за эталон можно принимать такой диапазон изменений последовательностей каждого конкретного гена, который не приводит к регистрируемому существующими методами снижению функции и не влияет на фенотип в целом (в плане ухудшения здоровья). В таком виде изменения генома уже могут анализироваться по отдель-

ным хорошо изученным маркерам и фенотипу в целом как интегральному показателю состояния генома.

Следующий вопрос, который надо уточнить,— это область исследования, т. е. диапазон изменений, в пределах которого надо вести анализ. В общей форме он решается относительно просто: необходимо дать оценку состояния совокупности генома всей популяции во всем диапазоне между теоретически крайними значениями. Остается определить эти крайние значения. В идеальном варианте — это популяция, у всех членов которой геном совершенен, в нем нет изменений, выходящих за диапазон нормы. Такой популяции был бы присущ и теоретически предельный вариант совокупного фенотипа: за исключением несчастных случаев, все остальные реализуют максимальную, т. е. видо-вую продолжительность жизни, а сама смертность приобретает прямоугольный характер. В жизни такого, к сожалению нет, геномы у людей не те, но теоретически этот предел благодаря работам геронтологов понятен.

На другом полюсе лежит иная крайность — вымирание популяции вследствие вырождения. Кроме неких общих соображений, согласно которым вырождение приводит к вымиранию, а после вымирания популяция перестает существовать, здесь никаких более детальных представлений пока нет. Попробуем же разобраться, что такое вырождение. Поскольку оно связано с нарушениями генетического аппарата, представления о вырождении соответствуют таковым о мутациях, их накоплении и фенотипическом проявлении. В классическом варианте наследственные болезни — это фенотипическое проявление мутаций, а мутации — изменения генома, приводящие к четко регистрируемым патологиям. Остальные же отклонения в геноме принимаются за естественную гетерогенность популяции, т. е. фактически за некий диапазон нормы. Из этого вытекает, что вырождение должно сопровождаться нарастающим увеличением количества классических наследственных болезней и закончиться состоянием популяции, при котором немутировавшая часть перешла в пострепродукционный период. А те, кого они произвели на свет, практически все несут либо доминантные мутации, обуславливающие наследственные болезни, либо гомозиготны по рецессивным мутациям, приводящим к таким же ярким фенотипическим эффектам. Общая же пораженность геномов такова, что потомство их обладателей (если оно вообще окажется возможным) будет нести опять либо доминантные сильные мутации, либо окажется гомозиготным по сильным рецессивным мутациям (пусть даже и иным, чем один из родителей).

Подобный апокалиптический вариант противоречит реально наблюдаемой картине, при которой не регистрируется нарастающее увеличение живорожденных с классическими наследственными болезнями, а там, где рост отмечают, обычно нет длительных корректных наблюдений, позволяющих утверждать, что это следствие роста мутаций, а не улучшившейся диагностики. Да и в окружающей природе вырождение (такого же типа, естественно) не регистрируется. Следовательно, никакого вырождения не только нет сейчас, но оно и ранее не наблюдалось. Таковы представления о неблагоприятной крайности, согласно классическим воззрениям, и оценка на их основе прошлого и настоящего. В виде некой абстракции вырождение допускается. Но это только как последствие глобальной ядерной катастрофы или иного глобального катастрофического умопомешательства, способного привести к глобальной суперкатастрофе. Тогда уж и генофонду достанется. А во всех иных случаях он скомпенсирует, сбалансирует, срепарит и т. д. окружающие безобразия (с которыми все равно и, конечно же, необходимо бороться). И вырождение превращается в столь же абстрактную крайность, как и совершенно неповрежденные геномы членов популяции.

Посмотрим теперь, как будет выглядеть вырождение при сочетании, как это имеет место в реальной жизни, сильных и слабых мута-

ций. Не будем пока анализировать условия, приводящие к деградации, а предположим, что они имеются. Тогда произойдет накопление мутаций как сильных, так и слабых. Слабых мутаций, как уже отмечалось, по порядку величины должно быть примерно в сто раз больше, чем сильных. Это по условиям возникновения. А по условиям накопления слабые мутации имеют еще и существенные преимущества, так как намного хуже отфильтровываются и лучше сохраняются (выше это уже упоминалось).

Поэтому деградация даже теоретически не может идти так, как это вытекает из классических представлений. Рост сильных мутаций (и как следствие — классических наследственных болезней) будет не столь интенсивным, как можно ожидать, а при определенных условиях, описанных выше, такого роста вообще может и не быть. А вот накопление слабых мутаций происходить будет. Но фенотипически они реализуются как общая болезненность населения, сужение диапазона внешних условий, в которых возможен адаптивный ответ без перехода к патологии и увеличению общей смертности, непрохождение репродукции без искусственных воздействий (тех самых «репродуктивных технологий»), а затем уже непрохождение репродукции даже и с их помощью и т. д. В таком контексте вырождение будет означать, что появившиеся новые члены популяции в силу своих биологических особенностей также не смогут существовать, но не смогут не в результате принципиально несовместимых с жизнью мутаций, а в реальных условиях бытия вследствие такой хилости фенотипа (по показателям общей болезненности), для которого уже и просто хорошие условия недостаточны. А те, кто может существовать, уже не способны к репродукции даже при помощи разработанных к этому времени репродуктивных технологий.

Но это — конечная, терминальная стадия деградации. До нее популяция как-то должна дойти. Как? Исходя из общих соображений, очевидно, существует определенный скрытый период накопления мутаций. При нем накопление мутаций (еще раз отметим — в основном слабых) фенотипически либо вообще не будет заметно, либо будет компенсироваться улучшением быта, медицины, питания и т. д. Сколько будет длиться скрытый период — одно поколение, десять, сто, — зависит в конечном итоге от внешней мутационной нагрузки и эффективности фильтров. Затем продолжающееся накопление мутаций начнет приводить к фенотипическим проявлениям, которые будут экстраполироваться на всю популяцию. На уровне популяции они будут носить характер первых признаков роста болезненности (даже при хорошем быте и развитой медицине) и сужения того диапазона внешних условий, к которым возможна нормальная адаптация. По аналогии с болезнью, такой период неспецифических и еще слабых в масштабах популяции отклонений от ранее наблюдавшегося может быть назван продромальной стадией (этапом) вырождения. При дальнейшем нарастании мутационного груза должна наступить острая фаза вырождения, во время которой степень поврежденности генофонда уже такая, что болезненность принимает массовый характер и охватывает все возрастные категории, происходят явно заметные рост общей смертности и снижение рождаемости.

Все это ведет к превышению смертности над рождаемостью (в отсутствие войн, голода, стихийных бедствий) и начинается физическое исчезновение популяции.

Наконец, при дальнейшем развитии процесса наступает его терминальная стадия, характерные проявления которой описаны выше. При такой феноменологии вырождения приведенные ранее данные показывают, что население Украины в целом в 50—60-е годы прошло скрытый период (хотя начался он раньше), в 70—80-е — продромальный и с конца 80-х годов вошло в острую фазу. Но это — в целом. А целое имеет свои составляющие. И при детальном анализе картина окажется намного сложнее.



Никакой процесс в популяции вообще, а тем более в столь большой и столь гетерогенной по условиям существования в разных ее регионах и по этническому составляющим, как население Украины, не идет и не может идти равномерно. По каким-то показателям процесс может отражать среднюю величину для популяции в целом. Но по другим — он будет протекать быстрее или, наоборот, медленнее. И здесь необходимо ввести еще одно понятие — «дифференциальное вырождение».

Как уже отмечалось, по разным причинам не все живорожденные оставляют потомство. В результате их геномы элиминируют из популяции. Однако на таком индивидуальном уровне элиминацию геномов не относят к категории «вырождение». В то же время индивидуальная элиминация генома — это прямое следствие функционирования фильтров. Хотя оно далеко не всегда очевидно в свете существующих представлений. За исключением крайних проявлений, постнатальный фильтр функционирует «по генетическим показателям», которые могут обуславливать любые физические или психические проявления, но результатом является исчезновение конкретного генома. А само исчезновение реализуется по фенотипу, этим же геномом определяемому.

Следующим генетическим уровнем является семья. В каждый данный момент можно определить репродуцирующие пары и проследить судьбу их потомков. В ряде случаев окажется, что вследствие функционирования фильтров род некоторых семей полностью прекратится. Их геномы элиминируют из популяции. Род же других семей будет продолжаться. Однако в случае элиминации геномов определенных семей в большинстве случаев считают неправомерным говорить об их вырождении. Для семей (за редчайшим исключением инбридинга) в каждом поколении идет генетическое разбавление. И если элиминирует генофонд семьи, то вместе с ним (в той части, которая влилась извне) элиминируют и части генофондов других семей. Поэтому исчезновение рода данной семьи можно рассматривать как элиминацию микропопуляции, в которую вовлечены геномы прямых потомков данной пары родителей вместе с разбавлявшими их геномами других членов той субпопуляции, в которую входила данная семья.

Здесь можно ожидать возражений против представления о том, что прекращение рода семьи, отслеженной в нескольких поколениях, является актом генетической деградации совокупности определенных геномов. Главным из них будет то, что при подобных отслеживаниях практически никогда нет данных об общепризнанных в качестве причин вырождения нарушениях генома. Часто и по фенотипам представители исчезнувшего рода кажутся безукоризненно здоровыми. А если рассчитать статистически, то вроде бы так и вообще должно быть: кто-то элиминирует, кто-то продолжает свой род. И все, таким образом, сводится к естественным флуктуациям. Выглядит это очень убедительно. Но разберем все по элементам. Начнем с естественных флуктуаций. Флуктуации, конечно есть, но что их вызывает, и что такое «естественные»? Люди не молекулы, которые двигаются хаотически и являются, следовательно, удобным материалом для статистического анализа, основанного на элементарных случайных событиях. И то, что человеческую популяцию можно в каком-то приближении описать статистически по тем или иным показателям в целом, вообще ничего не говорит о поведении конкретных людей. И почему одна семья прекратила свое существование, а вторая нет — всегда имеет совершенно конкретные причины, принципиально отличные от чисто вероятностных в их понимании статистикой. Конечно, все невозможно сводить в чистом виде и к геномам. Но если человек, как, впрочем, и любое другое существо, представляет собой реализацию его генома (включая и диапазоны изменения фенотипа под влиянием внешних условий), то сбрасывать этот самый геном со счетов и сводить все к случаю, сочетанию внешних условий и т. д. вне связи с геномом невозможно. В конце концов, в эпидемию кто-то болеет, а кто-то — нет, хотя возбудитель добирается и до того, кто заболел, и до того, кто не заболел. В тяжелой ситуации один

будет бороться до конца, а другой покончит с собой. При пожаре один выпрыгнет с третьего этажа и, отделавшись ушибами, начнет спасать дом и семью, а другой от страха забьется под кровать и сгорит. Одна семья, у которой «все есть», прекратит свой род, а другая и бедствует и со всеми опасностями сталкивается, но растет ее род и т. д. И так — в большинстве случаев. Хотя и случайностей в их чистом виде тоже хватает — от взрыва погибли люди, случайно оказавшиеся рядом с ним, самолет упал на дом и похоронил целую семью и т. д. Пока нет методов, позволяющих определить, где чистый случай, где не чистый, а где только проявление особенностей генома, реализация его какой-то дефектности. Но то, что в значительной мере судьба человека — в его геноме, уже не может вызывать сомнений.

Поэтому причинами прекращения рода в крайних вариантах может быть на одном полюсе чистая случайность, а на другом — полностью генетически детерминированное вырождение. В подавляющем же большинстве случаев имеют место оба фактора. И на все это накладывается еще генетическое разбавление: семья-то растет не сама по себе — партнерами ее членов являются члены других семей. Но очень часто в силу условий жизни, социальной системы, традиций и т. д. складываются относительно генетически замкнутые микропопуляции — отдельное село, район города возле предприятия, очаг одного этноса (генетически изолированного вследствие особенностей традиций) среди коренного обитания иного этноса и т. д. В таких микропопуляциях иное значение имеет и вклад генетической составляющей в процессы элиминации. Определяющей при этом может быть элиминация, генетически детерминированная, в том числе и под действием внешних условий. Внешние условия, с одной стороны, влияют на генофонд непосредственно, меняя его к худшему за счет возникновения мутаций. Но с другой стороны, изменяя геномы и, таким образом, опосредуясь в генофонде, внешние условия будут оказывать влияние на микропопуляцию и через фенотипы (реализуемые геномами этого генофонда) членов сообщества. И тогда генетическая составляющая элиминации, т. е. полного вырождения, в виде прекращения рода (как для отдельных семей микропопуляции, так и самой микропопуляции в целом) становится значительной и при определенных условиях решающей.

В конце концов, даже в силу только логических представлений должна существовать симметрия понятий. И если принято понятие «дифференциальная плодовитость», а оно сегодня ни у кого не вызывает сомнений, то невозможно отрицать и понятие «дифференциальное вырождение» (которое при рассмотрении его чисто фенотипически, без анализа механизмов, выглядит как «дифференциальная элиминация»).

Это особенно наглядно проявляется на популяции с постоянной численностью. Поскольку для нее возможно (по определению — «постоянная численность») только перераспределение генофондов микропопуляций, то наличие дифференциальной плодовитости не оставляет ничего иного, кроме признания дифференциальной элиминации. Иначе просто концы с концами не сойдутся. И это даже уже не прогноз, а повседневная реальность. В то же время концепция генофонда человеческой популяции требует сохранения индивидуальных генофондов (семьи, микропопуляции, этноса), которое (сохранение) иначе как в поколениях реализовано быть не может. Сегодня это невозможно. Но необходимо хотя бы понять, что следует сделать для этого в будущем. Ответ может быть дан на основе анализа причин, лежащих в основе вырождения. Выше такой анализ был проведен. Первое (и совершенно очевидное) из того, что надо сделать, связано с оздоровлением экологии, быта, экономики, общего уровня жизни. Такое оздоровление сначала прекратит рост, а затем снизит общую мутационную нагрузку на генофонд. Следующий шаг менее очевиден, но не менее важен. Для каждого человека, семьи, микропопуляции имеются свои особенности в спектре мутаций (в основном слабых) и соответственно свое мутационное восприятие факторов окружения. Следовательно, должно быть

индивидуальное тестирование и индивидуальные режимы максимального предотвращения роста мутационного груза. Но самым важным комплексом мер по выходу из состояния мутационного саморазгона в будущем явятся специальные технологии по вычистке популяции от мутаций. Без них терминальная стадия вырождения для многих регионов окажется лишь делом времени (и весьма недалекого). Такая вычистка невозможна за счет постнатального фильтрования в силу принципиального противоречия и гуманизму, и самой концепции генофонда человеческих популяций (сохранение избранных генофондов и элиминация носителей остальных не может даже рассматриваться, хотя именно она сегодня практически определяет структуру демографических изменений на планете).

Будущие технологии должны будут строиться на использовании возможностей пренатального фильтра. Его потенциал огромен. Так, у 5-месячного женского плода число зародышевых клеток составляет примерно  $6,5 \cdot 10^6$ . Овуляции же достигают не более 400 [71]. Остальные гибнут. Это значит, что прегааметный фильтр проходит только одна клетка из 16 250, т. е. 0,06 %. Потенциальная эффективность фильтрования здесь составляет 99,994 %! Скорее всего, гибель большинства клеток носит случайный характер. Но если эту гибель, например, путем реализации экспрессии мутантных генов (особенно со слабыми мутациями) сделать не случайной, то реализация потенциальной эффективности, составляющая 99,994 %, очень быстро (и абсолютно гуманно!) вычистила бы популяцию от мутаций. Можно думать, что аналогичная потенциальная возможность фильтрования имеется и при формировании мужских генеративных клеток. Далее начинает вычистку мутаций следующее звено пренатального фильтра. Из 100 овулировавших яйцеклеток не более 35 донашиваются до рождения [72]. Если теперь учесть и это звено, то общая потенциальная эффективность пренатального фильтра составит 99,998 %. В этом плане постнатальный фильтр потенциально куда менее эффективен (хотя именно он в основном обеспечивал до сих пор устранение слабых мутаций). Так, если принять, что средняя семья имеет 10 детей, а популяция стабильна, то двое из этих детей дадут потомство, а восемь — нет (в абстрактно-усредненном варианте). И потенциальная эффективность фильтрования составит 80 %. Да еще в антигуманном варианте. Поэтому в будущем альтернативы повышению эффективности пренатального фильтра (на всем его протяжении) просто нет.

Для Украины в прогноз изменения генофонда населения придется закладывать и другие параметры.

В многоэтнической популяции, к которой относится и население Украины, возникает сложное переплетение дифференциальных процессов в популяции, определяемое генетически и опосредуемое через внешние условия жизни. Это и «гиблые места» в районах большой химии, тяжелой металлургии и т. д. Это и дифференциальная плодовитость и дифференциальное вырождение. Это и разная степень этнической замкнутости (т. е. степень генетической самоизоляции) и многое другое.

Пока нет данных о дифференциальной элиминации (вырождении) на уровне семей и микропопуляций. В лучших традициях социалистического реализма анализируется общая смертность, общая заболеваемость, общая рождаемость. Все это разбивается по отдельным болезням, крупным регионам (городам). Но никогда не прослеживают судьбу семей, судьбу их ветвей, живущих в разных регионах, дифференциальную элиминацию и плодовитость по микропопуляциям, этносам. А от реальности таким обобщенным путем уйти невозможно. Украина — регион с уже начавшейся уменьшаться общей численностью населения (даже этап равновесия миновали). И по этому фону дифференциальная плодовитость (которая реально существует) становится определяющей наравне с дифференциальным вырождением, уровень которого еще предстоит установить. И реальное дифференциальное распределение микропопуляций и этносов по местам «гиблым» и не очень

существует тоже. При этом дифференциальная элиминация в целом (а для многих регионов это уже вырождение, которое никакой терминологией невозможно затушевать) в количественном выражении перекрывает дифференциальную плодовитость тоже в целом — ведь популяция уменьшается! Так кто же элиминирует, с какой скоростью, почему и к каким последствиям это приведет? Кто вследствие дифференциальной плодовитости замещает тех, кто элиминирует, с какой скоростью, почему и к каким последствиям это приведет? И что происходит с населением Украины, если учитывать не общую статистику, а реалии, и не поодиночке, а в их взаимодействии? И как это будет развиваться во времени и пространстве, и к чему приведет? К сожалению, эти вопросы уже невозможно отнести к категории просто «трудных». Они во всех отношениях крайне социально опасные. И лучше бы их не затрагивать вообще. Но от этого протекающие процессы не остановятся. От жизни можно уйти, только уйдя из жизни. Для отдельного человека (и его близких) это трагедия. А что есть уход из жизни рода, микропопуляции, этноса? И как это соотносить с гуманизмом, концепцией генофонда, понятием о будущем и т. д.? Придется исследовать все эти трудные и опасные проблемы и искать пути их решения. Но ждать уже невозможно — анализ показывает, что население Украины в целом перешло в стадию ускоренного вырождения, и этот общий процесс состоит из сложного переплетения процессов дифференциальных, дополнительно отягощающих происходящее.

**Summary.** The concept of genofond initially arose in connection with tasks of selection in agriculture and foreseen preservation of rare and vanishing species as their single representatives. In recent days the question of human genofond preservation arose. However, the term of genofond concerning human has to have qualitatively another meaning — totality of genomes of all humans but not those separate persons. This requires special analysis and, as element of such general analysis, a prognosis of genofond state. For evaluation of genofond state and for prognosis of its change it is necessary to formulate suitable criteria. There three components of genofond state evaluation are formulated: 1) demographical; 2) ecological; 3) genetical.

In genetical component (genofond state per se) there three criteria are distinguished. These criteria are subdivided in subcriteria.

1. Balance criterium of genetical component with variants:

1.1. Mutationally equilibrated genofond state;

1.2. Mutationally nonequilibrated genofond state (1.2.1. — nonequilibrated mutation-accumulating state; 1.2.2. — nonequilibrated mutation-clearing state).

2. Mutational iceberg criterium, including:

2.1. The state of system, clearing genome from mutations;

2.2. The structure of mutational iceberg.

3. Criterium of mutational susceptibility:

3.1. The level of antimutational resistance;

3.2. The level of elevated mutational susceptibility;

3.3. The level of mutational self-start (self-moment).

On the basis of offered construction it is performed the detailed analysis of Ukrainian population genofond state and of prognosis of its development.

It is noted, that taking into account available (mostly indirect) data, anxious situation is forming and that the prognosis, as such, is giving no grounds for optimism.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чупренко В. Новосибирск — город нехлебный // Голос Украины. — 1992. — № 122 (372). — С. 11.
2. ИТАР — ТАСС. Наблюдается уязвимость русских как нации. — Известия. — 1992. — № 149 (23723).
3. Зербино Д. Д. Антропогенные экологические катастрофы. — Киев: Наук. думка, 1992. — Т. 134. — С. 5-12-002936-1.
4. Czezel A., Agnes K. V. Mutation surveillance of sentinel anomalies in Hungary, 1980—1984 // Biol. Zbl. — 1988. — 107, N 4. — P. 447—453.

5. *Kushi K., Ishida T.* Utilization of primate cell lines for a mutagen screening system // Annu. Meet. Environ. Mutagen Soc.— 1991.— 253, N 3.— P. 259.
6. *Lee W. R.* The importance of molecular dosimetry and analysis of mutations for estimation of genetic risk // *Mutat. Res.*— 1990.— 231.— P. 3—19.
7. *Braun R.* Chemische Mutagenese beim Sauger — Mutagene Substanzen und ihre Bedeutung für das genetische Risiko // *Kulturpflanze.*— 1990.— 38.— P. 49—65.
8. *Meuth M.* The structure of mutation in mammalian cells // *Biochim. et biophys. acta. Rev.*— 1990.— 1032, N 1.— P. 1—17.
9. *Mohrenweiser H. W., Jones I. M.* Review of the molecular characteristics of gene mutations of the germline and somatic cells of the human // *Mutat. Res.*— 1990.— 231, N 1.— P. 87—108.
10. *Weiss R.* Genetic testing possible before conception // *Sci. News.*— 1989.— 13, N 21.— P. 326.
11. *Morsy M., Takeuchi K., Fulgham D., Beebe S.* PCR amplification of the ornithine transearbamylase gene from single mouse blastomeres — a model for pre-embryo genetic diagnosis // *Sci. Pap. Present. 46th Annu Meet. Amer. Fertil. Soc. (Washington, D. C., Oct. 13—18, 1990) : Abstr.*— Birmingham (Ala), 1990.— P. 45.
12. *Adinolfi M.* On a non-invasive approach to prenatal diagnosis based on the detection of fetal nucleated cells in maternal blood samples // *Prenat. Diagn.*— 1980.— 11, N 10.— P. 799—804.
13. *Bruch J. F., Meterzeau P., Garcia-Fonknechten N. et al.* Trophoblast-like cells sorted from peripheral maternal blood using flow cytometry: A multiparametric study involving transmission electron microscopy and fetal DNA amplification // *Ibid.*— P. 787—798.
14. *Handyside A. H.* Biopsy of human cleavage stage embryos and sexing by DNA amplification // *Preimplantat. Genet.: proc. 1st Int. symp. (Chicago, Sept. 14—19, 1990).*— New York; London, 1991.— 75—88.
15. *Mathew C. G., Holding C., Beards F. et al.* Amplification of genes from single cells for preimplantation diagnosis of inherited disease // *J. Endocrinol.*— 1991.— 129, Suppl.— P. 31.
16. *Шкіряк-Нижник З. А.* Здоров'я жінки і проблема відтворення населення України // *Здоров'я та відтворення народу України: матеріали наук. конф. (жовтень 1991).*— К.: Здоров'я, 1991.— С. 49—53.
17. *Стеженко В. С.* Природний рух населення України: загальна характеристика // *Там же.*— С. 6—10.
18. *Токар А. В.* Демографічний стан та медикосоціальна допомога людям похилого віку в Україні // *Там же.*— С. 23—27.
19. *Сердюк А. М.* Медико-екологічне буття України: реалії та прогнози оцінки // *Там же.*— С. 72—76.
20. *Звиняцьковський Я. І., Стоян О. П., Бердик О. В.* Стан здоров'я населення як показник якості навколишнього середовища // *Там же.*— С. 85—88.
21. *Мотузінський М. Ф., Антонович С. О., Кучак Ю. А. та ін.* Проблеми охорони навколишнього середовища і здоров'я населення України у зв'язку з застосуванням пестицидів // *Там же.*— С. 105—109.
22. *Прокопов В. О.* Еколого-гігієнічні проблеми гідросфери України // *Там же.*— С. 101—105.
23. *Цилинський Я. Я.* Вымирание видов у РНК-геномных вирусов // *Материалы 19 (27) заседания рабочей группы проекта № 8 «Вид и его продуктивность в ареале»: программа «ЮНЕСКО» «Человек и биосфера».*— Вильнюс, 1989.— С. 7—8.
24. *Кордюм В. А.* Генная терапия неизбежна, по успеем ли? // *Биополимеры и клетка.*— 1991.— 7, № 2.— С. 25—72.
25. *Гваренко А. Р., Нагорна А. М.* Здоров'я населення України: погляд та оцінка з соціально-гігієнічних позицій // *Здоров'я та відтворення народу України: матеріали наук. конф. (жовтень 1991).*— К.: Здоров'я, 1991.— С. 41—45.
26. *Онкоепідеміологічна ситуація на територіях жорсткого радіаційного контролю* // *Там же.*— С. 109—111.
27. *Хижняк М. І.* Стан здоров'я дитячого населення України // *Там же.*— С. 54—58.
28. *Бариляк І. Р., Гнатенко О. З.* Стан генофонду населення України: проблеми і шляхи його поліпшення // *Там же.*— С. 116—120.
29. *Омельянець М. І.* Демографічні аспекти Чорнобильської катастрофи // *Там же.*— С. 14—17.
30. *Лакіза-Сачук Н. М., Авраменко О. І.* Небажана бездітність в Україні та її складові // *Там же.*— С. 21—22.
31. *Антипенко С. М., Олексієнко П. Л., Козут Н. М.* Результати генетичного моніторингу, проведеного у трьох містах України у зв'язку з забрудненням навколишнього середовища // *Там же.*— С. 130—134.
32. *Гречанина О. Я.* Захист генофонду нації. Проблеми та підходи до його розв'язання // *Там же.*— С. 140—144.
33. *Mikamo K., Kamiguchi Y., Tateno H.* Spontaneous and *in vitro* radiation-induced chromosome aberration in human spermatozoa: application of a new method // *Environ. and Mol. Mutagenes.*— 1989.— 14, Suppl.— P. 129.
34. *Martin R.* Chromosomal analysis of human spermatozoa // *Preimplantat. Genet.: Proc. 1st Int. symp. (Chicago, Sept. 14—19, 1990).*— New York; London, 1991.— P. 91—102.
35. *Pellestor F.* Frequency and distribution of aneuploidy in human female gametes // *Hum. Genet.*— 1991.— 86, N 3.— P. 283—288.

36. *Сущева Г. П., Вяткина С. Я., Новикова Н. П.* Эпидемиология и популяционная динамика наследственных нервно-мышечных заболеваний в Куйбышевской области // 2-й Всесоюз. съезд мед. генетиков (Алма-Ата, 4—6 дек., 1990): Тез. докл.— М., 1990.— С. 426—427.
37. *Iwasaki Hirokazu, Koresawa Mitsuhiro.* Fetal medicine. Its present status and future prospects // *Asian. Med. J.*— 1989.— 32, N 7.— P. 372—378.
38. *Schulman J. D.* Treatment of the embryo and the fetus in the first trimester: Current status and future prospects // *Amer. J. Med. Genet.*— 1990.— 35, N 2.— P. 197—200.
39. *Dinwiddie R.* Cystic fibrosis: Yesterday, today and tomorrow // *J. Roy. Soc. Med.*— 1991.— 84, Suppl, N 18.— P. 36—39.
40. *Koji Ohkura.* International comparison of ethical issues in medical genetics // *Hum. Dignity and Med.: Proc. Fukui Bioethics Semin.* (10—12 Apr., 1987, Amsterdam).— Amsterdam, 1990.— P. 127—134.
41. *Goujard J., Maillard F., Marie V.* The impact of prenatal diagnosis on the prevalence rate of birth defects // *Teratology.*— 1989.— 40, N 3.— P. 283.
42. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека.— М.: Мир, 1989.— Т. 1.— 312 с.
43. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека.— М.: Мир, 1990.— Т. 2.— 378 с.
44. *Иващенко Н. И., Гришаева Т. М., Карпова О. И.* Влияние облучения на изменчивость локусов, кодирующих ферменты в различных условиях гибридного дисгенеза у дрозофилы // 6-е Всесоюз. совещ. по пробл. биологии и генетики дрозофилы (Одесса, 7—12 сент., 1988): Тез. докл.— Одесса, 1989.— С. 39.
45. *Акифьев А., Беляев И. Я.* Современные проблемы хромосомного мутагенеза // Морфология и генетика процессов роста и развития: Докл. МОИП, 1987. *Общ. биология.*— М., 1989.— С. 34—36.
46. *Кордюм В. А.* Проблема выживания: от кратковременного пребывания к постоянному обитанию в экстремальных условиях // Биополимеры и клетка.— 1992.— 8, № 2.— С. 3—36.
47. *Bronstein S. M., Cochrane J. E., Craft T. R. et al.* Cytotoxicity and mutagenesis in human cells with differing DNA repair capacities // *Environ. and Mol. Mutagenes.*— 1991.— 17, Suppl., N 19.— P. 12.
48. *Филиппова В. Г., Чекова В. В., Львова Г. Н. и др.* Подагра — репарационно-дефектное заболевание // 2-й Всесоюз. съезд мед. генетиков (Алма-Ата, 4—6 дек., 1990): Тез. докл.— М., 1990.— С. 453—454.
49. *Templado C., Benef J., Genesca A. et al.* Human sperm chromosomes // *J. Hum. Reprod.*— 1988.— 3, N 2.— P. 133—138.
50. *Чадов Б. Ф.* Поведение хромосом в мейозе и образование мутаций // *Изв. СО АН СССР. Сер. биол.*— 1990.— № 2.— С. 35.
51. *Баренфельд Л. С., Нергадзе С. Г., Андреева Л. Ф., Плещак Н. М.* Радиорезистентный синтез ДНК при генетических болезнях человека: новое объяснение // I Всесоюз. радиобиол. съезд (Москва, 21—27 авг., 1989): Тез. докл.— Пущино, 1989.— Т. 1.— С. 90—91.
52. *UK team seeks to repair DNA damage* // *Pract. Biotechnol.*— 1989.— 7, N 9.— P. 3.
53. *Wiencke J. K., Kelsey K. T.* Individual variation in baseline SCE frequencies associated with sensitivity to diepoxybutane in normal blood donors // *Cytogenet. and Cell Genet.*— 1991.— 56, N 3.— P. 229.
54. *Hanke J., Indulski J. A.* Genetic screening — an absolute necessity or a misconception? // *Pol. J. Occup. Med.*— 1988.— 1, N 1.— P. 39—44.
55. *Eriksson Ulf.* Importance of genetic predisposition and maternal environment for the occurrence of congenital malformations in offspring of diabetic rats // *J. Teratology.*— 1988.— 37, N 4.— P. 365—374.
56. *Neval E. H., Hacer U.* Organofosforlu insektisitlerden dichlorvos (DDVP) un *Drosophila melanogaster'* de olusturdugu fenotipik anormailikler // *Turk. Zool. Derg.*— 1991.— 15, N 1.— P. 76—83.
57. *Robert W., Chadwick P. W., Elizabeth S., Jerjang C. et al.* Potentiation of 2,6-dinitrotoluene genotoxicity in Fischer 344 rats by pretreatment with pentachlorophenol // *Pestic. Biochem. and Physiol.*— 1991.— 39, N 2.— P. 168—181.
58. *Kanduc D., Rossiello M. R., Antonella A. et al.* Transitory DNA hypomethylation during liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate // *Arch. Biochem. and Biophys.*— 1991.— 286, N 1.— P. 212—216.
59. *Smith S. S.* DNA methylation in eukaryotic chromosome stability // *Mol. Carcinogenes.*— 1991.— 4, N 2.— P. 91—92.
60. *Xu L.-S., Cohen M. D., Snow E. T.* Chromium (III)-bound template DNA promotes increased DNA polymerase processivity and is mutagenic in *E. coli* // *Environ. and Mol. Mutagenes.*— 1990.— 15, Suppl., N 17.— P. 66.
61. *Genesca A., Benet J., Caballin M. R. et al.* Significance of structural chromosome aberrations in human sperm: analysis of induced aberrations // *Hum. Genet.*— 1990.— 85, N 5.— P. 495—499.
62. *Guskov E. P., Shkurat T. P., Shimanskaja E. I., Guskova S. I.* Genetic effects of hyperbaric oxygen therapy // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.*— 1990.— 241, N 4.— P. 341—347.
63. *Souliotis V. L., Kaila S., Boussiotis V. A. et al.* Accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationships with dose and repair // *Cancer Res.*— 1990.— 50, N 9.— P. 2759—2764.
64. *Rousseaux S., Cozzi J., Pelletier R. et al.* Cytogenetique des noyaux males humains apres fecondation homospecificque on heterospecificque // *Contracept.-fertil.-sex.*— 1991 — 19, N 7.— P. 626—628.

65. Leroy F. L. Anticancer drugs that convert DNA topoisomerases into DNA damaging agents // DNA Topol. and Biol. Eff.—New York: Cold Spring Harbor Lab., 1990.— P. 371—389.
66. Giovanni C., Fontana M., Spadari S., Montecucco A. Inhibition of human DNA ligase by anthracyclines and distamycins // Anticancer. Res.— 1991.— 11, N 3.— P. 1317—1322.
67. Rao V. V. N. Gopal, Venkatarama Gupta E. V., Thomas I. M. Chromosomal aberrations in tuberculosis patients before and after treatment with short-term chemotherapy // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.— 1991.— 259, N 1.— P. 13—19.
68. Shafer O. A., LeRond L., Dunbar V. G., Falek A. DNA fragmentation detected in human lymphocytes exposed to different antipsychotic medications *in vitro* // Amer. J. Hum. Genet.— 1990.— 47, Suppl., N 3.— P. A96.
69. Hongslo J. K., Brogger A., Bjorge C., Holme J. A. Increased frequency of sister-chromatid exchange and chromatid breaks in lymphocytes after treatment of human volunteers with therapeutic doses of paracetamol // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.— 1991.— 261, N 1.— P. 1—8.
70. Huejun Y., De-Xiang, L., Hechuan W., Zhou Yu. A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine // Ibid.— 260, N 1.— P. 73—82.
71. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы.— М.: Мир, 1989.— 656 с.
72. Volpe E. P. Developmental biology and human concerns // Amer. Zool.— 1987.— 27, N 2.— P. 697—714.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН Украины, Киев

Получено 13.08.92

†