

## Генетична активність важких металів в еукаріотичних клітинах

Л. Л. Мацевич, Л. Л. Лукаш

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03147, Україна

---

*В огляді розглянуто різні аспекти пошкоджуючої дії деяких важких металів (нікель, хром (III), неорганічна ртуть та свинець). Особливу увагу приділено питанням, пов'язаним з мутагенною активністю зазначених металів (мутагенність їхніх іонів у різних тест-системах, механізми пошкодження генетичного матеріалу, механізми захисту клітини від мутагенного впливу важких металів), проте коротко також проаналізовано їхню токсичну дію, біохімічну активність, екологічні аспекти.*

---

Вступ. Сполуки важких металів є одним із найбільш розповсюджених хімічних факторів професійного ризику в умовах сучасної промисловості. Широко зустрічаються й профпатології, пов'язані з дією цих сполук. Щоправда, за даними ВООЗ, гострі виробничі отруєння важкими металами в наш час трапляються досить рідко, але тим більшої актуальності набуває проблема впливу на організм малих доз їхніх сполук та спільної з іншими мутагенами дії останніх, а особливо віддалених наслідків такого впливу.

Слід зауважити, що у виробничій сфері зайнята переважна більшість людей репродуктивного віку, а галузі, пов'язані в той чи інший спосіб із важкими металами як фактором професійного ризику (кольорова металургія, машинобудівна та електротехнічна промисловість, лакофарбова промисловість, будівництво, гірнича справа тощо), посідають у ній значне місце.

Водночас зростає насиченість навколишнього середовища сполуками важких металів, що, в свою чергу, призводить до накопичення цих сполук в організмах людей, які проживають на забруднених територіях, починаючи вже з дитячого віку. Згідно з деякими прогнозами, в майбутньому сполуки важких металів як загроза екологічному станові довкілля можуть вийти на перше місце, випереджаючи в цьому відношенні відходи атомних станцій та органічні антропогенні забруднення. Такі загрози перспективи забруднення біосфери важ-

кими металами обумовлені їхньою стійкістю в навколишньому середовищі та включенням у кругообіг речовин (розчинність в атмосферних опадах, здатність до сорбції ґрунтами, донними відкладами, засвоєння рослинами — все це в сукупності призводить до їхнього поступового накопичення в сфері проживання людини).

Найбільше зацікавлення викликають метали, що широко застосовуються у виробничій діяльності людини, такі, як свинець, ртуть, нікель, хром, кадмій, цинк, кобальт, мідь тощо. Накопичено досить значну кількість даних з біологічної дії важких металів на еукаріотичні клітини та організми.

Така ситуація зумовила потребу в аналізі та узагальненні наявних у літературі відомостей щодо токсичної і особливо генетичної дії важких металів на організм у цілому та окремі клітини людського та інших організмів.

У даному огляді розглядаються питання надходження важких металів в організм та їхнє накопичення, вплив цих металів на внутрішньоклітинні процеси, загально- та цитотоксична дія, тератогенна і канцерогенна активність. Особливу увагу буде приділено здатності їх до пошкодження ДНК та індукції мутацій. Коротко розглядатимуться також фізіологічні функції іонів важких металів та модифікуючий вплив цих іонів на мутагенну активність чинників іншої природи.

Надходження важких металів в організм та їхнє накопичення. Важкі метали, які знаходяться в складі літосфери, практично недоступні для живих

організмів (за винятком засвоювання, в основному, рослинами та грибами сполук, що входять до складу ґрунту) [1, 2]. Надходження їх в атмосферу та гідросферу відбувається як природним, так і антропогенним шляхом.

В наші часи саме антропогенна емісія є основним джерелом потрапляння важких металів у навколишнє середовище. Особливо актуальним питанням про токсичну та генетичну дію надлишкових кількостей важких металів є стосовно контингенту осіб, які професійно контактують із сполуками цих металів. Проте масивне забруднення довкілля цими речовинами призводить до нагромадження їх надлишкових кількостей також в організмах людей, що не мають професійного контакту з важкими металами. Цифрові дані щодо характеру природної емісії, антропогенного забруднення довкілля та професійного контакту з цими сполуками широко представлені в літературі [3—10].

Основними шляхами надходження важких металів до організму є респіраторний та аліментарний. Характер накопичення їх у тканинах є специфічним для кожного металу, а також пов'язаним із шляхом надходження цих сполук до організму. В основному респіраторним шляхом надходить свинець [4, 11, 12], неорганічна ртуть [13, 14]. Нікель також ефективно засвоюється інгаляційно [15]. Хром проникає в організм, як правило, аліментарним шляхом [4].

Хром після надходження в організм накопичується більше всього в м'язовій тканині, волосяному покриві [9] і в селезінці [16]. Нікель також здатний накопичуватися в тваринному організмі; він збирається, головним чином, у тканині легенів (при інгаляційному надходженні), а також у м'язовій тканині [9], ендокринних залозах, печінці тощо [15]. Основна маса засвоюваного організмом свинцю стабільно зв'язується в кістковій тканині і не бере участі в наступному обміні речовин. Проте значна кількість засвоєного свинцю потрапляє і в інші тканини, зокрема, в кров. Близько 90 % свинцю крові зосереджено в еритроцитах [17], оскільки він має досить високу спорідненість до гемоглобіну [18]. Ртуть також може накопичуватися в організмах тварин, у тому числі в біотрансформованій формі (метилртуть) [5], причому максимальний вміст іонів  $Hg^{2+}$  при хронічній інтоксикації спостерігається в крові [19, 20].

Свинець здатний проходити через фетоплацентарний та гематоенцефалічний бар'єри, накопичуватися в амніоні та в амніотичній рідині [21]. Як фетоплацентарний, так і гематоенцефалічний бар'єри є проникними також для іонів  $Hg^{2+}$  [17].

Транспорт неорганічної ртуті в клітину від-

бувається, в основному, за рахунок зв'язування з сульфгідрильними групами білків цитомембрани, на відміну від ртутьорганічних сполук, які потрапляють у клітину внаслідок взаємодії, головним чином, з її ліпідним компонентом [22]. Цей процес протікає досить інтенсивно: за допомогою автодіаграфічних досліджень виявлено, що крива включення радіоактивної ртуті в клітину досягає плато уже через 15 хв після додавання її до культурального середовища [23]. Розподіляється ртуть у клітині таким чином: ядро > мікросоми > цитоплазма > мітохондрії [22].

Транспорт іонів хрому в клітину — повільний процес у порівнянні з транспортом інших важких металів [23—25]. До того ж його ефективність залежить від ступеня гідратації іона  $Cr^{3+}$  [26].

Загальнотоксичний, тератогенний, ембріотоксичний та канцерогенний вплив важких металів. Токсична дія важких металів добре відома [4, 10, 13, 27—31]. Ступінь токсичності можна оцінити, використовуючи поняття відносної летальної токсичності. Ця величина являє собою відношення відсотка елемента в організмі до  $LD_{50}$ . Для свинцю вона становить близько  $10^{-2}$ , для ртуті —  $10^{-3}$ , для хрому та нікелю відповідно  $2 \cdot 10^{-2}$  та  $5 \cdot 10^{-3}$  [32]. Але частіше використовують або саму  $LD_{50}$ , або гранично допустимі концентрації (наприклад, небезпечною концентрацією для свинцю вважається 300—800 мкг/л повітря [3], а для ртуті — 25 мкг/м<sup>3</sup> (для металічної ртуті) і 50 мкг/м<sup>3</sup> (для солей) [13].

Проте ступінь пошкоджуючого впливу сполук важких металів залежить від шляху введення в організм і від їхньої хімічної природи. Наприклад, для ртуті найтоксичнішими є сполуки ртуті (I), токсичність сполук ртуті (II) зменшується в ряду: солі з переважаючим іонним типом зв'язку ( $HgSO_4$ ,  $Hg(NO_3)_2$ ,  $(CH_3COO)_2Hg$  тощо) > координаційні сполуки > солі з переважаючим ковалентним типом зв'язку [14]. Оскільки при інтраперитонеальному введенні згадані різниці в токсичності значною мірою нівелюються, то, ймовірно, вони обумовлені різною засвоюваністю розглядуваних сполук.

Характер токсичної дії на організм різних металів значно відрізняється. Так, за даними літератури, для свинцю особливо характерною є гемолітична активність [33]; він спричиняє також прояви астено-вегетативного характеру [30, 34], зменшення плодючості [35]. Гостра інтоксикація ртуттю є критичною для нирок та респіраторних органів, хронічна — для нирок та нервової системи [5, 36]. Їй притаманна також гонадотоксична [37—39] та імунотоксична дія [27, 40, 41].

Надлишок хрому спричиняє алергізацію організму та інші порушення імунологічного статусу [9, 25]. Виявлено також гонадо- та ембріотоксичність хрому (III) [42—44]. Нікелева інтоксикація, в свою чергу, призводить до гістологічних змін у паренхімі печінки та легенів, порушення імунологічного балансу [9, 10, 41].

Для важких металів характерною є цитотоксична дія, зокрема, для свинцю [45]. Цитотоксична дія  $\text{HgCl}_2$  в культурі ембріональних гепатоцитів проявлялася, починаючи від концентрації 3 мкМ (величина  $\text{LD}_{50}$  для даної системи знаходиться в межах 10—50 мкМ). Концентрація 0,5 мкМ, яка за умов короткочасного експерименту не викликає загибелі клітин, призводить до прискорення збільшення біомаси порівняно з інтактними культурами протягом перших 5—6 діб культивування і масової елімінації клітин на 7-му добу [46]. Нікель також виявляє цитотоксичні властивості [47]; подібний вплив хрому низький, при концентрації порядку 1 мМ він не проявляється [47].

Важкі метали та їхні сполуки часто мають тератогенні властивості, зафіксовані, зокрема, для свинцю [4, 31]; але неорганічна ртуть такої дії не виявляє [5].

Ембріотоксичність теж є досить характерною для важких металів. Ембріотоксичність іона  $\text{Hg}^{2+}$  підтверджується рядом дослідників [37, 38, 48] і проявляється, головним чином, як уповільнення ембріонального розвитку. Недіючою дозою в даному випадку виявилися  $1/32 \text{LD}_{50}$  для солей ртуті (II) та  $1/8 \text{LD}_{50}$  для солей ртуті (I); менше відрізнявся даний показник для різних солей ртуті однієї валентності. Сполуки нікелю проявляють також ембріотоксичні властивості [49].

Деяким важким металам та їхнім сполукам притаманна також канцерогенна дія. Наприклад, ртутьорганічні сполуки є канцерогенами, проте підтвердження канцерогенності неорганічних її солей не отримано [5]. Є дані і про канцерогенність хрому [4, 24, 25]. Металічний нікель та більшість сполук нікелю є канцерогенами [10]. Канцерогенні властивості нерозчинних його сполук значно вищі, ніж розчинних:  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  та  $\text{NiO}$  індують розвиток пухлин, а розчинний  $\text{NiSO}_4$  таких властивостей не проявляє. Канцерогенність металічного нікелю залежить від його дисперсності [50].

Вплив важких металів на біохімічні процеси в клітині. Хоча в понадфізіологічних дозах, як було згадано вище, важкі метали призводять до тяжких патологій різного характеру, у фізіологічних кількостях вони є життєво важливими для організму. Так, хром необхідний для підтримання нормальної активності інсуліну [4], цитохромоксидази [51]. У

значних кількостях він присутній в ДНК [4]; можливо, хром необхідний також для функціонування репаративних систем [25]. Дефіцит хрому в організмі призводить до пригнічення росту та фертильності, причому самці значно чутливіші до його нестачі; порушуються енергетичні процеси, обмін ліпідів, а також функції щитовидної залози [4, 51].

Нормальний вміст нікелю в організмі дорівнює близько 100 мкг/кг; його концентрація в крові — 77—100 мкг/л. Фізіологічно обумовлена потреба організму в нікелі становить приблизно 0,3 мг/добу [15]. Реальне надходження його до організму, як правило, знаходиться в межах 100—800 мкг/добу. За своєю фізіологічною роллю нікель є кофактором, принаймні, восьми клітинних ферментів [10, 22]; крім того, іон  $\text{Ni}^{2+}$  стабілізує структуру нуклеїнових кислот та рибосом [52].

Незважаючи на те, що важкі метали являють собою необхідні для нормального функціонування клітинних біохімічних систем мікроелементи, надлишок їх в організмі призводить до патологічних біохімічних змін. Загальною їхньою рисою є здатність до ініціації перекисних процесів та пригнічення системи антиоксидантного захисту; завдяки цій властивості важкі метали є радіоміметиками.

Так, відмічено, що свинець у дозах, вищих за  $8 \cdot 10^{-4}$  М, викликає зниження вмісту сульфгідрильних груп, посилює процеси перекисного окислення ліпідів; останнє виявляється через накопичення його продуктів — дієнових кон'югатів та малінового діальдегіду [53, 54], знижує вміст біоантиоксидантів та ферментів антиоксидантного захисту [53, 55, 56]. Такі самі властивості характерні і для ртуті [56] та хрому (III) [57]. Проте в дозах, близьких до гранично допустимих концентрацій (ГДК), свинець не спричиняє зниження вмісту сульфгідрилів [58]. Ртуть завдяки своїй високій спорідненості з SH-групами легко зв'язується з активними центрами ферментів; має вона і певну спорідненість з карбоксильними групами [22, 59]. Імовірно, що саме внаслідок високої спорідненості неорганічної ртуті з сульфгідрильними групами, їхній вміст знижується вже при дозах 5—50 мкг/кг [60]; за іншими даними [61], вірогідного зниження рівня SH-груп не відбувається навіть при дозі 210 мкг/кг. Проте порівнювати ці дані важко, оскільки в першому випадку об'єктом дослідження була кров, а в другому — тканина; отже, можливо, що реальна кількість ртуті, отримана клітинами в обох експериментах, була приблизно однаковою. Таким чином, надлишок іонів  $\text{Hg}^{2+}$  може суттєво порушувати роботу детоксикаційних систем [13].

Ртуть порушує баланс окисленої та відновленої

форм аскорбінової кислоти — важливого чинника детоксикації: при концентрації ртутного іона  $10^{-3}$  М значно зростає вміст окисленої форми, зв'язаної з білками крові; такий комплекс здатний стимулювати ряд патологічних процесів. Вміст відновленої форми не змінюється [62]. Хронічна інтоксикація ртуттю в дозах 0,05—0,10 мг/кг також призводить до зниження вмісту аскорбінової кислоти [63]. Закономірно підвищується при ртутній інтоксикації рівень перекисних процесів: зростає інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції [64]. Як уже згадувалося вище, характер біохімічних змін вказує на наявність у неорганічній ртуті радіоміметичних властивостей [65]. Проте ртуть у залежності від дози радіації та концентрації її випарів може бути як радіосенсибілізатором, так і радіопротектором [61].

До зниження вмісту SH-груп призводить також надлишок хрому; при цьому в організмі знижується вміст вітамінів, у тому числі, антиоксидантних [66]. Під дією хрому спостерігається індукція деяких ферментів системи антиоксидантного захисту [67], що, можливо, є компенсаторним явищем відносно посилення перекисних та вільнорадикальних процесів. Активація системи детоксикації має місце і за умов підвищення вмісту нікелю [49], що може означати активацію перекисних процесів, про що йшлося вище.

Понадфізіологічні концентрації важких металів призводять також до порушення енергетичних процесів.

Так, при надлишку свинцю спостерігаються зміни в інтенсивності мітохондріального дихання: на початкових стадіях хронічної свинцевої інтоксикації відбувається його посилення, котре на подальших етапах поступається місцем зворотному процесу [54]. Навіть близькі до ГДК дози свинцю змінюють нормальну активність ферментів енергетичного обміну [58].

Суттєво порушувати роботу ферментів енергетичного обміну можуть надлишкові кількості ртуті [64, 68].

Щодо хрому, то його фізіологічна концентрація теж інтенсифікує енергетичні процеси. Проте при надлишковому його надходженні стимулюючий ефект відсутній, а подальше зростання дози викликає пригнічення [69]. Аналогічні властивості має нікель: низькі його концентрації інтенсифікують енергетичні процеси; при подальшому збільшенні вмісту іонів  $Ni^{2+}$  інтенсифікація змінюється пригніченням [69].

Пластичні процеси під впливом зростання концентрацій важких металів теж можуть порушуватися. Наприклад, надлишок свинцю спричиняє

пригнічення синтезу гему та глобіну [11]. Порушувати нормальне протікання пластичних процесів може і неорганічна ртуть [5]: частково за рахунок інактивації відповідних ферментів, а частково шляхом порушення функцій РНК [22]. Змінюється вміст ДНК, РНК та білка, причому характер змін залежить від концентрації ртуті [63].

Хром здатний активно зв'язуватися з нуклеїновими кислотами і білками [25], що може спричинити ряд наслідків, у тому числі порушення пластичних процесів.

При наявності надлишку нікелю також змінюється протікання процесів біосинтезу білка внаслідок гідролізу тРНК [70].

Крім того, важкі метали, принаймні хром, мають властивість порушувати процеси біосинтезу нуклеотидів [57], що може впливати на інтенсивність мутаційного процесу, оскільки система циклічних нуклеотидів бере участь у модифікації мутагенезу [71].

Мутагенні та цитотоксичні властивості важких металів. Для важких металів характерними є також мутагенні властивості. Нижче наведено аналіз літературних даних за цією темою.

При статистичному дослідженні протікання вагітності у жінок з різними рівнями вмісту свинцю в крові виявлено вірогідне зростання частоти спонтанних абортів на ранніх стадіях вагітності в групі з високим рівнем свинцю [31], що, як відомо, є інформативним показником темпу мутаційного процесу.

У деяких груп працівників промислових підприємств, які контактують із свинцем та його сполуками, зафіксовано підвищену частоту хромосомних аберацій, що цілком відповідає вільнорадикальному типові ушкоджень. Відомо, що саме вільнорадикальні процеси є характерною ознакою пошкоджуючої дії свинцю. Так, у групах осіб, які працюють у приміщенні з концентрацією свинцю в повітрі, близькою до ГДК (акумуляторний цех), частота хромосомних аберацій становить  $2,3 \pm 0,5$  %; в інших групах працівників цей показник становить  $3,5 \pm 0,5$  %, тоді як контрольна група має частоту хромосомних аберацій лише  $1,25 \pm 0,38$  % [72].

Вірогідне підвищення частоти хромосомних аберацій зафіксовано також у працівників цеху виплавки свинцю [73]. В обох останніх випадках є великі міжіндивідуальні розбіжності, причинами яких можуть бути різний стаж роботи в умовах підвищеної концентрації свинцю, різниця в отриманих різними працівниками дозах свинцю і, можливо, в стані захисних систем, що запобігають появі пошкоджень під дією цього фактора, а також

наявність синергічних або антагоністичних впливів різної природи.

Підвищену частоту хромосомних аберацій та сестринських хроматидних обмінів (СХО) зафіксовано також у працівників хімічної промисловості, які професійно контактували із сполуками хрому (в тому числі, Cr(III)) [74—77], причому кореляції між частотою СХО та хромосомних аберацій не виявлено [74]. Крім того, мутабільність клітин під впливом хрому (III), як і інших пошкоджуючих факторів, зростає з віком донорів, імовірно, через послаблення активності захисних систем [75].

У модельній системі культивованих лімфоцитів людини CrCl<sub>3</sub> індукує хромосомні аберації, починаючи з концентрації  $5 \cdot 10^{-6}$  М [78]; аналогічні властивості має також (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Pb у концентрації  $10^{-5}$ — $10^{-3}$  М [79].

Хрому притаманна значна пошкоджуюча дія відносно ізольованих ядер [24] та ДНК [4], проте для цілісних клітин та організмів у літературі зустрічаються протилежні дані, особливо стосовно сполук хрому (III) [4, 24, 26, 80]. Концентрація солей хрому порядку 1 мМ не індукує хромосомних аберацій в культивованих клітинах ссавців [81]. Показано, що немутагенною є також концентрація 12 мМ [26, 82]. Проте, за іншими даними, хром дає виражений мутагенний ефект для клітинних культур уже в дозах 0,01—1 мМ і навіть 1 мкМ [78]. Підтверджується мутагенність хрому в концентраціях 60 і 120 мМ (тест на хромосомні аберації) [82]. Він також здатний спричиняти однорізкові розриви ДНК [25, 83]. Вказується на блокування іонами хрому мітозу на стадіях про- та телофази [80].

Спостерігається зростання частоти хромосомних аберацій та СХО у працівників, які професійно контактують з нікелем [77].

Нікель індукує хромосомні аберації в культурах клітин та при введенні гризунам *in vivo*. На гризунах та культурах клітин ссавців показано здатність солей нікелю індукувати хромосомні аберації в дозах, вищих за 0,2 мМ [84, 85]; для різних сполук нікелю показано різний рівень мутагенності: K<sub>4</sub>[Ni(CN)<sub>4</sub>] індукував хромосомні аберації вже в концентрації 0,2 мМ, (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Ni і NiS — починаючи від 0,6 мМ, а для NiCl<sub>2</sub> мутагенного ефекту не виявлено взагалі [81].

СХО, за даними численних авторів, індукуються в інтервалі доз  $1 \cdot 10^{-3}$ — $6 \cdot 10^{-3}$  М [84] і навіть дозою  $1 \cdot 10^{-5}$  М, а дози  $1 \cdot 10^{-6}$  та менше їх не індукують [47, 86].

Мікроядерний тест дає позитивні результати при дозах 25—56 мг/кг [84] та навіть при 0,3—25 мг/кг [87, 88].

У досліджах на культурах клітин ссавців виявлено індукцію генних мутацій нікельорганічними сполуками, але не NiCl<sub>2</sub>, в діапазоні концентрацій 0,2—0,3 мМ [89]; проте, згідно з іншими даними, хлорид нікелю в такій концентрації теж збільшує частоту мутацій на генному рівні [90]. Переважної індукції певного типу генних мутацій (транзиції, трансверсії, зсув рамки) не виявлено.

Дослідження молекулярних аспектів мутагенності іонів нікелю показало наявність індукції однорізкових розривів ДНК, крос-лінків, а також пригнічення синтезу нуклеїнових кислот та репарації. В інтервалі доз 0,005—10 мМ на культурах клітин гризунів виявлялися аналогічні фізичні та функціональні пошкодження, однак на культурах клітин людини їх зафіксовано не було [84]. Виявлено також індукцію однорізкових розривів NiCl<sub>2</sub> та NiS у діапазоні концентрацій 1—20 мкг/мл. [91]. Здатність нікелю індукувати однорізкові розриви підтверджується іншими авторами на еукариотичних моделях [24, 83, 92].

Спостерігали зв'язування іонів Ni<sup>2+</sup> з нуклеїновими кислотами та білками; можливо, це один з механізмів канцерогенної дії нікелю [15, 24, 50, 84, 87]. Зафіксовано також зменшення точності синтезу ДНК при дії іонів Ni<sup>2+</sup> та Cr<sup>3+</sup> [93, 94]. Характер змін у процесі біосинтезу ДНК залежить від типу клітин, що, можливо, пояснюється різною активністю детоксикаційних систем [95]. Високі концентрації іонів нікелю спричиняють також порушення процесів постреплікативної репарації [96].

В експериментах з культивованими клітинами ссавців виявлено, що під дією свинцю пригнічується функціональна активність клітин [45]; зокрема, пригнічується, а при високих дозах блокується протікання S-фази клітинного циклу [24], знижується функціональна активність хроматину [45], знижується точність синтезу ДНК [93].

Для культивованих клітин ссавців виявлено, що дози неорганічної ртуті, значно нижчі за токсичні, викликають ушкодження генетичного апарату: дефекти на молекулярному рівні відмічено при обробці клітин 0,5 мМ хлоридом ртуті; ця концентрація не викликає цитотоксичної дії [23]. Проте, за іншими даними [81], уже при концентрації 0,064 мМ відбувається цитоліз; можливо, використана в даній серії експериментів лінія клітин має підвищену чутливість до іону Hg<sup>2+</sup>; детальніше про це йтиметься в розділі, присвяченому захисним механізмам клітини. Однорізкові розриви можуть виявлятися в ДНК навіть у діапазоні концентрацій, нижчих за 100 мкМ [65].

Мутагенну дію свинцю досліджували і на гризунах. Хромосомні аберації в клітинах кісткового

мозку зареєстровано при концентрації свинцю  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/кг; у тесті на домінуючі леталі підвищення преімплантаційної смертності спостерігалось вже при дозі  $5 \cdot 10^{-3}$  мг/кг, а при дозах, які викликають хромосомні аберації, зростала і постімплантаційна смертність [97]. Проте в досліді [90] в культурі клітин концентрація солей свинцю 308—976 мкг/мл не спричинювала вірогідного зростання числа генних мутацій; але слід зауважити, що в цьому діапазоні доз спостерігається наявність цитотоксичного ефекту. В досліді на чутливих до свинцю ліній мишей (цитогенетичні дослідження з використанням тесту на домінуючі леталі) було показано, що біотрансформований свинець менш мутагенний порівняно з його іонною формою [98]. Можливо, це пов'язано з десмутагенністю відносно свинцю ряду речовин, які містяться в рослинах (наприклад, таніни, що реагують з важкими металами з утворенням нерозчинних і погано засвоюваних організмом сполук) [32]. Мутагенна дія хрому підтверджується і за допомогою тесту на ДЛМ (при хронічній експозиції протягом 6 місяців, щоденна доза 0,25 мг/кг) [42].

Мутагенність важких металів залежить від вікових характеристик досліджуваних клітин: при старінні як *in vitro*, так і *in vivo* чутливість клітинної ДНК до пошкоджуючого впливу зростає, очевидно, через зниження ефективності репаративних систем [99].

Крім гризунів та культивованих клітин ссавців, для вивчення мутагенного впливу сполук важких металів застосовували також різні лінії *Drosophila melanogaster* та рослинні тест-системи. Так, мутагенність  $\text{NiSO}_4$  та  $\text{NiCl}_2$  підтверджена в досліді на дрозофілі (доза 0,14—7 мМ). Мутагенність  $\text{PbI}_2$  ( $0,95 \cdot 10^{-4}$ — $3,8 \cdot 10^{-4}$  М) та  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  ( $1 \cdot 10^{-1}$  М) зафіксовано для *Crepis capillaris* [100, 101]. Відзначено, що чутливість рослинних клітин до мутагенної дії свинцю максимальна у фазі  $G_0$ , а мінімальна — в мітозі [101].

Як видно з наведених прикладів, мутагенна активність важких металів проявляється по-різному в тест-системах відмінної біологічної природи.

Порівняння даних з визначення мутагенності солей важких металів для про- та еукаріот показує особливо суттєву різницю між рівнем мутагенної та пошкоджуючої активності цих сполук для організмів з різною організацією спадкового матеріалу.

Так, свинець проявляє мутагенні властивості, можливо, лише щодо еукаріотичних клітин [100, 102].

У модельній системі *Escherichia coli* при концентрації 0,2 мМ [80] і навіть 1 мМ [103] мутагенний ефект хрому не спостерігається. Для про-

каріотичних клітин не виявлено мутагенності  $\text{Cr}^{3+}$  навіть при концентрації солі 0,5 М [102].

За даними ВООЗ [84], різними дослідниками зафіксовано як наявність, так і відсутність мутагенного впливу солей нікелю в прокаріотичних та вірусних тест-системах у діапазоні доз  $3 \cdot 10^{-3}$ — $5 \cdot 10^{-3}$  М [84]. В досліді із застосуванням Rec-тесту немутагенною виявилася навіть концентрація 0,5 М [102]. В той же час, як показано вище, для еукаріотичних тест-систем переважають додатні результати.

Щодо здатності ртуті до пошкодження ДНК та індукції мутацій, то вони виявлені як для про-, так і еукаріотичних клітин, хоча для індукції пошкоджень ДНК в еукаріотичних клітинах, загалом, потрібні значно менші концентрації її сполук. Для прокаріот мутагенною виявилася концентрація 0,05 М іонів  $\text{Hg}^{1+}$ ; стосовно іонів  $\text{Hg}^{2+}$  однозначних результатів не отримано [102].

Вищенаведені приклади черговий раз підтверджують практичну непридатність прокаріотичних тест-систем при дослідженні солей важких металів як факторів професійного ризику; це неодноразово доводилось рядом авторів по відношенню до різних мутагенів.

Слід відзначити, що при дослідженнях груп працівників, котрі професійно контактують із сполуками важких металів, а також при експериментальному вивченні ефекту цих сполук із застосуванням лабораторних тварин показано значні міжіндивідуальні розбіжності. Останнє може бути наслідком міжіндивідуальних відмінностей за активністю та ефективністю роботи захисних систем на різних рівнях — від перешкоджання в засвоєнні шкідливої сполуки до репарації пошкоджень ДНК. Тому питання про мутагенну дію важких металів та механізми захисту від такої дії залишаються актуальними, в тому числі в контексті розробки підходів до тестування індивідуальної чутливості та підбору індивідуальних доз захисних факторів.

Таким чином, важкі метали, загалом, є вираженими мутагенами для еукаріотичних клітин. Проте для них, як і для багатьох інших мутагенів, за певних умов характерні протекторні властивості.

Наприклад, свинець і ртуть взагалі є радіоміметиками та радіосенсибілізаторами [53, 61]. Однак їхні сполуки можуть мати і радіпротекторну дію. Концентрації ртутних випарів, які викликають підвищення резистентності організму до опромінення, залежать від дози останнього [104]. Такий ефект, можливо, пояснюється спільною для свинцю, ртуті та іонізуючого випромінювання індукцією реакцій переважно вільнорадикального типу; таким чином, попереднє надходження важких

металів в організм активізує ряд саме тих захисних механізмів, які беруть участь у нейтралізації ефектів іонізуючого випромінювання. Це пояснює і виражену додозалежність згаданого ефекту.

Іншим прикладом може служити той факт, що при застосуванні низьких доз солей нікелю (5—50 мкг/кг) у тесті на домінуючі леталі не тільки не виявлено зростання частоти мутацій, а, навпаки, показано зменшення летального вантажу в поколінні  $F_1$  та антимутагенний ефект цих солей відносно ніфосфаміду [105], який, ймовірно, принаймні частково спричинений здатністю нікелю до стимуляції постреплікативної репарації [96].

Вище вже згадувалося про можливу роль хрому у функціонуванні репаративних систем [25]. Отже, очевидно, що хром за певних умов може проявляти антимутагенний ефект, але, на відміну від свинцю та ртуті, за рахунок репарогенних властивостей.

Таким чином, рядом дослідників показано наявність протекторної дії важких металів, в основі якої лежать різні молекулярні механізми. Проте це питання заслуговує на спеціальний та більш детальний розгляд.

Механізми пошкоджуючої дії важких металів. Як відомо, існують такі типи мутацій, які виникають в результаті пошкодження генетичного апарату клітини на різних рівнях: геномні, хромосомні та генні. Всі ці типи мутацій можуть індукуватися підвищеними концентраціями важких металів в клітині.

Механізми пошкоджуючої дії важких металів мають багато спільних рис.

Так, усі згадані метали, ймовірно, мають властивість прямо ушкоджувати ДНК. На безпосередню індукцію крос-лінків іонами  $Pb^{2+}$  та  $Hg^{2+}$  вказують дані [23]. Нікель та ртуть можуть спричиняти розриви в молекулі ДНК [23, 83]. Іони  $Hg^{2+}$  здатні пошкоджувати клітинну ДНК, індукуючи одно- та двониткові розриви, зшивки ДНК—білок [83], генні мутації всіх типів, СХО та посилювати спіралізацію ДНК [5].

Токсичні дози ртуті викликають масивний синтез ДНК по всьому об'єму ядра; проте в найсильніше пошкоджених клітинах він практично не відбувається, скоріш за все, через порушення роботи репаративних систем [106]. Одним із можливих механізмів пошкоджуючої дії хрому (III) є, очевидно, пряме ушкодження ДНК [24].

Серед опосередкованих механізмів мутагенної та пошкоджуючої дії, характерних для важких металів, значну роль, ймовірно, відіграє індукція перекисних процесів. Її механізми, в свою чергу, можна умовно поділити на безпосередній та спри-

чинений зниженням активності захисних систем клітини. Безпосередня індукція вільних радикалів особливо характерна для металів із змінною валентністю — нікелю та хрому. Так, іони  $Ni^{2+}$  в біологічних системах здатні вступати в реакції, в ході котрих змінюється заряд іона, внаслідок чого утворюються вільні радикали [10]. Подібним механізмом відзначається і дія хрому (III) [26].

Цікаво, що саме  $Cr^{3+}$  в понадфізіологічних концентраціях серед усіх можливих форм існування хрому в клітині найактивніше ушкоджує ДНК [24]. Хоча хромат- та біхромат-іони в культурі клітин індукують значно більше первинних пошкоджень ДНК, ніж  $Cr^{3+}$  [4]. На ізольованих ядрах, навпаки, саме хром (III) спричинює найбільше таких пошкоджень, зокрема, розривів ДНК. Це явище можна пояснити таким чином: хром (VI) легко проходить через цитомембрану; всередині клітини він відновлюється мікросомними ферментами до хрому (III), який і є, власне, формою, здатною пошкоджувати ДНК; слабка мутагенність останнього для інтактних клітин може бути обумовлена поганою проникністю цитомембрани для іонів  $Cr^{3+}$  [24]. Перехід  $Cr^{6+} \rightarrow Cr^{3+}$ , за [26], також супроводжується появою вільних радикалів, внаслідок чого виникають додаткові пошкодження клітинної ДНК. Хоча для ртуті припускається можливість участі в аналогічній реакції [24], основна маса пошкоджень, індукованих іонами  $Hg^{2+}$  та  $Hg^{1+}$ , можливо, відбувається за рахунок інших механізмів.

Кінцеві продукти перекисних процесів не виявляють значної мутагенної активності [107], проте вільні радикали, що утворюються в ході зазначених процесів, за численними даними, є пошкоджуючим ДНК фактором. На рис. 1 наведено можливий механізм індукції таких пошкоджень [108].

Для свинцю та ртуті характернішим є механізм дії, пов'язаний з їхньою здатністю до зв'язування активних центрів білків з подальшою преципітацією [53, 54, 56, 109] та до деполімеризації та гідролізу РНК [68]. Причиною виникнення пошкоджень ДНК можуть бути також порушення нормальної функції ферментів обміну ДНК, інших компонентів захисних систем. Наприклад, нікель затримує процес синтезу ДНК перед S-фазою [15], знижує точність цього процесу [93], ртуть може пригнічувати репарацію [5]; інгібітором репарації є також хром (III) [24, 25].

Помічено, що для  $PbJ_2$  залежність між дозою мутагена та ефектом не є прямолінійною; частота пошкоджень, поступово підвищуючись, сягає максимуму в межах дози  $1,9 \cdot 10^{-4}$  М, після чого починає спадати [100, 101]. Можливо, це пояснюється

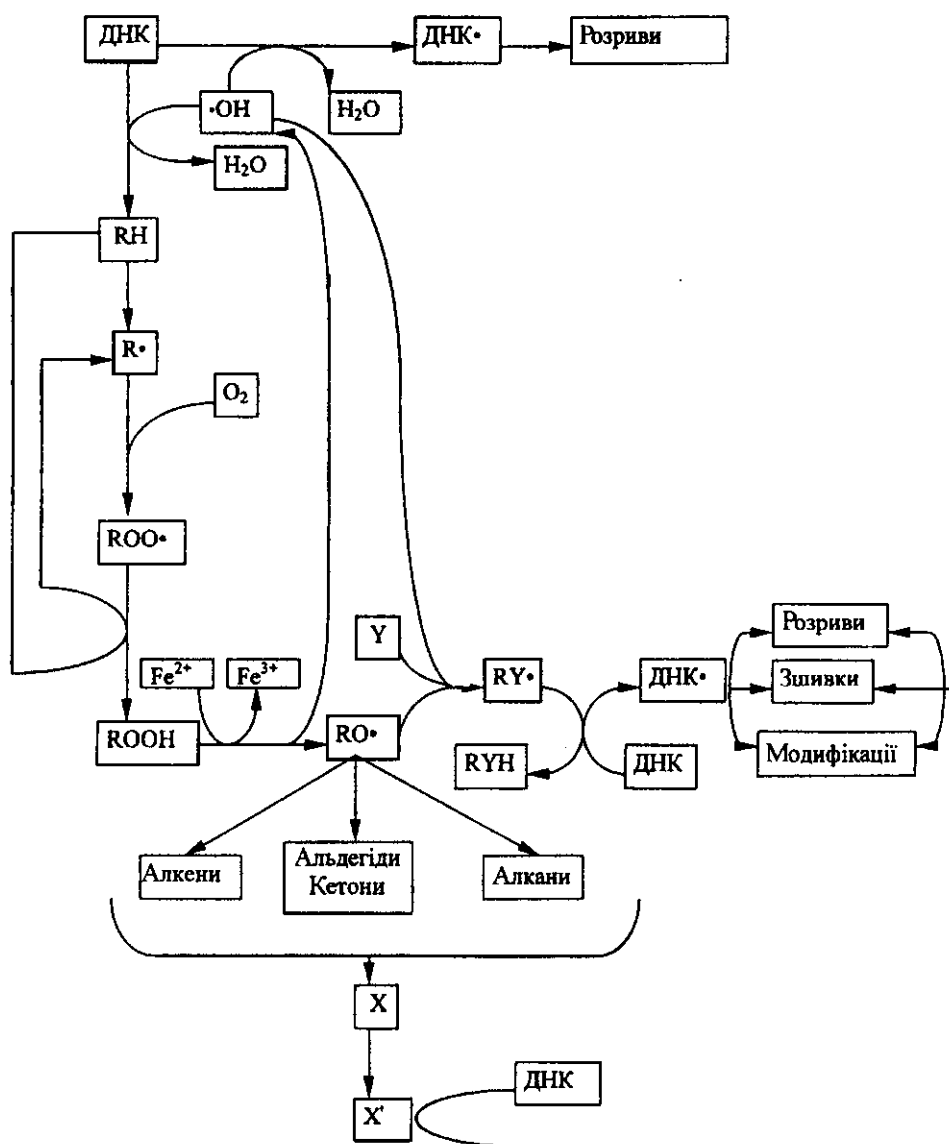


Рис. 1. Імовірний механізм вільнорадикального пошкодження ДНК у ході перекисних процесів

тим, що при дозах, вищих за «оптимальну», цитотоксична дія свинцю настільки виражена, що ушкоджені клітини гинуть або припиняють проліферацію і, таким чином, пошкодження їхнього хромосомного апарату не можуть бути виявлені.

Крім того, між вмістом мікроелементів в організмі існує взаємозв'язок [110, 111], тому зростання вмісту одних іонів спричинятиме зміну концентрації в клітині інших мікроелементів, а оскільки значна їхня кількість бере участь у стабі-

лізації структури ДНК в різних біохімічних процесах (див. вище), то порушення мікроелементного складу клітини може сприяти виникненню її пошкоджень.

Таким чином, механізми мутагенної дії важких металів характеризуються різноманітністю та складністю. Одні й ті ж самі іони можуть пошкоджувати клітинну ДНК, діючи на різних рівнях і за різними механізмами, що створює широке поле діяльності для дослідників цих процесів.



Захист клітини від пошкоджуючої дії важких металів. В організмі існують різні механізми захисту від пошкоджуючої дії ксенобіотиків.

Ініціація вільнорадикальних пошкоджень, як показано в розділі, присвяченому механізмам пошкоджуючої дії понадфізіологічних концентрацій іонів важких металів, є одним з основних її процесів. Детоксикація перекисних та вільнорадикальних сполук здійснюється, в основному, за рахунок системи антиоксидантного захисту [112]. Її схему наведено на рис. 2 [115].

Хоча, як правило, знешкодження тих чи інших мутагенних сполук відбувається за допомогою цілого ряду захисних факторів, однак елімінація навіть однієї з ланок системи антиоксидантного захисту (нааявність так званого нульового, тобто кодуючого функціонально неактивний білок, алеля одного з ферментів, зокрема, однієї з глутатіон-трансфераз класу  $\mu$  або цитохрому р450) може в деяких випадках призводити до вірогідного зростання частоти пошкоджень генетичного апарату [116].

Проте ця система має певні особливості; так, при взаємодії токсичних сполук з цитохромом р450 може відбуватись їхня метаболічна активація, тобто утворення більш токсичних сполук, ніж ті, що вступили в реакцію [112]. Прикладом може служити поява показаного на схемі радикала  $\cdot O_2^-$  тощо.

Антиперекисні ферменти каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), селенова глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонзалежна ліпопероксидаза та глутатіонтрансфераза спричиняють метаболічну активацію значно рідше [112]. Три останніх ферменти в процесі функціонування використовують GSH, перетворюючи його на окислену форму (GSSG) або стійкі кон'югати [112]. GSSG може відновлюватися за допомогою ферменту глутатіон-редуктази (GR); пул GSH у клітині відновлюється також шляхом синтезу *de novo* [112]. Однак тіолі (особливо глутатіон) мають так звану «парадоксальну» дію: на відміну від інших антимутагенів, протекторний ефект GSH проявляється лише при порівняно високих концентраціях його в клітині, а в низьких концентраціях він є мутагеном; існує кілька припущень стосовно причин такого ефекту, а саме:

- тіолі в ході детоксикаційних реакцій генерують  $H_2O_2$  та інші аналогічні сполуки; при високих концентраціях GSH перекисні сполуки знешкоджуються ним же;

- метаболічна активація йде активніше при дефіциті тіолів;

- високі концентрації тіолів призводять до елімінації дефектних клітин тощо [117].

З цієї схеми видно, що описана система не є

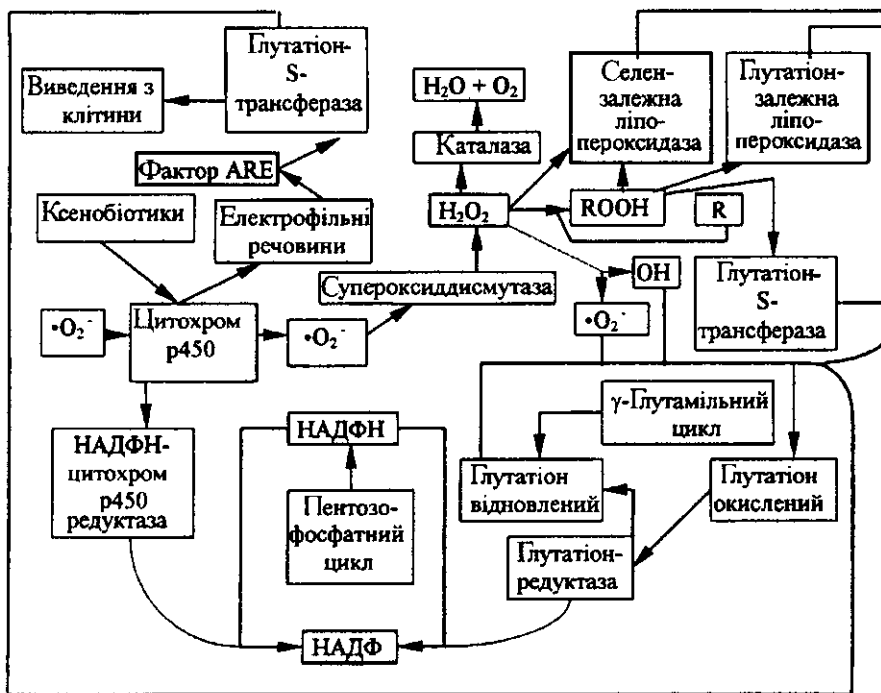


Рис. 2. Схема системи захисту клітини від пошкоджуючих факторів

специфічною лише для антиоксидантного захисту. Її захисні функції значно ширші. В схему включено не всі регуляторні та індуючі фактори. Так, слід зазначити, що, наприклад, інтерлейкіни відіграють важливу роль у регуляції активності ряду згадуваних ферментів [118].

При взаємодії свинцю, котрий за своїми властивостями є металом-прооксидантом, з системою антиоксидантного захисту (АОЗ) можна виділити такі фази: напруга гомеостазу (нестійкість показників стану системи АОЗ, індукція факторів АОЗ; спостерігається при відносно низьких концентраціях свинцю в крові (до 6 мМ)); пригнічення, яке настає із зростанням вмісту свинцю, і, нарешті, вичерпання захисних механізмів [119].

Важливу роль антиоксидантна система відіграє і в детоксикації іншого металу-прооксиданта — ртуті (зокрема, каталаза, глутатіон та низка низькомолекулярних SH-вмісних сполук) [136].

Існують також інші фактори детоксикації. Значну роль у знешкодженні токсичних сполук відіграють вітаміни, такі як токоферолі, ретинол, каротиноїди, а також аскорбінова кислота. Антиоксидантними властивостями наділені й вітаміни В<sub>15</sub>, К, К<sub>1</sub>, Р, Q, U [120—125]; надлишкові концентрації вітамінів є прооксидантними [126].

Протекторна дія вітамінів реалізується частково за рахунок їхніх антиоксидантних властивостей [127—129]. Проте для елементів, які знаходяться на одному з найвищих ступенів окислення (зокрема, хром (VI)), взаємодія з антиоксидантами може призвести до утворення ще більш небезпечних сполук та вільних радикалів [130], тобто для біоантиоксидантів вірогідною є метаболічна активація.

Вітаміни здатні модифікувати активність ферментів системи антиоксидантного захисту [122]. Так, за умов недостатності ретинолу знижується активність глутатіонредуктази [131]; можливо, ретинол також здатний до вибіркового пригнічення ізоформ ферментів, які здійснюють метаболічну активацію певних чинників. Модифікація активності ферментів АОЗ (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза) показана і при дії токоферолу [128]. Генопротекторна дія вітамінів може бути опосередкована і через систему циклічних нуклеотидів [71]. Крім того, аскорбінова кислота стабілізує структуру ДНК, а ретинол збільшує тривалість клітинного циклу, що, в свою чергу, підвищує ефективність репарації [126].

Протекторний ефект вітамінів стосовно іонів важких металів певною мірою підтверджується тим, що існує обернена кореляційна залежність між вмістом свинцю та токоферолу в крові [109].

Проте, за іншими даними, ця кореляція, навпаки, є прямою; але тут же стверджується, що наявність токоферолу знижує токсичність свинцю за рядом параметрів [132].

Захисним ефектом наділені й інші біологічно активні речовини: амінокислоти, гормони тощо [120]. Їхня захисна активність може бути як обумовленою безпосередньо детоксикаційними властивостями, так і здійснюватися через регуляторні системи клітини, зокрема, систему циклічних нуклеотидів [71]. Важливим захисним фактором у відношенні до важких металів є система металотіонеїнів [54, 133]. За своїми біохімічними характеристиками металотіонеїни — це білки, які містять до 30 % цистеїну та мають молекулярну масу порядку 6—7 кДа [134].

Металотіонеїни можуть індукуватися іонами відповідних металів [54, 135], а також дією інших факторів, наприклад, іонізуючого випромінювання [133]. Найчастіше в літературі зустрічаються дані про детоксикаційну роль металотіонеїнів відносно іонів кадмію, однак інші метали також мають високу афінність до цих білків. У роботі [136] наводиться такий ряд спорідненості важких металів до металотіонеїнів: Zn < Cd < Cu < Hg. Одним із можливих механізмів індукції металотіонеїнів є ампліфікація його генів, спричинена ушкодженням ДНК [134]. Стійкість клітини до впливу металів залежить від кількості копій генів металотіонеїнів [137].

Механізм захисної дії металотіонеїнів не зводиться до зв'язування іонів металів, оскільки зафіксовано [134, 135] зниження рівня одониткових розривів та цитотоксичності неметалічних сполук ( $\cdot$ NO, бромбензолу) за умов попередньої індукції в досліджуваних клітинах металотіонеїнів або введення екзогенного білка, а також виявлено зв'язок між високим рівнем експресії металотіонеїнів у пухлинах та резистентністю останніх до терапевтичних заходів [138]. Металотіонеїни мають і визначені антиоксидантні властивості [134]. Вони відіграють також певну роль у підтриманні нормального іонного балансу в клітині [139].

Генопротекторна дія біологічно активних речовин може бути спричинена не лише їхніми детоксикаційними властивостями, але й спроможністю їх стимулювати репаративні процеси. Репарогенні властивості особливо характерні для інтерферону. Оскільки його захисні функції базуються на здатності до активації певних генів системи репарації, протекторний ефект інтерферону не проявляється ні в непроліферуючих, ні в деяких дефектних за репарацією клітинах [140, 141]. Зокрема, зафіксовано репарогенну дію інтерферону для одонит-

кових розривів, індукованих  $CdCl_2$  [142]. Репарогеном, можливо, є й аскорбінова кислота [143].

За певних умов захисні функції у відношенні важких металів здійснюють іони інших мікро- та макроелементів. Механізми такої дії можуть бути різними: наприклад, згідно з даними [144], кальцій прискорює виведення свинцю з організму, ймовірно, за конкурентним механізмом [136]. Аналогічний взаємозв'язок спостерігається також між вмістом свинцю й міді, цинку [145—147] та заліза [136]. Антагоністом нікелю є магній [148].

Особлива роль у процесі детоксикації належить селену, котрий, зокрема, входить до складу активного центра деяких компонентів системи антиоксидантного захисту [149, 150]. Селен є активним антагоністом металів з вираженими прооксидантними властивостями, таких як ртуть та свинець [136].

Існують також специфічні для кожного металу захисні фактори. Так, згадувані вище металотіонеїни мають певну специфічність [54].

У низки живих організмів може спостерігатися генетично обумовлена стійкість до ртуті, котра залежить від комплексу генів [5]. Експресія цього комплексу генів, яка носить назву *mer*, регулюється за допомогою білка Mer. Цей білок зв'язаний з ДНК таким чином, що перешкоджає транскрипції згаданих генів і має високу спорідненість до іонів ртуті; утворюючи з нею сполуку, він змінює конформацію, що робить просторово допустимим зв'язування з промотором *mer* РНК-полімерази [151].

Важливу роль у детоксикації неорганічної ртуті відіграють інші мікроелементи, зокрема, цинк та селен. Селен є антагоністом ртуті [13, 152] і утворює з нею стійкі комплекси типу селен—ртуть—білок. Таким чином, надлишкова ртуть вилучається з метаболізму. Щодо цинку, то він стимулює активність глутатіон-S-трансферази та металотіонеїнів, завдяки чому зростає активність детоксикації [5].

Насамкінець, можна зробити висновок стосовно того, що існують кілька рівнів та ряд паралельних механізмів захисту клітини від мутагенної дії важких металів.

L. L. Macewicz, L. L. Lukash

Heavy metals genetic activity in eukaryotic cells

Summary

The article deals with various aspects of some heavy metals damage activity (nickel, chromium, inorganic mercury and lead). Special attention is paid to the issues, connected with the DNA-damaging activity of the mentioned metals (mutagenicity of their ions in different test-systems, damage mechanism, mechanism of cell and

organism protection from heavy metals mutagenicity), but their toxic activity, biochemical activity, ecological aspects are also briefly discussed.

L. L. Macewicz, L. L. Lukash

Генетическая активность тяжелых металлов в эукариотических клетках

Резюме

В обзоре рассмотрены различные аспекты повреждающего действия некоторых тяжелых металлов (никель, хром, неорганическая ртуть и свинец). Особое внимание уделено вопросам, связанным с мутагенной активностью тяжелых металлов (мутagenность их ионов в различных тест-системах, механизмы повреждения генетического материала, механизмы защиты клетки от мутагенного воздействия тяжелых металлов), однако коротко также проанализированы их токсическое воздействие, биохимическая активность, экологические аспекты.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ловкова М. Я., Рабинович А. М., Пономарева С. М., Аузун Г. Н. Почему растения лечат.—М.: Наука, 1989.—256 с.
2. Листов С. А., Петров Н. В., Арзамасцев А. П. О содержании тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // Фармация.—1990.—№ 2.—С. 19—25.
3. Вийтак А. А., Хедреярв Х. Х. К вопросу об определении свинца в крови // Гигиена труда и проф. патология в Эстонской ССР.—1984.—Вып. 11.—С. 17—19.
4. Гигиенические критерии состояния окружающей среды.—Женева: ВОЗ, 1990.—Т. 61.—128 с.
5. Гигиенические критерии состояния окружающей среды.—Женева: ВОЗ, 1994.—Т. 116.—144 с.
6. Дмитриев И. Т., Ермаченко А. Б., Литвиненко В. Г. Гигиеническая характеристика ртутного загрязнения атмосферного воздуха // Гигиена и санитария.—1989.—№ 8.—С. 71—73.
7. Домнин С. Г., Липатов Г. Я., Зыкова В. А., Христенко П. П., Киселева А. А., Пылев Л. Н. Гигиеническая оценка условий труда при выплавке медных и никелевых руд // Вopr. гигиены и проф. патологии в цветной и черной металлургии.—М., 1987.—С. 4—6.
8. Затонская В. М., Лобанов Ф. И., Макаров Н. В. Некоторые аспекты проблемы загрязнения окружающей среды свинцом // Успехи химии.—1981.—15, № 4.—С. 693—714.
9. Reichrtova E., Takac L., Kramerova J., Bencko V., Vagner W. Биоиндикация загрязнений среды отходами никелевого комбината // Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии.—1986.—30, № 4.—С. 375—381.
10. Environmental health criteria.—Geneva: WHO, 1991.—V. 108.—383 p.
11. Кунцевич Н. Е., Дубровская Г. Н., Терещенко О. Р. Влияние содержания в атмосферном воздухе свинца на накопление его в организме и на некоторые биохимические показатели // Здравоохранение Белоруссии.—1989.—№ 1.—С. 52—55.
12. Ницкий Р. А., Бельгусевский О. В., Бородин В. И. Особенности воздействия на организм аэрозолей свинца различного дисперсного состава // Гигиен. вopr. производства цветных металлов в Казахстане.—Алма-Ата, 1987.—С. 34—36.
13. Гигиенические критерии состояния окружающей среды.—Женева: ВОЗ, 1989.—Т. 58.—112 с.

14. Коршун М. Н. Роль аниона в токсическом действии неорганических ртутьсодержащих соединений // Фармакология и токсикология.—1988.—№ 23.—С. 106—110.
15. Сидоренко Г. И., Ицкова И. Никель.—М.: Медицина, 1980.—171 с.
16. Зимаков И. Е., Синьков В. И., Захарова Я. Л. Закономерности накопления и распределения трехвалентного <sup>51</sup>Cr в организме крыс // Гигиена и санитария.—1986.—№ 3.—С. 81—83.
17. Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals.—Geneva: WHO, 1980.—205 p.
18. Макаруч Н. М., Кругликова А. А., Исаевская Л. С. Влияние эфирных масел на лигандные формы гемоглобина животных со свинцовой интоксикацией // 3-тя Укр. конф. з медичної ботаніки: Тез. доп.—К.: Наук. думка, 1992.—Т. 1.—С. 94.
19. Ермаченко А. Б. Гигиеническая оценка распределения и накопления ртути в организме животных при хроническом поступлении из различных сред // Гигиена и санитария.—1987.—№ 6.—С. 72—73.
20. Крылова А. Н., Рубцов А. Ф. О накоплении ртути в органах человека // Суд.-мед. экспертиза.—1980.—23, № 4.—С. 35—38.
21. Korpela H., Loueniva R., Yrjanheikki E., Kauppi A. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta and amniotic membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol.—1986.—155, N 5.—P. 1086—1088.
22. Трахтенберг Н. М., Иванова Л. А. Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны // Гигиена и санитария.—1984.—№ 5.—С. 59—63.
23. Wedrychowski A., Schmidt W., Hnilica L. The in vivo cross-linking of proteins and DNA by heavy metals // J. Biol. Chem.—1986.—261, N 7.—P. 3370—3376.
24. Jendryczko A., Drozd M. Genotoksycznosc jonow metali // Wiad. Lek.—1987.—40, N 8.—S. 549—553.
25. Steinhertz-Markiewicz A., Smolik R., Ignatowicz L., Chmielearczyk W. Rakotworcze i immunodelujace wlasciwosci chromu // Pol. tyg. lek.—1986.—41, N 27.—S. 871—873.
26. Sugden K., Burris R., Rogers S. An oxygen dependence in chromium mutagenesis // Mut. Res. Mut. Res. Lett.—1990.—244, N 3.—P. 239—243.
27. Гигиенические критерии состояния окружающей среды.—Женева: ВОЗ, 1994.—Т. 118.—144 с.
28. Гагагонова Т. М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, занятых в производстве свинца // Медицина труда и пром. экология.—1995.—№ 1.—С. 15—17.
29. Павловская Н. А. Содержание свинца в крови и моче работающих // Гигиена и санитария.—1990.—№ 8.—С. 92—95.
30. Шустов В. Я., Ольховская А. Т., Додина Л. Г., Зайцева М. Р. Особенности воздействия на организм работающих электромагнитного излучения СВЧ-диапазона и свинца; фитокоррекция нарушений // Медицина труда и пром. экология.—1994.—№ 1.—С. 21—22.
31. Angell N., Lavery J. The relationship of blood lead levels to obstetric outcome // Amer. J. Obst. Gynecol.—1982.—142, N 1.—P. 40—46.
32. Ильин В. Б. Элементный химический состав растений // Новосибирск: Наука, 1985.—128 с.
33. Кругликова Л. А., Макаруч Н. М., Багацкая П. С. Летучие терпеноиды как стабилизаторы мембраны эритроцитов // 3-тя Укр. конф. з медичної ботаніки: Тез. доп.—К.: Наук. думка, 1992.—Т. 1.—С. 84.
34. Соломенчук Т. М. Артеріальна гіпертензія у жінок, які працювали у тривалому контакті із сполуками свинцю // Доп. НАН України.—1995.—№ 8.—С. 141—143.
35. Kristenson P., Eilersten E., Einaiodottir E., Haugen F. Fertility in mice after prenatal exposure to benzo[a]pyrene and inorganic lead // Env. Health Persp.—1995.—103, N 6.—P. 588—592.
36. Miszta H., Dabrowski Z. Effects of mercury and DMSO on the activity of acetylcholinesterase of rat lymphocytes during in vitro incubation // Folia Haemat.—1989.—116, N 1.—P. 151—155.
37. Бариляк И. Р., Быковец Т. Ф., Коршун М. Н. Эмбриотоксическая и гонадотоксическая активность некоторых галогенпроизводных неорганической ртути // Гигиена и санитария.—1984.—№ 10.—С. 65—67.
38. Ермаченко А. Б. Особенности нормирования солей и паров ртути в атмосфере и их влияние на генеративную функцию животных // Гигиена окружающей среды: Тез. докл. республ. науч. конф.—К., 1986.—С. 100—101.
39. Ермаченко А. Б., Свиридова В. В. Влияние ртутной интоксикации на репродуктивную функцию женщин // III Всесоюз. конф. «Эндокринная система организма и вредные эффекты внешней среды»: Тез. докл.—Л., 1987.—С. 57—58.
40. Кириллов Ю. Б., Потанов А. А., Корвяков А. П., Коптюбенко С. А., Корвякова Е. С. Малые концентрации ртути и неспецифическая резистентность организма // Факторы клеточн. и гормональн. иммунитета при различных физиол. и патол. состояниях: Тез. IX Межинститут. конф.—Челябинск, 1988.—С. 58—59.
41. Bencko V., Wagner V., Wagnerova M., Ondrejcek V. Иммунологические профили у рабочих, подверженных профессиональному воздействию неорганической ртути // Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии.—1990.—34, № 1.—С. 11—19.
42. Смирнов М. И. Отдаленные эффекты воздействия трех- и шестивалентного хрома в воде на организм // Гигиена и санитария.—1985.—№ 7.—С. 31—33.
43. Куташова З. П., Булыгина М. А. Влияние хрома на плод и новорожденного // Актуальн. вопр. охраны здоровья женщины, матери и новорожденного.—Алма-Ата, 1989.—С. 131—132.
44. Смирнов М. И. Влияние трех- и шестивалентного хрома на состав красной крови при поступлении в организм с водой // Гигиена окружающей среды.—М., 1987.—С. 78—79.
45. Панченко Н. А. Преобразование клеток костного мозга в культуре ткани при воздействии ацетата свинца // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.—1981.—80, № 1.—С. 73—76.
46. Bucio L., Souza V., Albons A., Serra A. Cadmium and mercury toxicology in a human fetal hepatic cell line // Toxicology.—1995.—102, N 3.—P. 285—299.
47. Rossner P., Bencko V., Sram R. Сочетанное действие хрома и никеля на клеточные культуры фибробластов мышей и крыс // Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии.—1981.—25, № 3.—С. 224—229.
48. Коршун М. Н. Эмбриотоксичность неорганических ртутьсодержащих соединений // Генетика аномалий развития.—К.: Наук. думка, 1986.—С. 78—81.
49. Говорунова Н. Н., Гринь Н. В. Эмбриотоксическое действие никель-цинкового феррита при ингаляционном поступлении в организм // Гигиена и санитария.—1984.—№ 5.—С. 79—80.
50. Горбань Л. Н., Новиченко Н. Л., Рязанов А. К., Чердынченко В. М. О связи канцерогенной активности никельсодержащих сварочных аэрозолей с наличием в их составе

- соединений меди и марганца // Гигиена труда и проф. заболевания.—1989.—№ 8.—С. 27—31.
51. Маскети К. В., Высоцкий В. Д. Активирующее влияние иона  $\text{Cr}^{3+}$  на систему энергообеспечения мозга // Гериатрические средства: эксперим. поиск и клин. использование: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум.—К., 1990.—С. 119—120.
  52. Юрова А. В., Строчкова Л. С., Жаворонков А. А. Изучение ультраструктуры клеток HeLa после воздействия иона никеля // Цитология и генетика.—1988.—22, № 1.—С. 13—16.
  53. Иваницкая Н. Ф. Процессы свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантных функций организма при сочетанном действии радиации и свинца // Пробл. радиац. медицины.—1992.—№ 4.—С. 109—113.
  54. Фарабронтов М. Г. Функциональное состояние митохондриальных процессов при длительном влиянии малых доз свинца // Механизмы аварийн. регулирования и адаптации при действии на организм экстремальн. факторов.—Свердловск, 1984.—С. 40—46.
  55. Антонов Г. П., Иванович Е. Е. Изменение активности некоторых ферментов в надпочечниках крыс при комбинированном воздействии вибрации и свинца // Гигиена и санитария.—1993.—№ 4.—С. 55—57.
  56. Yu-Gu L. Effects of 13 mutagenes on rat hepatic microsomal enzymes // Cancer of liver, esophagus and nasopharynx / Ed. V. Wagner.—Berlin: Springer, 1989.—P. 73—79.
  57. Назукин А. С. Влияние трехвалентного хрома на некоторые процессы биоэнергетики и обмена адениловых нуклеотидов // Гигиена и санитария.—1996.—№ 6.—С. 39—42.
  58. Соколов В. В., Грибова И. А., Иванова Л. А. Клеточные и субклеточные реакции в изучении влияния на организм малых концентраций токсических веществ // Гигиена труда и проф. заболевания.—1981.—№ 7.—С. 5—7.
  59. Kozłowski H. Donacja siarkowa w układach bionieorganicznych // Zeszyty naukowe Uniwersytetu Jagiellońskiego.—1979...—z11.—S. 55—63.
  60. Иванова Л. А. К анализу ферментативных сдвигов при хроническом воздействии хлорида ртути // Гигиена труда и проф. заболевания.—1982.—№ 2.—С. 27—30.
  61. Иваницкая Н. Ф. Оценка сочетанного действия ионизирующего излучения и ртути на репродуктивную функцию животных // Гигиена и санитария.—1991.—№ 12.—С. 48—51.
  62. Соколовский В. В., Новикова Е. Ф., Федорова В. М., Зайцева Н. К. Влияние ионов ртути (II) на способность белков крови к связыванию разных форм аскорбиновой кислоты // Вопр. мед. химии.—1989.—29, № 3.—С. 96—100.
  63. Chowdhury A., Vahrajani K., Makhija S., Kashyap S. Histomorphometric and biomedical changes in the testicular tissue of rats treated with mercuric chloride // Biomed. et biochim. acta.—1986.—245, N 7.—P. 949—956.
  64. Власова М. Е., Гукасов В. М., Каплан Б. С. Использование ферментного спектра лейкоцитов и перекисидации липидов плазмы крови для оценки состояния организма при интоксикации // Материалы Всесоюз. симпозиум. по мед. энзимологии.—М., 1986.—С. 171—172.
  65. Cantoni O., Evans R., Costa M. Similarity in the acute cytosolic response of mammalian cells to Hg(II) and X-rays // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1982.—108, N 2.—P. 614—619.
  66. Каримов Т. К. Витаминный статус рабочих, занятых в хромовом производстве // Вопр. питания.—1988.—№ 3.—С. 20—21.
  67. Изтледов М. К., Утенбергенев А. А., Касымбеков В. К. Активность некоторых эритроцитарных ферментов и содержание ацетилхолина крови при воздействии соединений хрома // Гигиена труда, проф. патология и токсикология в хим. промышленности и цветн. металлургии КазССР.—Алма-Ата, 1984.—С. 25—29.
  68. Wells T., Payton M., Proudfoot A. Inhibition of phosphomannose isomerase by mercury ions // Biochemistry.—1994.—33, N 24.—P. 7641—7647.
  69. Венчиков А. И. Дозировка микроэлементов и уровень энергетических процессов животного организма // Биол. роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине.—М.: Наука, 1974.—С. 347—350.
  70. Michalowski D., Wrzesinski S., Krzyzosiak W. Cleavages induced by different metal ions in yeast tRNA<sup>Phe</sup> U59C60 mutants // Biochemistry.—1996.—35, N 33.—P. 10727.
  71. Семенов В. В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки // Вестн. РАМН.—1995.—№ 1.—С. 41—44.
  72. Фоменко В. Н., Глуценко В. И., Катосова Л. Д., Павленко Г. И. К вопросу о мутагенности и гонадотропном действии свинца // Гигиена труда и проф. заболевания.—1982.—№ 10.—С. 38—41.
  73. Dziekanowska D. Badania nad mutagennym wpływem czynników środowiskowych w hutach metali nieżelaznych // Pat. Pol.—1981.—32, N 2.—S. 263—268.
  74. Ажиев А. К. Применение теста сестринских хроматидных обменов для цитогенетического контроля в условиях хромового производства // I Всесоюз. съезд мед. генетиков: Материалы.—М., 1984.—С. 7.
  75. Бигалиев А. Б. Аберрации хромосом в культуре лимфоцитов лиц, контактирующих с хромом // Цитология и генетика.—1981.—15, № 6.—С. 63—68.
  76. Пашин Ю. В., Козаченко В. И. Мутагенная активность соединений хрома // Гигиена и санитария.—1981.—№ 5.—С. 46—48.
  77. Deng C., Lee H., Xian H., Yao M., Hong Y. Chromosome aberrations and sister chromatid exchange of peripheral blood lymphocytes in Chinese electropolating workers. Effect of nickel and chromium // J. Trace Elements in Exp. Med.—1988.—1, N 1.—P. 57—62.
  78. Stella M., Montaldi A., Rossi R., Rossi G. Clastogenic effects of chromium in human lymphocytes *in vivo* and *in vitro* // Mut. Res.—1982.—101, N 2.—P. 151—164.
  79. Jachimczak D., Skatarczak B. The effects of fluorine and lead ions on the chromosomes of the human leukocytes *in vitro* // Genet. Polon.—1978.—19, N 3.—P. 353—358.
  80. Бигалиев А. Б. Генотоксические эффекты ионов металлов.—Алма-Ата: Наука, 1986.—136 с.
  81. Umeda M., Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells // Mut. Res.—1979.—67, N 3.—P. 221—229.
  82. Бакиев И. С. Сравнительная характеристика мутагенной активности хрома и никеля в эксперименте // Гигиена труда и проф. заболевания в хим. промышленности Казахстана.—Алма-Ата, 1987.—С. 165—170.
  83. Сьяксте Т. Г., Сьяксте Н. И. Химические соединения, повреждающие ДНК.—Рига: Зинатне, 1991.—152 с.
  84. Гигиенические критерии состояния окружающей среды.—Женева: ВОЗ, 1991.—Т. 62.—138 с.
  85. Sen P., Costa M. Induction of chromosomal damage in CHO cells by soluble and particulate nickel compounds // Cancer Res.—1985.—45, N 5.—P. 2320—2325.
  86. Newman S., Summit R., Nunez L. Incidence of nickel-induced sister-chromatid exchange // Mut. Res.—1982.—101, N 1.—P. 67—75.

87. Киселева А. А., Пылев Л. Н., Липатов Г. Я., Береснева О. Ю. Определение потенциальной канцерогенности никельсодержащей пыли с помощью микроядерного теста // Гигиена труда и проф. заболевания.—1989.—№ 9.—С. 31—32.
88. Киселева А. А., Пылев Л. Н., Липатов Г. Я. Зависимость мутагенной активности никельсодержащей пыли от дозы и времени в микроядерном тесте // Гигиена и санитария.—1990.—№ 9.—С. 71—72.
89. Morita H., Kada K., Umeda M. Mutagenicities of nickel and cobalt compounds in mammalian cell line // Mut. Res.—1985.—147, N 5.—P. 265—266.
90. Amasher D., Paillet S. Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L517841 TK<sup>+</sup> cells // Mut. Res.—1980.—78, N 3.—P. 279—288.
91. Robison S., Kosta M. The induction of DNA strand breakage by nickel compounds in cultured CHO cells // Cancer Lett.—1982.—15, N 7.—P. 35—40.
92. Привезенцев К. В., Милонова И. Н., Безлепкин В. Г. Оценка токсических и генотоксических эффектов кадмия и никеля в альготесте и SOS-хромотесте // Успехи соврем. биологии.—1995.—115, № 6.—С. 759—764.
93. Андроникашвили Э. Н., Есикова Н. Г. Роль металлов в развитии некоторых онкологических процессов // Биофизика.—1982.—27, № 6.—С. 1022—1026.
94. Сорока В. Р., Анісімова В. П., Козлов В. А., Коробов В. П. Роль металів у регуляції активності ферментів нуклеотидного обміну // IV Укр. біохім. з'їзд.—К.: Наук. думка, 1982.—Ч. 1.—С. 135—136.
95. Беляева Н. Н. Авторадиографическое исследование синтеза ДНК в эндокринных железах при хроническом воздействии хлорида никеля // 2-я Всесоюз. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды».—Л., 1987.—С. 28.
96. Сайченко С. П., Надеенко В. Г., Никифорова В. Я., Кашкин А. Б. К механизму мутагенного действия металлов // Вопр. гигиены и проф. патологии в цветной и черной металлургии: Сб. трудов.—М., 1981.—Вып. 3.—С. 62—69.
97. Красовский Г. Н., Чарьев О. Г., Львова Г. Н., Васильев И. М. Определение мутагенности свинца в связи с определением его безопасных уровней в воде // Гигиена и санитария.—1984.—№ 3.—С. 15—17.
98. Маганова Н. Б. Изучение мутагенных свойств свинца, поступающего в организм животных в биотрансформированной форме // Вопр. питания.—1987.—№ 2.—С. 53—55.
99. Джохадзе Т. А., Лежава Т. А. Изучение структурных мутаций хромосом, индуцированных солями тяжелых металлов, при старении *in vivo* и *in vitro* // Генетика.—1994.—30, № 12.—С. 1630—1632.
100. Реутова Н. В., Шевченко В. А. О мутагенном действии двух различных солей свинца // Генетика.—1991.—27, № 7.—С. 1275—1279.
101. Рупошев А. Р. Мутагенное действие ионов тяжелых металлов и модификация ими цитогенетического эффекта этиленимина: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—М., 1986.—25 с.
102. Kanematsu N., Hara M., Kada T. Rec assay and mutagenicity studies of metal compounds // Mut. Res.—1980.—77, N 2.—P. 109—116.
103. Бондаренко В. М. Влияние соединений хрома на процесс передачи и наследования хромосомных маркеров у *E. coli* // Актуальн. вопр. медицины в Кузбассе.—Новокузнецк, 1984.—С. 218—221.
104. Кустов В. В. Некоторые вопросы сочетанного действия на организм промышленных химических соединений и ионизирующего облучения // Гигиена труда и проф. заболевания.—1989.—№ 2.—С. 35—39.
105. Сайченко С. П. Экспериментальная оценка генетической опасности металлов при поступлении в организм с питьевой водой // Пробл. гигиены труда, проф. патологии и токсикологии в горнодобывающей и металлургической промышленности.—М., 1985.—С. 75—81.
106. Андреев В. П., Пальцин А. А. Авторадиографическое исследование синтеза ДНК в клетках эпителия мочевых канальцев почки белой крысы в условиях сулемового нефроза // Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1985.—11.—С. 626—629.
107. Brambilla G., Martelli A., Marinari U. Is lipid peroxidation associated with DNA damage? // Mut. Res.—1989.—214.—P. 123—127.
108. Vaca C., Wilhelm J., Harms-Ringdahl H. Interaction of lipid peroxidation products with DNA // Mut. Res.—1988.—195.—P. 137—149.
109. Ежкова Т. С., Тихонов Н. Н., Шеремет Г. С. Изменение содержания витамина Е при воздействии свинца на организм // Здравоохранение Казахстана.—1987.—№ 12.—С. 33—35.
110. Коллакова А. Ф. Об обмене микроэлементов у рабочих производства никеля // Метабол. аспекты действия на организм индустриальных хим. соединений.—Красноярск, 1982.—С. 119—120.
111. Хотимченко С. А., Коденцова В. М., Алексеева Н. А., Власкина С. Г. Влияние свинца на обмен витаминов группы В при алиментарной недостаточности железа у крыс // Вопр. мед. химии.—1997.—43, № 3.—С. 158—164.
112. Ильинских Н. Н., Медведев М. А., Бессуднова С. С., Ильинских И. Н. Мутагенез при различных функциональных состояниях организма.—Томск, 1990.—228 с.
113. Колесниченко Л. С., Кулинский В. И., Манторова И. С. Регуляция изоферментов глутатион-S-трансферазы протейнкиназой и цАМФ // Укр. біохім. журн.—1991.—63, № 2.—С. 77—83.
114. Туунов Л. А., Иванова В. А. Роль глутатиона в процессах детоксикации // Вестн. АМН СССР.—1988.—№ 1.—С. 62—69.
115. Yoshioka K., Dong T., Cavigelli M., Karin M. Antitumor promotion by phenolic antioxidants inhibition of AR-1 activity through induction of FRA expression // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1995.—92, N 11.—P. 4972—4976.
116. Sram R. Effects of glutathiontransferase M1 polymorphism on biomarkers of exposure and effects // Env. Health Persp.—1998.—106, suppl. 1.—P. 231—239.
117. Ранчялис В. П., Бальчионене Л. С. «Парадоксальное» действие тиоловых соединений // Вестн. РАМН.—1995.—№ 1.—С. 40—491.
118. Перцов С. С., Балашова Т. С., Кубатиев А. А., Сосновский А. С., Зайцев К. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные ферменты мозга крыс при остром эмоциональном стрессе; влияние интерлейкина-1b // Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1995.—№ 9.—С. 244—247.
119. Ежкова Т. С. Влияние свинца на состояние антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Алма-Ата, 1990..
120. Алекперов У. К., Мехти-Заде Э. Р. Физиология регуляции мутагенеза.—Баку: Элм, 1989.—143 с.
121. Олейник С. А., Блюм И. А. Коррекция антиоксидантного гомеостаза гвинейских свинок антиоксидантным комплексом при облучении // Сучасні питання клін. та експерим. онкології: Тези доп.—К., 1994.—С. 5.

122. Станиславчук Н. А., Пентюк А. А., Горшков В. К., Пентюк И. А. Влияние производных тиамина и рибофлавина на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и фармакологический эффект анальгетиков // *Вопр. мед. химии.*—1995.—41, № 5.—С. 42—44.
123. Сторожок Н. М., Друлле А. Я., Логин Я. Я., Дрезгерес Я. Я. Антиоксидантная активность природных и синтетических хинонов // *Вопр. мед. химии.*—1995.—41, № 1.—С. 16—21.
124. Geetanjali D., Rita P., Reddy P. Antimutagenic effect of ascorbic acid on sister-chromatid exchanges in human lymphocyte culture // *Amer. J. Hum. Genet.*—1991.—49, N 4, suppl.—P. 445.
125. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence // *The Lancet.*—1994.—344, N 8924.—P. 721—724.
126. Аністратенко Т. І. Гігієнічне обґрунтування аліментарної профілактики антиоксидантної недостатності процесів обміну, спричинених дією радіації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—К., 1994.—20 с.
127. Артамонова Е. Ю., Синельщикова Т. А., Засухина Г. Д. Различия в антимутагенной активности витаминных препаратов в клетках человека при воздействии мутагенов различной природы // *Генетика.*—1994.—30, № 11.—С. 1556—1557.
128. Krajcovicova-Kudlackova M., Bobek P., Ozdin L. Effects of cadmium and vitamin E uptake on prooxidative/antioxidative status of rat liver // *Biologia.*—1995.—50, N 3.—P. 297—303.
129. Ziemianski S., Panczenko-Kresowski B., Wartanowicz M., Lapinska-Mucha K. The effect of increased intake of antioxidant vitamins on lipid peroxidation and SOD activity on exercised rats // *Zywnienie czlowieka i metabolizm.*—1996.—23, N 3.—P. 187—194.
130. Stearns D., Kennedy L., Courtney K., Giangrande P., Phieffer L. S., Wetterhahn K. E. Reduction of Cr(VI) by ascorbate leads to Cr-DNA binding and DNA strand breaks *in vitro* // *Biochemistry.*—1995.—34, N 3.—P. 910—919.
131. Пентюк А. А., Дурнев А. Д., Матвійчук Н. В., Гуцол В. И., Серединин А. П. Витамин А и ферментные системы метаболической активации генотоксических соединений // *Вестн. РАМН.*—1995.—№ 1.—С. 3—9.
132. Стефанов Б., Рибаров С., Кайнакчиева Р., Георгиева Я. Влияние токоферола на некоторые гематологические показатели при интоксикации свинцом // *Гигиена и санитария.*—1982.—№ 8.—С. 64—65.
133. Котеров А. Н., Гребенюк З. А., Пушкарева Н. Б., Никольский А. В. Различные эффекты сочетанного воздействия ионизирующей радиации и CdCl<sub>4</sub> на содержание металлотиионеинов в костном мозге и печени крыс // *Радиационная биология и радиозоология.*—1997.—37, № 2.—С. 196—201.
134. Котеров А. Н., Конь И. Я. Антиоксидантный эффект металлотиионеинов при острой интоксикации бромбензолом у мышей // *Укр. біохім. журн.*—1995.—67, № 5.—С. 99—104.
135. Schwarz M., Lazo J., Yalowich J., Allen W. Metallothionein protect against the cytotoxic and DNA-damaged effects of nitric oxide // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—92, N 10.—P. 4452—4456.
136. Peraza M., Ayala-Fierro F., Barber D., Casarez E., Schmidt F. Effects of micronutrients on metal toxicity // *Env. Health Persp.*—1998.—106, suppl. 1.—P. 203—216.
137. Dalton T., Fu K., Enders G., Palmiter R. Analysis of the effects of overexpression of metallothionein-I in transgenic mice // *Env. Health Persp.*—1996.—104, N 1.—P. 68—78.
138. Zelger B., Sidoroff A., Hopfl R., Palmiter D., Herold M. Metallothionein expression in nonmelanoma skin cancer // *Appl. Immunochem.*—1994.—220, N 4.—P. 254—260.
139. Koziumi T., Yokota T., Ohmori S., Kumagai H. Protective effect of metallothionein on intracellular pH changes induced by Cd // *Toxicology.*—1995.—95, N 3.—P. 11—17.
140. Губицкая Е. Г., Синельщикова Т. А., Ахматуллина Н. Б. Защита клетки от мутагенного воздействия интерфероном. Оптимизация эффекта // *Генет. последствия загрязнения окружающей среды мутаген. факторами: Тез. докл. Всесоюз. координац. совещ.*—М., 1990.—С. 67—68.
141. Засухина Г. Д., Македонов Г. П., Швецова Т. П., Чекова В. В., Васильева И. М. Интерфероны как модификаторы процессов мутагенеза и репарации // *Журн. общ. биологии.*—1986.—48, № 1.—С. 442—507.
142. Васильева И. М., Колонина И. В., Куцаинова К. А., Засухина Г. Д., Македонов Г. П. Механизмы нарушений репарации в клетках человека // *Генетика.*—1989.—25, № 10.—С. 1872—1878.
143. Бобылева Л. А., Чопикашвили Л. В., Алехина Н. И., Васильева И. М., Засухина Г. Д. Снижение мутационного давления у рабочих, контактирующих с тяжелыми металлами, с помощью аскорбиновой кислоты // *Генет. последствия загрязнения окружающей среды мутаген. факторами: Тез. докл. Всесоюз. координац. совещ.*—М., 1990.—С. 51—52.
144. Королев А. А., Суханов Б. П. Влияние алиментарного кальция на уровень адаптации организма в условиях нагрузки Cs<sup>137</sup> и Pb // *Вопр. питания.*—1996.—№ 3.—С. 34—37.
145. Богословская О. А., Кухтина Е. Н., Федоров Ю. И., Глущенко Н. Н. Природные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты при введении животных металлов переменной валентности // *Естеств. науки — здравоохранению: Тез. докл.*—Пермь, 1989.—С. 13.
146. Ерзинкян К. Л., Протасова О. В., Максимова И. А., Пашенко Л. А. Обмен макро- и микроэлементов при хронической свинцовой интоксикации // *Журн. эксперим. и клинич. медицины.*—1987.—27, № 5.—С. 501—504.
147. Суханов Б. П., Королев А. А., Маринчик А. Н., Мерзлякова Н. М. Экспериментальное изучение протекторной роли меди при свинцовой интоксикации // *Гигиена и санитария.*—1990.—№ 12.—С. 47—49.
148. Hong Y., Pair S., Lee H., Lee K., Deng C. Magnesium inhibits nickel-induced genotoxicity and formation of reactive oxygen // *Env. Health Persp.*—1997.—105, N 7.—P. 744—748.
149. Погрибный И. П. Влияние селена на изменение активности антиоксидантных ферментов при химическом канцерогенезе // *У Всесоюз. биохим. съезд: Тез. станд. сообщ.*—М.: Наука, 1986.—Т. 3.—С. 406—407.
150. Gromadzinska J., Wasowicz W., Sklodowska M., Bulikowski W. The influence of atmospheric chromium on selenium content and glutathione peroxidase activity in blood in tannery workers // *Env. Health Persp.*—1996.—104, N 12.—P. 1312—1316.
151. Utschig L., Bryson J., O'Halloran T. Mercury-199 NMR of the metal-receptor site in MerR and its protein-DNA complex // *Science.*—1995.—268.—P. 380—385.
152. Aleksandrowicz J., Dobrowolski J. Monitoring komorkowy w odniesieniu do pierwiastkow w zdrowiu i chorobie // *Zeszyty naukowe Uniwersytetu Jagiellonskiego.*—19.—z. 11.—S. 55—63.