

Р. А. Азатян, М. С. Закарян, Р. Е. Паноян

НАЛИЧИЕ ДЛИТЕЛЬНОЖИВУЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМАХ СУХИХ СЕМЯН *CREPIS CAPILLARIS* L. ПРИ ДЕЙ- СТВИИ НИТРОЗОМЕТИЛМОЧЕВИНЫ

В современной теории мутации одно из центральных мест занимает изучение механизма действия алкилирующих соединений на хромосомы в разных фазах клеточного цикла и сущности потенциальных преобразований хромосом в мутационном процессе /1/.

Закономерности возникновения aberrаций хромосом при действии химических соединений не исключали возможности взаимодействия алкилирующих веществ с хромосомой в фазе G_2 , если предположить, что возможны длительноживущие потенциальные изменения хромосом, реализующиеся в истинные разрывы в фазе S митотического цикла /2/.

Время, проходящее от момента действия мутагена до появления мутаций, включает в себя цепь химических событий, которые завершаются в точке фиксации. Последовательность этих событий в хромосоме пока не установлена, хотя и известны многие химические реакции, инициируемые радиацией или алкилирующими агентами. Потенциальные изменения, индуцированные различными мутагенами, имеют разную скорость развития, так как время между нанесением повреждения и появлением мутации отражает специфику действия определенных мутагенов /3/.

В настоящей работе с целью выяснения существования длительноживущих потенциальных изменений в разное время прорастающих фракциях действию алкилирующего агента подвергали сухие семена *C. capillaris*.

Известно, что в сухих семенах все клетки у этого объекта находятся в фазе G_2 клеточного цикла /4, 5/.

В качестве алкилирующего агента была использована нитрозометилмочевина (НММ), для которой по тесту хлорофильные генные мутации на *Arabidopsis thaliana* L. была показана независимость возникновения мутаций от синтеза ДНК /6/.

В отношении цитогенетической активности этой и других нитроалкилмочевин ранее имелись лишь данные об их способности вызывать перестройки хромосом /7-11/. Изучение закономерностей му-

тагенного действия НММ представляло также интерес в связи с их высокой генетической активностью на высших и низших организмах, что нашло применение в мутационной селекции сельскохозяйственных растений /12, 13/ и микроорганизмов /14, 15/, а также в связи с их противоопухолевой активностью /16/.

Некоторые авторы предполагают /17, 18/, что биологическая активность нитрозосоединений с их внутриклеточным метаболизмом, в частности, соответствующих диазоалканов или их последующих метаболитов. Диазометан, например, может, присоединяя атом водорода, превращаться в метилдiazоний, обладающий алкилирующими свойствами. Метилдiazоний может давать при разложении CO_2 карбония, также способный к реакции алкилирования /19/. Известно, что диазометан обладает выраженным мутагенным действием. В микросомной фракции клеток печени млекопитающих и в других органах имеется *N*-диметилазная ферментативная система, которая подвергает диметилнитрозамин и другие мутагены этого класса превращению в диазоалканы — высокоспецифичные алкилирующие агенты /20/.

Однако Рапопорт /21, 22/ придерживается принципиально иного мнения о механизме мутагенного действия *N*-нитрозосоединений. В своих работах автор отмечает, что мутагенные свойства *N*-нитрозосоединений не могут быть сведены к значению суммарной активности обоих конечных продуктов, и поэтому, вероятно, специфика эффекта нитрозоалкилмочевин объясняется прямой реакцией с генетическим материалом. Однако с не меньшей вероятностью можно допустить, что результаты метаболического превращения *N*-нитрозосоединений в клетке не равноценны простому добавлению смеси конечных продуктов, так как известно, что *N*-диметилазная система высокоэффективна и в отношении ряда других мутагенов.

Воздействию НММ подвергали сухие семена *C. capillaris*. Обработку мутагеном проводили в течение 2 час. растворами $1 \cdot 10^{-2}$ и $1,5 \cdot 10^{-2}$ М концентрации.

После обработки семена промывали водопроводной водой в течение 30 мин., после чего их помещали для проращивания в чашки Петри на фильтровальную бумагу, смоченную 0,01 % колхицином. В период проращивания семена находились в термостате при 25°C .

При такой обработке воздействию мутагена подвергались клетки только в фазе *G*₂ митотического цикла, а время существования этого мутагена в водной среде не превышает 4 час., и потому контакт его с хромосомами клеток, вступивших в фазу *S* при прорастании семян, был заведомо исключен.

При каждой концентрации НММ для фиксации отбирали три фракции проростков, отличающихся друг от друга временем прорастания, начиная от момента замачивания. При этом мы руководствовались тем фактом, что время прорастания находится в прямой зависимости со временем наступления в клетках проростков фазы синтеза ДНК. Проростки длиной 1,5–2,0 мм каждой фракции были перенесены в другие чашки Петри. Фиксацию проводили в уксуснокислом спирте (1:3) до исчезновения диплоидных клеток.

Анализ хромосомных aberrаций проводили в первом митозе в метафазе на временных ацетокарминовых препаратах.

Данные по естественному мутированию хромосом в свежих семенах *C. capillaris* (табл. 1) показывают, что уровень мутирования клеток урожая 1973 г. был $0,1 \pm 0,05\%$. Все перестройки хромосом, найденные в контрольном материале, были хроматидного типа.

При действии НММ (табл. 2) на *C. capillaris* возникали все основные типы мутаций хромосом, как хроматидные, так и хромосомные по происхождению.

Данные табл. 1 показывают, что при действии $1 \cdot 10^{-2}$ М НММ в первой фракции (время прорастания 38 час.) уровень мутирования клеток составляет $20,5 \pm 0,94\%$. Основные типы aberrаций хромосом были хроматидного происхождения (табл. 2). Всего хроматидные перестройки составили $89,7 \pm 1,53\%$.

Из типов перестроек, происхождение которых трудно определить, выявлены изохроматидные делеции с неслиянием и микрофрагменты.

Среди хромосомных перестроек встречались асимметричные и симметричные обмены, которые вместе составили $0,5 \pm 0,35\%$ от общего числа aberrаций.

Во второй фракции (время прорастания 50 час.) уровень мутирования клеток составил $24,8 \pm 1,49\%$; различие между первой и второй фракциями не достоверно ($t = 2,4$, табл. 1). Все aberrации хромосом были хроматидного происхождения (табл. 2). Всего хроматидных перестроек было $95,2 \pm 1,36\%$.

В третьей фракции (время прорастания 64 час.) уровень мутирования клеток составлял $14,5 \pm 1,23\%$, наблюдается достоверная разница в уровне мутирования хромосом между второй и третьей фракциями ($t = 5,3$, табл. 1). Спектр структурных мутаций хромосом (табл. 2) показывает, что основные типы aberrаций и в этом случае были хроматидного происхождения. Всего хроматидных перестроек было $92,7 \pm 2,04\%$.

Вторая концентрация НММ ($1,5 \cdot 10^{-2}$ М) в отношении индукции структурных мутаций хромосом оказалась более эффективной (табл. 1).

В первой фракции (время прорастания 46 час.) процент aberrантных клеток равнялся $43,8 \pm 1,47\%$, а количество перестроек по отношению к общему числу просмотренных метафаз — $54,6 \pm 1,48\%$. Из них aberrации хромосомного типа составили $0,4 \pm 0,25\%$. Aberrаций хроматидного типа было всего $95,0 \pm 0,88\%$.

Во второй фракции (время прорастания 58 час.) уровень мутирования клеток был достоверно ниже, чем в первой ($t = 2,5$), и составлял $38,7 \pm 1,40\%$. От общего количества перестроек хроматидных было $95,2 \pm 0,94\%$. Среди хромосомных aberrаций встречались асимметричные и симметричные обмены, что вместе составило $1,1 \pm 0,45\%$ от общего числа aberrаций хромосом.

Уровень мутабельности в третьей фракции этой серии опытов (время прорастания 72 час.) составлял $33,8 \pm 1,58\%$.

Здесь, как и в первых двух фракциях, основными типами перестроек были aberrации хроматидного типа, общее количество которых составляло $96,4 \pm 1,03\%$. Таким образом, на долю хромосомных мутаций приходилось $0,6 \pm 0,43\%$.

Сравнивая результаты экспериментов (с двумя концентрациями НММ), в первую очередь следует отметить, что наблюдается стати-

Таблица 1

Уровень мутирования клеток при действии нитрозометилмочевины (НММ) на сухие семена *C. capillaris*

Концентрация мутагена	Разное время прорастающих фракций	Сроки фиксации от начала мутагенной обработки, часы	Число изученных клеток	Число метафаз	Метафазы с абберациями		Количество аббераций	
					Число	%	Число	%
Контроль	-	34-38	24	3508	4	$0,11 \pm 0,05$	4	$0,11 \pm 0,05$
$1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	I	38-74	40	1823	374	$20,5 \pm 0,94$	395	$21,6 \pm 0,96$
	II	50-74	33	837	207	$24,8 \pm 1,49$	249	$29,8 \pm 1,57$
	III	64-88	28	821	119	$14,5 \pm 1,23$	163	$19,9 \pm 1,39$
$1,5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	I	46-94	40	1134	497	$43,8 \pm 1,47$	619	$54,6 \pm 1,48$
	II	56-106	35	1200	464	$38,7 \pm 1,40$	525	$43,8 \pm 1,44$
	III	72-108	30	898	303	$33,8 \pm 1,58$	328	$36,5 \pm 1,62$

чески достоверное различие в уровне мутирования клеток в зависимости от концентрации НММ, сохраняющееся во всех фракциях, в то время как спектр мутаций хромосом характеризуется относительным постоянством. При обеих концентрациях отмечено проявление перестроек хромосомного типа. В концентрации $1,5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ хромосомные абберации составляют $1,1 \pm 0,45\%$ (табл. 2), а в концентрации $1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ НММ хромосомных перестроек было $0,5 \pm 0,35\%$.

Учитывая, что в контроле при анализе 3508 метафаз не обнаружено хромосомных перестроек, следует признать, что, хотя и в очень небольшом проценте случаев, они возникают в результате действия НММ на хромосомы *C. capillaris* в фазе G_1 митотического цикла.

Данные, представленные в табл. 1 и 2, указывают также на неслучайное изменение уровня мутирования клеток в семенах, проросших в разное время, после мутагенной обработки: в более быстро прорастающих фракциях хромосомных аббераций было больше, чем в поздно прорастающих фракциях.

Динамика мутирования клеток во времени представлена в табл. 3.

При концентрации НММ $1,5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ в первой фракции уровень мутационности носит характер волнообразных колебаний. Максимум мутирования клеток дает фиксация через 46 час. после мутагенной обработки, количество клеток с абберациями хромосом в это время составляло 57,2 %. Второй пик мутирования наблюдался через 64 час., когда мутационность клеток равнялась 48,5%. В последнем сроке фиксации (94 час.) число клеток с абберациями не достигает контрольного уровня. Кривая аббераций хромосом во второй фракции при той же дозе НММ показывает, что первый пик мутационности выявляется через 70 час. после действия НММ и уровень мутирования составляет 50,0%. Второй пик мутирования наблюдается через 82 час., и он

Таблица 2

Спектр структурных мутаций хромосом при действии нитрозометилмочевины
(НММ) на сухие семена *C. capillaris*

Концен- трация мутагена	Количес- тво абер- раций	Типы перестроек, % от их суммы											
		Изохрома- тидные де- лации с не- слиянием	Микро- фраг- менты	Хроматидные						Итого	Хромосомные		Итого
				изохрома- тидные де- лации со слиянием	хроматид- ные де- лации	Транслокации		триадна- лы	дупликация- делации и ин- терстициаль- ные делации		асиммет- ричные	симмет- ричные	
						асиммет- ричные	симмет- ричные						
Контроль	4	-	-	1	3	-	-	-	-	4	-	-	-
$1 \cdot 10^{-2} M$	386	$6,1 \pm 1,22$	$3,8 \pm 0,96$	$38,5 \pm 2,44$	$17,7 \pm 1,82$	$23,4 \pm 1,97$	$3,8 \pm 0,96$	$0,5 \pm 0,35$	$6,6 \pm 1,25$	$89,7 \pm 1,53$	$0,25 \pm 0,24$	$0,25 \pm 0,24$	$0,5 \pm 0,35$
	249	$4,8 \pm 1,36$	-	$37,0 \pm 3,04$	$24,1 \pm 2,72$	$25,7 \pm 2,76$	$4,4 \pm 1,30$	-	$4,0 \pm 1,24$	$95,2 \pm 1,36$	-	-	-
	163	$6,1 \pm 1,87$	$1,2 \pm 0,81$	$43,6 \pm 3,88$	$22,7 \pm 3,27$	$19,6 \pm 3,10$	$2,5 \pm 1,22$	-	$4,3 \pm 1,59$	$92,7 \pm 2,04$	-	-	-
$1,5 \cdot 10^{-2} M$	619	$3,4 \pm 0,73$	$1,3 \pm 0,46$	$35,2 \pm 1,91$	$28,0 \pm 1,80$	$24,0 \pm 1,72$	$2,8 \pm 0,66$	$1,0 \pm 0,40$	$4,2 \pm 0,80$	$95,0 \pm 0,88$	$0,2 \pm 0,18$	$0,2 \pm 0,18$	$0,4 \pm 0,25$
	525	$2,8 \pm 0,73$	$0,8 \pm 0,39$	$34,6 \pm 2,08$	$25,2 \pm 1,90$	$30,0 \pm 2,00$	$2,5 \pm 0,68$	$0,4 \pm 0,28$	$2,9 \pm 0,73$	$95,2 \pm 0,94$	$0,8 \pm 0,39$	$0,4 \pm 0,28$	$1,1 \pm 0,45$
	328	$2,1 \pm 0,79$	$0,9 \pm 0,52$	$40,0 \pm 2,70$	$26,8 \pm 2,44$	$24,1 \pm 2,36$	$3,0 \pm 0,94$	$0,3 \pm 0,30$	$2,4 \pm 0,84$	$96,4 \pm 1,03$	$0,3 \pm 0,30$	$0,3 \pm 0,30$	$0,6 \pm 0,43$

Таблица 3

Уровень мутабельности клеток при действии НММ на сухие
семена *C. capillaris* зафиксированные в разные сроки,
в трех фракциях семян

Концент- рация му- тагена	Время пророста- ющих фракций	Сроки фикса- ции от нача- ла мутаген- ной обработ- ки, часы	Число изучен- ных ко- решков	Число просмот- ренных мета- фаз	Метафазы с абберациями	
					число	%
НММ $1 \cdot 10^{-2}$	I фракция, 36 час.	38	8	595	155	$26,1 \pm 1,8$
		44	8	400	78	$19,5 \pm 1,98$
		50	7	353	70	$19,8 \pm 2,12$
		56	7	265	45	$17,0 \pm 2,31$
		62	5	102	21	$20,6 \pm 4,00$
		74	5	108	16	$14,8 \pm 3,42$
	II фракция, 50 час.	50	4	292	87	$29,8 \pm 2,68$
		56	6	147	47	$32,0 \pm 3,84$
		62	7	116	37	$31,9 \pm 4,32$
		68	7	147	34	$23,2 \pm 3,48$
		74	6	135	26	$19,3 \pm 3,39$
		64	6	272	46	$16,9 \pm 2,27$
	III фракция, 64 час.	70	5	208	36	$17,3 \pm 2,62$
		76	6	97	26	$26,8 \pm 4,49$
		82	6	154	19	$12,3 \pm 2,64$
		88	5	90	18	$20,0 \pm 4,22$
		46	5	268	153	$57,2 \pm 3,02$
		52	6	240	114	$47,6 \pm 3,22$
НММ $1,5 \cdot 10^{-2}$	I фракция, 46 час.	58	6	131	56	$42,8 \pm 4,32$
		64	7	165	80	$48,5 \pm 3,88$
		70	6	147	41	$28,0 \pm 3,70$
		82	5	123	37	$30,0 \pm 4,12$
		94	5	60	16	$26,7 \pm 5,70$
		58	6	304	101	$33,3 \pm 2,70$
	II фракция, 64 час.	64	6	240	98	$40,8 \pm 3,18$
		70	5	144	72	$50,0 \pm 4,16$
		76	5	224	86	$38,4 \pm 3,24$
		82	5	97	34	$35,1 \pm 4,83$
		94	4	136	72	$53,0 \pm 4,27$
		106	4	55	12	$21,8 \pm 5,57$
	III фракция, 72 час.	72	5	198	70	$35,3 \pm 3,39$
		78	5	187	88	$47,1 \pm 3,64$
		84	5	174	50	$28,8 \pm 3,44$
		90	5	147	50	$34,0 \pm 3,90$
		96	5	92	22	$24,0 \pm 4,44$
		108	5	100	22	$22,0 \pm 4,14$

несколько выше первого пика (53,0%). К концу опыта (106 час.) число клеток с абберациями снижается. Кривая мутабельности хромосом III фракции в принципе не отличается от предыдущей. Максимум мутабельности наблюдается через 78 час., число измененных клеток в это время составляет 47,1%, а затем происходит постепенное снижение частоты абберантных метафаз.

Волнообразность мутирования клеток во времени при концентрации НММ $1 \cdot 10^{-2}$ М во всех фракциях несколько менее выражена.

Максимум мутабельности на кривой абберации хромосом первой фракции наблюдается через 38 час. после мутагенной обработки и составляет 26,1%, а затем происходит постепенное снижение. Во второй фракции кривая образует плато вплоть до 62 час., а затем происходит постепенное снижение уровня мутирования. Кривая аббераций хромосом для третьей фракции носит характер волнообразных колебаний, причем максимум мутабельности наблюдается через 76 час. (26,8%), затем происходит постепенный спад; при сроке фиксации 83 час. наблюдается второй пик (20,0%).

Эксперименты по изучению действия алкилирующего соединения НММ, проведенные на сухих семенах *S. capillaris*, показали способность этого вещества в результате взаимодействия с генетическим материалом вызывать эффективные разрывы хромосом еще до их репродукции. Об этом свидетельствует тот факт, что при действии НММ на сухие семена в первом митозе после прорастывания возникают хромосомные перестройки с использованием двух концен-траций мутагена, процент которых колебался от 0 до 1,1 % (табл. 2) от общего количества аббераций, причем в среднем он был одинаковым при обеих дозах. Интересно отметить, что все абберации хромосомного типа при меньшей дозе НММ были выявлены в наиболее рано прорастающих семенах (1 фракция), тогда как при более высокой концентрации они появлялись во всех фракциях, причем во второй с максимальной частотой. Тот факт, что при обеих дозах мутагена абберации хромосомного типа составляют примерно одинаковый процент от общего количества перестроек, исключает возможность дубли-дарности механизма их возникновения, о чем свидетельствует сам факт появления в первом митозе хромосомных аббераций в популя-ции клеток, обработанных алкилирующим агентом на стадии G_1 .

Во-первых, эти результаты еще раз опровергают гипотезу о дей-ствии химических мутагенов с "задержанным" эффектом (или их му-тагенных продуктов) исключительно в фазе репликации ДНК /2/. Кон-цепция задержанного мутагенеза /23/, согласно которой мутаген не действует на хромосомы в фазе G_1 а вызывает потенциальные из-менения и реализует все перестройки только в фазе S характери-зует лишь один тип клеток, имеющих высокую метаболическую ак-тивность /25, 25/. Вместе с тем наши результаты указывают на то, что полученные в этих экспериментах данные следует анализировать с позиции гипотезы об индукции алкилирующим агентом при взаимо-действии с ДНК предмутационных потенциальных изменений.

Во-вторых, появление хромосомных аббераций в данных экспери-ментах опровергает один из основных фактов, на которые опиралась

идея о безусловности "задержанного" действия алкилирующих соединений. Такое утверждение было выдвинуто на том основании, что как справедливо замечают в своей статье Дубинина и Дубинин /2/, а также Дубинин и Акифьев /26/, подавляющее большинство по химическому мутагенезу было выполнено на активно метаболизирующих системах. Много данных такого рода имеется и относительно действия нитрозосоединений.

В настоящее время не представляется возможным дать исчерпывающее объяснение такого различия в действии алкилирующих соединений в условиях разного уровня метаболизма. Однако вполне очевидно, что потенциальное изменение, индуцируемое алкилирующим агентом, и в том и в другом случае вовлекается в цепь последовательных событий, обозначаемых как процесс развития потенциального изменения, или мутагенное последствие.

Возможно, что само различие уровней метаболизма в сухих семенах и проростках определяет различные сроки фиксации потенциальных поражений. Их жизнь может быть настолько длительной в проростках, что все потенциальные изменения достигают фазы S и в ней реализуются в виде хроматидных aberrаций. Не исключено также участие в этих явлениях системы восстановления, которая может работать в метаболизирующих клетках и этим обеспечивать появление из "хромосомного" потенциального поражения хроматидных aberrаций.

Обратимся теперь к данным по другим типам перестроек хромосом и по общему уровню их мутабельности. Основным классом перестроек во всех вариантах фиксации при обеих дозах мутагена (табл. 2) были изохроматидные делеции. Эти результаты согласуются с данными Демина и др. /27/, которые считают, что вообще отношение изохроматидных делеций к простым делециям в растительных клетках выше, чем у животных.

О чем свидетельствуют кривые мутабельности хромосом (табл. 3) в диплоидах в каждой фракции при каждой из доз мутагена? Возможно ли предположить, что при действии мутагена на стадии G_1 образуются aberrации только хромосомного типа, а все остальные перестройки возникают вследствие вмешательства мутагена (или измененных предшественников) в процессы ауторепродукции. С позиции такого предположения прежде всего невозможно объяснить большой уровень мутабельности в более поздно проросших семенах, клетки которых позднее проходили фазу синтеза ДНК /5/. Следовательно, даже только на основании этого факта и относительно хроматидных aberrаций мы должны исходить из альтернативной гипотезы - гипотезы индукции потенциальных повреждений на стадии G_1 . Уровень мутабельности в том или ином сроке фиксации является результатом реализации существующих статистических закономерностей в возникновении мутаций хромосом, при которых появление каждой категории мутаций является результатом вероятностных событий в мутагенезе.

Приведенные данные показывают, что время выступает как фактор, обеспечивающий развитие потенциальных изменений, возникающих в сухих системах, что в основе этого явления лежат особенности специфики объекта в мутагенезе или особенности взаимодействия мутагена и метаболитов организма.

Из изложенного материала следует, что НММ способна вызывать разрывы хромосом независимо от синтеза ДНК и что первичные повреждения этих агентов вызывают появление потенциальных разрывов, реализация которых в истинные мутации связана с метаболизмом клетки. Развитие процессов предмутационных повреждений во времени, когда выход мутаций увеличивается, а затем падает, послужило основой новой теории химического мутагенеза.

R. A. Azatian, M. S. Zakarian, R. E. Panoyan

THE PRESENCE OF LONG-TERM POTENTIAL CHANGES IN THE SYSTEM OF DRY SEEDS OF CREPIS CAPILLARIS L. UNDER THE EFFECT OF NITROSOMETHYLUREA

S u m m a r y

The experiments have shown that nitrosomethylurea is capable of producing chromosomal changes, independently from DNA synthesis. These matters can provoke potential changes, the transformation of which into mutations is related with the cell metabolism.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дубинин Н. П., Акифьев А. П. Новые вопросы современной теории мутаций. Успехи современной генетики, вып. 2,3, 1970.
2. Дубинина Л. Г., Дубинин Н. П. Новое в действии алкилирующих соединений на мутации хромосом. Генетика, № 2, 3, 1968.
3. Дубинин Н. П. О некоторых узловых вопросах современной теории мутаций. Генетика, № 7, 3, 1966.
4. Немцева Л. С. Последствие быстрых нейтронов в семенах *crepis capillaris* Радиобиология, 5, 1, 126, 1965.
5. Протопопова Е. М., Шевченко В. В., Генералова М. В. Начало синтеза ДНК при прорастании семян *crepis capillaris* Генетика, № 6, 19, 1967.
6. Müller J. Reparation chemisch induzierter prämutativer Läsionen durch Rücktrosknung der behandelten samen? Biol. Zbl., 84, N 6, 759, 1965.
7. Kihlman B.A. The radiomimetic effect of N-nitros-N-methylurethen in *Vicia faba*. Exp. cell Res., 20, 657, 1960.
8. Michaelis A., Schöneich, Rieger R. Chromosomen aberrationen bei *Vicia faba* und Ascitestumoren der Maus nach Binwirkung von N-nitroso-N-methylharen-stoff. Chromosoma, 16, 101, 1965.
9. Зоз Н. Н., Макарова С. И. Цитологический анализ мутагенного действия нитрозометилмочевины. Цитология, вып. 7, № 7, 405, 1965.
10. Керкис Ю. Я., Столбова Н. Г. Исследование мутагенного действия N-нитрозо-N-метилмочевины на эмбриональные фибробласты человека. Генетика, № 9, 170, 1966.

11. Селезнев Ю. В. Цитогенетическое действие *N* - нитрозо - метилмочевины в первичной культуре фибробластоподобных клеток эмбрионов человека. Цитология, Т-Х, № 6, 722, 1968.
12. Зоз Н. Н. Химический мутагенез у высших растений. В сб.: Супермутагены, М., Наука, стр. 103, 1966.
13. Салиникова Т. В., Зоз Н. Н. Типы доминантных мутаций, вызванных химическими мутагенами. В сб.: Супермутагены, М., "Наука", стр. 21, 1966.
14. Борисова Л. Н., Ивкина Н. С. Действие *N* - нитрозометилмочевины на *Actinomyces streptomycini*. В сб.: Супермутагены, М., "Наука", стр. 88, 1966.
15. Гутникова М. Н. Сравнение мутационной активности *N*- нитрозоалкилмочевины у *Actinomyces aureofaciens*. В сб.: Супермутагены, М., "Наука", стр. 56, 1966.
16. Эмануэль Н. М., Вермель Е. М., Кругляк С. А., Дронова Л. М., Белич Е. Н. Противоопухолевые свойства *N* - нитрозоалкилмочевины в эксперименте на животных. В сб.: Супермутагены, М., "Наука", стр. 81, 1966.
17. Magee P.N., Lee K.Y. Experimental toxic liver injury by some nitrosamine. Ann. N.Y. acad.Sci., 104, 916, 1963.
18. Magee P.N., Shoental R. Carcinogenesis by nitrosocompounds. Brit.med.bull., 26, 102, 1964.
19. Emmelot P., Mizrahi S.J., Kriek E. Prevention by system-amine of the inhibitory effect of carcinogenic N-nitrosodialkylamines on incorporation of amino acids in rat liver. Nature, 193, 1158, 1962.
20. Magee P.N., Farber E. Methylation of rat-liver nucleic acids by dimethylnitrosamine in vivo. Biochem S., 83, 114, 1962.
21. Рапопорт И. А. Преодоление универсального мутационного барьера с мутациями X-хромосомы выше 100%. ДАН СССР, 148, № 3, 696, 1963.
22. Рапопорт И. А. Особенности и механизмы действия супермутагенов. В кн.: Супермутагены, М., "Наука", стр. 9, 1966.
23. Kihlman B.A. Actions of chemicals on dividing cells. P. 189, 1966.
24. Evans H.J., Scott D. Influence of DNA synthesis on the production of chromatid aberrations by x-rays and maleic hydrazide in *Vicia faba*. Genetics, 49, 77, 1964.
25. Evans H.J., Scott D. The induction of chromosome aberrations by nitrogen mustard and its dependence on DNA synthesis. Proc. Roy. Soc. B., 173, 491, 1969.
26. Дубинин Н. П., Акифьев А. П. Предмутационные потенциальные изменения хромосом. Успехи современной генетики, стр. 3, 1970.
27. Демин Ю. С., Сидоров В. Н., Соколов Н. Н. Специфика радиационного поражения хромосом животных и растений. Генетика, № 6, 10, 1967.