

Mutagénna aktivita antimikróbných látok a spôsoby jej detekcie

R. HORVÁTHOVÁ

1. Mutagénna aktivita a genetické riziko chemických zlúčenín

Mikroorganizmy sa svojou činnosťou zúčastňujú na mnohých procesoch v prírode. Nemaľý je aj ich negatívny vplyv na prostredie, v ktorom sa vyskytujú: znehodnocujú rozličné materiály (papier, drevo, textil, plastické látky a i.), ako aj výrobky z nich, produkty potravinárskeho priemyslu, spôsobujú značné škody v poľnohospodárstve, vyvolávajú rozličné ochorenia ľudí a zvierat, atď.

Jedna z najúspešnejších a najpoužívanějších ciest, ako obmedziť alebo odstrániť nežiadúcu činnosť mikroorganizmov, je použitie účinných antimikrobiálnych látok. Sú to látky rozličného charakteru a zloženia, podľa toho, v akom prostredí a proti ktorým mikroorganizmom sa používajú, napr. prípravky na ochranu kultúrnych rastlín pred škodcami, preparáty na konzervovanie potravín, látky na ochranu textilných materiálov a výrobkov pred biodeterioráciou, chemoterapeutiká, rozličné prirodzené alebo syntetické antibiotiká, látky používané v dezinfekčnej praxi a iné [1—3].

Použitelnosť toho-ktorého druhu biocídnej látky predpokladá splnenie veľkého počtu požiadaviek. Existujú však určité všeobecné kritériá, ktoré musí spĺňať každý biocídny preparát [1, 4].

Prvým dôležitým kritériom na posúdenie biocídnej látky je stupeň jej vlastnej, inherentnej účinnosti proti mikrobiálnym škodcom. Vysoká antimikrobiálna účinnosť látky umožňuje použiť ju v nízkych koncentráciách, čo je po všetkých stránkach výhodné.

Ďalšou požiadavkou je stálosť biocídnej látky. Dobrá antimikrobiálna látka si má zachovať svoje vlastnosti v podmienkach, za ktorých sa v praxi (aj dlhodobe) používa (stálosť na vzduchu, proti vyšším teplotám, proti svetlu, oxidačným a redukčným činidlám a pod.).

Nízka cena a dostupnosť sú ďalšími predpokladmi použitia biocídnych látok. Vysoká antimikrobiálna účinnosť a v dôsledku toho nízke koncentrácie potrebné na dosiahnutie efektu alebo iné výhodné vlastnosti môžu kompenzovať nevýhodu vysokej ceny.

Ostatné vlastnosti požadované od dobrej biocídnej látky vyplývajú už z konkrétneho účelu (nerozpustnosť účinnej látky vo vode, priľnavosť, nehorľavosť atď.).

Veľmi dôležitým kritériom, ktorému má vyhovieť každá dobrá antimikrobiálna látka, je relatívne nízka toxicita pre vyššie organizmy, najmä človeka a celková zdravotná neškodnosť. Na tomto bude stroskotáva použiteľnosť mnohých antimikrobiálnych látok, a to aj takých, ktoré vyhovujú ostatným kritériám. S biocídnymi preparátmi sa dostáva do styku nielen personál pri samej výrobe týchto látok, ale predovšetkým spotrebiteľ, a to niekedy veľmi dlhý čas. Preto zavedenie novej antimikrobiálnej látky musia predchádzať podrobné výskumy jej vplyvu aj na makroorganizmus [5].

Biocídne látky svoj účinok dosahujú zvyčajne poškodením živej bunky. Mnohé z nich, napr. alkylačné činidlá, nitrózamíny, polycyklické uhľovodíky, aromatické amíny, nitrofuránové zlúčeniny, antibiotiká (adriamycín, duanomycín, mitomycín C) vyvolávajú zmeny v dedičnom materiáli organizmu. Tieto zmeny sa v mnohých prípadoch nedajú napraviť a môžu mať ďalekosiahle následky.

Ak platí, že dedičný materiál (DNA), jeho zloženie a štruktúra je spoločná pre nižšie i vyššie organizmy, tak možno pripustiť aj predpoklad, že použitie antimikrobiálnych preparátov, ktorých miesto zásahu je DNA — najmä ak sa predpokladá ich dlhší kontakt aj s ľudským organizmom — z genetického hľadiska predstavuje potenciálne nebezpečenstvo. Problém je v tom, že prakticky už malé množstvo takejto látky môže vyvolať somatické mutácie, „odštartovať“ malígnu proces a tým ohrozovať organizmus.

Už na začiatku nášho storočia Boveri na základe pozorovania mutácií somatických buniek vyslovil mutačnú teóriu vzniku nádorov [6]. Jeho teória sa potvrdila až na postupnom rozpoznaní zloženia a štruktúry DNA, charakteru chemických karcinogénov, ich vplyvu na dedičný materiál a ďalších súvisiacich faktorov. Stálu aktuálnosť Boveriho teórie podporujú výsledky získané z pokusov o umelé vyvolanie tvorby nádorov chemickými látkami, z početných experimentov na dôkaz mutagénneho a karcinogénneho účinku rozličných chemikálií a rozpoznanie dôležitosti funkcie niektorých enzýmov vyšších organizmov pri prestavbe in vitro neúčinných karcinogénov na aktívne formy schopné vyvolať malígnu proces [7].

O potrebe vynaložiť sily na včasné odhalenie mutagénnej a karcinogénnej aktivity v praxi používaných chemických látok svedčia aj novšie poznatky o korelácii medzi karcinogénnym a mutagénnym účinkom niektorých látok (približne 85—90 % testovaných karcinogénov pôsobilo mutagénne na mikroorganizmy po metabolickej aktivácii mikrozomálnymi enzýmami [8, 9], alebo 81 % zo skúšaných *N*-nitrozo zlúčenín vykazovalo mutagénnu a karcinogénnu aktivitu na prokaryotických a eukaryotických testovaných organizmoch [10]).

Tieto poznatky rozšírili aj rad kritérií potrebných na posúdenie použiteľnosti nových antimikrobiálnych preparátov a vyzdvihli dôležitosť štúdia mutagénnej a karcinogénnej aktivity chemických zlúčenín.

2. Prokaryotické mikroorganizmy v detekcii mutagénnej aktivity

Ako vidieť, výber nových, zdraviu neškodných látok je obťažný. Z obrovského množstva novo syntetizovaných zlúčenín (ročne asi 250 tisíc) sa do praktického použitia dostáva okolo 300—500 preparátov. Niektoré z nich sa

však vyznačujú mutagénnym, príp. karcinogénnym účinkom. Aj niektoré nečistoty ovzdušia, napr. SO_2 , NO_2 [11] a mnohé v prírode sa voľne vyskytujúce látky vykazujú mutagénnu a karcinogénnu aktivitu [12—16]. Preto sa práca výskumníkov v tejto oblasti zameriava na odhalenie takýchto nebezpečných faktorov nášho životného prostredia, a to predovšetkým vypracovaním spoľahlivých a úsporných metód na ich rýchlu detekciu.

Na štúdium mutagénnej a karcinogénnej aktivity látok sú vhodné rozličné modelové systémy, ako napr. ľudské leukocyty a lymfocyty, tkanivové kultúry, teplokrvné cicavce, hmyz, bičikovce, kvasinky, baktérie atď. Z nich sa na detekciu mutagénnej aktivity používajú mikroorganizmy. Majú malé rozmery a pomerne jednoduchú stavbu tela, krátky generačný čas, citlivo reagujú na vplyvy vonkajšieho prostredia, sú pomerne nenáročné na kultivačné podmienky. Tieto ich vlastnosti uľahčujú manipuláciu pri pokusoch a umožňujú rýchle získavanie výsledkov.

Ako prokaryotické modelové mikroorganizmy sa na detekciu mutagénov používajú rozličné bakteriálne kmene, napr. *Bacillus subtilis* v tzv. "rec-assay" metóde [17], kde sa porovnáva reakcia divokého a rekombinačne deficitného kmeňa na vplyv mutagénov; alebo biochemické mutanty kmeňa *Escherichia coli*, ako je *E. coli K-12* [18], *E. coli Sd-B(TC)* — streptomycín dependentný kmeň s obsahom tetracyklínu rezistentného na plazmid, ktorý vyvinul Demerec [19] a na ktorom Hayatsu a kol. [20] sledoval mutagénny vplyv zmesi kyseliny sorbovej a NO_2 ; ďalej druh *Mycobacterium phlei*, ktorý použili Ebringer a kol. [21].

Z množstva ďalších si zaslúži pozornosť Bridgesov testovací systém [22, 23], v ktorom sa na detekciu mutagénnej aktivity chemických látok používa kmeň *Escherichia coli* WP2 a jeho derivát s odstráneným reparačným mechanizmom ("repair" deficitný) WP2 *uvr*⁻. Tieto auxotrofné biochemické mutanty sú závislé od tryptofánu a vplyv mutagénu sa na nich prejavuje reverziou na prototrofnú formu. Detekciu mutagénneho vplyvu uľahčuje aj pomerne nízka frekvencia spontánnej mutácie (pri WP2 *uvr*⁻ je 10^{-8}). Na pôsobenie mutagénov kmeň WP2 *uvr*⁻ bez reparačného mechanizmu reaguje oveľa citlivejšie ako WP2, preto okrem sledovania tvorby reverznej mutácie napr. pri "spot" testoch môžeme pozorovať aj rozdiely vo veľkosti inhibičných zón. Metóda má široké uplatnenie, o čom svedčí množstvo publikovaných prác [24—27].

Druhým dobre známym a najrozšírenejším bakteriálnym modelovým systémom v štúdiu mutagénnej aktivity je Amesov testovací systém s kmeňom *Salmonella typhimurium* [28, 29].

Amesom vypracovaná testovacia metóda využíva vlastnosti mutantov odvodených od kmeňa *Salmonella typhimurium* LT-2. V dôsledku rozličných mutácií (odstraňujúcich mechanizmus excíznej opravy, ako aj lypopolysacharidické povrchové zložky) sa kmene stali veľmi citlivými proti reverznej aktivite mutagénov, pričom bunky sú vysoko permeabilné. Najznámejšie takto odvodené kmene sú napr. TA 1535, TA 1537, TA 1538, ktoré reagujú rozdielne na vplyvy mutagénov. Napr. kmeňom TA 1535 môžeme detekovať látky na základe mechanizmu substitúcie báz, kmene TA 1537 a TA 1538 revertujú na prototrofnú formu mutagény spôsobujúce posunové mutácie atď. Pre špecifickosť pôsobenia mutagénnych látok na ten-ktorý typ mutagénu reaguje iba kmeň disponujúci s príslušnými mutáciami. Preto pri testovaní neznámych mutagénov sa odporúča používať viac typov špecifických mutantov.

Ďalšie veľmi citlivé kmene sú *Salmonella typhimurium* TA 100 a TA 98. Vypracovali ich McCann a spol. [30] vpravením R-faktora *pKM101* do kmeňa TA 1535 — takto sa získal kmeň TA 100 a do kmeňa TA 1538, z ktorého vznikol kmeň TA 98.

Pre svoju jednoduchosť, rýchlosť a spoľahlivosť je Amesov testovací systém veľmi rozšírený. Pomocou neho sa sledovala mutagénna aktivita veľkého počtu chemických látok [31—37].

V minulosti mnohé známe karcinogény neprejavovali mutagénnu aktivitu pri testovaní na bakteriálnych systémoch. Miller a Miller [38] a Ames a kol. [29] však dokázali, že väčšina chemických karcinogénov nadobúda mutagénnu aktivitu až po predchádzajúcej metabolickej aktivácii. Tento proces u vyšších organizmov prebieha samočinne, avšak baktérie nemajú metabolické cesty nevyhnutné na metabolickú aktiváciu chemických látok a tým na tvorbu aktívnej zložky. Ames a spol. [29, 39] vypracovali preto metódu, pri ktorej metabolickú aktiváciu chemických látok v podmienkach *in vitro* zabezpečuje prítomnosť mikrozomálneho oxidačného systému (izolovaného z homogenizátov pečene, ale aj pľúcneho tkaniva, obličiek alebo epitelu).

Inou možnosťou metabolickej aktivácie je metóda tzv. "host mediated assay" [40], kde sú indikátorové mikroorganizmy v úzkom kontakte s tým orgánom pokusného zvierata, v ktorom najlepšie prebieha metabolická aktivácia [18, 41].

3. Eukaryotické mikroorganizmy v detekcii mutagénnej aktivity

Na detekciu mutagénnej aktivity chemických látok slúžia aj početné eukaryotické modelové organizmy: *Euglena gracilis* [21, 42—46], *Chlamydomonas reinhardtii* [47], *Neurospora crassa* [48], *Drosophila melanogaster* [49], oocyty motýľa *Bombyx mori* [50] a iné [51].

Veľkú skupinu eukaryotických jednobunkových a jednojadrových testovaných organizmov tvoria kvasinky. Vyskytujú sa v haploidnom i diploidnom stave, pričom haploidy na vplyvy vonkajších faktorov reagujú citlivejšie [52]. Rozličné biochemické mutanty kvasiniek umožňujú štúdium napr. indukcie mitotickej génovej konverzácie, mitotickej génovej rekombinácie (crossing over) a reverznej mutácie v špecifických lokusoch mutantov.

Intragénová rekombinácia — mitotická génová konverzia — je prenos krátkych úsekov DNA (dĺžky asi 1000 nukleotidov) medzi homológnyimi úsekmi chromatídov homologických chromozómov. Môžeme ju študovať pomocou heteroalelických diploidov, ktoré nesú dve odlišné defektné alely toho istého genetického lokusu. Prítomnosť takýchto aliel spôsobuje v závislosti od príslušného génu nutričnú požiadavku. Génová konverzia vytvára plne aktívny štandardný typ a inaktívne alely heterozygota, čo sa fenotypicky prejavuje rastom prototrofných kolónií na minimálnom médiu. Tieto alely sú veľmi stabilné (frekvencia spontánnej mutácie je 10^{-5}) a ťažko indukovať ich zmeny mutagénmi [53].

Indukciu mitotickej intergénovej rekombinácie môžeme sledovať za predpokladu, že použitý kmeň má vhodnú génovú kombináciu. Vizualnú detekciu tvorby rekombinácie umožňuje taký diploidný kmeň, ktorý spája dve rozdielne alely génu toho istého lokusu. Napríklad v lokuse *ade 2* [54—56] jedna alela

(ade 2—40) zapríčiňuje absolútnu rastovú závislosť od adenínu a rast takýchto homozygotov v tmavočervených kolóniách na pôde s malým obsahom adenínu. Druhá alela, ade 2—119, nesie informáciu iba na čiastočnú požiadavku na adenín. Za neprítomnosti adenínu takéto homozygoty rastú spomalene, ale na pôdach s malým obsahom adenínu vytvárajú ružové kolónie. Tieto dve alely sa navzájom dopĺňajú, takže diploidy nesúce heteroalelickú kombináciu nevykazujú požiadavku na adenín a rastú v bielych kolóniách.

Reverznú mutáciu (nastolenie funkcie zrušenej v predchádzajúcej mutácii) môžeme študovať pomocou homozygotného diploida, ktorý obsahuje dva rovnaké gény toho istého lokusu s informáciou na nutričnú požiadavku. Reverznou mutáciou sa upraví pôvodná funkcia génov, čo sa prejavuje v strate nutričnej požiadavky a rastom prototrofných kolónií na minimálnom médiu.

Pri štúdiu mutagénneho vplyvu chemických látok vystupuje otázka, či mutagény indukujú iba jeden alebo súčasne viac typov genetických zmien. Objasnenie tohto problému si vyžaduje použitie testovaných organizmov s možnosťou súčasnej detekcie rozličných typov indukovaných mutácií. Umožňuje to napr. diploidný kmeň kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* *a/b* nesúci alely *ade2*—119/*ade 2*—40, *trp5a cyh2/trp5b*, *ilv1-92/ilv1-92* odvodený od kmeňa *D7*, ktorý zaviedol Zimmerman [57, 58]. Dvojité mutácie v lokuse *trp* umožňuje sledovať tvorbu génovej konverzie, lokus *ade2* slúži na detekciu rekombinácie a zmena v lokuse *ilv* indikuje reverznú mutáciu.

Použitie kvasiniek v testoch mutagénneho účinku látok oprávňuje aj skutočnosť, že tieto mikroorganizmy sú schopné metabolizovať niektoré promutagény a prokarcinogény na geneticky aktívnu formu. Tento biochemický proces prebieha za účasti mikrozomálneho oxidačného systému zvaného „zmes funkcie oxidáz“, kde cytochróm P-450 má funkciu terminálnej oxidázy. V najväčšej koncentrácii sa vyskytuje v pečeni cicavcov, ale jeho prítomnosť bola dokázaná aj v bunkách kvasiniek a kvasinkovitých mikroorganizmov. Výsledky pokusov o zvyšovanie koncentrácie cytochrómu P-450 v bunkách kvasiniek sú priaznivé [59] a predpokladajú ešte lepšie využitie kvasiniek v testovaní mutagénov bez predchádzajúcej (in vitro) metabolickej aktivácie.

Niektorí autori porovnávali citlivosť baktérií a kvasiniek proti vplyvom mutagénov. Výsledky ich prác jasne ukazujú rozdiely v citlivosti týchto dvoch mikroorganizmov na vplyvy rozličných mutagénov. Jednoznačne sa však nedá rozhodnúť pre použitie jedného alebo druhého systému. Naopak, ak sú v testoch spoločne aplikované, zdá sa, že sa vzájomne dopĺňajú [52, 60].

4. Analýza mutagénnej aktivity nových antimikróbne aktívnych látok

Uvedené poznatky podnecujú výskumníkov zamerať sa na štúdium mutagénneho charakteru tých látok, ktoré by svojím širokým použitím v praxi znamenali genetické nebezpečenstvo pre svoje okolie.

Časť výskumu na Výskumnom ústave potravinárskom venovali štúdiu vlastností nových antimikrobiálnych látok, ktoré by sa mohli využívať v poľnohospodárstve a potravinárstve na ochranu výrobkov a zariadení pred mikrobiálnym znehodnocovaním. Sú to napr. aminoxidy, ktoré predstavujú veľkú skupinu chemických zlúčenín odvodených od terciárnych amínov a obsa-

hujú silne polarizované väzby N→O. Mnohé z nich sa vyskytujú voľne v prírode alebo sú chemicky syntetizované. Sú známe ako antimetabolity, chemoterapeutiká, karcinostatiká a iné. Niektoré z nich sa vyznačujú mutagénnym a karcinogénnym účinkom [51—63]. Študovali sa antimikrobiálne vlastnosti a spôsob účinku série N-alkylaminoxidov [64]. Výsledky štúdií dávajú nádej na využitie niektorých novších zlúčenín aminoxidov v dezinfekčnej praxi. Podobne dobré výsledky sa dosiahli aj v prípade derivátov karbonylkyanid-fenylhydrazónu. Skupina týchto biologicky aktívnych zlúčenín sa vyznačuje svojou lipofilitou, ionoformnými vlastnosťami, ako aj schopnosťou blokovať spojenie medzi oxidačnoredukčnými reakciami elektrónového procesu a syntézou ATP v membránových systémoch. Široké spektrum antimikrobiálneho efektu, vysoká biologická aktivita, známy spôsob účinku, ako aj pomerne jednoduchá príprava karbonylkyanidfenylhydrazónov dávajú predpoklad na perspektívne využitie týchto derivátov pri príprave nových účinných dezinfekčných prostriedkov použiteľných v prevencii i likvidácii nežiadúcich poľnohospodárskych a potravinárskych škodcov [65].

Vzhľadom na možnosť využiť tieto novšie antimikrobiálne látky v praxi sa študoval aj ich mutagénny účinok spolu so súborom už známych, v potravinárstve používaných biocídnych zlúčenín, ako je napr. kyselina sorbová, ortofenylfenol, kyselina benzoová, kyselina nitrofurylakyrylová a iné. S výnimkou kyseliny 3-(5-nitro-2-furyl)akrylovej sa pri ostatných sledovaných zlúčeninách genetická aktivita nepozorovala [66].

Z hľadiska genetickej aktivity zaujímavou skupinou sa javia nitrofurány, ktoré sa vyznačujú pozoruhodnými antimikrobiálnymi vlastnosťami. Skúsenosti, že proti nim sa vytvára rezistencia mikroorganizmov v menšej miere ako proti antibiotikám a iným biocídnym látkam, dávajú nádej prakticky ich využiť. Začali sa používať v humánnej a veterinárnej medicíne, na konzervovanie potravín, skúšali sa možnosti využiť ich v ochrane materiálov pred biodeterioráciou atď. [34, 67—70].

V poslednom čase však mnohé práce upozornili na potenciálnu mutagenicitu a karcinogenicitu derivátov nitrofuránov [27, 45, 48, 71]. Zistilo sa, že nitrofurány interferujú s genetickým materiálom bunky a vykazujú radiomimetický účinok podobne ako nitrózoguanidín a UV žiarenie [72]. Vyvolávajú mutácie u baktérií, indukujú vývin profága v lyzogénnych kultúrach baktérií, zapríčínujú dedičnú stratu chloroplastov u *Euglena gracilis*, spôsobujú chromozomálne zlomy, majú karcinogénnu aktivitu [67], poškodzujú DNA v cicavčích bunkách [73]. K tejto ich aktivite je nevyhnutná prítomnosť skupiny NO₂ v polohe 5 furánového jadra [27]. Nitrofurány v podmienkach in vivo sú metabolizované na biologicky aktívne intermediáty, z ktorých 5-nitro-2-furaldehyd má významné postavenie [21]. Niektoré zlúčeniny vykazujú mutagénnu a karcinogénnu aktivitu iba v takejto metabolizovanej forme. Na základe týchto poznatkov sa podarilo odhaliť zákerné vlastnosti mnohých nitrofuránov pokladaných predtým za zdravotne neškodné.

Bolo to tak napr. v prípade furylduramidu (AF-2) používaného v Japonsku od roku 1965 na konzervovanie potravín. Množstvo dôkazov o silnej mutagénnej aktivite niektorých nitrofuránov vyvolalo živú diskusiu okolo použiteľnosti furylfuramidu ako konzervačného činidla potravín. Dôkazy schopnosti AF-2 indukovať mutácie u baktérií, kvasiniek a hmyzu [21, 50, 74], ako aj pozitívne výsledky testov na kultúrach ľudských lymfocytov a leukocytov

[75, 76] vzbudili podozrenie, že AF-2 môže byť nebezpečný aj pre ľudský organizmus. Jeho používanie od 1. 10. 1974 v Japonsku zakázali.

Kyselinu 3-(5-nitro-2-furyl)akrylovú v Československu navrhli za stabilizačný prostriedok vín a niektorých nealkoholických nápojov [77]. Značné antibakteriálne vlastnosti predpokladali jej široké uplatnenie v praxi. Ako nitrafuránový derivát aj kyselina 3-(5-nitro-2-furyl)akrylová bola a je predmetom štúdia mutagénnej aktivity. Výsledky na rozličných modelových systémoch používaných v testovaní mutagenicity — na baktériách, kvasinkách a hmyze [78] a na ľudských fibroblastoch [79] — jednoznačne svedčia o univerzálnosti účinku kyseliny 3-(5-nitro-2-furyl)akrylovej. Jej bežné použitie v praxi by predstavovalo potenciálne genetické nebezpečenstvo. Rozhodnutím hlavného hygienika SSR použitie kyseliny 3-(5-nitro-2-furyl)akrylovej ako konzervačného činidla roku 1978 zakázali. Štúdium genetickej aktivity antimikróbných látok takto prispieva k vytvoreniu komplexnejšieho obrazu o ich vlastnostiach a slúži pri výbere najvhodnejších zlúčenín perspektívnych na ďalšie využitie v praxi.

Súhrn

Včasným odhalením mutagénneho a karcinogénneho účinku v praxi používaných chemických prípravkov možno znížiť riziko vzniku nádorových ochorení. Podľa novších poznatkov o korelácii medzi karcinogenitou a mutagenitou chemických látok sa na túto vlastnosť prihliada aj pri posúdení použiteľnosti nových antimikróbných preparátov. V tejto súvislosti sa opisujú spôsoby rýchlej a spoľahlivej detekcie mutagénnej aktivity chemických zlúčenín. Podáva sa prehľad o rozličných prokaryotických a eukaryotických modelových systémoch vhodných na detekciu, pričom sa kladie dôraz na opis mikrobiálnych testovaných organizmov. Hovorí sa o analýze mutagénnej aktivity nových antimikróbných látok perspektívnych na ďalšie využitie v praxi.

Literatúra

1. ŠUBÍK, J.: Bull. VÚP, 17, 1978, č. 2, s. 35.
2. SYKES, G.: Disinfection and Sterilisation. London, Spone Ltd. 1965.
3. MELICHAR, B. — ČELADNÍK, M. — PALÁT, K. — KŇÁŽKO, L. — NOVÁČEK, L. — SOVA, J.: Chemická léčiva. Praha, Avicenum 1972.
4. BLOCK, S. S.: Disinfection, Sterilisation and Preservation. Philadelphia, Lea and Febiger 1977.
5. ZEMANOVÁ, M.: Habilitačná práca. Bratislava, Chemická fakulta SVŠT 1966.
6. BOVERY, T.: in: Williams and Wilkins (ed.) Baltimore 1929.
7. SLAMEŇOVÁ, D.: Biol. Listy, 43, 1978, č. 2, s. 133.
8. AMES, B. N. — McCANN, J. — YAMASAKI, E.: Mutation Res., 31, 1975, s. 347.
9. McCANN, J. — CHOI, E. — YAMASAKI, E. — AMES, B. N.: Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 72, 1975, č. 12, s. 5135.
10. MONTESANO, R. — BARTSCH, H.: Mutation Res., 326 1976, s. 179.
11. FISHBEIN, L.: Mutation Res., 32, 1976, s. 309.
12. MacGREGOR, J. T. — JURD, L.: Mutation Res., 54, 1978, č. 3, s. 297.
13. STARK, A. A. — ESSIGMANN, J. D. — DEMAINE, A. L. — SKOPEK, T. R. — WOGAN, G. N.: Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 76, 1979, č. 3, s. 1343.
14. WANG, CH. Y. — PAMUKCU, A. M. — BRYAN, G. T.: Med. Biol. Environ, 4, 1976, č. 2, s. 567.

15. WEHNER, F. C. — THIEL, P. G. — VAN RENSBURG, S. J.: *Mutation Res.*, 66, 1979, č. 2, s. 187.
16. WEISBURGER, E. K.: *Environ. Sci. Technol.*, 13, 1979, č. 3, s. 278.
17. KADA, T. — SADAIE, Y. — TUTIKAWA, K.: *Mutation Res.*, 16, 1972, s. 165.
18. MOHN, G. — ELLENBERGER, J.: *Mutation Res.*, 19, 1973, s. 257.
19. DEMEREC, M. — BERTANI, G. — FLINT, J.: *Amer. Naturalist*, 85, 1951, s. 119.
20. HAYATSU, H. — CHUNG, K. CH. — KADA, T. — NAKAJIMA, T.: *Mutation Res.*, 30, 1975, s. 417.
21. EBRINGER, L. — JURÁŠEK, A. — KONÍČEK, J. — KONÍČKOVÁ, M. — LAHITOVÁ, N. — TRUBAČÍK, S.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1976, 682 s.
22. BRIDGES, B. A. — DENNIS, R. E. — MUNSON, R. J.: *Mutation Res.*, 4, 1967, s. 502.
23. BRIDGES, B. A.: *Lab. Pract.*, 21, 1972, s. 413.
24. GREEN, M. H. L. — MURIEL, W. J.: *Mutation Res.*, 38, 1976, s. 3.
25. KAPPAS, A. — GREEN, M. H. L. — BRIDGES, B. A. — ROGERS, A. M. — MURIEL, W. J.: *Mutation Res.*, 40, 1976, s. 379.
26. McCALLA, D. R. — VOUTSINOS, D.: *Mutation Res.*, 26, 1974, s. 3.
27. McCALLA, D. R. — VOUTSINOS, D. — OLIVE, P. L.: *Mutation Res.*, 31, 1975, s. 31.
28. AMES, B. N. — YANOFSKY, C.: in: *Chemical Mutagens. Principles and Methods for Their Detection*. Vol. 1, s. 27. Ed. A. Hollaender. New York, Plenum Press 1971.
29. AMES, B. N. — LEE, F. D. — DURSTON, W. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 70, 1973, s. 782.
30. McCANN, J. — SPINGARN, N. E. — KOBORI, J. — AMES, B. N.: *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 72, 1975, č. 3, s. 979.
31. BALTZINGER, — SUH-YUNLOU — BUEDING, E.: *Science*, 198, 1977, s. 944.
32. COLES, B. R. — SMITH, J. R. — GARNER, R. C.: *Biochem. biophys. Commun.*, 76, 1977, č. 3, s. 888.
33. DOBLÁŠ, L.: *Mutation Res.*, 77, 1980, s. 117.
34. JONER, P. E. — DAHLE, H. K. — AUNE, T. — DYBING, E.: *Mutation Res.*, 48, 1977, s. 313.
35. SEILER, J. P.: *Mutation Res.*, 48, 1977, s. 225.
36. TOMLINSON, C. R.: *Mutation Res.*, 77, 1980, s. 179.
37. YAHAGI, T. — MATSUSHIMA, T. — NAGAO, M. — SEINO, K. — SUGIMURA, T. — BRYAN, G. T.: *Mutation Res.*, 40, 1976, s. 9.
38. MILLER, E. C. — MILLER, J. A.: in *Chemical Mutagens. Principles and Methods for Their Detection*. Vol. 1, s. 83. Ed. A. Hollaender. New York, Plenum Press 1971.
39. AMES, B. N. — DURSTON, W. E. — YAMASAKI, E. — LEE, F.: *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 70, 1973, s. 2281.
40. GABRIDGE, M. G. — LEGATOR, M.: *Proc. Soc. exp. Med.*, 130, 1969, s. 831.
41. FAHRIG, R.: *Mutation Res.*, 31, 1975, s. 381.
42. EBRINGER, L. — JURÁŠEK, A. — KADA, R. — KRKOŠKA, P. — FOLTÍNOVÁ, P.: *Proceedings of the VIIth International Congress of Chemotherapy, Praha 1971*, s. 873.
43. EBRINGER, L. — JANEGOVÁ, D. — FOLTÍNOVÁ, P.: *Acta R. F. N. Univ. Comen. — Microbiologia*, IV, 1976, s. 19.
44. McCALLA, D. R.: *Science*, 137, 1962, s. 225.
45. McCALLA, D. R.: *Protozool.*, 12, 1965, s. 34.
46. McCALLA, D. R. — REUVERS, A.: *Protozool.*, 17, 1970, s. 129.
47. SHIJMER, O. — WERNER, R.: *Mutation Res.*, 26, 1974, s. 423.
48. TONG-MAN ONG: *Mutation Res.*, 56, 1977, s. 13.
49. BLIJLEVEN, W. G. H. — KORTSELIUS, M. J. H. — KRAMERS, P. G. N.: *Mutation Res.*, 56, 1977, s. 95.
50. TAZIMA, Y. — ONIMARU, K.: *Mutation Res.*, 26, 1974, s. 440.
51. KILBEY, B. J. — LEGATOR, M. — NICUOLS, W. — RAMEL, C. (Eds): *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*. Elsevier North-Holland Inc. 1977.
52. SHAHIN, M. M. — BORSTEL, R. C.: *Mutation Res.*, 53, 1978, s. 1.
53. ZIMMERMANN, F. K.: *Mutation Res.*, 11, 1971, s. 327.
54. DAVIES, P. J. — EVANS, W. E. — PARRY, J. M.: *Mutation Res.*, 29, 1975, s. 301.
55. PUTRAMENT, A. — BARANOWSKA, H.: *Molec. Gen. Genet.*, 111, 1971, s. 89.

56. ZIMMERMANN, F. K. — VON LAER, U.: *Mutation Res.*, 4, 1967, s. 377.
57. ZIMMERMANN, F. K. — KERN, R. — RASENBERG, H.: *Mutation Res.*, 28, 1975, s. 381.
58. ZIMMERMANN, F. K.: *Mutation Res.*, 31, 1975, s. 71.
59. CALLEN, D. F. — PHILPOT, R. M.: *Mutation Res.*, 35, 1977, s. 309.
60. CALLEN, D. F. — MOHN, G. R. — TONG MAN ONG: *Mutation Res.*, 45, 1977, s. 7.
61. BICKEL, M. H.: *Pharmacol. Rev.*, 21, 1969, s. 325.
62. CULVENOR, C. C. J.: *Rev. pure appl. Chem.*, 3, 1953, s. 83.
63. LINDNER, K.: *Tenside I*, 1, 1964, s. 112.
64. ŠUBÍK, J. — TAKÁČSOVÁ, G. — PŠENÁK, M. — DEVÍNSKY, F.: *Antimier. Agents Chemother.*, 12, 1977, č. 2, s. 139.
65. ŠUBÍK, J. — GREKSÁKOVÁ, O. — GREKSÁK, M. — TAKÁČSOVÁ, G.: *Bulletin VÚP (Bratislava)*, 16, 1977, č. 3, s. 1.
66. ŠUBÍK a kol.: *Výskum regulácie rastu mikrobiálnych buniek a spôsoby aplikácie ochranných látok. Správa pre priebežnú oponentúru*. Bratislava 1979.
67. PAUL, H. F. — PAUL, M. F.: in: Eds., R. J. Schnitzer — F. Hawking: *Experimental Chemotherapy*. New York, Academic Press, 2, 1964, č. 1, s. 307.
68. TAZIMA, Y. — KADA, T. — MURAKAMI, A.: *Mutation Res.*, 32, 1975, s. 55.
69. KRKOŠKA, P.: *Habilitačná práca*. Bratislava, Chemická fakulta SVŠT 1976.
70. KRKOŠKA, P. — EBRINGER, L. — ONDRIŠOVÁ, M. — REMENÁR, M.: *Cell. Chem. Technol.*, 10, 1976, s. 155.
71. MORRIS, J. E. — PRICE, J. M. — LALICH, J. J. — LALICH, R. J. — STEIN, J. R.: *Cancer Res.*, 29, 1969, s. 2145.
72. McCALLA, D. R.: *Can. J. Microbiol.*, 11, 1965, s. 185.
73. OLIVE, P. L. — McCALLA, D. R.: *Cancer Res.*, 35, 1975, s. 781.
74. KADA, T.: *Jap. J. Genet.*, 48, 1973, s. 301.
75. KONDO, S. — ICHIKAWA—RYO, H.: *Jap. J. Genet.*, 48, 1973, s. 295.
76. TONOMURA, A. — SASAKI, M. S.: *Jap. J. Genet.*, 48, 1973, s. 291.
77. FARKAŠ, J.: *Vinohrad.*, 14, 1976, s. 281.
78. EBRINGER a kol.: *nepublikované*.
79. SLAMEŇOVÁ, D. — MAŽÁRIOVÁ, O.: *Neoplasma*, 26, 1979, s. 267.

Хорватова, Р.

Мутагенная активность антимикробных веществ и способы ее детекции

Выводы

Риск возникновения опухолевых болезней возможно понизить ранним открытием мутагенного и карциногенного эффекта в практике применяемых химических препаратов. В соответствии с более новыми знаниями о корреляции между карциногенностью и мутагенностью химических свойств это свойство учитывается также в оценке применения новых антимикробных препаратов. С этим связаны описания способов скорой и достоверной детекции мутагенной активности химических соединений. Приведен обзор разных прокариотических и эвкариотических модельных систем удобных для целей детекции причем подчеркивается описание микробных тест-организмов.

Анализируется анализ мутагенной активности новых антимикробных веществ перспективных для дальнейшего использования на практике.

Horváthová, R.

Mutagenic activity of antimicrobial substances and the methods of its detection

Summary

Through timely detecting of mutagenic and carcinogenic effects in practice applied chemical preparations it is possible the risk of tumour disorders to decrease. According to newer informations about correlation between carcinogenicity and mutagenicity of

chemical substances is regarded to this property also in consideration of new antimicrobial preparations applicability. In this connection the methods of quick and reliable detection of mutagenic activity of chemical compounds are described. It is presented the survey about various procaryotic and eucaryotic model systems suitable for the aims of detection and at the same time is emphasized the description of microbial test organisms. The analysis of mutagenic activity of new antimicrobial substances perspective for further utilization in practise is discussed.