

УДК 576.312.32.38:612.014.482

И. В. БОЛТИНА., А. П. КРАВЧУК.
В. Ф. ДЕМЧЕНКО, Е. Р. ЗАЕЦ.
В. Д. РАЗУМЕНКО, Н. Я. ГРИДИНА

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ МЕТОДА ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ГЕНЕТИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

На основі проведених досліджень виявлено позитивну кореляційну залежність між вмістом хлорорганічних пестицидів (ХОП) у крові обстежуваних пацієнтів та їхніми цитогенетичними показниками.

The result established correlation between degree sum chlororganic pesticides in blood and cytogenetics figures.

В процессе жизнедеятельности в организме человека постоянно происходят сложные реакции, направленные на сохранение его гомеостаза. В ответ на дестабилизирующие факторы внешней среды или эндогенные сдвиги, происходящие в различных системах организма, возникает комплекс реакций, которые обычно протекают одновременно на разных уровнях интеграции – от организменного до клеточного и субклеточного, при этом на каждом уровне действуют собственные механизмы регуляции и саморегуляции [1].

Учитывая, что уровень показателей состояния системы естественной резистентности организма обусловлен и генетически [2], важными представляются результаты цитогенетических исследований лимфоцитов периферической крови при различных патологических, а особенно, при предпатологических состояниях человека [3].

Существует положение, что аномальный генотип более чувствителен к различным воздействиям среды, так как в клетках, которые уже имеют хромосомные изменения, дополнительные aberrации возникают чаще [4, 5].

С позиции генетической нестабильности раковых клеток оцениваются также и качественно новые степени развития опухоли, связанные с её прогрессией. Показано, что биологическая прогрессия опухоли, её клинические качества (особенно агрессивность и степень злокачественности), является отображением увеличенных генетических нарушений в субпопуляциях клеток с измененными характеристиками [6]. Кроме того, цитогенетические

количественные (гетероплоидия) и качественные (структурные) нарушения кариотипа клеток являются маркерами не только степени злокачественности опухоли, но и прогноза заболеваний [7, 8, 9].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что опухоли характеризуются хромосомными аномалиями [10], появление которых может быть обусловлено дефектами в репарации ДНК хромосом, вследствие чего повышается чувствительность клеток к действию эндогенных и экзогенных мутагенных факторов [11, 12].

К числу таких факторов можно отнести пестициды. Интенсивное использование пестицидных препаратов, обладающих мутагенной активностью, может привести к увеличению мутаций, а следовательно, к росту патологии генетической этиологии. Реальность такой опасности подтверждена при изучении частоты aberrаций хромосом у людей, контактирующих с пестицидами при их производстве и применении, а также у населения, проживающего в районах с различной интенсивностью применения пестицидов. Ввиду наличия положительной корреляции между мутагенностью и канцерогенностью химических соединений, пестициды-мутагены представляют потенциальную опасность как возможные индукторы злокачественных образований [13].

В начале 80-х годов в зарубежной и отечественной литературе накопился массив данных о наличии хлорорганических пестицидов (ХОП) в организме населения разных регионов земного шара. Практически в 100 % исследуемых образцов биологических субстратов и тканей человека были обнаружены:

- 4,4'-ДДД (4,4'-дихлордифенилдихлорметилметан),
- 4,4'-ДДЭ (2,2-дихлор-(4,4'-дихлордифенил)-этилен),
- β -ГХЦГ (β -гексахлорциклогексан),
- γ -ГХЦГ (γ -гексахлорциклогексан (линдан),
- ГХБ (гексахлорбензол).

При этом известно, что 4,4'-ДДТ – 4,4'-дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ) в 1970 году был запрещен к использованию [14, 15].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что эти соединения стали неотъемлемой частью организма человека. Потенциальная опасность их наличия в организме человека и возможные биологические последствия изучаются до сих пор. ДДТ признан потенциальным канцерогеном. Бластоогенные свойства обнаружены у его метаболитов ДДЭ и ДДД [16, 17].

Время, необходимое для достижения равновесия при накоплении ДДТ в организме человека, составляет примерно один год [17], поэтому наиболее адекватным тестом экспозиции при обследовании людей считается количественное определение этих соединений в крови [18].

Первые данные о содержании ДДТ в крови населения, не имеющего контактов с этим веществом в производстве, получены более 40 лет назад. Напомним, что эти соединения не имеют аналогов в природе, поэтому до указанного периода в организме человека не выявлялись. Изучение содержания

ДДТ в организме населения, которое не имело с ним профессиональных контактов, начато в середине 60-х годов по инициативе академика АМН СССР Л. И. Медведя [17].

Первые работы, посвященные изучению содержания гексахлорциклогексана (ГХЦГ) в тканях человека, также относятся к середине 60-х годов. Расширение использования ГХЦГ, после запрещения использования ДДТ, привело к такому его накоплению в организме человека, что уровни содержания этих соединений уже стали сопоставимыми [18].

Целью данной работы было определение различий по цитогенетическим показателям и наличию ХОП, (их метаболитов и изомеров) в группах пациентов с разной степенью патологии (от соматической до онкологической).

Материалы и методы. Было обследовано 17 пациентов с впервые установленным диагнозом до лечения: 7 – с относительно доброкачественными опухолями – глиомы I–II степеней анаплазии (ст. ан.), 10 – со злокачественными глиомами III–IV степеней анаплазии (ст. ан.). Средний возраст пациентов составлял 40 лет (8 мужчин и 9 женщин). Из них 5 человек проживали в сельской местности, остальные 12 – городские жители. В качестве условного контроля использовали две контрольные группы жителей Киева, отрицающие сознательный профессиональный или бытовой контакт с мутагенными факторами: первая подгруппа (25 человек) – больные с соматической патологией (за исключением онкопатологии) до лечения, госпитализированные в клинику Института экогигиены и токсикологии имени Л. И. Медведя. Средний возраст – 34,8 лет (8 мужчин и 17 женщин). Вторая подгруппа (19 человек) – практически здоровые люди по результатам медосмотра того же института. Средний возраст – 32,9 лет (9 мужчин и 10 женщин).

Лимфоциты культивировали в соответствии с общепринятым методом Хангерфорда [19] на протяжении 52 ч (с модификациями), что позволяло исследовать клетки первого митоза. Отбор метафазных пластинок для цитогенетического анализа, классификация и метод подсчета aberrаций хромосом были общепринятыми [20]. Проводили анализ зашифрованных препаратов. От каждого индивидуума анализировали не меньше 100 метафаз. Статистическую обработку проводили согласно критериям Стьюдента, на персональном компьютере по пакету программ Microsoft Excel. Корреляционный анализ проводился по общепринятой методике [21].

Содержание стойких хлорорганических пестицидов (ХОП), их изомеров и метаболитов (ГХБ, α -ГХЦГ, γ -ГХЦГ, β -ГХЦГ, δ -ГХЦГ, 4,4'-ДДЕ, 2,4'-ДДД, 2,4'-ДДТ, 4,4'-ДДД, 4,4'-ДДТ) в крови анализировали согласно "Методическим указаниям по избирательному газохроматографическому определению хлорорганических пестицидов в биологических средах" (дополнение к МУ № 1112-73), утвержденным 27.11.84 за № 3151–84 [22].

Исследуемые компоненты экстрагировали из цельной крови органическим растворителем (н-гексаном). Очистку экстрактов осуществляли кон-

центрированной серной кислотой, концентрирование – в вакууме, на ротационном испарителе.

Вариант 1. Газохроматографическое определение ксенобиотиков проводили на хроматографе модели 3700 с ДЭЗ с набивной хроматографической колонкой длиной 2 м и внутренним диаметром 3 мм, содержащей смесь неподвижных фаз 1,5 % OV-17 (фенилметилсиликоновое масло) + 1,95 % QF-1 (трифторметилсиликоновый каучук) на хроматоне N-AW-HMDS (0,125–0,160 мм). Условия хроматографирования: температура колонки – 180 °С, детектора и испарителя – 250 °С, расход газа-носителя (азота особой чистоты) через колонку – 50 см³/мин.

Кроме того, определение всех перечисленных выше компонентов производили методом газожидкостной хроматографии в выбранных условиях на хроматографе “Кристаллюкс-4000” с ЭЗД (модуль детекторов ЭЗД-ПИД-ТИД) с использованием 2-х различных капиллярных колонок (варианты 2 и 3).

Вариант 2. Капиллярная колонка фирмы “Perkin Elmer” длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, неподвижная фаза PE-XLB (толщина слоя – 0,25 мкм). Температура колонки – 210 °С, детектора и испарителя – 250 °С, давление на входе в колонку – 0,8 атм, расход газа-носителя (азота особой чистоты) – 20 см³/мин.

Вариант 3. Капиллярная колонка фирмы “Zebron” ZB-1 длиной 30 м, внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая неподвижной фазой 100 % полиметилсилоксана (толщина слоя – 0,5 мкм). Температура колонки – 200 °С, детектора – 320 °С, испарителя – 250 °С, давление на входе в колонку – 0,8 атм, расход газа-носителя (азота особой чистоты) – 40 см³/мин.

Данные об относительном времени удерживания индивидуальных компонентов смеси ХОП (время удерживания альдрина условно принято равным 1,0) приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики удерживания ХОП при различных условиях газохроматографического разделения

Название исследуемого соединения	Относительное время удерживания, мин		
	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
ГХБ	0,45	0,58	0,50
α-ГХЦГ	0,49	0,56	0,46
γ-ГХЦГ	0,65	0,65	0,53
β-ГХЦГ	0,77	0,74	0,49
δ-ГХЦГ	0,91	0,85	0,54
4,4'-ДДЭ	2,44	1,84	1,62
2,4'-ДДД	2,90	2,00	1,67
4,4'-ДДД	3,18	2,67	2,02
2,4'-ДДТ	3,53	2,43	2,13
4,4'-ДДТ	4,73	3,26	2,61

На рисунке 1 в качестве примера представлены хроматограммы стандартного раствора ХОП (А) и экстракта пробы цельной крови (В).

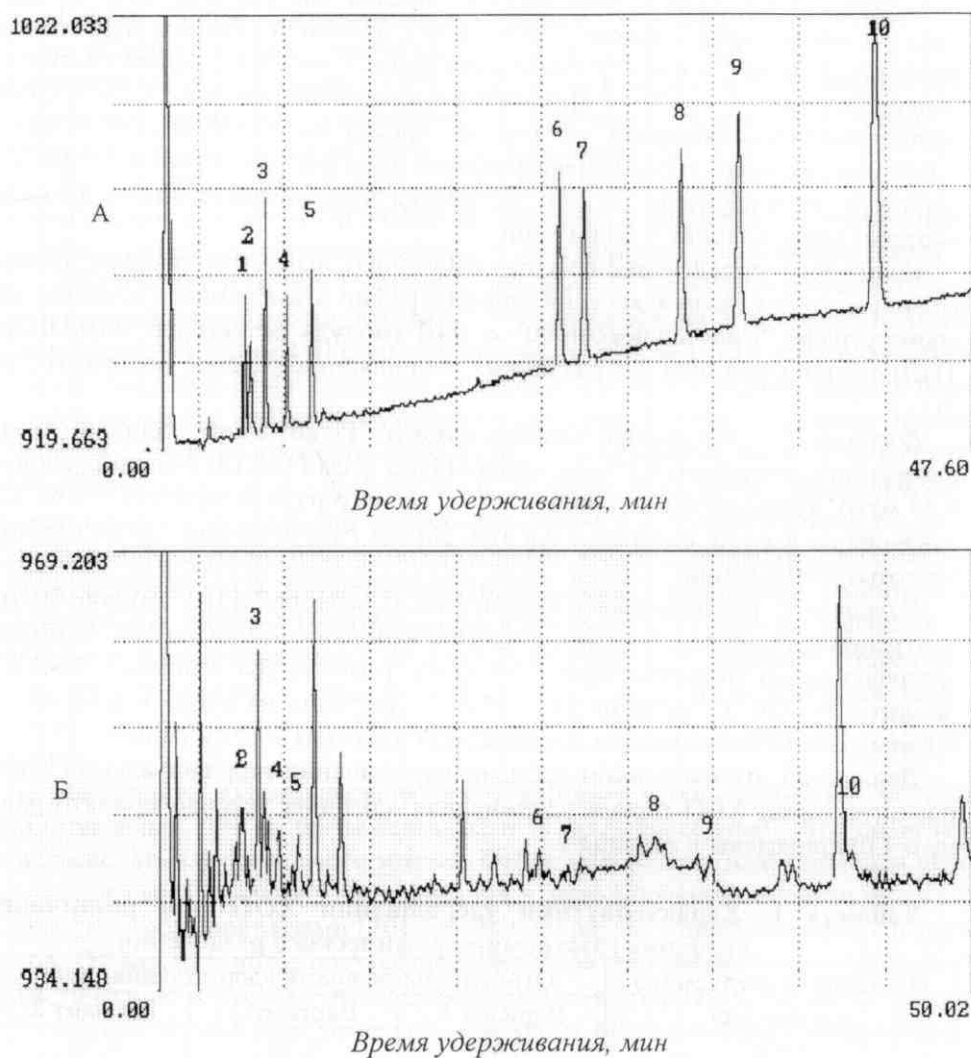


Рис. 1. Примеры хроматограмм стандартного раствора ХОП (А) и экстракта пробы цельной крови (Б), полученные на хроматографе "Кристаллюкс-4000" с ЭЗД с использованием капиллярной колонки фирмы "Perkin Elmer" (неподвижная фаза PE-XLB) (вариант 2):

- | | | |
|---------------------|---------------------|----------------|
| 1 — α -ГХЦГ; | 5 — δ -ГХЦГ; | 9 — 4,4'-ДДД; |
| 2 — ГХБ; | 6 — 4,4'-ДДЕ; | 10 — 4,4'-ДДТ. |
| 3 — γ -ГХЦГ; | 7 — 2,4'-ДДД; | |
| 4 — β -ГХЦГ; | 8 — 2,4'-ДДТ; | |

Компьютерное управление хроматографическим процессом и обработка хроматографической информации осуществлялись с использованием программного обеспечения "NetChrom".

Результаты исследований представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Основные цитогенетические показатели в лимфоцитах периферической крови в обследованных группах

Обследуемые группы	Всего обследовано		Количество aberrантных клеток		Всего aberrаций		
	проб	метафаз	абс. число	%	абс. число	хроматидных	хромосомных
<i>Условно контрольная группа</i>							
Здоровые пациенты	19	3355	57	$1,7 \pm 0,2$	58	37	21
Больные, без новообразований	25	8125	129	$2,7 \pm 0,2^*$	138	98	40
<i>Группа больных с глиальными опухолями</i>							
Глиомы I–II степени анализа	7	1400	47	$3,4 \pm 0,5^*$	50	45	5
Глиомы III–IV степени анализа	10	1900	91	$4,75 \pm 0,5^*$	94	78	16

* – доверительная вероятность $p < 0,05$.

Как видно из представленных результатов, установлено статистически достоверное повышение частоты aberrаций хромосом, при этом наблюдается тенденция к росту этих показателей с увеличением степени злокачественности. Спектр частоты aberrаций хромосом смещен в сторону хроматидных aberrаций. Более подробно цитогенетические показатели были рассмотрены в предыдущей публикации [23].

В таблице 3 представлены результаты хроматографического анализа хлороорганических пестицидов, их изомеров и метаболитов в крови пациентов с различной патологией (по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей).

Таблица 3. Данные о содержании хлорорганических пестицидов, их изомеров и метаболитов

мкг/л

Группы	ГХБ	α -ГХЦГ	γ -ГХЦГ	β -ГХЦГ	δ -ГХЦГ	Σ ГХЦГ	ГХБ/ γ -ГХЦГ	β -ГХЦГ/ γ -ГХЦГ
Глиома I–II	5,03	1,70	3,50	12,90	7,30	25,40	1,43	3,70
Глиома III–IV	7,50	29,40	5,20	27,70	17,70	79,90	1,44	5,30
Соматическая	7,06	6,70	5,26	39,00	9,33	60,60	1,34	7,40
Здоровые	5,50	7,09	4,24	37,40	9,00	57,70	1,31	8,90

мкг/л

Группы	4,4'-ДДЭ	2,4'-ДДД	2,4'-ДДТ	4,4'-ДДД	4,4'-ДДТ	Σ ДДТ	4,4'-ДДЭ/ 4,4'-ДДТ	4,4'-ДДД/ 4,4'-ДДТ	Σ ХОП
Глиома I–II	2,45	2,50	1,20	0,98	15,00	22,07	0,16	0,07	52,51
Глиома III–IV	27,74	13,27	9,90	5,87	104,90	138,80	0,26	0,06	226,20
Соматическая	2,47	2,36	8,50	4,61	39,27	57,20	0,06	0,12	124,90
Здоровые	3,41	1,15	2,14	3,71	15,07	25,50	0,23	0,25	88,70

Полученные результаты свидетельствуют о следующей тенденции: с увеличением степени злокачественности новообразований возрастают показатели содержания ДДТ и его метаболитов в крови обследованных лиц.

Работы многих авторов подтвердили, что ДДА является основным метаболитом ДДТ, выделяющимся с мочой всех млекопитающих, в том числе человека. В тканях также обнаруживается ДДД (1,1'- (2,2-дихлорэтилиден)-бис- (4-хлорбензола) – промежуточное соединение при образовании основного выводимого продукта, которым является 2,2-бис- (4-хлорфенил) – уксусная кислота (ДДА). Некоторые пищевые продукты содержат ДДЭ, в организме человека этот продукт может образовываться из ДДТ, но точный механизм его трансформации остается неясным. Независимо от причины, остается фактом, что ДДЭ накапливается интенсивнее, чем ДДТ.

С целью анализа результатов изучения накопления ДДТ и его производных были рассчитаны средние значения соотношения содержания метаболитов и исходного вещества (4,4'-ДДЭ/4,4'-ДДТ и 4,4'-ДДД/4,4'-ДДТ).

Результаты избирательного газохроматографического анализа ХОП позволяют сделать следующие выводы:

- для здоровых лиц присуще накопление в крови в одинаковой мере как 4,4'-ДДЭ, так и 4,4'-ДДД, что характеризуется коэффициентами соответственно 0,23 и 0,25;
- для лиц с соматической патологией преобладающим является накопление метаболита 4,4'-ДДД (коэффициенты соответственно 0,06 и 0,12);
- у больных с новообразованиями отмечается преимущественное накопление 4,4'-ДДЭ, причем с увеличением степени злокачественности эта тенденция усиливается: относительные коэффициенты для 4,4'-ДДЭ, 4,4'-ДДД в группе с доброкачественными опухолями равны соответственно 0,16 и 0,07, а со злокачественными – 0,26 и 0,06.

Это позволяет высказать предположение о том, что ухудшение прогноза заболеваемости сопровождается определенными сдвигами в направлении метаболизма ДДТ, а именно усилением образования способного к депонированию 4,4'-ДДЭ с одновременным снижением интенсивности процесса образования 4,4'-ДДД, который более интенсивно выводится из организма. У больных с опухолями наличие ДДЭ более выражено.

Что касается содержания ГХЦГ и его изомеров, то можно говорить о следующей тенденции: наибольшие средние значения показателей содержания Σ ГХЦГ (за исключением β -ГХЦГ) в крови обследованных лиц наблюдаются у больных со злокачественными опухолями.

Изучен метаболизм γ -ГХЦГ в организме млекопитающих, насекомых и растений. Первым продуктом детоксикации γ -ГХЦГ во всех случаях есть γ -2,3,4,5,6-пентахлорциклогексен-1. Дальше трансформация вещества может проходить в двух направлениях. Одним из продуктов преобразования γ -ГХЦГ является ГХБ. Такой вид трансформации наблюдали у растений под действием низших организмов (культура плесневых грибов), но обнаружен он и у теплокровных. Метаболизм идет довольно медленно, главным образом, в направлении восстановительного дехлорирования и гидролиза [18]. Показано, что биотрансформации *in vitro* подвержены все изомеры ГХЦГ, однако β -ГХЦГ более стойкий, чем другие.

Итак, можно выделить, по крайней мере, два наиболее значимых процесса, присущих наличию ГХЦГ в организме: образование ГХБ и замедленное выведение β -ГХЦГ. Выявлено, что с увеличением степени злокачественности наблюдается некоторое усиление накопления вероятных для человека канцерогенов ГХБ и β -ГХЦГ и интенсивность метаболизма падает.

С целью установления возможной связи между наблюдаемыми цитогенетическими эффектами и содержанием хлорорганических пестицидов в крови обследованных лиц, были рассчитаны коэффициенты линейной корреляции, которые представлены в таблице 4.

Таблица 4. Коэффициенты линейной корреляции между цитогенетическими показателями и содержанием ХОП, его изомеров и метаболитов в группах обследованных лиц

Показатель	ГХБ	α -ГХЦГ	γ -ГХЦГ	β -ГХЦГ	δ -ГХЦГ	Σ ГХЦГ
Степень злокачественности	0,03	0,11	-0,04	-0,110	0,20*	0,08
Частота aberrаций	0,30	0,29*	0,03	-0,008	0,30*	0,14
Аберрации хроматидного типа	0,21	0,33*	0,07	0,110	0,33*	0,23*

Показатель	4,4'-ДДЭ	2,4'-ДДД	2,4'-ДДТ	4,4'-ДДД	4,4'-ДДТ	Σ ДДТ	Σ ХОП
Степень злокачественности	0,15	0,31*	0,21*	-0,05	0,15	0,16	0,14
Частота aberrаций	0,15	0,52*	0,20	0,13	0,31*	0,34*	0,30*
Аберрации хроматидного типа	0,40*	0,50*	0,37*	0,10	0,35*	0,40*	0,37*

* – доверительная вероятность $p < 0.05$

Исходя из приведенных в таблице 4 данных, видно, что положительная достоверная корреляционная связь обнаружена между количеством aberrаций хроматидного типа и суммарным содержанием ДДТ и почти каждого из исследуемых метаболитов (за исключением 4,4'-ДДД).

Кроме того, положительная достоверная корреляционная связь обнаружена между частотой aberrаций и содержанием ГХБ, α - и δ -ГХЦГ; количеством aberrаций хроматидного типа и содержанием α -, δ - и Σ ГХЦГ.

Итак, для населения, которое не имеет профессионального контакта с хлорорганическими пестицидами, обнаружена положительная корреляционная связь между содержанием этих ксенобиотиков в крови обследованных пациентов цитогенетическими показателями, что может свидетельствовать об их мутагенной опасности. Таким образом, во внешней среде всегда находится комплекс факторов и (или) химических веществ, которые имеют потенциальную генотоксичность или способность к модификации эффектов этих факторов, действие которых на организм человека невозможно предсказать на основании индивидуальных свойств каждой компоненты, поскольку известно, что одни факторы (или химические вещества) могут модифицировать эффекты других [24]. Поэтому, для адекватной оценки действия сложной многокомпонентной системы важным является выявление суммарных генотоксических эффектов, а следовательно, проведение комплексных генетико-токсикологических исследований больных, особенно тех, которые уже отнесены к группе риска.

Показано, что одним из наиболее важных инструментов таких исследований является биомониторинг экспозиции стойких хлорорганических пестицидов на основе применения метода газовой хроматографии.

1. Корнева Е. А., Шекоян В. А. Регуляция защитных функций организма. – Л.: Наука, 1982. – 139 с.
2. Ильинских Н. Н., Бессудова С. С., Ильинских И. Н. Аутоиммунный процесс и хромосомные аномалии // Цитология и генетика. – 1987. – 21. – № 1. – С. 64–70.
3. Керкис Ю. Я., Жданова Н. С., Поспелова Т. В. и др. Изменчивость кариотипа детей и родителей в норме и при некоторых врожденных аномалиях // Генетика. – 1970. – 6. – № 7. – С. 150–156.
4. Knudson A. G. Hereditary cancer of man // Cancer Invest. – 1983. – 1. – № 2. – P. 187–194.
5. Полищук Л. З., Несина И. П. Цитологические изменения в лимфоцитах периферической крови онкологических больных // Цитология и генетика. – 1990. – 24. – № 6. – С. 46–56.
6. Nowell P. S. Mechanisms of tumor progression // Cancer Res. – 1986. – 46. – № 5. – P. 2203–2207.
7. Hart J. S. Chromosome abnormalities in human neoplasia // Cancer Treat. Revs. – 1983. – 10. – № 1. – p. 173–183.
8. Ганина К. П. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии – К.: Наукова думка. – 1980. – 174 с.
9. Чудиновская Н. В. Цитогенетика нейробластомы и глиомы // Вопросы нейрохирургии. – 1992. – вып. 8. – С. 33–37.
10. Засухина Г. Д. Радиационный ответ в клетках человека, различающихся по репарации ДНК // Радиоакционная биология. Радиэкология. – 1999. – т. 39. – № 1. – С. 58–63.
11. Хоукис Дж. Структура и экспрессия гена. – К.: Наукова думка. – 1991. – 168 с.
12. Куринный А. И. Оценка пестицидов как мутагенного фактора окружающей среды / Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. – К. – 1986. – 271 с.
13. An evaluation of hexachlorobenzene body-burden levels in the general population of the USA / P. E. Robinson, B. A. Leczynski, F. W. Kutz, J. C. Remmers // Hexachlorobenzene: Proc. Int. Sump. (Lyon, June 1985): Lyon. 1986. – P. 183–192.
14. Presence of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenils and mercury in Spanish human milk samples / G. Beluja, L. M. Hermander, Ma. C. Rico // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. – 1982. – V. 28, – № 1. – P. 106–112.
15. Казан Ю. С. Глобальное значение пестицидов и особенности их биологического действия // Сб. МРПТХВ "Профилактическая токсикология" – М. – 1984. – т. 2. – часть 1. – С. 123–134.
16. ДДТ и его производные. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Женева. – 1982. – 215 с.
17. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. Monitoring of intact pesticides and their metabolites / M. J. Coye, J. A. Lowe, K. J. Maddy et al. // Journal of Occupational Medicine. – 1986. – V. 28. – № 8. – P. 628–636.
18. Демченко В. Ф. Гигиенические аспекты биомониторинга хлорорганических пестицидов: Автореферат дис. кандидата биол. наук: 14.00.07 / К.: ВНИИГИНТОКС – 1989. – 318 с.
19. Hungerford D. A. Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and preparation metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // Stain Techn. – 1965. – Vol. 40. – P. 333–338.
20. Захаров А. Ф., Бенюш В. А., Кулешов Н. П., Барановская Л. И. Хромосомы человека: Атлас. – М.: Медицина, – 1982. – 263 с.

21. *Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В.* Методы обработки медицинской информации. – К: Вища школа. – 1991. – 271 с
22. *Методические указания* по избирательному газохроматографическому определению хлорорганических пестицидов в биологических средах. (Дополнение к № 1112–73), Затв. 27.11.84 за № 3151–84.
23. *Болтіна І. В., Кравчук О. П., Главацький О. Я.* Частота аберацій хромосом в лімфоцитах периферійної крові хворих з гліальними пухлинами головного мозку // Онкологія. – 2001. – т. 3. – № 1. – С. 23 – 25.
24. *Ревазова Ю. А., Ингель Ф. И., Цуцман Т. Е. и др.* Методология проведения комплексных генетико-токсикологических исследований // Вестник РАМН. – 1997. – № 7. – С. 18 – 23.

*Институт экогигиены и токсикологии
им. Л. И. Медведя МОЗ Украины,
Институт медицины труда АМН Украины,
Институт нейрохирургии
им. акад. А. П. Рамоданова АМН Украины*

*Получено
12.12.2001*