

Н.Н. ИЛЬИНСКИХ,
Е.Н. ИЛЬИНСКИХ, И.Н. ИЛЬИНСКИХ
Сибирский государственный медицинский университет, Томск,
Российская Федерация
E-mail: ilyinskikh@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ- НЕФТЕДЕСТРУКТОРОВ (РОД *ACINETOBACTER*) НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК



Изучали способность бактерий-нефтедеструкторов *Acinetobacter calcoaceticus* и *A. valentis*, выделенных из нефти, вызывать кариопатологические изменения и индуцировать нарушения числа и структуры хромосом в условиях культуры лимфоцитов человека. Установили, что *A. calcoaceticus* в отличие от *A. valentis* вызывал в зараженных культурах клеток существенное повышение частоты различных цитогенетических и хромосомных нарушений. Большинство регистрируемых хромосомных aberrаций, главным образом хроматидного типа, локализованы в хромосомах 1 и 2. При этом нарушения были выявлены в определенных участках хромосом. Под влиянием *A. calcoaceticus* в зараженных культурах наблюдали нарушения процесса деления клеток, а также изменения морфологии клеточного ядра. Особенно часто регистрировали клетки с микроядрами, протрузиями ядер, отставаниями хромосом и их фрагментов в метафазе и анафазе митоза, а также многогрупповые митозы и К-митозы. Таким образом, бактерии-нефтедеструкторы вида *A. calcoaceticus* в отличие от *A. valentis* обладают четко выраженным генотоксическим действием на клетки человека в условиях *in vitro*.

© Н.Н. ИЛЬИНСКИХ, Е.Н. ИЛЬИНСКИХ,
И.Н. ИЛЬИНСКИХ, 2012

Введение. Способность некоторых инфекционных агентов индуцировать поражение генетических структур в непермиссивных системах впервые описана Малютой [1]. В настоящее время все чаще появляются сведения о том, что сапрофитные микроорганизмы могут вызвать достаточно серьезные заболевания у человека. Например, бактерии *Citrobacter freundii* способны вызвать менингит у новорожденных [2], *Desulfovibrio fairfieldensis* — абсцессы головного мозга и брюшной полости [3, 4]. Кроме того, они могут оказывать и генотоксический эффект [5].

Применение комплексных методов ремедиации воды при нефтяных загрязнениях подразумевает использование на последнем этапе микробиологических методов очистки, основанных на применении микроорганизмов-нефтедеструкторов, для которых нефтепродукты являются основным источником углерода и энергии. Среди микроорганизмов-нефтедеструкторов особое место занимают бактерии рода *Acinetobacter*. В большинстве коммерческих биопрепаратов, предназначенных для нефтеочистки, присутствуют штаммы бактерий *Acinetobacter* [6, 7]. В то же время некоторые бактерии рода *Acinetobacter*, используемые как нефтедеструкторы, могут вызывать инфекционные заболевания у человека. Описаны тяжелые инфекции, вызванные бактериями *A. calcoaceticus*, включая менингит, бактериальный эндокардит, пневмонию и бактериемию [8]. Перечисленные инфекции часто регистрируют у работающих на нефтепромыслах севера Сибири, что, возможно, связано с широким применением *A. calcoaceticus* при очистке территорий от разливов нефти [9].

Известно, что ряд бактерий индуцируют цитогенетические нарушения в иммунокомпетентных клетках человека и животных [10]. Относительно бактерий рода *Acinetobacter* такие исследования нам не известны.

Цель настоящей работы заключалась в изучении способности бактерий рода *Acinetobacter*, выделенных из нефти, вызывать кариопатологические изменения и индуцировать нарушения числа и структуры хромосом в условиях культуры лимфоцитов человека.

Материалы и методы. Объектом исследований служили бактерии-нефтедеструкторы

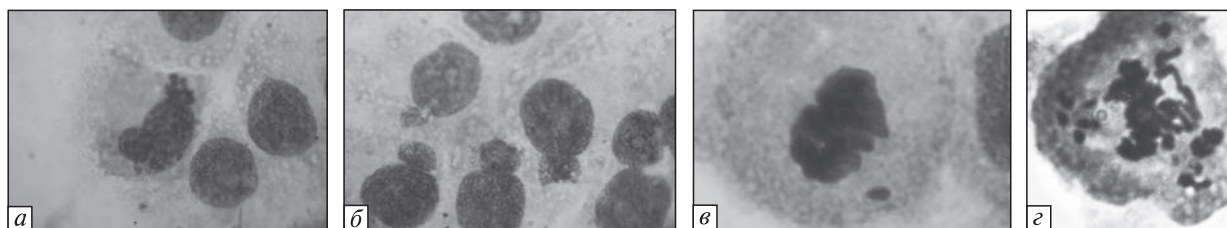


Рис. 1. Патологии ядер культуры лимфоцитов человека после заражения бактериями *Acinetobacter calcoaceticus*: *a* – ядро с измененной формой и множественными мелкими протрузиями; *б* – ядра с одиночными крупными протрузиями; *в* – отставание хромосомы в метафазе; *г* – многогрупповой митоз. Окраска по Романовскому-Гимза. Ув. $\times 1500$

из коллекции А.М. Субботина (Тюменский научный центр СО РАН): виды *Acinetobacter calcoaceticus*, штамм 284, продуцирующий рестриктазы AccI, AccII и AccIII, и *A. valentis*, штамм 355b, не обладающий ферментами рестрикции ДНК клеток человека [11]. Каждый из штаммов получен из разливов нефти Самотлорского месторождения методом накопительной культуры в результате многократных пассажей на минеральной среде с нефтью (1 г/л) или мазутом (500 мг/л), после чего штаммы поддерживались на средах Ридера и Раймонда.

Эксперименты с бактериями *A. calcoaceticus* и *A. valentis* проводили на культурах лимфоцитов периферической крови, полученных от 10 здоровых людей. Культуры лимфоцитов инкубировали на питательной среде RPMI-1640 с добавлением стимулятора деления клеток фитогемагглютинаина (ФГА-М, «Sigma», США) по стандартной методике [12]. Заражение десяти культур клеток осуществляли за 12 ч до фиксации из расчета 1–10 микробных тел на одну клетку. В качестве контроля использовали интактные культуры. Методы приготовления препаратов и подсчет аномальных клеток изложены нами ранее [13].

Статистическую обработку производили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.0, BIOSYS-2, Microsoft Access, BIOSTAT (Primer of Biostatistic version 4.03). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального. Ана-













лиз статистических различий качественных признаков осуществляли с использованием теста χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность [14]. Различия сравниваемых результатов считались достоверными при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в культурах, зараженных *A. calcoaceticus*, по сравнению с интактным контролем и культурами с добавлением *A. valentis* установлено существенное возрастание числа клеток с кариопикнозом, кариорексисом и кариолизисом, а также лопастными ядрами (протрузиями) и микроядрами (табл. 1, рис. 1, *a*, *б*). Обращает на себя внимание также резкое возрастание в этих культурах числа клеток с отставаниями отдельных хромосом и многогрупповыми митозами (рис. 1, *в*, *г*).

Через 12 ч после заражения культур ФГА-бласттрансформированных лимфоцитов человека бактериями *A. calcoaceticus* в отличие от *A. valentis* были зарегистрированы разнообразные патологии деления ($P < 0,01$). Особенно значительно возрастало ($P < 0,01$) количество клеток с отставаниями отдельных хромосом или(и) фрагментами хромосом в метафазе и анафазе, многогрупповыми митозами и К-митозом (табл. 2). Кроме того, установлено, что после добавления в культуру бактерий *A. calcoaceticus* также происходило достоверное ($P < 0,05$) увеличение числа прометафаз и снижение количества ана-телофаз. При этом митотическая активность повышалась в основном за счет патологически измененных метафаз, что, по-видимому, связано с колхициноподобным эффектом этих бактерий.

Таблица 1

Частота клеток с различными морфологическими изменениями ядра в интактных культурах ФГА-бласттрансформированных лимфоцитов крови человека и в культурах после добавления бактерий *A. calcoaceticus* или *A. valentis* ($\bar{X} \pm m$)

Типы морфологии ядра клеток		Частота клеток, %		
		Интактные культуры (контроль) $n = 10$	После заражения культур	
			<i>A. calcoaceticus</i> $n = 10$	<i>A. valentis</i> $n = 10$
Округлое		29,1 ± 3,3	10,0 ± 2,8 *	27,1 ± 4,2
Продолговатое		30,2 ± 2,5	10,2 ± 2,1 *	31,2 ± 3,4
Бобовидное		29,5 ± 3,3	14,5 ± 3,2 *	29,5 ± 5,2
Угловатое		2,0 ± 0,5	3,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5
Однолопастное		3,3 ± 0,7	7,7 ± 0,9 *	5,4 ± 0,4
Многолопастное		1,5 ± 0,3	7,3 ± 0,6 *	0,3 ± 0,2
С одним МЯ		1,4 ± 0,4	5,6 ± 0,7 *	1,5 ± 0,3
С несколькими МЯ		0,7 ± 0,2	3,5 ± 0,6 *	0,4 ± 0,1
Кариорексис		0,3 ± 0,2	9,4 ± 0,5 *	0,3 ± 0,2
Кариопикноз		0,2 ± 0,2	12,1 ± 0,5 *	0,3 ± 0,1
Кариолизис		1,2 ± 0,5	16,3 ± 0,6 *	1,6 ± 0,5

Примечание. МЯ – микроядро. Звездочками отмечены значения, достоверно отличающиеся от интактного контроля ($P < 0,01$). n – количество культур. Данные представлены как $\bar{X} \pm m$, где \bar{X} – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка выборочного среднего.

A. calcoaceticus вызывал также появление значительного количества клеток с хромосомными нарушениями в культурах лимфоцитов. Преобладающим типом структурных нарушений хромосом были хроматидные разрывы. Всего локализовано 295 одиночных и 28 двойных разрывов. Увеличение числа

транслокационных перестроек не зарегистрировано. Практически половина всех aberrаций (162 разрыва) пришлось на хромосомы 1 и 2 (рис. 2). Наиболее часто поражались участки в хромосоме 1: 1p35–36; 1p21; 1p12–13; 1q21–22 и 1q42–43, в хромосоме 2: 2q11–14; 2q21; 2q31–32 и 2q35. Дефицит числа на-

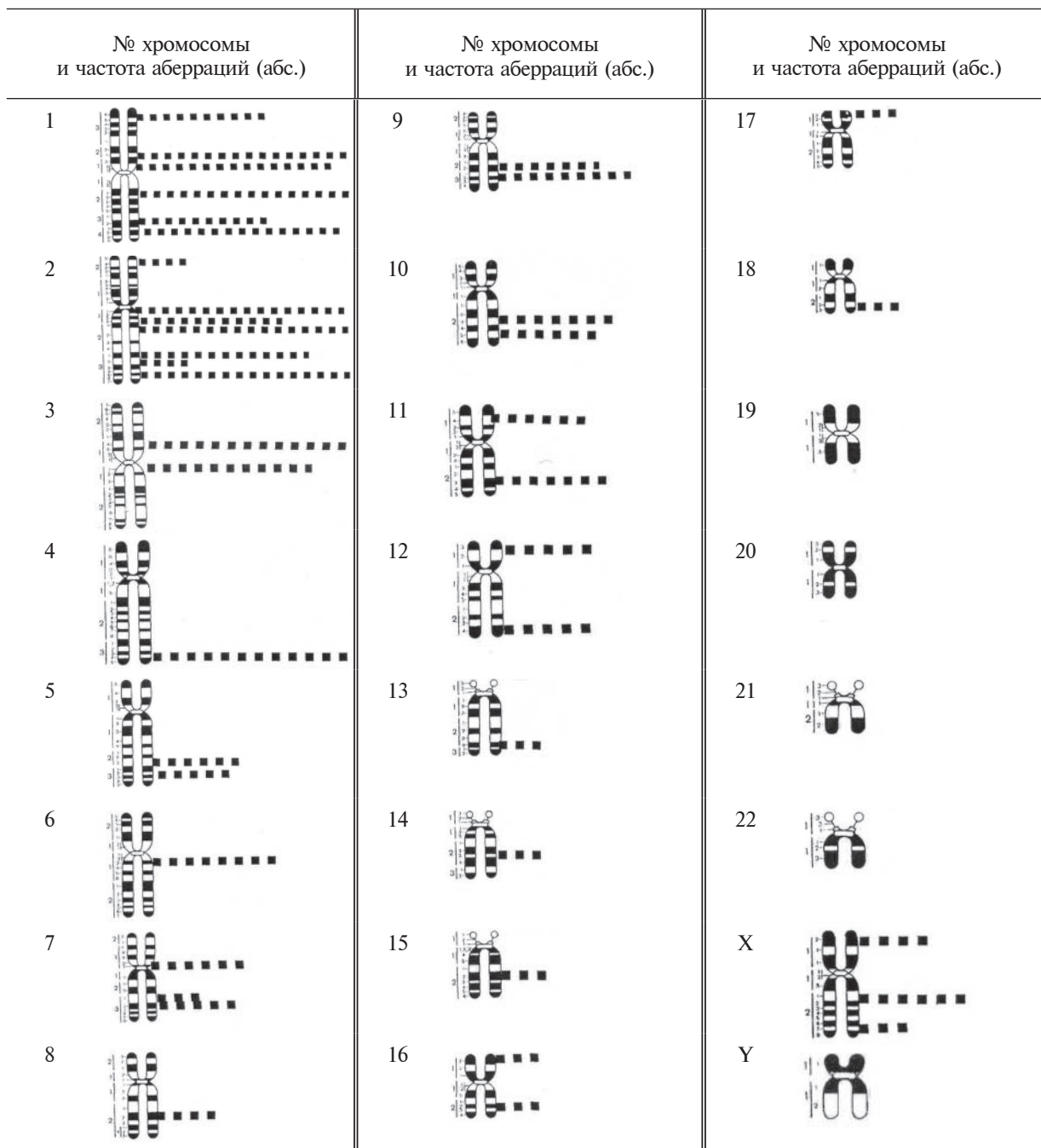



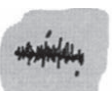
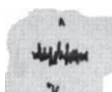







Рис. 2. Локализация структурных нарушений хромосом в ФГА-стимулированных лимфоцитах крови после заражения бактериями *A. calcoaceticus*. Каждая точка на схеме обозначает локализованное структурное нарушение в соответствующей хромосоме.

рушений установлен в хромосомах 6–15. В хромосомах 3–5 и 16–18 частота наблюдаемых нарушений оказалась близкой к расчетной. В

то же время и здесь aberrации локализовались в определенных участках хромосом. При анализе не установлено ни одной метафазы с

Таблица 2

Частота патологических митозов в интактных культурах ФГА-бласттрансформированных лимфоцитов крови человека и культурах после введения *Acinetobacter calcoaceticus* или *Acinetobacter valentis* ($\bar{X} \pm m$)

Типы патологии митоза		Частота клеток, %		
		Интактные культуры (контроль) <i>n</i> = 10	После заражения клеток	
			<i>A. calcoaceticus</i> <i>n</i> = 10	<i>A. valentis</i> <i>n</i> = 10
Преждевременное расхождение хроматид		0,1 ± 0,1	0,8 ± 0,3 **	0,2 ± 0,1
Отставание хромосом в метафазе		0,4 ± 0,2	2,4 ± 0,7 *	0,1 ± 0,1
Преждевременное отхождение хромосом		0,1 ± 0,1	1,1 ± 0,9 *	0,2 ± 0,2
Трех- и многополюсная метафаза		0,1 ± 0,1	1,2 ± 0,5 **	0,1 ± 0,1
Многогрупповая метафаза		0,2 ± 0,1	3,9 ± 1,2 *	0,3 ± 0,2
К-митоз		0,4 ± 0,2	2,4 ± 0,8 *	0,4 ± 0,2
Отставание хромосом и их фрагментов в ана-телофазе		0,2 ± 0,1	2,2 ± 0,3 *	0,2 ± 0,2
Неравнополюсная ана-телофаза		0,1 ± 0,1	1,1 ± 0,4 **	—
Трех- и многополюсная ана-телофаза		0,1 ± 0,1	0,8 ± 0,3 **	0,2 ± 0,2
Ана-телофаза с мостами		0,2 ± 0,2	0,8 ± 0,1 **	0,1 ± 0,1
Всего		1,7 ± 0,6	16,7 ± 7,8 *	1,8 ± 0,8

Примечание. Звездочками отмечены значения, достоверно отличающиеся от интактного контроля; $P < 0,05$; * $P < 0,01$. *n* – число культур. Данные представлены как $\bar{X} \pm m$, где \bar{X} – выборочное среднее арифметическое, *m* – ошибка выборочного среднего.

нарушениями хромосом 19–22 и Y. Не исключено, что специфичность поражения хромосом связана с наличием в этих районах определенных последовательностей нуклеотидов,

где рестриктазы бактерий *A. calcoaceticus* способны вызвать расщепление молекулы ДНК [11].

Бактерии *A. calcoaceticus* также индуцировали появление в культурах лимфоцитов

гипоплоидных клеток. Всего обнаружено 266 анеуплоидных клеток, из них 261 гипоплоидная, при этом преимущественной утраты каких-либо определенных хромосом или групп хромосом не установлено. При заражении культур клеток бактериями *A. valentis* частота клеток с хромосомными aberrациями не отличалась от интактного контроля (соответственно $1,2 \pm 0,4$ и $1,4 \pm 0,6$ %; $P > 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что имеется существенное отличие в цитогенетических последствиях воздействия на клетки человека в условиях *in vitro* бактерий *A. calcoaceticus* и *A. valentis*. Бактерии *A. calcoaceticus* в отличие от *A. valentis* обладают выраженной способностью индуцировать разнообразные каріопатологические нарушения. В зараженной культуре более 25 % клеток под влиянием *A. calcoaceticus* становятся нежизнеспособными, поскольку ядерный материал находится в состоянии деструкции (кариорексис, каріопикноз и каріолизис). Каріолизис, очевидно, является следствием апоптоза в инфицированных клетках. Под влиянием *A. calcoaceticus* существенно возрастает число клеток с измененной формой ядра, увеличивается число клеток с протрузиями и микроядрами. По-видимому, микроядра являются результатом «отшнуровки» протрузий. Анализ патологий деления позволяет утверждать, что большинство протрузий и микроядер — это последствия аномалий при делении клеток. Бактерии *A. calcoaceticus* способны оказывать влияние на митотический аппарат лимфоцитов крови человека. Появление клеток с преждевременным расхождением хроматид в профазе и преждевременным отхождением части хромосом к полюсам клетки может свидетельствовать в пользу предположения о том, что эта бактериальная инфекция вызывает нарушения в центромерной области хромосом. В то же время появление многогрупповых и многополюсных митозов и наличие неравнополюсных ана-телофаз, по-видимому, указывает на наличие изменений в клеточном центре клетки и ахроматиновом аппарате. Имеются данные о способности бакте-

рии *A. calcoaceticus* влиять на белковый синтез клеток, что, по-видимому, может способствовать нарушениям в процессах биосинтеза митотического ахроматинового аппарата клеток [13]. В нашем эксперименте возникновение парных фрагментов под влиянием *A. calcoaceticus*, по-видимому, нельзя трактовать как результат воздействия бактерий на G_1 стадию клеточного цикла, потому что с момента заражения прошло всего 12 ч. При таком сроке в ФГА-стимулированной культуре лимфоцитов человека могут регистрироваться нарушения, которые происходят в стадии S клеточного цикла или в G_2 период интерфазы [15].

В связи с этим можно предположить, что образование изохроматидных aberrаций объясняется особенностями действия комплекса системы рестриктаз, характерных для *A. calcoaceticus*. В то же время действие биологических мутагенов зачастую может иметь множество механизмов и путей реализации [16]. Известны работы на непермиссивных объектах, где показана высокая избирательность хромосомных эффектов, вызванных вирусами или нуклеиновыми кислотами [17, 18]. Не исключено, что специфичность поражения генетических структур, наблюдаемая в наших исследованиях, обусловлена действием нуклеиновых кислот используемых штаммов бактерий. Кроме того, штамм бактерий *A. calcoaceticus* 284 в отличие от *A. valentis* 355b содержат D-плазмиды [19], способные к горизонтальному переносу [20], что в свою очередь может оказывать генотоксическое действие на определенные участки ДНК хромосом. Генотоксические эффекты в условиях культуры клеток могут быть также результатом иммунологической реакции Т-лимфоцитов в отношении бактериальных клеток с выбросом активных метаболитов как самих иммунокомпетентных клеток, так и токсических продуктов распада бактерий [10].

Оба штамма бактерий способны к активной пролиферации в условиях культуры Т-лимфоцитов человека. Однако количество микробных тел *A. calcoaceticus* к концу культивирования увеличивается в 4,2 раза, а *A. valentis* — в 1,8 раза, что также может ока-

зять влияние на различие в последствиях цитотоксического и генотоксического действия изучаемых штаммов бактерий.

Таким образом, наблюдаемые кариопатологические эффекты под воздействием *A. calcoaceticus* могут возникнуть в результате самых разнообразных механизмов взаимодействия бактерий и клеток человека в условиях *in vitro*. В то же время широкое применение бактерий-нефтедеструкторов, обладающих генотоксическим действием при разливах нефтепродуктов на фоне мутагенного действия некоторых компонентов нефти [21], может вызвать существенные нарушения в генетическом аппарате человека. Дальнейшие исследования в условиях *in vivo* позволят разработать научно обоснованные критерии и рекомендации в практическом использовании различных штаммов бактерий-нефтедеструкторов.

Выводы. Бактерии-нефтедеструкторы вида *A. calcoaceticus* в отличие от *A. valentis* обладают четко выраженным генотоксическим действием на клетки человека в условиях культуры Т-лимфоцитов человека. Механизм генотоксического действия *A. calcoaceticus* может быть связан с наличием у этого вида бактерий рестриктаз, плазмид и других особенностей строения и/или функционирования в условиях культуры Т-лимфоцитов человека. При массовом применении некоторых видов бактерий-нефтедеструкторов следует проверять их на генотоксичность и с особой осторожностью использовать те виды микроорганизмов, которые способны нанести ущерб здоровью человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФЦП № П 1294.

N.N. Plyinskikh, E.N. Plyinskikh, I.N. Plyinskikh

EFFECTS OF OIL-REFINING MICROBES (GENUS *ACINETOBACTER*) ON CYTOGENETICAL STRUCTURES OF HUMAN LYMPHOCYTES IN CELLULAR CULTURES

The objective of this study was to assess ability of oil-refining bacteria *Acinetobacter calcoaceticus* and *A. valentis* to induce karyopathological abnormalities and chromosomal aberrations in human lymphocyte cultures. It was found that the cultures infected with *A. calcoaceticus* showed significantly high frequencies of

cytogenetical effects and chromosomal aberrant cells as compared to the intact cultures and cultures infected with *A. valentis*. The most of chromosomal aberrations, mainly chromatid aberrations, were located in 1 and 2 chromosomes. Moreover, the aberrations were detected in some specific chromosome areas. Abnormalities of mitotic cell division and nucleus morphology were determined in lymphocyte cultures infected with *A. calcoaceticus*. There were found significantly high frequencies of cells with micronuclei, nucleus protrusions, anaphase or metaphase chromosome and chromosomal fragments lagging as well as multipolar and C-mitoses. Thus, the oil-refining bacteria *A. calcoaceticus* in contrast to *A. valentis* demonstrated strong genotoxic effects in human lymphocyte cultures *in vitro*.

М.М. Іллінських, К.М. Іллінських, І.М. Іллінських

ВПЛИВ
МІКРООРГАНІЗМІВ-НАФТОДЕСТРУКТОРІВ
(ПІД *ACINETOBACTER*) НА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ
СТРУКТУРИ ЛІМФОЦИТІВ ЛЮДИНИ
В УМОВАХ КУЛЬТУРИ КЛІТИН

Вивчали здатність бактерій-нафтодеструкторів *Acinetobacter calcoaceticus* і *A. valentis*, виділених з нафти, викликати кариопатологічні зміни та індукувати порушення числа й структури хромосом в умовах культури лімфоцитів людини. Встановили, що *A. calcoaceticus* на відміну від *A. valentis* спричиняв у заражених культурах клітин істотне підвищення частоти різних цитогенетичних та хромосомних порушень. Більшість зареєстрованих хромосомних аберацій, головним чином хроматидного типу, локалізовано в хромосомах 1 і 2. При цьому порушення виявлені в певних ділянках хромосом. Під впливом *A. calcoaceticus* в заражених культурах спостерігалися порушення процесу ділення клітин, а також зміни морфології клітинного ядра. Особливо часто реєструвалися клітини з мікроядрами, протрузіями ядер, відставаннями хромосом та їхніх фрагментів у метафазі і анафазі мітозу, а також багатогрупові мітози і К-мітози. Таким чином, бактерії-нафтодеструктори виду *A. calcoaceticus* на відміну від *A. valentis* мають чітко виражену генотоксичну дію на клітини людини в умовах *in vitro*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Малюта С.С. Взаимодействие чужеродных вирусов с клетками многоклеточных организмов : Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. — Минск, 1985.
2. Joaquin A., Khan S., Russel N., Favez N. Neonatal meningitis and bilateral cerebellar abscesses due to

- Citrobacterfreundii* // *Pediatr. Neurosurg.* – 1991. – 17, № 1. – P. 23–24.
3. Goldstein E.J., Citron D.M., Peraino V.A., Cross S.A. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia and review of human *Desulfovibrio* infections // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – 41, № 6. – P. 2752–2754.
 4. Loubinoux J., Mory F., Pereira I.A.C., Le Faou A.E. Bacteremia caused by a strain of *Desulfovibrio* related to the provisionally named *Desulfovibrio fairfieldensis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – 38, № 2. – P. 931–934.
 5. Attene-Ramos M.S., Wagner E.D., Plewa M.J., Gaskins H.R. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent // *Mol. Cancer Res.* – 2006. – 4, № 1. – P. 9–14.
 6. Пат. Рос. Федерации № 2003101274/34. Х.А. Аушева, Н.С. Марквичев, С.А. Нехаев. Способ очистки водной среды от загрязнений нефтепродуктами и способ получения биопрепарата для очистки водной среды от загрязнений нефтепродуктами. Заявлено 17.01.03; опубл. 27.12.04. Бюл. № 2.
 7. Пирог Т.П., Шевчук Т.А., Волошина И.Н., Грегирчак Н.Н. Использование на керамзите клеток нефтеокисляющих микроорганизмов для очистки от нефти // *Прикл. биохимия и микробиология.* – 2005. – 41, № 1. – С. 58–63.
 8. Shapiro D.S., Wong J.D. *Manual of Clinical Microbiology.* – Washington : ASM Press, 1999. – P. 625–631.
 9. Собакин А.К. Работоспособность вахтового персонала газовых промыслов в условиях Севера : Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2004. – 25 с.
 10. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск : Наука, 1986. – 256 с.
 11. Пат. Рос. Федерации № 2034922/08. В.Е. Репин, С.Х. Дегтярев, Н.И. Речкунова. Штамм бактерий *A. calcoaceticus* – продуцент эндонуклеазы рестрикции, узнающей и расщепляющей последовательность нуклеотидов 5'-GGTACC-3'. Заявлено 24.03.1993; опубл. 10.05.1995. Бюл. № 3.
 12. Moorhead P.S., Nowel P.C., Mellman W.J. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood // *Exp. Cell Res.* – 1960. – 20, № 1. – P. 613–616.
 13. Ильинских И.Н., Новицкий В.В., Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н. Инфекционная кариопатология. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2005. – 166 с.
 14. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М.: Филинь, 1997. – 608 с.
 15. Прокофьева-Бельговская А.А. Основы цитогенетики человека. – М.: Медицина, 1969. – 544 с.
 16. Лукаш Л.Л. Регуляция изменчивости генома соматических клеток млекопитающих под влиянием экзогенных биологических факторов // *Биополимеры и клетка.* – 2004. – 20, № 1/2. – С. 93–105.
 17. Гершензон С.М., Александров Ю.Н., Малюта С.С. Мутагенное действие ДНК и вирусов дрожжей. – К.: Наук. думка, 1975. – 160 с.
 18. Голубовский М.Д., Чураев Р.Н. Динамическая наследственность // *Природа.* – 1997. – № 4. – С. 16–25.
 19. Жарикова Н.В. Структурно-функциональная организация D-плазмид : Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2005. – 24 с.
 20. Doolittle W.F. Lateral genomics // *Trends Cell Biol.* – 1999. – 9, № 12. – P. 5–8.
 21. Khalil A.M. Chromosome aberrations in blood lymphocytes from petroleum refinery workers // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* – 1995. – 28, № 2. – P. 236–239.

Поступила 23.05.11