

УДК 575.15

О.А. Ковальова, канд. біол. наук, старш. наук. співроб.

ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СПОНТАННІ МУТАЦІЙНІ СПЕКТРИ В СОМАТИЧНИХ КЛІТИНАХ ССАВЦІВ

Інститут рибного господарства УААН
E-mail: strukov2002@mail.ru

Розглянуто вплив факторів біологічної природи на спонтанні мутаційні спектри у ссавців, вплив старіння організму і сезону проведення досліджень на частоти зустрічальності різних типів цитогенетичних аномалій у соматичних клітинах, вплив імунної та ендокринної систем на контроль мінливості спонтанних мутаційних спектрів. Генетично обумовлені розбіжності чутливості тварин і людини до змін факторів навколишнього середовища так само, як і генетично детерміновані відмінності в активності репараційних систем, що беруть участь в елімінації пошкоджених клітин, можуть суттєво впливати на широкую індивідуальну мінливість характеристик спонтанної дестабілізації хромосомного апарату.

In our survey of references we are discussed the influence of factors biological origin on the spontaneous mutation specters in mammalian. Seasonal and age components influence on the frequency of cytogenetic anomalies. The immune and endocrinous systems are take part in control of the alteration of the spontaneous mutation specters. Genetical difference of sensibility in animal and human at the alteration of factors enviroment as and genetical differences of repair systems activity are may influence on individual variation of spontaneous destabilization characters of chromosomal apparatus.

Постановка проблеми

Для біоіндикації генотоксично забруднених територій та для оцінки генетичного благополуччя людини в цих умовах традиційно використовують метод оцінювання частот цитогенетичних аномалій у клітинах різних тканин [1]. Цей метод попри доступність і відносну простоту має деякі обмеження та труднощі. Наприклад, хромосомні аберації можуть бути наслідком неконтрольованих впливів нерадіаційної природи.

Аналіз досліджень

У літературних джерелах наводяться чисельні свідчення про суттєві впливи гормональних факторів на частоту зустрічальності цитогенетичних аномалій у клітинах периферійної крові людини, клітинах кісткового мозку гризунів.

Описано кореляції між циклічними коливаннями естрадіолу, тестостерону, фолікулостимулювального гормону і частотами сестринських хроматидних обмінів у клітинах периферійної крові у жінок [2], зміни чутливості хромосомного апарату до генотоксичних екзогенних факторів через гормональні порушення у мишей [3]. Припускається, що у вагітних жінок патології, які пов'язані з цитогенетичними аномаліями плоду, у половині випадків (близько 50%) є наслідком перенесеного стресу [4].

У свою чергу, хромосомні аномалії, які виявлені в соматичних клітинах жінок, корелюють з негативними характеристиками морфофункціонального стану ооцитів [5], а рівень аномалій в соматичних клітинах чоловіків відповідає такому в чоловічих статевих клітинах [6].

Різні характеристики дестабілізації каріотипу відрізняються одна від одної чутливістю до старіння.

Наприклад, не виявлено загальної динаміки частот хромосомних аберацій залежно від віку, однак у людей старших вікових груп зареєстровано збільшення кількості фрагментів і зменшення рівня обмінів [7], а в інших дослідженнях – підвищення частоти хромосомних транслокацій [8]. Ураховуючи велику кількість факторів біологічної природи, не можна недооцінювати їх участь в стабільності хромосомного апарату. Особливо важливо враховувати дію цих факторів для оцінювання впливу зовнішніх генотоксичних факторів на каріотип людини і тварин.

Імунологічний контроль

Описано досить велику кількість агентів інфекційної природи, які здатні індукувати цитогенетичні пошкодження клітин людини і тварин [9; 10], однак протягом певного часу (1–3 міс.) після інфекції рівень цитогенетично змінених клітин нормалізується до вихідного рівня.

Найбільш повно такі ефекти досліджені при інфікуванні клітин мікоплазмами.

Мікоплазми за рівнем ДНК-гомології – це гетерогенна група, не зважаючи на те, що вони об'єднані в загальний таксон.

Цей факт дослідники пов'язують з високою швидкістю мутаційного процесу мікоплазм, нестабільністю їх геному внаслідок частих подій реорганізації ДНК, інтеграції в їхньому геномі екстрахромосомних компонентів.

Маючи мінімальний розмір геному для прокариот (600–1700 тпн), мікоплазми мають невеликі біосинтетичні можливості, що зумовлює їх залежність від клітин вищих організмів.

Цитологічна картина патології, яку спостерігають за різних мікоплазменних інфекцій, пояснюється, як правило, розвитком окиснювальних процесів, сукупність яких названо окиснювальним стресом клітини. Уведення екзогенних антиоксидантів, наприклад, глутатіону, дозволяє зменшити клітинні пошкодження. Отже, мікоплазменні інфекції сприяють розвитку хронічної недостатності оксидантного захисту клітин хазяїна і, як наслідок, процесів клітинної дегенерації. Імовірно, окиснювальний стрес – основна причина появи цитогенетичних аномалій в лімфоцитах периферійної крові людей, інфікованих різними видами мікоплазм [11].

У протипроїкційному імунітеті значну роль відіграє цитоліз Т-лімфоцитами інфікованих вірусом клітин. Неіммунні аутологічні Т-лімфоцити проявляють антимутагенну активність: різко зменшують кількість клітин з анеуплоїдним хромосомним набором, не впливаючи на їх частоту з обмінами, ацентричними фрагментами і поліплоїдним хромосомним набором. Уведення в культуру аутологічних Т-лімфоцитів не змінювало пропорційності розподілення розривів окремих хромосом.

Іммунні і неіммунні гомологічні Т-лімфоцити характеризуються слабковираженою неспецифічною цитолітичною активністю, а сироватки і В-лімфоцити в жодному з проведених експериментів не викликали деструкції клітинного пластику і зменшення кількості клітин у культурах [9].

Імовірно, що зміна швидкості елімінації клітин, які несуть цитогенетичні аномалії, може суттєво впливати на оцінювання генотоксичних впливів за цими параметрами і, крім того, лежать в основі широкої індивідуальної мінливості характеристик дестабілізації хромосомного апарату як в контрольних, так і в експериментальних групах організмів. Збільшення активності ланок імунітету, що беруть участь в елімінації таких клітин, буде призводити до зниження оцінок генотоксичних ефектів, відповідно, елементи імунної депресії будуть супроводжуватися підвищенням кількості клітин з цитогенетичними аномаліями.

Участь імунної системи в контролі соматичного мутагенезу не обмежується елімінацією змінених клітин; досить давно відомо, що самі макрофагальні елементи, продукуючи короткоживучі перекисні радикали, можуть збільшувати частоту мутаційних подій в клітинних популяціях, куди вони мігрують [12].

Ендокринний контроль

Тепер, в умовах складної екологічної ситуації, збільшується вплив різнофакторних стресових дій на організм людини.

Багато праць містять дані про ефект стимуляції різних характеристик біологічної активності під впливом низьких доз генотоксичних агентів (гормезис). Його досить часто спостерігали при опроміненні іонізуювальною радіацією в низьких дозах, і деякий час використовували для радіаційного захисту. Поняття «низькі дози» – це біологічне поняття, яке має сенс лише стосовно того чи іншого виду біоти і може бути визначеним лише за відповідною реакцією організму.

Гормезис характеризується порушенням співвідношення доза–ефект. Проведено багато досліджень з різними системами. Цей феномен спостерігали в таких моделях:

- метаболізм та ділення клітин ссавців;
- ріст та життєздатність гризунів;
- здатність до запліднення у самців–гризунів;
- стимуляція нервових і сенсорних клітин;
- поліпшення імунологічної відповіді, що включає також пізній пухлинний розвиток;
- продовження життя і рак в популяціях людини;
- лікування різних захворювань гострим опроміненням.

У 1909 р. вперше було описано стійкість опромінених мишей до інфекційних захворювань, швидке загоювання ран, переломів, затримка росту спонтанних або хімічно індукованих пухлин. Ці ефекти виникали після доз близько 1 Гр і підтверджені клінічними дослідженнями [13].

Досліджено частоту пухлинних захворювань у популяціях людини, які мешкають у деяких регіонах із підвищеною фоновою радіоактивністю (наприклад, район Керала в Індії, в якому середнє значення природної радіоактивності становить 7 mSv/рік). У цих районах виявлено невелике підвищення частоти зустрічальності рака легень, однак продовженість життя було більшим порівняно з контрольними районами. Раніше, як і тепер, низькі дози іонізуювального опромінення використовували для лікування деяких захворювань.

Адаптивна відповідь у ссавців, яка виникає в разі дії різних генотоксинів, зокрема іонізуювального опромінення, полягає у відтворенні популяції клітин, які після опромінення низькими дозами проявляють стійкість до більш високих доз [4].

Реакція на стрес виявляється на всіх структурних рівнях, включаючи і популяційно-генетичний, а її особливості визначаються здебільшого станом нейроендокринної системи і пов'язані з характеристиками її основних якостей.

Спонтанний рівень хромосомних аберацій в клітинах кісткового мозку пацюків, а також їх чутливість до продовженого стресу та дії мутагену

циклофосфаміду корелює з характеристиками збудження нервової системи [15]. Збудженість, таким чином, будучи основною характеристикою функціонального стану нервової системи тварин, є водночас фактором, який може становити основу індивідуальної мінливості чуттєвості організму до різних генотоксикантів навколишнього середовища. Мутагенний ефект стресу пояснюється генотоксичним впливом ендогенних факторів гуморальної природи та/або вільнорадикальних продуктів перекисного окиснення. Імовірно, що з порушенням гормонального балансу гормони здатні прямо або опосередковано пошкоджувати генетичний матеріал. Наприклад, у праці [16] показано генотоксичну дію фітогормону – епібрасиноліду. Водночас, вплив різних стрес-факторів змінює частоту мутаційних подій в генетичному апараті клітин різних тканин реципієнта. У мишей це виявляється, зокрема, у зміні частоти рекомбінації в статевих клітинах у разі іммобілізаційного стресу. Під час емоціональних стресів спостерігається підвищення частоти хромосомних аберацій в клітинах соматичних тканин [17]. Отже, вплив стресорної дії на рівень хромосомних аномалій неоднаковий для тварин із різним рівнем збудженості нервової системи і відображає особливості формування в них адаптивних реакцій.

Імовірно, що генетично обумовлені розбіжності в стрес-реактивності та в стрес-чутливості тварин одного й того ж виду так само, як і мінливість у генетично обумовлених особливостях функціонування імунної системи, можуть впливати на широку індивідуальну мінливість, яка спостерігається за характеристиками дестабілізації хромосомного апарата як в контрольних умовах, так і в разі впливу генотоксинів.

Вікові особливості цитогенетичної мінливості

У літературі особливе місце займають дослідження, спрямовані на виявлення закономірностей різних змін генетичного апарату в онтогенезі. Значення таких досліджень тим більш важливе, оскільки індивідуальний розвиток генетично детермінований.

Старіння організму зазвичай пов'язують з нагромадженням мутаційних подій. У більшості робіт виявлено зв'язок між віком і підвищенням хромосомних аберацій. Наприклад, стабільні хромосомні аберації траплялися частіше в індивідуумів старшого віку [8].

У праці [18] відзначено, що рівень абераційних метафаз не змінювався з віком, однак збільшувалася частота фрагментів, а обміни, навпаки зменшувалися. Виявлено підвищення частоти

зміни анеуплоїдних клітин у культурі крові у міру старіння однієї й тієї ж людини. Інші дослідники також спостерігали в лейкоцитах крові жінок від 11 до 76 років збільшення анеуплоїдії, яке прогресувало залежно від віку: якщо в середньому рівень анеуплоїдних клітин становить 3,8%, то в 60 років – 2,7%, а після 60 років – 5,67%.

У свою чергу, сама анеуплоїдія може стати безпосередньою причиною злоякісної трансформації [19]. Вікове збільшення частот мутацій виявляється і в деяких структурних генах, наприклад, у генах груп крові систем А, В, О [20].

Частота спонтанно виниклих мікроядер у лімфоцитах периферійної крові людини була значно вищою у донорів 56–83 років, ніж у донорів 23–30 років. Однак після чотиримісячного періоду споживання суміші вітамінів (А, С, Е, b-каротин, фолієва кислота) у донорів старшої вікової групи виявлено достовірне зниження частот мікроядер в лімфоцитах [21].

Деякі автори розрізняють поняття календарного і біологічного віку [22]. Якщо перше відображає кількість прожитих років за одиницю астрономічного часу, то друге – групову стандартизацію однотипних вікових якостей, які організм отримав у процесі онтогенезу і які індивідуальні для окремих особин. Автор розглядає цитогенетичні ефекти в лімфоцитах периферійної крові людини як показники адаптаційних можливостей організму в різному календарному і біологічному віці.

Зв'язок віку з нагромадженням різних типів соматичних мутацій дотепер не має однозначних експериментальних доказів – варіює від одного генетичного і цитогенетичного параметра до іншого. Оскільки відомі широкі внутрішньо- і міжвидові розбіжності генетично обумовлених темпів старіння, можна очікувати, що такий зв'язок суттєво може залежати від генотипового середовища організму та індивідуальної мінливості генів, які контролюють виникнення і елімінацію клітин з цитогенетичними аномаліями.

Сезонні особливості цитогенетичної мінливості

Генетична обумовленість функцій нейроендокринної, імунної систем, яка впливає на частоту виникнення й елімінацію клітин із цитогенетичними аномаліями, ускладнюється тим, що стан і реактивність цих систем відчутно змінюються не тільки залежно від віку, але й у зв'язку із сезонною мінливістю. Тобто результати оцінювання частоти клітин з різними типами цитогенетичних аномалій і в контрольних умовах, і під впливом експериментальних дій можуть суттєво залежати від сезону проведення експериментів.

Сезонні зміни супроводжуються глибокими фізіологічними перебудовами в діяльності залоз внутрішньої секреції, статевих залоз, складі крові тощо.

Результати дослідження впливу сезонної мінливості на рівень ліпідних пероксидів і глутатіонопероксидазної активності в тканинах нормальних і адриаміцин-оброблених мишей наведено в праці [23]. У серці рівень ліпідних пероксидів і глутатіонопероксидазної активності в листопаді, грудні, січні був нижчим, ніж в інші місяці. Протягом того ж самого періоду рівень ліпідних пероксидів був вищим, а глутатіонопероксидазна активність нижчою в серці мишей після обробки адриаміцином. Автор припускає, що кардіотоксія, яка була зумовлена адриаміцином, пов'язана з підвищеним рівнем ліпідних пероксидів у серці мишей, який трапляється частіше взимку, ніж в інші сезони. У працях [24; 25] описано наявність річної і сезонної мінливості частот зустрічальності цитогенетичних аномалій в соматичних клітинах різних видів ссавців, зокрема людини.

Циклічні зміни в природі призводять до значних коливань рівнів деяких факторів екзогенного походження (променева енергія, коливання температури тощо), деякі можуть бути причинами мутаційних змін в організмі людини і тварин. Навіть мутагенність питної води в літній період збільшується, наближаючись до «норми» на початку зими [26]. Вивчення рівня соматичних мутацій у різні сезони року дозволяє дослідити зв'язок між такими природними процесами і динамікою цитогенетичних аномалій.

Лінійна специфічність лабораторних тварин

Істотне значення в оцінці генотоксичних факторів з використанням моделі лабораторних тварин, зокрема, мишей різних ліній, мають генетично обумовлені міжлінійні розбіжності в частотах «спонтанних» цитогенетичних аномалій, в чутливості до ефектів різних генотоксичних факторів. Молоді миші лінії BALB/c у літній сезон відрізняються від мишей лінії C57BL/6 підвищеною частотою хромосомних аберацій [27], підвищеною чутливістю до формування кладіміцитом і транслокацій [28]. Автори пояснюють чутливість тварин лінії BALB/c зниженою активністю ферментів репарації ДНК [29].

Однак, фоновий рівень частоти сестринських хроматидних обмінів найменший у мишей лінії BALB/c, на відміну від тварин ліній DBA/2 і C57BL/6 [30].

У процесі старіння мишей різних ліній також спостерігається лінійно-специфічна залежність. Наприклад, виявлено достовірне підвищення частоти зустрічальності мікроядер у ретикулоцитах мишей ліній BDF1 і A/J в пізні місяці життя.

В інших ліній SAMP6/Tan, ddY, CD-1, B6C3F1, SAMR1 і MS/Ae таких вікових розбіжностей не було виявлено [31]. Стабільність хромосомного апарату тварин лінії C57BL/6 описано в різних працях. Наприклад, не виявлено зв'язку між віком та збільшенням частот зустрічальності дицентриків і ацентричних фрагментів, також не виявлено статистично достовірного зростання транслокацій і інцесій в лімфоцитах периферійної крові мишей лінії C57BL/6. Причому такого збільшення не спостерігається і в клітинах кісткового мозку цієї лінії [32]. На базі отриманих даних деякі автори пропонують брати до уваги, що лінії CBA/H і DBA/2 – «чутлива», а лінія C57BL/6 – «стійка» [33]. Однак після емоційного стресу рівень хромосомних аберацій у мишей ліній C57BL/6 і CBA підвищувався, в той час, як у мишей лінії BALB/c цей рівень не змінювався [34].

Висновки

Спонтанний рівень частоти кожної з цитогенетичних аномалій у соматичних клітинах тварин і людини варіює незалежно один від одного. У контролі соматичного мутагенезу беруть участь різні системи організму. Наприклад, під час дії агентів інфекційної природи, які здатні індукувати цитогенетичні пошкодження в клітинах людини і тварин, бере участь імунна система.

Збільшення впливу на організм людини різнофакторних стресорних дій виявляється на всіх структурних рівнях, включаючи і популяційно-генетичний, а її особливості в більшості випадків виявляються станом нейроендокринної системи і пов'язані з характеристиками її загальних здатностей. Нагромадження різних типів соматичних мутацій залежить від віку організму і варіює від одного генетичного і цитогенетичного параметра до іншого. Вивчення рівня соматичних мутацій у різні сезони року дозволяє дослідити зв'язок між природними процесами і динамікою цитогенетичних аномалій. Імовірно, що генетично обумовлені розбіжності в реактивності і чутливості тварин одного й того ж виду так само, як і мінливість генетично обумовлених особливостей функціонування імунної системи, можуть суттєво впливати на широку індивідуальну мінливість характеристик дестабілізації хромосомного апарату в умовах контролю.

Література

1. Бариляк І.Р., Дьоміна Е.А. Біологічна індикація та дозиметрія за частотою нестабільних аберацій хромосом у лімфоцитах людини // Цитология и генетика. – 2004. – №1. – С. 72–85.
2. *The correlation between the frequency of sister-chromatid exchange and human reproductive hormones/* N. Joseph-Lerener, M. Fejgin, J. Ben-Nun et al. // *Mutat. Res.* – 1993. – 300. – P. 247–252.

3. Ricoult M., Dutrillaux B.D. Variations of chromosome variation on sensitivity in fetal and adult mice during gestation//Mutat. Res. – 1991. – 250. – P. 331–335.
4. Dedonyte V., Domza B., Lazutka J.R., Lekevicius R.K. Sister chromatid exchanges and lymphocyte hyperdiploidy in women with a history of reproductive wastage//Hereditas. – 1991. – 114. – P. 277–279.
5. Цитогенетическое исследование соматических клеток и морфофункциональное состояние ооцитов у женщин с нарушением репродуктивной функции / А.А. Стефанович, Е.В. Червякова, Е.В. Шеметун и др. // Цитология и генетика. – 2004. – №1. – С. 3–8.
6. Назаренко С.А., Тимошевский В.А. Анализ частоты спонтанной анеуплоидии в соматических клетках человека с помощью технологии интерфазной цитогенетики // Генетика. – 2004. – №2. – С. 195–204.
7. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека / Н.П. Бочков, А.Н. Чеботарев, Л.Д. Катосова и др. // Вестн. РАМН. – 2001. – 37, №2. – С. 21–29.
8. Пілінська М.А., Дибський С.С. Спонтанний рівень aberrації хромосом, установлений у лімфоцитах периферичної крові осіб різного віку за допомогою методу FISH// Цитология и генетика. – 2004. – 38, №4. – С. 62–66.
9. Ильинских Н.Н., Бочаров Е.Ф., Ильинских И.Н. Инфекционный мутагенез. – Новосибирск: Наука, 1984. – 168 с.
10. Жадан И.А. Сравнительный анализ частоты и структуры хромосомных aberrаций в соматических клетках при материнско-плодовой инфекции // Цитология и генетика. – 2004. – №2. – С. 60–64.
11. Чернова О.А., Волкова Е.Н., Чернов В.Н. Хромосомные aberrации, индуцированные микоплазменными инфекциями в лимфоцитах периферической крови человека // Генетика. – 1996. – Т. 32, № 6. – С. 810–814.
12. *Differens* induction of secondary DNA fragmentation by topoisomerase II inhibitors in human tumor cell lines with amplified c-myc expression / R. Bertrand, M. Sarang, J. Jenkin et al. // Cancer Res. – 1991. – 51. – P. 6280–6285.
13. Gerber G.B. Hormesis: facts and fiction//Annales de l'Associat. Belge de Radioprotect. – 1994. – 19, №3. – P. 533–556.
14. Cai L., Wang P., Piao X.G. Cytogenetic adaptive response with multiple small X-ray doses in mouse germ cell and its biological influence on the offspring of adapted males//Mutat. Res. – 1994. – 324. – P. 13–17.
15. Бьковская Н.В., Дюжилова Н.А., Вайдо А.И., Шварцман П.Я. Частота хромосомных aberrаций, индуцированных стрессорным воздействием и циклофосфаном в клетках костного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Генетика. – 1994. – Т. 30. – С. 1224–1228.
16. Оценка потенциальной мутагенной активности 24-эпибрассинолида / А.М. Войтович, Л.А. Наджарян, А.И. Котеленец и др. // Цитология и генетика. – 2004. – №6. – С. 49–53.
17. Привезенцев К.В. Влияние острого и хронического воздействия кадмия и γ -радиации на образование микроядер в клетках костного мозга мышей // Цитология и генетика. – 1997. – №4. – С. 11–16.
18. Чеботарев А.Н. Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека // Вестн. РАМН. – 2001. – №10. – С. 64–69.
19. Тимошевский В.А., Назаренко С.А. Интерфазная цитогенетика в оценке геномных мутаций в соматических клетках // Генетика. – 2005. – №1. – С. 5–16.
20. Correlation between age and DNA damage detected by FADU in human peripheral blood lymphocytes / C.C. Milvia, C. Nesti, M. Muzzoli et al. // Mutat. Res. – 1996. – 316. – P. 201–208.
21. Effect of vitamin-antioxidant micronutrients on the frequency of spontaneous and in vitro gamma-ray-induced micronuclei in lymphocytes of donors: the age factor / A.I. Gaziev, G.R. Sologub, L.A. Fomenko et al. // Carcinogenesis. – 1996. – 17. – P. 493–499.
22. Ілющенко В.Г. Классификация спонтанной генотипической клеточной адаптации//Цитология и генетика. – 2002. – №5. – С. 34–42.
23. Oxygen radical scavengers inhibit clasto-genic activity induced by sonication of human serum / P. Silvano, C. Chicca Milvia, M. Muzzoli et al. // Free Radical. Biology & Medicine. – 1994. – Vol.16, N 3. – P. 363–371.
24. Somatic chromosome mutations and morphological abnormalities in sperms of boards / J. Rubes, Z. Horinova, I. Gustavson et al. // Hereditas. – 1991. – 115. – P. 139–143.
25. Anderson D.A., Francis A.J., Golbert P., Jenkinson P.C. Chromosome aberrations (CA), sister-chromatid (SCE) and mutagen-induced blastogenesis in cultured peripheral lymphocytes from 48 control individual sampled 8 times over years // Mutat. Res. – 1991. – Vol. 250. – P. 467–476.
26. Баріляк І.Р., Дуган О.М. Еколого-генетичні дослідження в Україні // Цитология и генетика. – 2002. – №5. – С. 3–10.
27. Корогодина Ю.В., Лилья И.Г. Мутабельность соматических клеток мышей разных линий. Сообщение II // Цитология и генетика. – 1978. – № 12. – С. 34–136.
28. Alteration of gamma-ray-induced chromosome aberration by 0,5 M NaCl in Chinese hamster cells / T. Kosaka, M. Tsukahara, I. Kaneko et al. // Int. J. Radiat. Biol. – 1995. – 67. – P. 687–691.
29. A Deficiency in DNA Repair and DNA-PKcs Expression in the Radiosensitive BALB/c Mouse / R. Okayasu, Do Suetomi, Y. Yu et al. // Cancer Research. – 2000. – Vol. 60. – P. 4342–4345.
30. Nishimura H., Nishimura N., Tohyama C. Immunohistochemical localization of metallothionein in developing rat tissues // J. Histochem. Cytochem. – 1989. – 37, N4. – P. 715–722.
31. Effect of aging on spontaneous micronucleus frequencies in peripheral blood of nine mouse strains: the results of the 7th collaborative study organized by CSGMT/JEMS.MMS. Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. Environmental Mutagen Society of Japan. Mammalian Mutagenesis Study Group S. Sato, M. Taketomi, M. Nakajima et al. // Mutat Res. – 1995. – 338. – P. 51–57.
32. Tanningher M., Pasquini R., Bonatti S. Genotoxicity analysis of N,N-dimethylaniline and N,N-dimethyl-p-toluidine// Environ. Mol. Mutagen. – 1993. – 21. – P. 349–356.
33. Genetic factors influencing alpha-particle-induced chromosomal instability / G.E. Watson, S.A. Lorimore, S.M. Clutton et al. // Int. J. Radiat. Biol. – 1997. – 71. – P. 497–503.
34. Seredenin S.B., Durnev A.D., Vedernikov A.A. Effect of emotional stress on the frequency of chromosome aberrations in the bone marrow cells of mice//Biull. Eksp. Biol. Med, 1980. – 89. – P. 91–92.

