

**ПРОФІЛАКТИКА СОМАТИЧНОГО МУТАГЕНЕЗУ ЯК ДІЄВИЙ ЗАСІБ
ЗАПОБІГАННЯ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ЧИННИКІВ СЕРЕДОВИЩА НА
ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ**

О.І. Тимченко, Н.В. Брезіцька, О.В. Горина, Т.М. Поканєвич, О.Б. Вишнякова

*Институт гігієни та медичної екології АМН України, Київський обласний центр охорони
здоров'я матері та дитини, м. Київ*

**PREVENTIVE MAINTENANCE OF SOMATIC MUTAGENESIS AS EFFECTIVE
MEANS OF THE PREVENTION OF NEGATIVE ENVIRONMENT FACTORS
INFLUENCE FOR POPULATION HEALTH**

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

SUMMARY

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

Key words: **radiation, thyroxin, mutagenesis, polyphenols.**

**ПРОФИЛАКТИКА СОМАТИЧЕСКОГО МУТАГЕНЕЗА КАК ДЕЙСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ
НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ**

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

*Институт гигиены и медицинской экологии АМН Украины, Киевский областной центр охраны
матери и ребенка, г. Киев*

Ключевые слова: **радиация, тироксин, мутагенез, полифенолы.**

РЕЗЮМЕ

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что повышение давления экзогенных факторов на население, кроме общего ухудшения медико-экологической ситуации [18], может привести к изменению экспрессии генетических структур в новых экологических условиях [23]. Кроме того, при росте темпа индуцированного мутагенеза появление мутаций не уравнивается их репарацией и элиминацией, что приводит к накоплению патологических мутаций и снижению жизнеспособности организма [5].

Окружающая среда в Украине содержит значительное количество антропогенных, в т.ч. мутагенных и тератогенных факторов. Основные причины кризиса в сфере экологии состоят в низком уровне экологического сознания общества; длительном предоставлении преимущества развития сырьевых-добывающих отраслей; высоком удельном весе в структуре промышленности ресурсо- и энергоёмких технологий; низкой эффективности очистительных сооружений; несовершенстве правовых и экономических механизмов защиты окружающей среды; недостаточном обеспечении соблюдения законодательства по охране окружающей среды; не всегда целесообразном использовании средств, полученных от платежей за ресурсы и отходы, штрафных и финансовых санкций; недостаточном информировании общественности о состоянии окружающей среды [14].

Украина относится к государствам с уровнем радиационного фактора в среде. Роль радиационного фактора во влиянии на человека повысилась в связи с аварией на ЧАЭС. Средняя суммарная индивидуальная эффективная доза облучения населения от источников естественного происхождения составляет $4,86 \text{ мЗв} \cdot \text{год}^{-1}$, из которых 78 % составляет радон 222 в воздухе помещений [12]. Основную часть дозы облучения от радона и продуктов его распада человек получает в закрытых неветилируемых помещениях. До 15 % от общего естественного радиационного фона принадлежит грунтовым радионуклидам [1]. В настоящее время развито использование различных источников ионизирующего излучения. По данным территориальных органов Минэкоресурсов по состоянию на 01.01.2001 г. в государстве существует свыше 3700 объектов, на которых используются такие источники, в частности, свыше 2500 медицинских заведений [13]. Необходимо упомянуть о накопленных на АЭС, в уранодобывающей и перерабатывающей промышленности радиоактивных отходах. Хотя 85-90 % из них являются низко- и среднеактивными, из-за большого общего количества уже существующих отходов и постоянно образующихся они могут быть потенциальным источником опасности не только профессионального облучения [12,13]. Несмотря на снижение в Украине за последние 10 лет частоты рентгенологических и радионуклидных процедур, средняя индивидуальная популяционная доза от этих видов диагностики составляет около $0,5 \text{ мЗв} \cdot \text{год}^{-1}$ [12].

В воздухе жилых и общественных зданий в концентрациях, превышающих предельно допустимые, одновременно присутствуют более 100 летучих химических веществ, которые принадлежат к разным классам химических соединений (ароматические, насыщенные и ненасыщенные углеводороды, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды, кетоны, аэрозоли металлов и т.д.) [7]. Среди загрязнителей воздуха жилых помещений широко распространены продукты курения с мутагенной активностью. Таким образом, суммарное загрязнение воздуха помещений химическими веществами превышает загрязнение атмосферного воздуха в 2-4 раза, а отдельными токсичными веществами — до 10 раз [12].

Признано также, что на качество обеспечения населения питьевой водой влияют стоки промышленных предприятий, удобрения, пестициды, ядохимикаты, которые применяются в сельском хозяйстве и значительной частью имеют мутагенные и тератогенные свойства [13]. При обеззараживании воды (в основном хлором) образуются токсичные галогеносодержащие соединения, которые могут выступать фактором риска онкологических заболеваний.

Считается, что важным источником поступления в организм мутагенов и канцерогенов (нитрозосоединения, растительные алкалоиды, ароматические углеводные и др.) являются продукты питания [20].

Среди факторов, создающих мутагенное давление на человека, можно назвать и врачебные препараты. Особого внимания требуют препараты, которыми пользуются беременные [8].

Необходимо отметить, что фармацевтические предприятия из-за применения определенных производственных процессов химических веществ имеют повышенную угрозу как для окружающей среды, так и для здоровья человека. С развитием фармацевтической промышленности в Украине необходимо также принимать меры по предупреждению их возможного негативного, в т.ч. и мутагенного, действия.

В то же время истинные размеры и полное осознание человечеством опасности химически индуцированных мутаций не пришло до настоящего времени. В Украине не только широкие слои населения, но и члены правительства и даже научные круги большей частью ограждают себя от вопросов о повреждениях генетических структур из-за влияния радиационного фактора. Надлежащего внимания вопросам индуцированного мутагенеза, вызванного химическими факторами, не отводится.

Мутагенная активность присуща и биологическим факторам. Можно утверждать, что в дальнейшем одним из последствий достаточно высокой заболеваемости населения Украины вирусными инфекциями будет увеличение соматического мутагенеза и онкологических заболеваний. Особую тревогу в связи с возможным тератогенным действием на плод вызывает рост частоты хронических инфекционных заболеваний, которые передаются половым путем [10].

Необходимо также указать, что в практических действиях не учитывается способность микотоксинов (метаболитов плесневелых грибов) влиять на целостность генетических структур и вызывать мутагенное и тератогенное действие [19].

Описано участие эндокринной системы в мутационном процессе [17]. Особое место в системе гормонального управления целостностью генетического аппарата принадлежит гормонам щитовидной железы в связи с влиянием не только на синтез белка, но и на

энергетические реакции в клетке, а именно эти процессы тесно связаны с восстановлением поврежденных генетических структур [16].

Результаты проведенных исследований позволили выдвинуть и экспериментально подтвердить гипотезу о генетической значимости физических факторов низкоэнергетической природы, в частности, шума и неионизирующей радиации за счет гормонального дисбаланса, который возникает из-за их действия. Оказалось, что микроволны и шум как низкоэнергетические физические факторы повреждают целостность хромосом. Это влияние, хотя меньшее, чем действие классических мутагенов, но достаточно существенное [3].

Таким образом, давление антропогенных, в т.ч. мутагенных, факторов окружающей среды во многих регионах Украины достигло уровня, ухудшающего здоровье населения. Государственный комитет статистики сообщает, что численность больных злокачественными новообразованиями и впервые в жизни установленным таким диагнозом составляет в Украине ежегодно до 160 тыс. Сегодня онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности населения государства. Между тем, возникновение злокачественных опухолей рассматривается сегодня как многоэтапный процесс, в основе которого лежит процесс соматического мутагенеза. Выяснено, что уровень химического загрязнения атмосферного воздуха в Украине может влиять на темп мутационного процесса у населения и повышать частоту некоторых врождённых недостатков развития у новорожденных детей и самопроизвольных выкидышей среди желательных беременностей [4, 9]. В загрязненных областях Украины у новорожденных повышен относительный риск редуцированных недостатков конечностей (недостаток с весомой мутационной компонентой, которая безошибочно диагностируется) [6]. По данным МОЗ Украины повышается распространенность таких болезней как бронхиальная астма, хронический бронхит, в возникновении и обострении протекания которых значительную роль играют загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений. Питьевая вода в Украине продолжает оставаться фактором риска, по меньшей мере, инфекционных заболеваний, в т.ч. и из-за высокой степени загрязненности источников водоснабжения.

В начале 50-х годов прошлого столетия Penrose рассчитал, что до 50 % первичного генофонда не воспроизводится в следующем поколении (за счет бесплодия, ранней и поздней внезапной смерти и т.д.) [2]. Но среда существования человека все больше заполняется факторами различного происхождения, которые могут модифицировать генетические структуры клеток организма. Значительным является бремя генетически обусловленных репродуктивных потерь населения [15]. Поэтому задача нашего поколения состоит в недопущении роста уровня индуцированного мутагенеза и тератогенеза и в связи с этим генетически обусловленной патологии.

При разработке профилактических мер по предупреждению негативного влияния факторов окружающей среды на здоровье населения необходимо принимать во внимание, что уменьшить его можно двумя параллельными путями:

- запретом и/или регламентированием поступления фактора в среду;
- усилением сопротивления организма за счет повышения неспецифической резистентности, активации иммунных и восстановительных процессов [6].

Последнее возможно при правильно подобранном здоровом рационе питания, которое в условиях настоящего для большинства жителей Украины считается разбалансированным и дефицитным по многим ингредиентам [11].

Лучший источник витаминов и минералов — овощи и фрукты. По рекомендациям ВООЗ (1998) при соблюдении правил здорового питания “нет необходимости назначать витаминные и минеральные добавки, чрезмерные дозы которых могут причинить вред”. В то же время для лиц, профессионально контактирующих с вредными факторами, даже практически здоровых, необходимы специально подобранные рационы. Натуральные вещества и фармакологические препараты с антимуtagenным действием необходимы для лиц, которые профессионально контактируют с мутагенами. В последнее время среди препаратов с антимуtagenным действием важную роль предоставляют натуральным полифенолам, многим из которых присуще антиоксидантное действие [21]. Известно, что в винограде и продуктах, изготовленных из него, в т.ч. и в пищевом концентрате “Эноант”, содержится значительное количество полифенолов, что позволяет предусмотреть цитогенетическое влияние концентрата. Изучение особенностей цитогенетического действия “Эноанта” и перспектив его применения и составило цель проведенного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах 3-х и 5-тимесячного возраста, которые находились на обычном рационе вивария, условия содержания исследуемых и контрольных животных были одинаковыми. В качестве тест-объекта выбрана печень, преимущества которой в изучении процессов антимутагенеза и особенности цитогенетического анализа и методика проведения исследований описаны [6]. В качестве антимутагенного вещества использовали “Эноант”.

Под наблюдением также находились 4 беременные женщины со сроками беременности 20, 22, 24 и 35 недель, у которых отмечалось сниженное содержание гемоглобина и эритроцитов. Они употребляли “Эноант” на протяжении 32 суток ежедневно по 1 столовой ложке после завтрака, предварительно разведя его в трети стакана воды комнатной температуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Цитогенетическое исследование концентрата при спонтанном мутагенезе

После введения препарата животным в суточных дозах 0,12 и 0,25 мг/кг на 30-е сутки эксперимента частота аберрантных гепатоцитов не изменилась (табл. 1). В то же время, концентрат в суточной дозе 0,52 мг/кг веса при той же продолжительности введения уменьшил частоту клеток с аберрациями хромосом в 1,8 раза.

Таблица 1 — Частота аберрантных гепатоцитов при введении препарата "Эноант" в разных дозах на протяжении 30 суток крысам-самцам 3-х месячного возраста

№ п/п	Группы	Доза, мл/кг веса	Количество крыс	Количество ана-, телофаз	Аберрантные клетки, % (M+m)	Уровень значимости (p)
1.	Контроль	-	10	1000	9,6±0,4	-
2.	Опыт	0,12	9	900	8,6±0,5	>0,1
3.	Опыт	0,25	10	1000	8,4±0,6	>0,1
4.	Опыт	0,52	10	1000	5,3±0,2	<0,001
5.	Опыт	0,78	7	700	4,2±0,75	<0,01
6.	Опыт	1,04	7	700	3,9±0,9	<0,01

При увеличении суточной дозы до 0,78 мл/кг возрастала и эффективность препарата, однако дальнейшее увеличение суточной дозы до 1,04 мл/кг не сопровождалось дальнейшим снижением частоты аберрантных клеток.

Проведенные исследования показали, что выраженность антимуtagenного эффекта зависит не только от суточной дозы препарата, но и от продолжительности его введения.

Известно, что снижение частоты аберрантных клеток под влиянием антимуtagenов при спонтанном мутагенезе может происходить: вследствие изменения времени прохождения аберрантных клеток по клеточному циклу, усиления процессов репарации в печени и/или элиминации поврежденных клеток.

Нужно обратить внимание на то, что препарат не изменял скорость прохождения аберрантных клеток по клеточному циклу (таблица 2).

Таблица 2 — Влияние "Эноанта" в суточной дозе 0,52 мл/кг массы животного при введении на протяжении 30 суток на частоту аберрантных клеток в разное время после гепатектомии

Время фиксации после гепатектомии (час.)	Количество крыс	Количество ана-, телофаз	Аберрантные клетки, %, (M+m)
29	10	1000	5,8±0,5
30	10	1000	5,8±0,5
31	10	1000	6,0±0,8

Препарат также не увеличивал митотический индекс в печеночных клетках к гепатектомии (частоту делящихся клеток).

Эффект препарата выявлен в первом митозе после частичной гепатектомии и отмечен в ткани, которая практически не регенерирует, что значительно уменьшает достоверность элиминации. Возможно, что препарат усиливает процессы репарации поврежденных хромосом в гепатоцитах.

Вместе с тем в литературе есть данные, которые свидетельствуют об изменении активности систем репарации генетических структур с возрастом, возможны также отличия по половому признаку. Учитывая это, было проведено исследование цитогенетического влияния препарата на животных обоих полов 5-ти месячного возраста (таблица 3).

Таблица 3 — Частота aberrантных гепатоцитов при введении препарата "Эноант" в дозе 0,52 мл/кг веса животного на протяжении 30 суток крысам разного пола 5-ти месячного возраста

№ п/п	Группы	Пол животных	Количество крыс	Количество ана-, телофаз	Аберрантные клетки, % (M+m)	Уровень значимости (p)
1.	Контроль	Самцы	8	800	13,13±1,25	–
	Опыт	Самцы	4	400	6,75±0,96	0,001
2.	Контроль	Самки	8	800	10,0±0,9	
	Опыт	Самки	7	700	6,2±0,3	>0,01

После введения крысам (самцам и самкам) 5-ти месячного возраста препарата в суточной дозе 0,52 мл/кг на протяжении 30 суток частота aberrантных клеток у самцов снизилась в 1,9 раз, а у самок — 1,6 раз. Полученные результаты свидетельствуют в том, что возраст и пол не влияют на выраженность цитогенетического эффекта.

Таким образом, выявлена способность „Эноанта” уменьшать биологический возраст животных, который определяется в данном случае снижением количества aberrантных клеток при спонтанном мутагенезе, что дает возможность использовать этот препарат для замедления процессов старения организма.

2. Цитогенетическое действие концентрата при мутагенезе, индуцированном тироксином (Т₄)

Выявлено, что при одновременном введении препарата в дозе 0,78 мл/кг веса животного в сутки и Т₄ в дозе 10 мкг/100 г веса животного в сутки частота aberrантных гепатоцитов уменьшилась в 4,4 раза относительно контрольного уровня (введение одного Т₄), а также стала в 1,3 раза меньше, чем начальный уровень aberrантных гепатоцитов, который был определен к началу эксперимента (таблица 4).

Таблица 4 — Частота aberrантных гепатоцитов при введении препарата "Эноант" в суточной дозе 0,78 мл/кг веса животного одновременно с введением T₄ в суточной дозе 10 мкг/100 г на протяжении 14 суток крысам-самцам 3-х месячного возраста

№ п/п	Группы	Количество крыс	Количество ана-, телофаз	Аберрантные клетки, % (M+m)	Уровень значимости (p)
1.	Контроль T ₄	8	800	18,4±1,34	–
2.	Опыт "Эноант"+T ₄	6	600	4,2±0,45	<0,001

Установлено, что при введении препарата в дозе 0,78 мл/кг веса животного ежедневно на протяжении 14 суток после введения тироксина частота aberrантных гепатоцитов уменьшилась в 4,5 раз относительно контрольного уровня.

Таблица 5 — Частота aberrантных гепатоцитов при введении препарата "Эноант" в суточной дозе 0,78 мл/кг веса животного ежедневно на протяжении 14 суток после предварительного введения T₄ в суточной дозе 10 мкг/100 г на протяжении 14 суток крысам-самцам 3-х месячного возраста

№ п/п	Группы	Количество крыс	Количество ана-, телофаз	Аберрантные клетки, % (M+m)	Уровень значимости (p)
1.	Контроль T ₄	8	800	18,4±1,34	–
2.	Опыт T ₄ , затем "Эноант"	8	800	4,0±0,63	<0,001

Известно, что избыточная гормональная стимуляция приводит к возникновению цитогенетических нарушений. Предупреждение гормональноиндуцированных повреждений генома может стать одним из весомых методов профилактики гормонального канцерогенеза. Полученные результаты позволяют предложить этот препарат для профилактики цитогенетических нарушений (которые в свою очередь повышают риск возникновения опухоли) при эндокринной патологии.

3. Цитогенетическое действие „Эноанта” при мутагенезе, индуцированном ионизирующим излучением

В таблице 6 показано, что на 30-е сутки после облучения в дозе 250 сГр процент клеток с aberrациями хромосом составляет 30,2±1,37. При применении препарата в суточной дозе 0,78 мл/кг на протяжении 30 суток после радиационного влияния частота гепатоцитов с aberrациями хромосом уменьшилась по сравнению с облученной группой, не получавшей концентрат, в 1,6 раз.

Снижение частоты клеток с абберациями хромосомы подтверждены и в эксперименте с применением препарата с 4-х по 30-е сутки после облучения, но уменьшение уровня имело более выраженный характер. Однако введение концентрата на протяжении 30 суток к радиационному влиянию не меняло частоту гепатоцитов с абберациями хромосом.

Таблица 6 — Частота абберантных гепатоцитов при введении концентрата «Эноант» при однократном ионизирующем облучении крысам-самцам 3-х месячного возраста

№ п/п	Группы	Время влияния, сутки	Доза «Эноанта», мг/кг	Количество крыс	Количество ана-, телофаз	Абберантные клетки, % (M+m)	Уровень значимости (p)
1.	контроль	30	–	10	1000	9,0±1,22	–
2.	250 сГР	30 (вода после облучения)	–	10	1000	30,2 ± 1,37	<0,001 1-2
3.	250 сГР	30 (вода до облучения)	–	9	900	27,0 ±2,48	<0,001 1-3
4.	250 сГР	1-30 после облучения	0,78	10	1000	18,89 ±1,35	<0,001 2-4
5.	250 сГР	4-30 после облучения	0,78	10	1000	10,17 ±1,45	<0,001 2-5
6.	250 сГр	1-30 до облучения	0,78	10	1000	24,1 ± 1,91	>0,05 3-6

На основании полученных данных можно предположить, что механизм снижения частоты абберантных гепатоцитов связан с поглощением свободных радикалов. Об этом свидетельствует то, что наши данные совпадают с результатами исследований по изучению влияния полифенольного фермента эномеланина, выделенного из винограда и имеющего антиоксидантные свойства [22].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что концентрат имеет лечебные, а не протекторные свойства по отношению к радиационному поражению, и можно предложить его в качестве поддерживающей терапии при онкологических заболеваниях.

4. Применение «Эноанта» беременными

Полученные данные свидетельствуют, что концентрат при употреблении в соответствии с предложенной схемой может положительно влиять на уровень эритроцитов и гемоглобина у беременных (таблица 7).

Данные по исследованию влияния пищевого концентрата при его употреблении беременными представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Влияние пищевого концентрата при его употреблении беременными

Срок беременности, недель	Срок обследования	Частота пульса, уд./мин	Давление, мм рт.ст.	Количество эритроцитов, 10 ¹² /л	Уровень гемоглобина, г/л
20	До употребления	85	100/60	2,8	100
	После 15 суток употребления	80	110/70	3,1	108
	После 32 суток употребления	75	110/70	3,7	120
22	До употребления	90	100/60	2,6	85
	После 15 суток употребления	85	100/65	3,1	100
	После 32 суток употребления	80	110/70	3,5	105
24	К употреблению	86	100/60	2,8	100
	После 15 суток употребления	80	100/70	3,2	108
	После 32 суток употребления	76	110/70	3,8	120
35	К употреблению	90	100/60	2,7	90
	После 15 суток употребления	84	105/65	3,1	100
	После 32 суток употребления	78	110/70	3,5	105

Описанный факт нуждается в дальнейших исследованиях, но есть основания считать, что приведенные данные не являются случайными.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена способность „Эноанта” уменьшать биологический возраст животных, который определяется в данном случае снижением количества аберрантных клеток при спонтанном мутагенезе и дает возможность использовать этот препарат для замедления процессов старения организма. Возраст и пол не влияют на выраженность цитогенетического эффекта.

2. Выявлено свойство концентрата снижать частоту клеток с аберрациями хромосом при мутагенезе, индуцированном тироксином, что позволяет предложить этот препарат для профилактики цитогенетических нарушений (которые в свою очередь повышают риск возникновения опухоли) при эндокринной патологии.

3. „Эноант” имеет лечебные, а не протекторные свойства по отношению к радиационному поражению, что дает возможность предложить его в качестве поддерживающей терапии при онкологических заболеваниях.

4. Пищевой концентрат „Эноант”, при потреблении в соответствии с предложенной схемой, может положительно влиять на уровень эритроцитов и гемоглобина у беременных.

Перечень использованной литературы

1. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П. Экология человека. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 637 с.
2. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М: Наука, 1983. — 279 с.
3. Антипенко Е.Н., Тимченко О.И. Обоснование необходимости и возможности изучения генетической опасности физических факторов низкоэнергетической природы // Гигиена и санитария. — 1989. — № 10. — С. 59-63.
4. Антипенко Е.Н., Алексеенко П.Л. Оценка мутагенной опасности загрязнения атмосферного воздуха для населения городов // Вестник РАМН. 1992. — № 11-12. — С. 36-39.
5. Бочков Н.П., Чеботарев Н.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. — М.: Медицина, 1989. — 267 с.
6. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології // А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.Г. Гойда, О.І. Турос и співавт.К.: ІГМЕ АМН України, 2003. — 190 с.
7. Губернский Ю.Д., Калинина Н.В. Гигиеническая характеристика химических факторов риска в условиях жилой среды // Гигиена и санитария. — 2001. — № 4. С. 21-24.
8. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. Справочное руководство. — Дюссельдорф, Киев, Москва, Санкт-Петербург, 1998. — 352 с.
9. Когут Н.Н. Вроджені вади розвитку дітей в містах, що відрізняються рівнем забруднення атмосферного повітря. Автореф. дис. ...к.м.н. — К., 1996. — 23 с.
10. Мавров И.И. Половые болезни: Энцикл. справ. — К.: Укр. энцикл. — М.: "АСТ-Пресс", 1994. — 480 с.
11. Москаленко В.Ф. Фактичний стан харчування населення України та заходи щодо його поліпшення // Журнал АМН України. — 2002. — Т. 8, № 4. — С. 658-665.
12. Навколишнє природне середовище і здоров'я населення. Доповідь. — К., 1998. — 121 с.
13. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2000 році. / Мінекоресурсів. — 2001. — 184 с.
14. Національний план дій з гігієни довкілля на 2000-2005 роки. Київ. 2001. — 44 с.

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