

СОВЕРТКОВА Л.С., БАЛЕНКО Н.В.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА КАНЦЕРОГЕННОЇ НЕБЕЗПЕКИ НАДХОДЖЕННЯ N-НІТРОЗАМІНІВ ДО ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Проведена кількісна оцінка небезпеки екзогенного та ендогенного синтезу нітрозамінів. Встановлені основні закономірності їх екзогенного та ендогенного синтезу з попередників, які ґрунтуються на вивченні в модельних умовах кількісної залежності між рівнями канцерогенних нітрозамінів і нітрозуючого компонента — NO_2 в повітряному середовищі та експериментальному встановленні дозо-часових залежностей появи канцерогенів у внутрішніх органах тварин.

Проведена количественная оценка опасности экзогенного и эндогенного синтеза нитрозаминов. Установлены основные закономерности их экзогенного и эндогенного синтеза из предшественников, которые основываются на изучении в модельных условиях количественной зависимости между уровнями канцерогенных нитрозаминов и нитрозирующего компонента — NO_2 в воздушной среде и экспериментальном установлении дозо-временных зависимостей появления канцерогенов во внутренних органах животных.

The quantitative assessment of the danger of the exogenous and endogenous synthesis of nitrosamines is carried out. Are established basic mechanism their exogenous and endogenous synthesis from the predecessors, which are based on the study under the model conditions of quantitative dependence between the levels of cancerogenic nitrosamines and nitrosating component — NO_2 in the air and the experimental determination dependences — dose-time of the appearance of carcinogens in the internal organs of animals.

В системі первинної профілактики злоякісних новоутворень найбільш гострою проблемою залишається попередження шкідливого впливу на населення канцерогенних факторів. До останнього часу серед них основну увагу приділяли канцерогенам класу поліциклічних ароматичних вуглеводнів. Проте не меншу небезпеку становлять сполуки класу N-нітрозамінів (НА).

Виповнилось близько 40 років з часу проведення перших досліджень, що поклали початок систематичному вивченню нітрозосполук (НС) як нового класу хімічних канцерогенів. В результаті до останнього часу не виявлено жодного виду тварин, що був би стійкий до канцерогенної дії НС [1,2]. До того ж встановлено, що метаболізм цього класу канцерогенів, в печінці людини та багатьох видів тварин ідентичний [3,4]. З урахуванням зазначеного та наявності зв'язків підвищеної онкологічної захворюваності та нітратного навантаження експерти віднесли ці речовини за класифікацією МАВР до 2А групи — вірогідні канцерогени для людини.

Далеко не усі синтезовані та вивчені у лабораторних умовах НА знаходяться у оточуючому середовищі, разом з тим, винайдені найбільш активні із них. Так, най-

більш розповсюдженими представниками цього класу, які відрізняються високою біологічною активністю, є N-нітрозодиметиламін (НДМА) та N-нітрозодіетиламін (НДЕА).

В умовах екологічної ситуації, яка склалась у багатьох країнах світу, в тому числі в Україні, особливу актуальність набуває вивчення цих небезпечних для функціонування екосистем сполук, тим більше, що утворення їх сформовано, частіше усього, діяльністю людини.

Відомо два основних механізми, які обумовлюють присутність НА в оточуючому середовищі:

по-перше, це надходження в біосферу в результаті діяльності підприємств, які є джерелами розповсюдження НА (виробництво синтетичних каучуків, вибухових речовин, фарбників, компонентів ракетних палив, шинне виробництво, викиди напівпродуктів органічного синтезу).

по-друге, — утворення канцерогенних НА із їх попередників (нітритів, нітратів, оксидів азоту і аміносполук), як екзогенно, так і ендогенно.

Матеріали та методи досліджень

Наші дослідження за останні роки були пов'язані з кількісною оцінкою небезпеки екзогенного та ендогенного синтезу НА, а також методичних підходів до їх визначення. Рішення цих питань здійснювалось шляхом постановки модельних дослідів, пов'язаних з кількісними параметрами утворення НА із їх хімічних попередників.

Для виявлення кількісних зв'язків між нітрозуючими компонентами та тими, що нітрозуються було підготовлено 4 експериментальні камери ємністю по 200 л, в яких були розміщені відкриті хімічні посудини з легколеткими вторинними амінами. За деякий час в камерах установлювалась постійна концентрація амінів, після чого за допомогою спеціальних пристроїв в кожену з камер дозовано подавалось повітря з різними рівнями NO_2 . Концентрація NO_2 в кожній камері контролювалась фотоколориметричним методом з використанням реактиву Гриса [5].

Важливо підкреслити, що зазначений діапазон концентрацій як амінів так і NO_2 охоплює рівні, які мають місце в реальних умовах: чи-то в атмосферному повітрі населених місць, чи-то в повітрі виробничих приміщень.

Проби повітря з камер для визначення наявності екзогенно утворених НА відбирались за 15, 60 та 120 хв. після надходження попередників. Визначення НА в повітрі проводили на газовому хроматографі "Кристалл-2000 м" з полуменево-іонізаційним детектором. Основні етапи визначення НА у повітрі: уловлювання летких НА на твердий сорбент — активоване вугілля марки СКТ; десорбція НА органічним розчинником — діетиловим ефіром; концентрування екстракту до 1 мл упарюванням у потоці азоту при 40°C; газохроматографічний аналіз екстракту. Умови хроматографування: колонка довжиною 2,5 м, внутрішній діаметр 3 мм, 10% ПЕГ-4000 на хроматоні N-AW-HMDS; температура колонки — 140°C; температура детектора — 200°C. Кількісне визначення — методом абсолютного калібрування за стандартними розчинами.

Результати визначення вмісту НДМА і НДЕА в повітрі камер наведено у таблицях 1-2.

Індикація ендогенного синтезу внаслідок введення попередників та оцінка його небезпеки проводилась шляхом 1) фізико-хімічного виявлення вмісту НА — НДМА і НДЕА в різні терміни експерименту безпосередньо в органах — печінці, легенях, нирках; 2) вивчення канцерогенної небезпеки введення попередників НА з

урахуванням кількісних (частота, час, множинність розвитку) і якісних (локалізація, гістологічна структура і генез, злоякісність, метастазування) показників розвитку пухлин.

Для визначення НА у внутрішніх органах піддослідних тварин було використано метод підготовки біологічного матеріалу Т.Маки [6], модифікований та апробований нами у лабораторних умовах з подальшим газохроматографічним дослідженням підготовлених зразків. При цьому досліджувались органи тварин (печінка, нирки, легені), в яких за літературними даними очікувалось ендогенне утворення НА [7]. В кожному випадку оброблялись органи з 5-7 тварин. Результати, одержані при обробці органів піддослідних та контрольних тварин наведені в таблиці 3.

Хронічний дослід, спрямований на вивчення кількісних параметрів ендогенного синтезу нітрозамінів та з'ясування механізмів канцерогенної дії їх попередників, виконувався на 350 білих безпородних щурах-самках. Вибір даного виду тварин обумовлено тим, що щури розглядаються як найбільш придатний об'єкт для вивчення бластоматозних процесів, індукованих хімічними канцерогенами.

Тварини було розділено на 7 груп, одна з яких слугувала інтактним контролем. Решті щурів (6 груп) вводили окремо або в різних комбінаціях попередники НА (NO_2 інгаляційно в різних концентраціях, амідопіпин (АП) та нітрит натрію (НН) – перорально) протягом 10 календарних місяців. За цей час щури одержували добову дозу АП на рівні 20,2 мг на кг маси тіла НН – 13,4 мг на кг маси тіла. Сумарні дози речовин відповідно склали 11,00 та 7,34 г/тварину. Концентрації діоксиду азоту були на рівні 1, 10, 20 ГДК, що складало відповідно 0,04; 0,4; 0,8 мг/м³.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів модельних досліджень, які наведено у таблицях 1, 2, що стосуються процесу екзогенного синтезу НА показує, що при створенні повітряної суміші попередників НА, останні ідентифікуються вже через 15 хвилин. Проте їх рівень чітко підпорядковується дозо-ефектній залежності, а провідну роль тут відіграє нітрозуючий компонент – NO_2 . Якщо при підтримуванні NO_2 в межах ГДК для атмосферного повітря населених місць НА не виявляються, то на рівні 2,0 – 2,5 ГДК і вище спостерігається наявність НДМА і НДЕА, а коефіцієнт кореляції між ними та попередниками коливається від 0,48 до 0,91. Деяке зростання концентрації НА спостерігається і в подальшому, але інтенсивність процесу утворення НА зменшується, хоча протягом всього часу спостережень рівні канцерогенів залишаються високими.

Таблиця 1

Динаміка зростання концентрацій N-нітрозодиметиламіну в залежності від рівня концентрацій діоксиду азоту

№ ка- мери	Концентрація діоксиду азоту, мг/м ³	Концентрація нітрозодиметиламіну, мкг/м ³			
		Час вимірювання			
		Фон	15 хвилин	60 хвилин	120 хвилин
1	0,088±0,001	не виявл.	не виявл.	не виявл.	не виявл.
2	0,120±0,002	не виявл.	не виявл.	сліди	сліди
3	0,200±0,002	не виявл.	0,048±0,008 r=0,82	0,066±0,008 r=0,87	0,068±0,007 r=0,85

4	0,358±0,016	не виявл.	0,098±0,009 r=0,80 p<0,01	0,110±0,012 r=0,77 p<0,05	0,115±0,011 r=0,85 p<0,05
5	0,650 0,023	не виявл.	0,17±0,031 r=0,72 p<0,01	0,25±0,039 r=0,79 p<0,001	0,24±0,041 r=0,86 p<0,001
6	1,660±0,042	не виявл.	0,23±0,030 r=0,76 p>0,05	0,30±0,025 r=0,63 p>0,05	0,36±0,036 r=0,84 p<0,05

Таблиця 2

Динаміка зростання концентрацій нітрозодіетиламіну в залежності від рівня концентрацій діоксиду азоту

№ ка- мери	Концентрація діоксиду азоту, мг/м ³	Концентрація нітрозодиметиламіну, мкг/м ³			
		Час вимірювання			
		Фон	15 хвилин	60 хвилин	120 хвилин
1	0,088±0,001	не виявл.	не виявл.	не виявл.	не виявл.
2	0,125±0,001	не виявл.	не виявл.	сліди	0,055±0,006 r=0,45
3	0,200±0,002	не виявл.	0,062±0,008 r=0,71	0,079±0,007 r=0,79	0,081±0,008 r=0,89
4	0,380±0,017	не виявл.	0,090±0,010 r=0,75	0,200±0,002 r=0,58	0,200±0,002 r=0,60
5	0,650±0,023	не виявл.	0,22±0,018 r=0,66 p<0,001	0,25±0,020 r=0,61 p<0,001	0,26±0,025 r=0,68 p<0,001
6	1,660 0,042	не виявл.	0,73±0,060 r=0,58 p<0,001	1,03±0,048 r=0,47 p<0,001	1,34±0,061 r=0,71 p<0,001

Концентрації амінів у камерах підтримувалась на рівні 0,160-0,172 мг/м³.

Закономірності екзогенного утворення НА з їх попередників в умовах модельного експерименту добре описуються експоненціальними рівняннями 1 і 2, які відбивають особливості цього процесу.

Для НДМА:

$$y = 0,5 [(1 - \exp(-1,025 x))][1 - \exp(-0,024t)], \quad (1)$$

для НДЕА:

$$y = 1,5 [(1 - \exp(-0,94 x))][1 - \exp(-0,023t)], \quad (2)$$

де

y — концентрація утвореного в модельних умовах НДМА або НДЕА;

x — концентрація попередника НА — NO₂;

t — час від початку експерименту.

Таким чином, результати, отримані в умовах модельних камер, свідчать про факт можливості екзогенного утворення НА з їх попередників в повітрі, а також підтверджують провідну роль в цьому процесі нітрозуючого компонента.

Такі результати, а також наявність сильного кореляційного зв'язку між концентрацією NO₂ та утвореними НА в ситуаціях, що були змодельовані дозволяють оцінювати концентрацію NO₂ 0,200 мг/м³ і вище, як критерій небезпеки екзогенного синтезу НА в повітряному середовищі.

При вивченні вмісту НА в органах піддослідних тварин було встановлено, що в

органах тварин контрольної групи, які не піддавались дії речовин, НДМА в організмі не виявлявся, присутність НДЕА зареєстровано як сліди лише в окремих пробах печінки. У щурів, які отримували попередники (NO_2 , АП, НН), під час введення встановлено наявність НДМА в печінці, легенях, нирках в кількостях 0,0071 мкг/г, 0,0080 мкг/г і 0,0125 мкг/г відповідно; НДЕА – 0,0035 мкг/г; 0,0040 мкг/г та 0,0062 мкг/г в цих же органах (табл.3).

Таблиця 3

Вміст N-нітрозодиметиламіну і N-нітрозодіетиламіну у внутрішніх органах піддослідних тварин в залежності від часу дії хімічних попередників нітрозамінів (діоксиду азоту, амідопірину, нітриту натрію)

Час спостережень	Найменування органу	Вміст НДМА, мкг/г		Вміст НДЕА, мкг/г	
		дослід	контроль	дослід	контроль
До надходження попередників	Печінка	відс.	відс.	відс.	відс.
	Легені	відс.	відс.	відс.	відс.
	Нирки	відс.	відс.	відс.	відс.
На 15 добу впливу попередників	Печінка	0,0064	відс.	0,0030	відс.
	Легені	0,0084	відс.	0,0030	відс.
	Нирки	0,0090	відс.	0,0060	відс.
На 30 добу впливу попередників	Печінка	0,0071	відс.	0,0035	0,018
	Легені	0,0080	відс.	0,0040	відс.
	Нирки	0,0125	відс.	0,0062	відс.
Через 30 діб після дії попередників	Печінка	відс.	відс.	відс.	відс.
	Легені	відс.	відс.	відс.	відс.
	Нирки	відс.	відс.	відс.	відс.

Відмінність вмісту НА в різних органах цілком закономірна, оскільки вона залежить від рівня метаболічної активності ізоформ ферменту цитохрому Р-450, які присутні в органах і здійснюють функцію метаболічної активації канцерогенних сполук [8,9]. Найменший рівень НА в печінці, очевидно, пояснюється найбільшою метаболічною активністю в ній.

При дослідженні вмісту НА в органах через 15 діб після закінчення введення попередників НДМА не було ідентифіковано, а НДЕА виявлено в поодиноких пробах печінки в слідових кількостях як у контрольних тварин, так і піддослідних. Це може бути наслідком того, що в організмі постійно іде синтез цих речовин в зв'язку з існуванням метаболічного циклу оксиду азоту [8,9].

Патоморфологічні дослідження органів тканин щурів засвідчили про розвиток пухлин різної локалізації у тварин всіх груп, починаючи з 48-го дня від початку експерименту.

У інтактних контрольних щурів, а також тварин, які отримували інгаляції NO_2 в концентрації на рівні 1 ГДК, частота новоутворень була найменшою і складала відповідно 15,8% та 15,0%. Не зупиняючись на детальній характеристиці цих пухлин, яка подана вище, слід підкреслити, що вони спостерігались у поодиноких щурів в легенях, молочній залозі, шкірі і за частотою та часом розвитку не відрізнялись

від таких же пухлин, які виникають спонтанно, за винятком пухлин шкіри, частота яких (5,0-5,3%) перевищувала спонтанний рівень (0,16-0,2%), який описано [7] для цього виду тварин.

У щурів, які отримували АП, а також різні концентрації NO_2 сумісно з іншими попередниками НА (АП, НН), пухлини розвивались частіше, ніж в контрольних групах і залежали від концентрації NO_2 та складу діючого комплексу попередників.

Так, при введенні лише АП пухлини зареєстровано у 16,6% тварин, при введенні АП сумісно з інгаляцією NO_2 на рівні ГДК — у 17,2%, що суттєво не відрізняється від контрольних тварин.

В той же час комбіноване введення АП з NO_2 на рівні 10 ГДК та 20 ГДК, а також NO_2 (20 ГДК) і призвело до розвитку пухлин відповідно у 48,0%; 57,1% і 60,0%, що достовірно вище, ніж в інтактному контролі ($p < 0,05$). При цьому слід наголосити на суттєвій особливості канцерогенезу у щурів, яким давали АП роздільно або в комплексі з іншими попередниками НА, яка полягає в розвитку у них пухлин печінки, які були відсутні у тварин із групи інтактного контролю та при інгаляції NO_2 на рівні ГДК. Домінуючими в гістологічному спектрі були пухлини печінки із гепатоцитів (трабекулярні аденоми, гепатоцелюлярний рак).

Відмічається чітка залежність розвитку пухлин печінки від дози NO_2 та компонентного складу попередників. Так, при введенні лише АП пухлини печінки спостерігали у 3,4% щурів, при одночасному введенні АП та NO_2 на рівні ГДК — у 8,3%. Збільшення концентрації NO_2 до 10-20 ГДК обумовило розвиток цих пухлин відповідно у 24,0% та 28,5% тварин. Додаткове введення 3-го компонента — НН не змінило частоту виникнення пухлин печінки (у 28% щурів) порівняно з дією подвійного комплексу (АП, NO_2 20 ГДК). Проте це сприяло появі тенденції до скорочення середнього часу виявлення пухлин печінки в цілому.

Підвищення концентрації NO_2 , добавка до комплексу попередників НН зумовили вплив також на інші показники канцерогенезу: збільшилась кількість злоякісних пухлин печінки, які дали метастази внутрішньоорганно (вростання в великі судини печінки) та в віддалені органи (легені). Гістологічна структура пухлин печінки у деяких щурів була більш строкатою: наявність в печінці одночасно різних за морфологією, генезом, злоякісністю пухлин (аденома, гепатоцелюлярний рак, холангіома, гемангіоендотеліома), що свідчить про мультицентричність їх виникнення. Крім того, спостерігалась тенденція до росту частоти новоутворень легенів та молочної залози, розширення загального спектру локалізації пухлин та збільшення частоти їх метастазування. В легенях крім ретикулосарком, які були переважаючими, у окремих тварин було виявлено розвиток аденокарцином, гемангіосарком, а також доброякісних плоскоклітинних епітеліом.

Згідно з даними літератури [10,11,12], пухлини печінки аналогічної структури і генезу індукують при введенні в організм НДМА і НДЕА, а також їх попередники. В залежності від умов досліду (величина дози, кратність і тривалість, шляхи введення, вид, лінія та вік експериментальних тварин і ін.) співвідношення пухлин печінки різного генезу, другої локалізації можуть змінюватись.

Отже, кількісна та якісна особливості канцерогенезу, які спостерігались нами, аргументують його активацію при підвищенні концентрації NO_2 , що є доказом наявності процесу синтезу НА в організмі і зростання його інтенсивності при збільшення їх діючої дози. Наші результати збігаються з даними інших дослідників, які спеціально вивчали це питання з застосуванням великих концентрацій NO_2 [4,12,13].

Щоб оцінити вплив різних концентрацій NO_2 на канцерогенез АП, було проведено моделювання отриманих в експерименті залежностей "доза — ефект" і визна-

чення ризику розвитку новоутворень у населення при сумісній дії зазначених попередників НА.

Визначення ризику здійснювалось за допомогою багатостадійної лінеаризованої моделі, яка описується рівнянням:

$$P(d) = 1 - \exp [- (q_0 + q_1 d + q_2 d^2 + \dots + q_k d^k)] \quad (1)$$

де $P(d)$ – ризик розвитку новоутворень при дії дози d ;

$i = 0, 1, 2 \dots k$

q – ненегативний параметр процесу.

Таблиця 4

Ризик виникнення додаткових випадків розвитку новоутворень при дії різних доз діючих речовин

Діючі речовини та їх рівні	Ризик розвитку новоутворень 10^{-6}
АП	9,3
АП + NO ₂ (1 ГДК)	10,2
АП + NO ₂ (10 ГДК)	537,1
АП + NO ₂ (20 ГДК)	693,4

Як видно з таблиці, ризик розвитку новоутворень при дії АП складає 9,3 випадки захворювань на 1 млн. нас. на життя, а при сумісній дії АП з NO₂ на рівні 1 ГДК – 10,2 випадків. Різниця між цими величинами становить 0,9 випадків, що вважається багатьма спеціалістами, в тому числі експертами Міжнародного агентства з охорони оточуючого середовища, проблемою малого ризику, який не заслуговує на серйозну увагу. Тому можна вважати, що основний вклад в захворюваність в цьому випадку вносить АП, а NO₂ на рівні ГДК не спричиняє шкідливої дії.

При підвищенні концентрації NO₂ до 10 та 20 ГДК популяційний ризик значно збільшується – 537 і 693 випадків на 1 млн населення на життя відповідно. Це пов'язано з тим що NO₂ на рівні 10 ГДК і вище становлять загрозу для здоров'я населення не тільки як токсикант, а й модифікатор канцерогенезу – за рахунок більш інтенсивного процесу ендогенного синтезу канцерогенних НА.

Висновки

1. Проведено газохроматографічне визначення екзогенно утворених НА в повітрі експериментальних камер та ендогенно – у органах піддослідних тварин. Визначено основні закономірності екзогенного та ендогенного синтезу НА з їх попередників, які ґрунтуються на вивченні в модельних умовах кількісної залежності між рівнями канцерогенних НА і нітрозуючого компоненту – NO₂ в повітряному середовищі та експериментальному встановленні дозо-часових залежностей появи канцерогенів у внутрішніх органах.

2. В умовах хронічного експерименту на білих безпородних щурах встановлено наявність канцерогенного ефекту, що проявляється в розвитку новоутворень у дослідних тварин з переважною їх локалізацією в органах, де відмічалась присутність НДМА і НДЕА (печінка, легені, нирки), а кількість верифікованих пухлин підпорядковується дозо-ефектній залежності від рівня NO₂.

3. Розраховано ризик розвитку новоутворень за умови комбінованої дії попередників НА (NO_2 , АП, НН). Показано, що підвищення концентрації NO_2 у повітрі до 10 та 20 ГДК збільшує приріст новоутворень, обумовлений активацією ендogenous синтезу канцерогенних НА, відповідно до 7,67 та 9,9 випадків на 1 млн населення на рік.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Reed P.I.* N-nitroso compounds, their relevance to human cancer and further prospects for prevention // *Eur. J.Cancer. Prev.* — 1996, № 5. — Suppl.1. — P.137-148.
2. N-nitroso compounds: occurrence, biological effects and relevance to human cancer /Ed. I.K.O'Neil et al. — Lyon: IARC, 1984. — 1011p. (IARC Sci.Publ. № 57).
3. *Verna L., Whysner J., Williams G.* N-nitrosodiethylamine — Mechanistic Data and Risk of Bioactivation, DMA — Adduct Formation, Mutagenicity // *Pharmacol.Ther.* — 1996. — V. 71, № 12. — P.57-81.
4. *Рубенчик Б.Л.* Образование канцерогенов из соединений азота. — Киев: Наук. думка, 1990. — 220 с.
5. Руководство по контролю загрязнения атмосферы.-М.:Госкомитет по гидрометеорологии МЗ СССР,1991. — 693 с.
6. *Toshio Maki.* A rapid and simple method for the determination of volatile N-nitrosamines in biological materials // *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*- 1980. — V.25. — P.751-754.
7. Pathology of Tumours in Laboratory Animals. — V.1. — Tumours of the Rat /Eds.:V.Tursov and U.Mohr. — Lyon:IARC. — 1990. — 740 p. — (IARC Sci.Publ. №99).
8. *Реутов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих //Успехи биологической химии. — 1995. — Т.35. — С.189-228.
9. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. — М.:Наука,1997. — 156 с.
10. *Peto R., Gray R., Branton P., Grasso P.* Dose and time relationships for tumour induction in the liver and oesophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine// *Cancer Res.* — 1991. —V.51. — P.6452-6469.
11. *Корнута Н.А., Баглий Є.А.,Кривенко Н.Є.* Пошкодження структури ДНК різних органів щурів N-нітрозодибутиламіном //Експеримент.онкол. — 1998. — Т.20, №2. — С.126-130.
12. *Mirvish S.S.* Role of N-nitroso-compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric,esophageal,nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC // *Cancer Letters.* — 1995. — V.93,№1. — P.17-49.
13. *Rubenchik B.L., Glavin A.A., Galenko P.M.* Gaseous Nitrogen dioxide increases the endogenous synthesis of carcinogenic N-nitrosodimethylamine in animals //JEPTO. — 1995. — V.15. — P.111-115.

Державна установа "Інститут гігієни та медичної екології
ім. О.М.Марзєєва АМН України"
м. Київ

Надійшло в редакцію 17.08.2007