

Введение Гиперразветвленные полимеры (ГРП) синтезированы 100 лет назад, а спустя полвека разработана теория трехмерной полимеризации (для варианта ступенчатого полиприсоединения), позволившая сформулировать научный базис синтеза ГРП. Недавно открыты уникальные свойства ГРП, отличающие их как от обычных линейных полимеров, так и от сетчатых макромолекулярных структур, типа микрогеля. ГРП проникли в наиболее значимые области науки и техники (полимерное материаловедение, электроника и микроэлектроника, оптика, биология, медицина, экология) с высоким положительным эффектом. ГРП является макромолекулой, состоящей из прогрессивно разветвляющихся цепей (рис. 1). Рис. 1 - Схематическое изображение макромолекулы ГРП четвертого поколения Точки на рисунке 1 - узлы разветвления, цифрами 0, I, II, III, IV обозначены номера поколений (в данном случае от нулевого поколения до четвертого). Число ветвей в каждом следующем поколении больше, чем в предыдущем в определенное число раз. Это отношение есть коэффициент разветвления. В примере, приведенном на рисунке 1, его величина равна двум. В других случаях она может быть больше двух, в зависимости от функциональности исходного мономера, но в любом случае коэффициент разветвления всегда будет целым числом, поскольку целым числом выражается функциональность. Дробным числом коэффициент разветвления может быть только в случае сополимеризации, если при этом используется смесь мономеров с разной функциональностью [1,2]. В Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова синтезированы гиперразветвленные полимеры, обладающие уникальными свойствами, отличающими их от других классов полимеров. Важным этапом, предшествующим введению их в эксплуатацию, является исследование на генотоксичность. Таким образом, целью работы явилось определение генотоксических свойств нового класса гиперразветвленных полимеров. Материалы и методы исследования На токсичность и генотоксичность были исследованы диалкилфосфаты олигомерных полиэфиров семейства Болторн H20, H30 и H40 в концентрациях 0.5, 2.5 и 5 мг/мл. Все сконструированные Эймсом с соавторами [3] тестерные штаммы исходно получены из штамма *Salmonella typhimurium* дикого типа LT2. Для повышения чувствительности этих штаммов к химическим мутагенам и канцерогенам в геном бактерий введены некоторые добавочные маркеры. Оценку мутагенности проводили в тесте Эймса на мутантном штамме *S. typhimurium* TA 100 - his G46, rfa, uvr-, pkm 101, bio-. Мутация в гистидиновом опероне (his-) вызывает ауксотрофность по этой аминокислоте у мутантов. Штамм TA 100 регистрирует мутации типа замены пар оснований (his G46). Мутация в гене *uvr* В приводит к нарушению процесса эксцизионной репарации, благодаря чему возникшее повреждение ДНК остается неисправленным и, таким образом, увеличивается чувствительность тестерного штамма к некоторым мутагенам. Делеция в гене *uvr* В проходит также и через ген *bio*. При *rfa*-

мутации (“шероховатые колонии”) нарушается синтез липополисахаридов, в результате чего клетка теряет патогенность, а также возрастает проницаемость ее клеточной стенки и облегчается проникновение мутагенов в клетку. Штамм TA 100 несет также плазмиду устойчивости к ампициллину pKm 101 и ген *umu C*, что увеличивает вклад ошибочной репарации в процесс мутагенеза, и, следовательно, чувствительность штамма [3,4]. В тесте на токсичность также использовали мутантный штамм *S. typhimurium* TA 100. Сущность теста заключается в том, что тестерные штаммы бактерий *Salmonella typhimurium* культивируют на специальной среде, на которой могут расти лишь мутанты этих штаммов, у которых произошла мутация от аутокотрофности по гистидину к прототрофности. Без внешних воздействий такие мутации происходят с низкой частотой. Если в среду культивирования ввести химический мутаген, то частота мутаций значительно увеличивается, что регистрируется по числу колоний. Если число колоний-ревертантов в опыте и контроле достоверно различается менее, чем в 2.5 раза, то делается заключение об отсутствии мутагенной активности. Если фиксируют превышение от 2.5 до 10 раз, то делается заключение о наличии слабой мутагенной активности. Превышение от 10 до 100 раз говорит о средней мутагенной активности исследуемого соединения. Если фиксируют превышение более, чем в 100 раз, - вещество обладает сильной мутагенной активностью. Проверке на мутагенность всегда предшествовала проверка токсичности препаратов по отношению к тестерным штаммам для исключения возможности получения ложноотрицательных результатов в испытаниях на мутагенность. Статистический анализ проводили с использованием стандартных математических методов в компьютерной программе “Microsoft-Excel”. Оценка токсических и генотоксических эффектов исследуемых соединений Токсический эффект определяли по выживанию тестерного штамма в опытных вариантах по сравнению с контрольным [5,6]. Тестерным штаммом в опыте служила *Salmonella typhimurium* TA 100. В ходе работы было показано, что диалкилфосфаты олигомерных полиэфиров не обладают токсическими эффектами ни в одной из исследуемых концентраций, за исключением вещества №1, в отношении которого были отмечены незначительные токсические эффекты, не мешающие проверке данных концентраций на мутагенность в последующем тесте Эймса. Способность исследуемых соединений индуцировать генные мутации в клетках бактерий тестировали в тесте Эймса с использованием тестерного штамма *Salmonella typhimurium* TA 100. Как видно из результатов, представленных на рисунке 2, слабую мутагенную активность проявляют вещества №1, №3 и №4 в концентрации 2.5 мг/мл; остальные вещества не проявили мутагенных эффектов. Рис. 2 - Мутагенные эффекты исследуемых соединений Среди фосфорорганических соединений встречаются пестициды, инсектициды, а также боевые отравляющие вещества (тиофос, хлорофос, карбофос, метафос, пиропфос, зарин, зоман, VX и др.). Фосфаты, попадающие в окружающую среду,

приводят к эвтрофикации водоемов. В ходе исследования было выявлено, что диалкилфосфаты олигомерных полиэфиров семейства Болторн Н20, Н30 и Н40 практически не проявили токсических эффектов по отношению к микроорганизмам в исследуемых концентрациях (0.5-5 мг/мл). Среди диалкилфосфатов олигомерных полиэфиров семейства Болторн Н20, Н30 и Н40 встречаются как вещества со слабой мутагенной активностью (№1, №3, №4), так и вещества, ее не проявляющие (№2, №5, №6). Ранее аналогичные исследования нами были проведены в отношении соединений фуранонового ряда [7]. Все эти соединения представляют собой интерес для дальнейшего исследования их потенциальных лекарственных свойств.