

Профілактика соматичного мутагенезу як дієвий засіб запобігання негативного впливу чинників середовища на здоров'я населення

Тимченко О.І., Брезіцька Н.В., Горіна О.В., Поканевич Т.М.,
Вишнякова О.Б.

(Інститут гігієни та медичної екології АМН України, Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини, м. Київ)

Ключевые слова: радиация, тироксин, мутагенез, полифенолы

Ключові слова: радіація, тироксін, мутагенез, поліфеноли

Key words: radiation, thyroxin, mutagenesis, polyphenols

Summary

Preventive maintenance of somatic mutagenesis as effective means of the prevention of negative environment factors influence for population health

O. I. Timchenko, N.V. Brezickaya, E.V. Gorina, T.M. Pokanevich, O.B. Vishnyakova

The ability of a food concentrate of grapes polyphenols "Enoant" to reduce frequency of aberrations of chromosomes owing to mutagenesis - spontaneous and thyroxin induced - was revealed. It enables to use a concentrate for delay of processes of ageing and for preventive maintenance of cytogenic infringements at endocrine pathology. "Enoant" has medical, instead of preventive properties in relation to radiating defeat that enables to use it in supporting therapy at patients with oncological diseases.

Резюме

Профилактика соматического мутагенеза как действенное средство предупреждения негативного влияния факторов среды на здоровье населения

Тимченко О.И., Брезницкая Н.В., Горина Е.В., Поканевич Т.М., Вишнякова О.Б.

Выявлена способность пищевого концентрата полифенолов винограда „Эноант” снижать частоту aberrаций хромосом вследствие мутагенеза - спонтанного и индуцированного тироксином. Это дает возможность использовать концентрат для замедления процессов старения и профилактики цитогенетических нарушений при эндокринной патологии. "Эноант" обладает лечебными, а не профилактическими свойствами по отношению к радиационному поражению, что дает возможность использовать его в составе поддерживающей терапии у больных с онкологическими заболеваниями.

Введение

Відомо, що підвищення тиску екзогенних чинників на населення, окрім загального погіршення медико-екологічної ситуації [18], може привести до зміни експресії генетичних структур в нових екологічних умовах [23]. Крім того, при зростанні темпу індукованого мутагенезу поява мутацій не врівноважується їх репарацією і елімінацією, що приводить до накопичення патологічних мутацій і зниження життєздатності організму [5].

Навколишнє середовище в Україні містить значну кількість антропогенних, в т.ч. мутагенних і тератогенних чинників. Основні причини кризи в сфері екології полягають у низькому рівні екологічної свідомості суспільства; тривалому наданні переваги розвитку сировинно-видобувних галузей; високій питомій вазі в структурі промисловості ресурсо- та енергомістких технологій; низькій ефективності очисних споруд; недосконалості правових та економічних механізмів захисту довкілля; недостатньому забезпеченні дотримання законодавства з охорони довкілля; не завжди доцільному використанні коштів, одержаних від платежів за ресурси і відходи, штрафних та фінансових санкцій; недостатньому інформуванні громадськості щодо стану довкілля [14].

Україна відноситься до держав з рівнем радіаційного чинника в середовищі. Роль радіаційного чинника у впливі на людину підвищилась в зв'язку з аварією на ЧАЕС. Середня сумарна індивідуальна ефективна доза опромінення населення від джерел природного походження складає $4,86 \text{ мЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$, з яких 78 % складає радон 222 в повітрі приміщень [12]. Основну частину дози опромінення від радону і продуктів його розпаду людина отримує у закритих приміщеннях, що не вентилуються. До 15 % від загального природного радіаційного фону належить ґрунтовим радіонуклідам [1]. На сьогодні розвинуто використання різних джерел іонізуючого випромінювання. За даними територіальних органів Мінекоресурсів станом на 01.01.2001 р. в державі існує понад 3700 об'єктів, на яких використовуються такі джерела, зокрема, понад 2500 медичних закладів [13]. Необхідно згадати про накопичені на АЕС, в урановидобувній та переробній промисловості радіоактивні відходи. Хоча 85-90 % з них є низько- і середньоактивними, за великої загальної кількості вже існуючих відходів та тих, що постійно утворюються, вони можуть бути потенційним джерелом небезпеки не тільки професійного опромінення [12,13]. Не зважаючи на зниження в Україні за останні 10 років частоти рентгенологічних і радіонуклідних процедур, середня індивідуальна популяційна доза від цих видів діагностики складає близько $0,5 \text{ мЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$ [12].

У повітрі житлових і громадських будівель в концентраціях, що перевищують гранично допустимі, одночасно присутні більше ніж 100 летких хімічних речовин, які належать до різних класів хімічних сполук (ароматичні, насичені та ненасичені

вуглеводні, спирти, феноли, прості і складні ефіри, альдегіди, кетони, аерозолі металів тощо [7]. Серед забруднювачів повітря жилих приміщень широко розповсюджені продукти паління з мутагенною активністю. Таким чином, сумарне забруднення повітря приміщень хімічними речовинами перевищує забруднення атмосферного повітря у 2-4 рази, а окремими токсичними речовинами – до 10 разів [12].

Визнано також, що на якість забезпечення населення питною водою впливають стоки промислових підприємств, добрива, пестициди, отрутохімікати, що застосовуються у сільському господарстві і значною частиною мають мутагенні і тератогенні властивості [13]. При обеззаражуванні води (більшістю хлором) утворюються токсичні галогеномістки сполуки, які можуть виступати чинником ризику онкологічних захворювань.

Вважають, що важливим джерелом надходження до організму мутагенів і канцерогенів (нітрозосполуки, рослинні алкалоїди, ароматичні вуглеводні та ін.) є продукти харчування [20].

Серед чинників, що створюють мутагенний тиск на людину, можна назвати і лікарські препарати. Особливої уваги потребують препарати, якими користуються вагітні [8].

Необхідно відмітити, що фармацевтичні підприємства внаслідок застосування певних виробничих процесів хімічних речовин мають підвищену загрозу як для довкілля, так і для здоров'я людини. З розвитком фармацевтичної промисловості в Україні необхідно також вживати заходів з попередження їх можливої негативної, в т.ч. і мутагенної, дії.

В той же час дійсні розміри і повне усвідомлення людством небезпеки хімічно індукованих мутацій не прийшло до цієї пори. В Україні не тільки широкі верстви населення, а й урядовці та навіть наукові кола здебільшого опікуються питаннями пошкоджень генетичних структур внаслідок впливу радіаційного чинника. Належна увага питанням індукованого мутагенезу, викликаного хімічними факторами, не приділяється.

Мутагенна активність властива і біологічним чинникам. Можна стверджувати, що одним із наслідків достатньо високої захворюваності населення України на вірусні інфекції буде збільшення соматичного мутагенезу і онкологічних захворювань потому. Особливу тривогу в зв'язку із можливою тератогеною дією на плід викликає зростання частоти хронічних інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом [10].

Необхідно також вказати, що у практичних діях не враховується можливість мікотоксинів (метаболітів пліснявих грибів) впливати на цілісність генетичних структур і викликати мутагенну та тератогенну дію [19].

Описана участь ендокринної системи у мутаційному процесі [17]. Особливе місце в системі гормонального управління цілісністю генетичного апарату належить гормонам щитовидної залози в зв'язку з їх дією не тільки на синтез білку, але й на енергетичні реакції в клітині, а саме ці процеси тісно пов'язані з відновленням пошкоджених генетичних структур [16].

Результати проведених досліджень дозволили висунути і експериментально підтвердити гіпотезу про генетичну значущість фізичних чинників низькоенергетичної природи, зокрема, шуму і неіонізуючої радіації за рахунок гормонального дисбалансу, що виникає при їх дії. Виявилось, що мікрохвилі і шум як низькоенергетичні фізичні чинники пошкоджують цілісність хромосом. Цей вплив, хоча він і менший, ніж дія класичних мутагенів, але достатньо суттєвий [3].

Таким чином, тиск антропогенних, в т.ч. мутагенних, чинників навколишнього середовища в багатьох регіонах України досяг рівня, що погіршує здоров'я населення. Державний комітет статистики повідомляє, що чисельність хворих на злоякісні новоутворення з вперше в житті встановленим діагнозом становить в Україні щорічно до 160 тис. Сьогодні онкологічні захворювання є однією з основних причин смертності населення держави. Між тим, виникнення злоякісних пухлин розглядається на сьогодні як багатоетапний процес, в основі якого лежить процес соматичного мутагенезу. З'ясовано, що рівень хімічного забруднення атмосферного повітря в Україні може впливати на темп мутаційного процесу у населення і підвищувати частоту деяких вроджених вад розвитку у новонароджених дітей та самовільних викиднів серед бажаних вагітностей [4,9]. В забруднених областях України у новонароджених підвищений відносний ризик редукційних вад кінцівок (вада з вагомою мутаційною компонентою, яка безпомилково діагностується) [6]. За даними МОЗ України підвищується поширеність таких хвороб як бронхіальна астма, хронічний бронхіт, у виникненні і загостренні перебігу яких значну роль відіграють забруднення атмосферного повітря і повітря всередині приміщень. Питна вода в Україні продовжує залишатися чинником ризику принаймні інфекційних захворювань, в т.ч. і внаслідок високого ступеню забрудненості джерел водопостачання.

На початку 50-х років минулого століття Penrose розрахував, що до 50 % первинного генофонду не відтворюється в наступному поколінні (за рахунок непліддя, ранньої і пізньої фетальної смерті тощо) [2]. Але середовище існування людини все більше заповнюється чинниками різного походження, що можуть модифікувати генетичні структури клітин організму. Значним є тягар генетично обумовлених репродуктивних втрат населення [15]. Тому завдання нашого покоління полягає у недопущенні зростання

рівня індукованого мутагенезу і тератогенезу та генетично обумовленої патології в зв'язку з цим.

При розробленні профілактичних заходів відносно попередження негативного впливу чинників довкілля на здоров'я населення необхідно приймати до уваги, що зменшити його можна двома паралельними шляхами:

- заборонаю і/або регламентуванням надходження чинника у середовище;
- посиленням опору організму за рахунок підвищення неспецифічної резистентності, активації імунних та відновлювальних процесів [6].

Останнє можливе при правильно підібраному здоровому раціоні харчування, яке в умовах сьогодення для більшості жителів України вважається розбалансованим і дефіцитним по багатьох інгредієнтах [11].

Найкраще джерело вітамінів та мінералів – овочі і фрукти. За рекомендаціями ВООЗ (1998) при дотриманні правил здорового харчування, “немає необхідності призначати вітамінні та мінеральні добавки, надмірні дози яких можуть заподіяти шкоду” В той же час для осіб, що професійно контактують із шкідливими чинниками, навіть практично здорових, необхідні спеціально підібрані раціони. Природні речовини і фармакологічні препарати з антимуутагенною дією необхідні для осіб, що професійно контактують з мутагенами. Останнім часом серед препаратів з антимуутагенною дією важливе місце надають природним поліфенолам, багатьом з яких властива антиоксидантна дія [21]. Відомо, що у винограді і продуктах, виготовлених з нього, в т.ч. і у харчовому концентраті “Еноант”, міститься значна кількість поліфенолів, що дозволяє передбачити цитогенетичний вплив концентрату. Вивчення особливостей цитогенетичної дії “Еноанту” та перспектив його застосування і склало мету проведеного дослідження.

Матеріали і методи.

Експерименти проведені на білих нелінійних щурах-самцях 3-х та 5-тимісячного віку, які знаходилися на звичайному раціоні віварія, умови утримання дослідних і контрольних тварин були однаковими. У якості тест-об'єкту вибрана печінка, переваги якої у вивченні процесів антимуутагенезу і особливості цитогенетичного аналізу та методика проведення досліджень описані [6]. Як антимуутагенну речовину використовували “Еноант”.

Під спостереженням також знаходилися 4 вагітні жінки з термінами вагітності 20, 22, 24 і 35 тижнів, у яких відмічався знижений вміст гемоглобіну і еритроцитів. Вони вживали “Еноант” протягом 32 діб щоденно по 1 столовій ложці після сніданку, попередньо розвівши його у третині стакану води кімнатної температури.

Результати досліджень та їх обговорення.

1. Цитогенетичне дослідження концентрату при спонтанному мутагенезі.

Після введення препарату тваринам у добових дозах 0,12 та 0,25 мг/кг на 30 добу експерименту частота аберантних гепатоцитів не змінилася. (табл. 1). В той же час, концентрат у добовій дозі 0,52 мг/кг ваги при тій же тривалості введення, зменшив частоту клітин з абераціями хромосом в 1,8 раза.

Таблиця 1

Частота аберантних гепатоцитів при введенні препарату "Еноант" в різних дозах протягом 30 діб щурам – самцям 3-х місячного віку

| № п/п | Групи | Доза, мг/кг ваги | Число щурів | Число ана-, телофаз | Аберантні клітини, % (M±m) | Рівень значущості (p) |
|-------|----------|------------------|-------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1. | Контроль | - | 10 | 1000 | 9,6±0,4 | - |
| 2. | Дослід | 0,12 | 9 | 900 | 8,6±0,5 | >0,1 |
| 3. | Дослід | 0,25 | 10 | 1000 | 8,4±0,6 | >0,1 |
| 4. | Дослід | 0,52 | 10 | 1000 | 5,3±0,2 | <0,001 |
| 5. | Дослід | 0,78 | 7 | 700 | 4,2±0,75 | <0,01 |
| 6. | Дослід | 1,04 | 7 | 700 | 3,9±0,9 | <0,01 |

При збільшенні добової дози до 0,78 мг/кг зростали і ефекти препарату, однак подальше збільшення добової дози до 1,04 мг/кг не супроводжувалось подальшим зниженням частоти аберантних клітин.

Проведені дослідження показали, що вираженість антимутагенного ефекту залежить не тільки від добової дози препарату, але і від тривалості його введення.

Відомо, що зниження частоти аберантних клітин під впливом антимутагенів при спонтанному мутагенезі може відбуватись: внаслідок зміни часу проходження аберантних клітин по клітинному циклу, посилення процесів репарації в печінці та/ або елімінації пошкоджених клітин.

Слід звернути увагу на те, що препарат не змінював швидкість проходження аберантних клітин по клітинному циклу (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив "Еноанту" в добовій дозі 0,52 мл/кг ваги тварини при введенні протягом 30 діб на частоту аберантних клітин в різний час після гепатектомії.

| Час фіксації після гепатектомії (год.) | Кількість щурів | Число ана-телофаз | Аберантні клітини, % (M±m) |
|--|-----------------|-------------------|----------------------------|
| 29 | 10 | 1000 | 5,8±0,5 |
| 30 | 10 | 1000 | 5,8±0,5 |
| 31 | 10 | 1000 | 6,0±0,8 |

Препарат також не збільшував мітотичний індекс в печінкових клітинах до гепатектомії(частоту клітин, що діляться).

Ефект препарату виявлений у першому мітозі після часткової гепатектомії та відмічений в тканині, що практично не регенерує, що значно зменшує вірогідність елімінації. Можливо, що препарат посилює процеси репарації пошкоджених хромосом в гепатоцитах.

Разом з тим в літературі є дані, які свідчать про зміну активності систем репарації генетичних структур з віком, можливі також відміни за статевою ознакою. Враховуючи це було проведено дослідження цитогенетичного впливу препарату на тварин обох статей 5-ти місячного віку (таблиця 3).

Таблиця 5.

Частота аберантних гепатоцитів при введенні препарату "Еноант" в дозі 0,52 мл/кг ваги тварини протягом 30 діб щурам різної статі 5-ти місячного віку.

| № п/п | Групи | Стать тварин | Кількість щурів | Число ана-телофаз | Аберантні клітини, % (M±m) | Рівень значущості (p) |
|-------|----------|--------------|-----------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1. | Контроль | Самці | 8 | 800 | 13,13±1,25 | - |
| | Опыт | Самці | 4 | 400 | 6,75±0,96 | |
| 2. | Контроль | Самки | 8 | 800 | 10,0±0,9 | >0,01 |
| | Опыт | Самки | 7 | 700 | 6,2±0,3 | |

Після введення щурам (самцям та самок) 5-ти місячного віку препарату в добовій дозі 0,52 мл/кг протягом 30 діб частота аберантних клітин у самців знизилась в 1,9 рази, а у самиць – 1,6 раз. Отримані результати свідчать о том, що вік та стать не впливають на вираженість цитогенетичного ефекту.

Таким чином, виявлена можливість „Еноанту” зменшувати біологічний вік тварин, що визначається в даному випадку зниженням кількості аберантних клітин при спонтанному мутагенезі, що дає можливість використовувати цей препарат для уповільнення процесів старіння організму.

2. Цитогенетична дія концентрату при мутагенезі, індукованому тироксином (Т₄).

Виявлено, що при одночасному введенні препарату, у дозі 0,78 мл/кг ваги тварини на добу та Т₄ у дозі 10 мкг/100г ваги тварини на добу частота аберантних гепатоцитів зменшилась в 4,4 рази по відношенню до контрольного рівня (введення одного Т₄), а також стала в 1,3 рази менша, ніж початковий рівень аберантних гепатоцитів, що був визначений до початку експерименту (таблиця 4)

Таблиця 4

Частота аберантних гепатоцитів при введенні препарату "Еноант" в добовій дозі 0,78 мл/кг ваги тварини одночасно з введенням Т₄ в добовій дозі 10 мкг/100г протягом 14 діб щурам – самцям 3-х місячного.

| № п/п | Групи | Число щурів (шт) | Число ана-телофаз | Аберантні клітини, % (M±m) | Рівень значущості (p) |
|-------|------------------------------|------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1. | Контроль Т ₄ | 8 | 800 | 18,4±1,34 | - |
| 2. | Опыт "Эноант"+Т ₄ | 6 | 600 | 4,2±0,45 | <0,001 |

Встановлено, що при введенні препарату в дозі 0,78 мл/кг ваги тварини щоденно протягом 14 діб після введення тироксину частота аберантних гепатоцитів зменшилась в 4,5 рази по відношенню до контрольного рівню.

Таблиця 5

Частота аберантних гепатоцитів при введенні препарату "Еноант" в добовій дозі 0,78 мл/кг ваги тварини щоденно протягом 14 днів після попереднього введення T₄ в добовій дозі 10 мкг/100г протягом 14 днів щурам – самцям 3-х місячного.

| № п/п | Групи | Число щурів (шт) | Число ана-телофаз | Аберантні клітини, % (M±m) | Рівень значущості (p) |
|-------|------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Контроль T ₄ | 8 | 800 | 18,4±1,34 | - |
| 2. | Опыт T ₄ затем "Эноант" | 8 | 800 | 4,0±0,63 | <0,001 |

Відомо, що надлишкова гормональна стимуляція призводить до виникнення цитогенетичних порушень. Попередження гормональноіндукованих пошкоджень геному може стати одним з вагомих методів профілактики гормонального канцерогенезу. Отримані результати дозволяють запропонувати цей препарат для профілактики цитогенетичних порушень(які в свою чергу підвищують ризик виникнення пухлини) при ендокринній патології.

3. Цитогенетична дія „Еноанту” при мутагенезі, що індукований іонізуючим випромінюванням.

В табл. 6 показано, що на 30 добу після опромінення в дозі 250 сГр відсоток клітин з аберациями хромосом становить 30,2±1,37. при застосуванні препарату в добовій дозі 0,78 мл/кг протягом 30 днів після радіаційного впливу частота гепатоцитів з аберациями хромосом зменшилась у порівнянні з опроміненою групою, що не отримувала концентрат, в 1,6 рази.

Зниження частоти клітин з аберациями хромосом підтверджено і у експерименті із застосуванням препарату з 4 по 30 добу після опромінення, але зменшення рівня мало більш виражений характер. Однак введення концентрату протягом 30 днів до радіаційного впливу не змінювало частоту гепатоцитів з аберациями хромосом.

Таблица 6

Частота аберантних гепатоцитів при введенні концентрату «Еноант» при однократном іонізуючим опромінення щурам- самцям 3-х місячного віку.

| № п/п | Групи | Час впливу, доба | Доза «Еноанту», мЛГ/кг | Число щурів (шт) | Число ана-телофаз | Аберантні клітини, % (M±m) | Рівень значущості (p) |
|-------|----------|------------------------------|------------------------|------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1. | контроль | 30 | - | 10 | 1000 | 9,0±1,22 | |
| 2. | 250 сГР | 30 (вода після опромінення) | - | 10 | 1000 | 30,2 ± 1,37 | <0,001 1-2 |
| 3. | 250 сГР | 30 (вода до опромінення) | - | 9 | 900 | 27,0 ± 2,48 | <0,001 1-3 |
| 4. | 250 сГР | 1-30 после опромінення | 0,78 | 10 | 1000 | 18,89 ± 1,35 | <0,001 2-4 |
| 5. | 250 сГР | 4-30 после опромінення | 0,78 | 10 | 1000 | 10,17 ± 1,45 | <0,001 2-5 |
| 6. | 250 сГр | 1-30 до опромінення | 0,78 | 10 | 1000 | 24,1 ± 1,91 | >0,05 3-6 |

На підставі отриманих даних можна припустити, що механізм зниження частоти аберантних гепатоцитів пов'язаний з поглинанням вільних радикалів. Про це свідчить те, що наші дані співпадають з результатами досліджень по вивченню впливу поліфенольного ферменту еномеланіну, що виділений з винограду та має антиоксидантні властивості [22].

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що концентрат має лікувальні, а не протекторні властивості по відношенню до радіаційного ураження та запропонувати його в якості підтримуючої терапії при онкологічних захворюваннях.

4. Застосування “Еноанту” у вагітних

Отримані дані свідчать, що концентрат при вживанні відносно до запропонованої схеми, може позитивно впливати на рівень еритроцитів та гемоглобіну у вагітних (табл. 7).

Дослідження впливу харчового концентрату при його вживанні вагітними подано у табл. 7.

Вплив харчового концентрату при його вживанні вагітними.

| Термін вагітності, тижнів | Термін обстеження | Частота пульсу, уд./хв. | Тиск, мм рт.ст. | Кількість еритроцитів, $10^{12}/л$ | Рівень гемоглобіну, г/л |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|------------------------------------|-------------------------|
| 20 | До вживання | 85 | 100/60 | 2,8 | 100 |
| | Після 15 діб вживання | 80 | 110/70 | 3,1 | 108 |
| | Після 32 діб вживання | 75 | 110/70 | 3,7 | 120 |
| 22 | До вживання | 90 | 100/60 | 2,6 | 85 |
| | Після 15 діб вживання | 85 | 100/65 | 3,1 | 100 |
| | Після 32 діб вживання | 80 | 110/70 | 3,5 | 105 |
| 24 | До вживання | 86 | 100/60 | 2,8 | 100 |
| | Після 15 діб вживання | 80 | 100/70 | 3,2 | 108 |
| | Після 32 діб вживання | 76 | 110/70 | 3,8 | 120 |
| 35 | До вживання | 90 | 100/60 | 2,7 | 90 |
| | Після 15 діб вживання | 84 | 105/65 | 3,1 | 100 |
| | Після 32 діб вживання | 78 | 110/70 | 3,5 | 105 |

Описаний факт потребує подальших досліджень, але є підстави вважати, що наведений не є випадковим.

Висновки

1. Виявлена можливість „Еноанту” зменшувати біологічний вік тварин, що визначається в даному випадку зниженням кількості абераційних клітин при спонтанному мутагенезі, що дає можливість використовувати цей препарат для уповільнення процесів старіння організму. Вік та стать не впливають на вираженість цитогенетичного ефекту.
2. Виявлено властивість концентрату знижувати частоту клітин з абераціями хромосом при мутагенезі, індукованому тироксином, що дозволяє

запропонувати цей препарат для профілактики цитогенетичних порушень (які в свою чергу підвищують ризик виникнення пухлини) при ендокринній патології.

3. „Еноант” має лікувальні, а не протекторні властивості по відношенню до радіаційного ураження, що дає можливість запропонувати його в якості підтримуючої терапії при онкологічних захворюваннях.
4. Харчовий концентрат „Еноант”, при споживанні у відповідності з запропонованою схемою, може позитивно впливати на рівень еритроцитів та гемоглобіну у вагітних.

Перелік використаної літератури

1. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П. Экология человека. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 637 с.
2. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М: Наука, 1983. – 279 с.
3. Антипенко Е.Н., Тимченко О.И. Обоснование необходимости и возможности изучения генетической опасности физических факторов низкоэнергетической природы // Гигиена и санитария. – 1989. – № 10. – С. 59-63.
4. Антипенко Е.Н., Алексеенко П.Л. Оценка мутагенной опасности загрязнения атмосферного воздуха для населения городов // Вестник РАМН. – 1992. – № 11-12. – С. 36-39.
5. Бочков Н.П., Чеботарев Н.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. – М.: Медицина, 1989. – 267 с.
6. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології// А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.Г. Гойда, О.І. Турос та співавт.К.: ІГМЕ АМН України, 2003. – 190 с.
7. Губернский Ю.Д., Калинина Н.В. Гигиеническая характеристика химических факторов риска в условиях жилой среды // Гигиена и санитария. – 2001. – № 4. С. 21-24.
8. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. Справочное руководство. – Дюссельдорф, Киев, Москва, Санкт-Петербург, 1998. – 352 с.
9. Когут Н.Н. Врождені вади розвитку у дітей в містах, що відрізняються рівнем забруднення атмосферного повітря. Автореф. дис. ...к.м.н. – К., 1996. – 23 с.
10. Мавров И.И. Половые болезни: Энцикл. справ. – К.: Укр. энцикл. – М.: “АСТ - Пресс”, 1994. – 480 с.
11. Москаленко В.Ф. Фактичний стан харчування населення України та заходи щодо його

- поліпшення // Журнал АМН України. – 2002. – Т. 8, № 4. – С. 658-665.
12. Навколишнє природне середовище і здоров'я населення. Доповідь. – К., 1998. – 121 с.
 13. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2000 році. / Мінекоресурсів. – 2001. – 184 с.
 14. Національний план дій з гігієни довкілля на 2000-2005 . Київ. 2001.– 44 с.
 15. Поканевич Т.М. Чинники ризику формування вроджених вад розвитку серед новонароджених (за даними генетичного моніторингу населення Київської області) : Автореф. дис. ... к.мед.н.: 03.00.15 / Інститут гігієни та медичної екології АМН України. – К., 2003. – 23 с.
 16. Рачев Р.Р., Ещенко Н.Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры – М.: Медицина, 1975. – С. 201-204.
 17. Сапунов В.Б. О роли эндокринной системы в процессе возникновения мутаций // Журнал общей биологии. – 1980. – № 2. – С. 192-199.
 18. Сердюк А.М., Тимченко О.І. Методологічні засади поліпшення медико-екологічної ситуації в Україні // Екологія і безпека життєдіяльності. –2002. – №4, С. 3-9.
 19. Экология и рак / А.И. Быкорез, Б.Л. Рубенчик, Э.И. Слепян и др. – К.: Наукова думка, 1985. – 256 с.
 20. Ames B.N. Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors // Environ. Mol. Mutagen. – 1989. – V. 14, Suppl. 16. – P. 66-77.
 21. Cao G., Sofic E., Prior K.L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships// Free Rad.Biol. Med.-1997.-Vol.22.-PP. 749-760.
 22. <http://www.medved.kiev.ua/arhiv.mg/stat 99/99 1 2.htm>.
 23. Matsunaga E. Perspectives in mutation epidemiology: 5. Modern medical practice versus environmental mutagens: their possible dysgenic impact // Mut. Res. – 1983. – V. 114, № 3. – P. 449-457.