

**Р.Ж. Жапбасов<sup>1</sup>, А.М. Жомартов<sup>1</sup>, К.Ж. Досыбаев<sup>1\*</sup>,  
А.А. Корнилова<sup>2</sup>, Г. Мусабаева<sup>2</sup>, С. Ахметжан<sup>1</sup>,  
Л.Б. Джансугурова<sup>1</sup>, М.М. Сеизгаин<sup>1</sup>, Б.О. Бекманов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Институт генетики и физиологии» КН МОН РК, Казахстан, г. Алматы

<sup>2</sup>Евразийский национальный университет им.Л.Н. Гумилева, Казахстан, г. Нур-Султан

\*e-mail: kairat1987\_11@mail.ru

## **ОЦЕНКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕУТИЛИЗИРОВАННЫХ И ЗАПРЕЩЕННЫХ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПЕСТИЦИДОВ НА ОРГАНИЗМ ОВЕЦ**

На территориях хозяйств Алматинской области, где раньше занимались овощеводством, плодоводством и табаководством, имеются старые, заброшенные склады, где накоплено значительное количество неutilizированных и запрещенных к использованию пестицидов. Эти склады находятся непосредственно на территориях населенных пунктов. Вокруг них нет санитарной зоны. Химические составляющие неutilizированных пестицидов постоянно загрязняют окружающую среду и с продуктами животного и растительного происхождения, производимых в этих же населенных пунктах, попадают в организм людей.

Статья посвящена цитогенетической оценке генотоксичности неutilizированных и запрещенных к использованию пестицидов на организм овец. Животные разводятся на пастбищных участках и содержатся на территориях населенных пунктов п. Бескайнар, п. Кызылкайрат и п.Таукаратурык, где расположены старые склады с остатками пестицидов.

Был проведен цитогенетический анализ препаратов хромосом, приготовленных из культуры клеток периферической крови *in vitro* от 30 овец. Уровень клеток с геномными мутациями у животных из трех экспериментальных участков был соответственно в 2,6; 2,96 и 2,75 раза выше, по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных. Анализ составляющих геномных мутаций клеток в системе крови этих животных показал, что клетки с гипердиплоидными наборами хромосом идентифицированы у 17 животных с частотой от 0,67% до 2,88% из проанализированных метафазных клеток. Полиплоидные клетки обнаружены у всех животных, со средней частотой  $7,93 \pm 1,21\%$  (обследованы 3484 клеток). Уровень клеток с хромосомными aberrациями у экспериментальных животных в 6,25; 7,40 и 5,66 раза выше, чем у контрольных животных. Анализ уровня цитогенетической нестабильности в клетках животных показал, что в системе крови у экспериментальных животных генотоксичность неutilizированных и запрещенных к использованию пестицидов выявляется следствием возрастания доли клеток с гипердиплоидным, полиплоидным наборами хромосом и клеток с aberrациями хромосом.

**Ключевые слова:** неutilizированные и запрещенные к использованию пестициды, овцы, культура лимфоцитов *in vitro*, геномные мутации, хромосомные aberrации.

R.Zh. Zhabbasov<sup>1</sup>, A.M. Zhomartov<sup>1</sup>, K.Zh. Dossybayev<sup>1\*</sup>, A.A. Kornilova<sup>2</sup>, G. Musabaeva<sup>2</sup>,  
S. Akhmetzhan<sup>1</sup>, L.B. Dzhanisugurova<sup>1</sup>, M.M. Seyizgayn<sup>1</sup>, B.O. Bekmanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Institute of Genetics and Physiology» SC MES RK, Kazakhstan, Almaty

<sup>2</sup>L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazakhstan, Nur-Sultan

\*e-mail: kairat1987\_11@mail.ru

### **Assessment of the cytogenetic consequences of the impact of unutilized and banned to use pesticides on the sheep organism**

In the territories of those farms in the Almaty region, where previously engaged in vegetable growing, fruit growing and tobacco growing are old, abandoned warehouse where accumulated considerable amount unutilized and banned pesticides. These warehouses are located directly on the territories of settlements. There is no sanitary zone around them. The chemical constituents of non-utilized pesticides constantly pollute the environment and with the products of animal and vegetable origin produced in the same settlements, enter the body.

The article is devoted to the cytogenetic assessment of the genotoxicity of unused and forbidden to use pesticides on the body of sheep. Animals are bred on pasture plots and kept in the settlements of Beskaynar, Kyzylkairat and Taukaraturyk, where old warehouses with pesticide.

A cytogenetic analysis of chromosome preparations prepared from an in vitro culture of peripheral blood cells from 30 sheep was performed. The level of cells with genomic mutations in animals from three experimental sites was 2.6, 2.96 and 2.75 times higher, respectively, in comparison with the corresponding indices of control animals. An analysis of the constituent genomic cell mutations in the blood system of these animals showed that cells with hyperdiploid sets of chromosomes were identified in 17 animals with a frequency from 0.67% to 2.88% of the analyzed metaphase cells. Polyploid cells were found in all animals, with an average frequency of  $7.93 \pm 1.21\%$  (3484 cells). The level of cells with chromosomal aberrations in experimental animals is 6.25, 7.40 and 5.66 times higher than in control animals. Analysis of the level of cytogenetic instability in animal cells showed that in the blood system of experimental animals, the genotoxicity of unused and forbidden pesticides is detected due to an increase in the proportion of cells with hyperdiploid, polyploid sets of chromosomes and cells with chromosome aberrations.

**Key words:** pesticides that are not utilized and banned to use, sheep, in vitro lymphocyte culture, genomic mutations, chromosomal aberrations.

Р.Ж. Жапбасов<sup>1</sup>, А.М. Жомартов<sup>1</sup>, К.Ж. Досыбаев<sup>1\*</sup>, А.А. Корнилова<sup>2</sup>, Г. Мусабоева<sup>2</sup>,  
С. Ахметжан<sup>1</sup>, Л.Б. Джансугурова<sup>1</sup>, М.М. Сеизгаин<sup>1</sup>, Б.О. Бекманов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ҚР БҒМ ҒК «Генетика және физиология институты», Қазақстан, Алматы қ.

<sup>2</sup>А.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қазақстан, Нұр-Сұлтан қ.

\*e-mail: kairat1987\_11@mail.ru

### Қолдануға тыйым салынған және пайдаланылмаған пестицидтердің қой организмiне әсер ету салдарын цитогенетикалық бағалау

Бұрын көкөніс, жеміс және темекі өсірумен айналысатын Алматы облысындағы шаруашылықтардың аумағында ескірген, қараусыз қалған қоймалар бар және ол жерлерде жойылмаған және пайдалануға тыйым салынған пестицидтердің көп мөлшері жинақталған. Бұл қоймалар тура сол елді мекендерде орналасқан. Олардың айналасында санитарлық аймақ жоқ. Пайдаланылмаған пестицидтердің химиялық құрамы қоршаған ортаны үнемі ластайды, нәтижесінде сол елді мекендерде өсірілетін жануарлар мен өсімдіктерден өндірілген өнімдер арқылы зиянды заттар адам ағзасына енеді.

Бұл мақала өңделмеген және пайдалануға тыйым салынған пестицидтердің қой организмiне генотоксикалық әсерін цитогенетикалық бағалауға арналған. Зерттеудегі малдар Бесқайнар, Қызылқайрат және Тауқаратұрық елді мекендерінің жайылым аймақтарында өсірілген және онда пестицид қалдықтары бар ескі қоймалар орналасқан.

30 бас қойдың перифериялық қан клеткаларының in vitro культурасынан дайындалған хромосома препараттарына цитогенетикалық талдау жүргізілді. Үш тәжірибе аймақтарындағы жануарларда геномдық мутациясы бар клеткалардың деңгейі бақылау жануарларының тиісті көрсеткіштерімен салыстырғанда сәйкесінше 2,6; 2,96 және 2,75 есе жоғары болды. Осы жануарлардың қан жүйесіндегі геномдық клеткалардың мутацияларына жасалған талдау, хромосомалардың гипердиплоидты жиынтығы бар клеткалар, талданған метафаза клеткаларын 0,67%-дан 2,88%-ға дейінгі жиілікте 17 дарабастарда анықталғанын көрсетті. Барлық жануарларда полиплоидты клеткалар табылды және олардың орташа жиілігі  $7,93 \pm 1,21\%$  (3484 клетка) құрады. Тәжірибелік жануарлардағы хромосомалық абберрациясы бар клеткалардың деңгейі бақылау жануарларына қарағанда 6,25; 7.40 және 5.66 есе жоғары екендігі анықталды. Жануарлар клеткаларына цитогенетикалық тұрақсыздық деңгейіне жүргізілген жан-жақты талдауы, тәжірибелік жануарлардың қан жүйесінде гипердиплоидты, полиплоидты жиынтығы мен хромосомалық абберрациясы бар клеткалар үлесінің артуына пайдаланылмаған және тыйым салынған пестицидтердің генотоксикалық әсер ететіндігін көрсетті.

**Түйін сөздер:** пайдаланылмаған және тыйым салынған пестицидтер, қойлар, лимфоциттердің in vitro культурасы, геномдық мутациялар, хромосомалық абберрациялар.

## Введение

Современные темпы интенсификации производственных процессов в сельском хозяйстве диктуют необходимость использования пестицидов, которые позволяют увеличить урожайность сельскохозяйственных культур. Вследствие чего, в окружающей среде накапливается

огромное количество химических соединений, которые в естественных, природных условиях никогда не синтезируются и не встречаются [1].

На территории Алматинской области, в частности, в тех районах, где активно развивается овощеводство, плодоводство и табаководство накопилось большое количество не утилизируемых, устаревших пестицидов. Их основная

масса накоплена на старых, заброшенных складских помещениях. Они постоянно загрязняют близрасположенные земельные угодья, а, в случае дождя или весеннего снеготаяния, будет загрязняться не только большая территория земли, но и открытые и подземные водные источники. Многие из пестицидов, в настоящее время, запрещены для использования в растениеводстве. Известно, что большинство пестицидов устойчивы к химическому и биологическому разложению и имеют высокий уровень токсичности [2].

Следовательно, перечень вредных химических веществ, с которыми контактируют те животные, которые разводятся на этих загрязненных территориях, огромен. Некоторые из них обладают канцерогенной, мутагенной и тератогенной активностью на живой организм [3,4]. Генотоксиканты химического происхождения, которые индуцируют мутации в организме, по своей силе значительно превышают физические мутагены, а некоторые химические вещества вызывают 100% мутацию в клетках или организмах [5]. Многие пестициды и их химические составляющие проявляют свое генотоксическое влияние, в основном, на уровне клеточного ядра, изменяя структурно-функциональную организацию ядерного генома [6].

Аналогичные научно-исследовательские работы широко проводились и в природно-климатических и почвенно-агротехнических условиях Казахстана. Например, подробно и разносторонне изучались генотоксические эффекты на живой организм многочисленных классов пестицидов с органическими соединениями фосфора, которые широко используются в качестве инсектицидов, фунгицидов, акарицидов, гербицидов и регуляторов роста растений [1].

На основании проведенных широкомасштабных цитогенетических, газохроматографических и биохимических, а также молекулярно-биологических исследований многие авторы делают заключение, что пестициды на основе фипронила увеличивают генетический груз в природных популяциях желторотых сусликов [4], крыс разного возраста [7] и мышей [8] и в клетках их костного мозга увеличиваются общий уровень цитогенетической нестабильности, проявляющиеся в повышении частоты встречаемости клеток с хромосомными aberrациями и геномными мутациями по сравнению со спонтанным уровнем у контрольных животных.

При изучении генотоксического влияния пестицидов, содержащих в своем составе фосфо-

органические соединения на различных тест системах, включая млекопитающих, установлено, что химические вещества, входящие в состав пестицидов, вызывают не только хромосомные aberrации и геномные мутации, но и нарушают течение нормального митоза в организме млекопитающих, с увеличением числа клеток, находящихся на стадии К-метафаз [9]. Следовательно, они действуют на делящиеся клетки как митотический яд (например, колхицин, колцемид), который разрушают ахроматиновые веретена во время цитокинеза клетки.

Некоторые пестициды, особенно из класса хлорированных углеводородов (ДДТ, гексахлорбензол и другие) имеют свойства накапливаться в организме животных и проявляют кумулятивные мутагенные действия [1]. При воздействии на мышевидных грызунов (мышь, крыса) отдельных [10,11], или двух [12,13,14], или более двух комбинации [15,16,17] пестицидов, в клетках их костного мозга и периферической крови обнаруживаются высокая частота встречаемости клеток с хромосомными aberrациями [10,12,16], повышенный уровень клеток с микроядрами [10,11,14,15,17] или в системе крови у них возрастает число клеток с повреждениями ДНК [12,13,14], идентифицируемые с помощью метода ДНК-комет.

Химические составляющие даже отдельных пестицидов индуцируют геномные мутации и хромосомные aberrации в клетках периферической крови у сельскохозяйственных животных. [18,19]. Поэтому тестирование генотоксичности пестицидов на сельскохозяйственных животных позволяет получить достоверные научные данные, которые наглядно отражают воздействие генотоксических веществ на их организм. [20,21,22].

Таким образом, многие химические вещества, которые вносятся в почву в составе пестицидов, являются кластогенами, митогенами и анеугенами, а также некоторые из них – мутагенами, канцерогенами и тератогенами в отношении живых организмов.

При оценке генотоксического риска пестицидов, в основном, учитывались их последствия в культуре клеток периферической крови человека. Также, в качестве объектов исследования, кроме растительных объектов, в основном, использованы мышевидные грызуны и другие виды животных. Однако, экстраполировать результаты изучения генотоксичности пестицидов на мышевидных грызунах и других видах млеко-

питающих, на сельскохозяйственные животные будет не только не корректными, но и в методическом аспекте имеет свои недочеты.

Пестициды одновременно действуют на окружающую среду. Поэтому для изучения динамики генотоксичности пестицидов, а также с учетом продолжительности жизни, особенности шерстного покрова и, наконец, ценности продукции в пищевой цепи для человека, необходимо шире вовлекать сельскохозяйственных животных в объекты исследования.

В специальной литературе по изучению генотоксичности пестицидов и канцерогенности некоторых химических веществ имеются указания использовать культуры клеток периферической крови и клеток костного мозга животных [23, 24]. В этой связи возникает настоятельная необходимость проведения цитогенетического мониторинга сельскохозяйственных животных, которые содержатся на пастбищных участках, вблизи пунктов хранения неутилизованных, запрещенных к использованию пестицидов.

Также следует отметить, что в тех работах, где в качестве объекта исследования использовались сельскохозяйственные животные, и, в частности, крупный рогатый скот [18,19,20,21,22], были изучены хромосомные препараты, которые приготовлены после обработки клеток крови пестицидом во время их культивирования.

При тестировании генотоксичности пестицидов на млекопитающих считается, что одним из наиболее достоверных биологических показателей, который наглядно отражает воздействие генотоксических веществ на живой организм, является изучение уровня хромосомных аберраций и геномных мутаций в системе крови [23, 24].

Наш методический подход к изучению генотоксичности пестицидов на сельскохозяйственные животные отличается от ранее выполненных работ по данной проблеме. Нами изучались возможные кумулятивные действия неутилизованных и запрещенных к использованию нескольких пестицидов на организм овец, которые в течение длительного времени подвергались генотоксическому воздействию химических составляющих этих пестицидов.

### Материал и методы исследования

С учетом результатов химического обследования образцов почвы, воды и растений по программе «Комплексная оценка влияния не-

утилизированных и запрещенных к использованию пестицидов на генетический статус и здоровье населения Алматинской области» в качестве экспериментальных участков выбраны п. Белбулак, п. Кызылкайрат (Талгарского) и п.Таукартурк (Енбекшиказахского района). Были сформированы три опытные (по 10 голов разного пола и возраста ) и одна контрольная группы животных (10 овец из Алакольского района Алматинской области) из частных подсобных хозяйств.

Для культивирования лимфоцитов периферической крови овец использовали микрометод. Использование микрометода отличается высоким выходом митотических клеток, надежностью и простотой в обращении. В приготовленную смесь для культивирования (4 мл питательной среды 199 с солями Хенкса и с глутамином, 1 мл эмбриональной сыворотки КРС, 0,2 мл ФГА («ПанЭко», Россия), при необходимости антибиотики в общем количестве 0,2 мл) вводили не подвергавшуюся центрифугированию кровь в объеме 0,5–1 мл. Далее смесь разделяли на 2 части и инкубировали 72 часа при 37°C. За 2-3 часа до конца инкубации клеток, уже в нестерильных условиях, вводили рабочий раствор колхицина («ПанЭко», Россия) в объеме 0,4 мл на каждый флакон для блокирования деления на стадии метафазы [25].

Использованный метод культивирования нативной крови овец *in vitro* позволил приготовить большое количество качественных препаратов хромосом (316 препаратов – соответственно 111, 94, 111). Окраску препаратов хромосом проводили по стандартной методике с использованием 2 мл концентрата краски Романовского-Гимза («ПанЭко», Россия) с добавлением 48 мл дистиллированной воды. Препараты погружали в краску на 10-15 минут, далее промывали в дистиллированной воде.

### Результаты исследования

Результаты изучения состояния наследственного аппарата клеток овец, которые содержатся в течение долгого времени в непосредственной близости к местам хранения неутилизованных и запрещенных пестицидов, с использованием цитогенетического анализа уровня аберраций хромосом и геномных мутаций в культуре клеток периферической крови *in vitro*, представлены в Таблице 1.

**Таблица 1** – Результаты цитогенетического исследования овец из экспериментальных и контрольной точек Алматинской области

Мониторинговые точки	Нумерация животных	Кол-во животных	Изучено метафаз	Частота клеток с		Общий уровень цитогенетической нестабильности, %		
				Геномными мутациями, %	Хромосомными аберрациями, %	А	В	С
п.Бескайнар	Бр	10	1123	20,64±1,27	8,75±0,86	28,4±2,24	15,99±1,54	9,33±0,8
п.Кызыл-Кайрат	Кт	10	1194	23,56±2,28	10,37±1,55	33,94±3,53	18,15±2,16	11,47±1,79
п.Таукаратурык	Тк	10	1167	21,26±1,68	7,93±1,21	29,19±2,42	16,64±1,67	8,33±1,19
Контроль г.Ушарал	Уш	10	856	7,95±1,62	1,4±0,21	9,35±0,41	3,16±0,25	1,52±1,7

*Примечания*  
1- А – общий уровень цитогенетической нестабильности с учетом клеток с гиподиплоидным, гипердиплоидным и полиплоидным наборами хромосом, а также клеток с хромосомными аберрациями;  
2- В – уровень цитогенетической нестабильности с учетом клеток только с гипердиплоидным и полиплоидным наборами хромосом, а также клеток с хромосомными аберрациями.  
3- С – уровень цитогенетической нестабильности с учетом клеток только с гипердиплоидным набором хромосом и клеток с хромосомными аберрациями.

Цитогенетический анализ хромосом 3484 метафазных клеток 30 овец показывает, что у экспериментальных животных средний уровень клеток с геномными мутациями и хромосомными аберрациями находится на сравнительно высоком уровне, чем у животных, которые разводятся в тех районах, где хозяйства не занимаются растениеводством, и, следовательно, в почву, и, разумеется, на пастбищные участки, никогда не вносились пестициды.

Так, уровень клеток с геномными мутациями (сумма клеток с гиподиплоидным, гипердиплоидным и полиплоидным наборами хромосом) у овец из трех экспериментальных участков были выше по сравнению с показателями контрольных животных, соответственно в 2,6; 2,96 и 2,7 раза. Анализ индивидуальных составляющих геномных мутаций овец показал, что до 70,25% клеток были с гиподиплоидным набором хромосом. Доля гипердиплоидных клеток из общего числа клеток с геномными мутациями, составляет от 1,88% (Таукаратурык) до 4,62% (Кызылкайрат).

У всех животных были идентифицированы полиплоидные клетки, и они составляют от 28,73% (Кызылкайрат) до 39,08% (Таукаратурык) от общего количества геномных мутаций. Сравнение частоты встречаемости клеток с хромосомными аберрациями у овец из экспериментальных участков показывает, что у животных из участка Кызылкайрат обнаружен самый высокий уровень клеток с хромосомными аберра-

циями. Так, из обследованных 1194 метафазных клеток в 129 клетках (10,37±1,55%) идентифицированы хромосомные аберрации. В целом, этот цитогенетический показатель у трех групп экспериментальных животных соответственно в 6,25; 7,4 и 5,7 раза выше, чем показатели контрольных овец.

Использованные методы культивирования крови и окраски препаратов хромосом позволили проанализировать не менее 100 метафазных клеток от каждого животного и, тем самым, идентифицировать аберрации не только в крупных метацентрических, но и в средних акроцентрических хромосомах. В проанализированных метафазных клетках спектр хромосомных аберраций у животных, в основном, типичный, как при воздействии на организм факторов химической природы. При этом клетки с перестроенными хромосомами или с Робертсоновской транслокацией с образованием из двух акроцентрических хромосом одной мета- или субметацентрической хромосомы были единичными.

У экспериментальных животных в системе крови частота встречаемости клеток с хромосомными аберрациями были более чем в 2 раза выше, чем уровень клеток с геномными мутациями (соответственно в 6,25; 7,4; 5,7 и в 2,6; 2,96; 2,7 раза) у этих же овец. Также изучены все восемь цитогенетических показателей, а именно: уровень клеток с гиподиплоидным, гипердиплоидным, полиплоидным наборами хромосом, сгруппированные показатели геномных

мутаций и клеток с хромосомными aberrациями, а также уровень цитогенетической нестабильности (показатели А,В,С) в системе крови у индивидуальных разновозрастных животных из экспериментальных и контрольных участков. Из участка п. Бескайнар из 10 овец 1 овцематка была 4-х летняя, 2 – 3-х летние, 6 -2-х летние и 1-годовалого возраста. Наибольший уровень клеток с гиподиплоидным набором хромосом обнаружен у 3х-летней овцематки (18,68% – № 5Бр), а наименьший у годовалого баранчика (10,17%- №9Бр).

Гипердиплоидные клетки были идентифицированы у шести животных, в пределах от 0,6% (№6Бр) до 2,73% (№6Бр). В системе крови у всех овец данной группы были идентифицированы полиплоидные клетки. Степень варибельности этого цитогенетического показателя широкий (от 3,45% – №8Бр до 8,59% -№4Бр). Сумма этих трех цитогенетических показателей овец данной группы – геномные мутации, у животных изменяется в пределах от 14,41% (№9Бр- двухлетняя овцематка) до 25,27% (№5Бр-трехлетняя овцематка). Пределы вариации клеток с хромосомными aberrациями у животных с этого мониторингового участка составляет от 4,71% (№2Бр-двухлетняя овцематка) до 11,54% (№3Бр-двухлетняя овцематка). У двухлетней овцематки (№3Бр) все три показателя уровня цитогенетической нестабильности (А, В, С) были высокими (соответственно 36,54%, 25,96%, 13,46%) по сравнению с другими, даже 4-х летними (№26Тк) животными (17,59%;11,11%; 6,48%). В группе экспериментальных овец из п.Кызылкайрат 5 были 3-х летнего возраста, 3-2-х летние и 2-годовалого возраста. Из 10 овец из п. Таукаратурык 5 животных были 4-х летними и 5-трехлетними.

Таким образом, в этих двух группах животных из экспериментальных участков представлены все возрастные группы овец, и они позволяют провести цитогенетический анализ последствий воздействия пестицидов на разновозрастные животные. Так наибольший уровень геномных мутации (34,19%) обнаружен у трехлетней овцематки (№ 15 Кл), тогда как у четырехлетней овцематки (№ 26Тк) – только 11,11%. Такая же цитогенетическая картина наблюдается и в отношении частоты встречаемости клеток с хромосомными aberrациями. У четырехлетней овцематки (№ 27Тк) в системе крови идентифицированы 3,39%, а у двухлетней овцематки (№ 19Кт) в 5,65 раза больше, т.е 19,16% клеток были с aberrациями хромосом.

В целом, все три показателя цитогенетической нестабильности (А, В, С) в клетках крови у этих разновозрастных овец из экспериментальных участков также показал, что у годовалых и двухлетних животных (№20Кт и 19Кт) они в 1,94-2,97 раза выше, чем у трех- и четырехлетних (№22Кт и 26Тк).

### Обсуждение

Полученные от животных цитогенетические материалы были проанализированы в трех аспектах. Во-первых, изучен каждый цитогенетический показатель в отдельности у индивидуальных животных, а именно: частота встречаемости гиподиплоидных, гипердиплоидных, полиплоидных клеток, а также клеток с aberrациями хромосом. Во-вторых, эти 4 цитогенетические характеристики были объединены в две группы: геномные мутации (сумма клеток с гиподиплоидным, гипердиплоидным и полиплоидным наборами хромосом) и хромосомные aberrации. Наконец, у животных изучен общий уровень цитогенетической нестабильности в системе крови (А – сумма клеток с гиподиплоидным, гипердиплоидным и полиплоидным наборами хромосом, а также с хромосомными aberrациями), с разбивкой его на подгруппы В (сумма клеток с гипердиплоидным и полиплоидным наборами хромосом, а также с хромосомными aberrациями) и С (сумма клеток только с гипердиплоидным набором хромосом и с хромосомными aberrациями).

Разбивка общего уровня цитогенетической нестабильности (А) на две составляющие (В и С) наглядно демонстрирует, что именно за счет каких хромосомных нарушений увеличивается общий уровень геномных мутации и хромосомных aberrации, при воздействии на сельскохозяйственных животных химических составляющих не утилизируемых и запрещенных к использованию пестицидов.

Например, если показатели уровня цитогенетической нестабильности В и С у трех групп экспериментальных овец, в среднем, были выше соответственно в 5,39 и 6,4 раза, чем в контрольных, то общий уровень цитогенетической нестабильности (А), в среднем, только в 3 раза. Другими словами, эти статистические цитогенетические материалы наглядно показывают, что у животных, под воздействием химических составляющих запрещенных и не утилизируемых пестицидов, происходит увеличение уровня клеток с хромосомными aberrациями, а также

клеток с полиплоидным и гипердиплоидным наборами хромосом.

Чтобы исключить возможные спорные моменты при обсуждении результатов исследований по частоте встречаемости клеток с геномными мутациями, были исключены результаты изучения частоты встречаемости гиподиплоидных клеток из общего уровня цитогенетической нестабильности (А), так как известно, что число гиподиплоидных клеток, в некоторых случаях, может увеличиваться из-за артефактов, которые невозможно исключить при цитологической обработке изолированных клеток, а также при гипотонизации и фиксации во время приготовления препаратов хромосом.

В отношении гипердиплоидных клеток, увеличить их уровень вследствие артефакта, нельзя, так как «прибавленные» к метафазной пластинке «лишние» хромосомы будут отличаться не только различной степенью спирализации хромосом, но и интенсивностью их окрашивания.

Такой селективный подсчет полученных статистических материалов позволяет полностью исключить из результатов исследования возможные артефактные составляющие, которые невозможно избежать в силу методической особенности приготовления препаратов хромосом животных.

Исследованиями многих авторов, установлено, что уровень анеуплоидии в системе крови обуславливается именно генотоксическим и мутагенным эффектами воздействия радиации на организм млекопитающих и «анеуплоидия является одним из наиболее серьезных нарушений наследственного материала в соматических и половых клетках живых организмов» [26].

Изучения состояния хромосом у 4-х видов сельскохозяйственных животных (овца, крупный рогатый скот, свиньи и лошади) и мышевидных грызунов из неблагополучных в экологическом отношении районов Казахстана, показывают, что некоторые неблагоприятные факторы среды обитания (физические и химические) обуславливают не только мутагенные и канцерогенные, но митогенные, кластогенные и анеугенные эффекты в их системе крови (в культуре лимфоцитов *in vitro* и в клетках костного мозга) [25].

Следовательно, можно предположить, что высокая частота встречаемости клеток с гиподиплоидным и гипердиплоидным наборами хромосом в системе крови у экспериментальных животных, по сравнению с контрольными, нагляд-

но отражает генотоксический эффект пестицидов на хромосомы овец из этих экспериментальных участков.

В литературе существует гипотеза, согласно которой «полиплоидия рассматривается как механизм скрытия генетических повреждений в клетке», то есть образование полиплоидных клеток в системе крови является адаптивным ответом появления несбалансированного генома и выполняет защитную роль в организме [27,28].

Пестициды, действующие как митотические яды, блокируют митотические центры, подавляют развитие веретена и препятствуют завершению нормального течения клеточного цикла. Вследствие чего нарушается процесс цитотомии клетки, т.е. две дочерние клетки не разделяются друг от друга. Такой тип ацитокнеза приводит к увеличению плоидности хромосом клетки, следствием которого является возрастание частоты полиплоидных клеток в системе крови экспериментальных животных, по сравнению с контрольными животными [9]. Так, результаты анализа метафазных пластинок животных экспериментальных групп показывают, что у всех овец идентифицированы клетки с полиплоидным набором хромосом и их число варьирует в широких пределах (от 3,45% у трехлетней овцематки №8Бр до 12,26% у трехлетней овцематки №29Тк).

Следует отметить, что при тестировании генотоксичности пестицидов, в основном, используются известные пестициды [18,19], и, к тому же, их определенная доза вносится в культуры лимфоцитов крови животных *in vitro* [20,21]. В нашем исследовании были культивированы лимфоциты нативной крови *in vitro* животных, которые разводились на участках вблизи заброшенных складов, где обнаружены комплекс неутилизованных и запрещенных к использованию пестицидов и большой набор тяжелых металлов.

В целом, оценивая результаты изучения всех цитогенетических показателей с учетом индивидуальных, возрастных и групповых критериев экспериментальных и контрольных животных, необходимо отметить некоторые факты, которые вытекают из анализа. Во-первых, хромосомные нарушения с различной частотой обнаружены у всех экспериментальных животных без исключения. Во-вторых, спектр хромосомных aberrаций у животных из трех участков был одинаковым, с преобладанием клеток с хроматид-

ными абберрациями. В-третьих, не наблюдается какой-либо статистической связи уровня цитогенетических нарушений в системе крови с возрастом животных. Так, у отдельных 1-2-х -летних овец уровень геномных мутаций и хромосомных абберраций на несколько порядков был выше, чем аналогичные показатели у 4-х летних. Также, в анализированных метафазах, кроме надежно идентифицируемых хроматидных абберраций и геномных мутаций, были обнаружены клетки с различными нарушениями течение митоза и морфологии хромосом: с задержкой митоза в профазе, с ранним разъединением хроматид в крупных метацентрических хромосомах, с обособленными круглыми хромосомами, похожими на микроядра, с фрагментацией части или всех хромосом (пульверизации), со скоплением хромосом в экваториальной области, с хромосомами, которые расположились только по периферии клетки, как бы по кругу.

Использование, при изучении генотоксичности неутилизованных и запрещенных к использованию пестицидов на сельскохозяйственных животных, всего спектра нарушений генома клеток, находящихся на разных стадиях митотического цикла, позволило установить, что их химические составляющие на организм овец оказывают митогенные, анеугенные, кластогенные и мутагенные эффекты. В остатках неутилизованных пестицидов содержатся смесь химических веществ и большой набор ТМ, которые поступают в организм сельскохозяйственных животных с водой, с растениями, съедаемыми животными, частичками почвы, попадающие с корнями растений в их желудочно-кишечный тракт.

Поэтому при обсуждении полученных нами высоких цитогенетических показателей овец из трех экспериментальных участков, по сравнению с показателями из контрольного участка, возникает закономерный вопрос об уровне содержания неутилизованных и запрещенных к использованию пестицидов и солей тяжелых металлов (ТМ) в воде, почве, а также в продуктах питания животного происхождения.

Установлено, что все изученные образцы питьевой и природной воды содержат СОЗ-пестициды (высокотоксичный метаболит ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан) – ДДЭ (дихлордифенилэтилен)), превышающие ПДК (2 мг/дм<sup>3</sup>) в 2,5 раза. Также, в ряде проб воды присутствовали эндосульфат сульфат, дибутилэндан, метоксихлор, дельдрин, гептахлорэпоксид, 2,4 ДДД и

4,4 ДДД. При анализе воды на содержание ТМ, например, кадмия, ПДК превышало от 2 (п. Кызылкайрат) до 6 раза (Бескайнар). По Cu и Zn также обнаружено превышение ПДК (от 1,1 до 2,5 раза). При этом остается фактом, что животные пьют воду из озера, куда стекает вся загрязненная пестицидами вода (н-р, п. Бескайнар). При исследовании проб почвы было установлено, что вокруг территории бывших хранилищ пестицидов почва имеет поликомпонентное загрязнение, т.е. загрязнена СОЗ-пестицидами и ТМ. Во всех образцах общее содержание СОЗ-пестицидов в почве превышает ПДК (п.Кызылкайрат и п.Бескайнар от 60 до 120 раза; п. Таукаратурык – до 17 раза). Также в собранных образцах почвы содержатся:  $\beta$  ГХЦГ, алдрин, дибутилэндан, эндосульфат сульфат, гептахлорэпоксид, дельдрин, эндрин, хлорбензилат.

Источниками поступления ТМ в окружающую среду могут быть последствия активного использования металлосодержащих удобрений в прошлом, а также продукты разложения пестицидов и удобрения, которые хранились в течение длительного периода времени. Во всех пробах почвы обнаружено превышение ПДК меди (от 1,1 до 2 ПДК). В образцах из пп. Бельбулака, Кызылкайрата обнаружено превышение ПДК кадмия (от 1,2 до 1,7 ПДК). Превышение ПДК цинка (от 1,1 до 2,5 ПДК) обнаружено в образцах из п. Кызылкайрата.

Вследствие такого высокого содержания пестицидов и ТМ в почве, воде и, естественно, в растениях, в некоторых образцах продуктов питания животного происхождения наблюдается также превышение ПДК по этим химическим загрязнителям, которые представляют опасность и для здоровья людей, употребляющих их. Например, в отдельных образцах продуктов питания животного происхождения по некоторым ТМ превышение ПДК составляет по Cd, Pb, Cu и Cr, а в большинстве образцах – по Zn и Ni. Необходимо подчеркнуть, что наряду с таким «внутренним» загрязнением организма животных, на этих мониторинговых участках существуют и «наружные» пути поступления запрещенных, неутилизованных пестицидов и тяжелых металлов, через их кожные покровы и дыхательные органы. В результате таких «двойственных» путей загрязнения животных, пестициды и тяжелые металлы могут проявлять свое гентоксическое кумулятивное влияние на них. Высокий уровень хромосомных абберраций и геномных мутаций у экспериментальных



животных является, по-видимому, следствием этих событий.

Таким образом, можно отметить, что химические составляющие пестицидов и ТМ в образцах почвы, воды и, соответственно, в кормах, оказывают генотоксическое влияние на организм овец и обуславливают высокий уровень генотоксических мутаций и хромосомных aberrаций в их системе крови. Следовательно, на генетический аппарат животных до настоящего времени оказывают генотоксическое воздействие остатки неутилизованных и запрещенных к использованию пестицидов на заброшенных местах их хранения.

## Конфликт интересов

Все авторы ознакомлены с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

## Источник финансирования

Финансирование предоставлено Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках НТП: №BR05236379 «Комплексная оценка влияния неутилизованных и запрещенных к использованию пестицидов на генетический статус и здоровье населения Алматинской области».

## Литература

- 1 Нуржанова А.А. Эколого-генетические аспекты токсичности и мутагенеза пестицидов. Алматы, 2007. 161с.
- 2 Nurzhanova A.A., Inelova Z.A., Djansugurova L.B., Nesterova S.G., Mit N.V., Zhubanova A.A., Zhabbasov R.Zh., Baizhanov M.Kh., Kapysheva U.N., Bakhtiyarova Sh.K., Khussainova E.M., Cherednichenko O.G., Mussayeva A.S., Shadenova E.A., Bekmanov B.O. The problem of unutilized and banned pesticides in Kazakhstan (review). News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biological and medical. Volume 4, Number 328 (2018), 86 – 96.
- 3 Козак М. Ф. Марченко Н. В. Цитогенетические эффекты воздействия антропогенного загрязнения вод нижней Волги: Монография. – Астрахань. Издательский дом «Астраханский университет», 2008. – 116 стр.
- 4 Колумбаева С.Ж., Д.А. Бегимбетова, А.В. Ловинская, А.М. Калимагамбетов. Исследование *Citellus fulvus* в загрязненных фенилпирозолами биотопах // Экология. – 2013, № 3. – С. 216–220.
- 5 Гершензон С.М. Мутации. – Киев, 1991. – С. 111–125.
- 6 Тарасов В. А. Принципы качественной и количественной оценки генетической опасности химических веществ. Мутагены и канцерогены окружающей среды и наследственность человека: доклады международного симпозиума. – М., 1994. – С. 3–66.
- 7 Бегимбетова Д.А., Колумбаева С.Ж., Бланшо Э., Ловинская А.В. Изучение содержания фипронил-сульфона в тканях крыс при остром и подостром воздействии // Вестник КазНУ. Серия экологическая. № 1 (24) 2009. – С. 59–64.
- 8 Ловинская А. В., С. Ж. Колумбаева, О. Л. Коломиец, С. К. Абилов. Генотоксическое действие пестицида фипронил на соматические и генеративные клетки мышей // Генетика, 2016, том 52, № 5. – С. 561–568.
- 9 Левицкий Е.Л., А.Н. Марченко, Ю.И. Губский. Механизмы генотоксичности фосфорорганических соединений // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – №1. – С.47–50.
- 10 Preeti Bagri & S. K. Jain. Assessment of acetamiprid-induced genotoxic effects in bone marrow cells of Swiss albino male mice // Drug and Chemical Toxicology – 2018. Vol. 42, No 4, – P. 357–363.
- 11 Medina-Buelvas D., E. Estrada-Muñiz, M. Flores-Valadez, L. Vega. Genotoxic and immunotoxic effects of the organophosphate metabolite T diethyldithiophosphate (DEDTP) in Vivo // Toxicology and Applied Pharmacology – 2019. Vol. 366, – P. 96–103.
- 12 Doha Yahia, Marwa F. Ali. Cytogenetic and genotoxic effects of penconazole and chlorpyrifos pesticides in bone marrow of rats // Journal of Advanced Veterinary Research – 2019. – Vol. 9, No 2, – P. 29–38
- 13 Doha Yahia, Marwa F. Ali, Doaa S. Abd El-Maguid. Estimation of Bone Marrow DNA Damage Induced by Lambda cyhalothrin and Dimethoate Insecticides using Alkaline Comet Assay // Journal of Advanced Veterinary Research – 2019. – Vol. 9, No 1, – P. 23–28
- 14 Ayla Çelik, Gizem Güler, Cuma Aktaş & Serap Yalin. Genotoxic action of Luna Experience-SC 400 fungicide on rat bone marrow // Biomarkers – 2019. Vol. 24, No 7, – P. 720–725.
- 15 Tsatsakis A, Docea AO, Constantin C, Calina D, Zlatian O, Nikolouzakakis TK, Stivaktakis PD, Kalogeraki A, Liesivuori J, Tzanakakis G, Neagu M. Genotoxic, cytotoxic, and cytopathological effects in rats exposed for 18 months to a mixture of 13 chemicals in doses below NOAEL levels // Toxicology Letters – 2019. Vol. 316, – P. 154–170.
- 16 Malhi P.K. and I.S. Grover. Genotoxic effects of some organophosphorus pesticides. II. In vivo chromosomal aberration bioassay in bone marrow cells in rat // Mutation Research – 1987. Vol. 188, – P. 45–51.
- 17 Илюшина Н. А. Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ракитский В.Н. Генотоксичность модельных комбинаций действующих веществ пестицидов в тестах на бактериях *Salmonella typhimurium* и эритроцитах костного мозга мышей *in vivo* // Здоровоохранение Российской Федерации – 2019. – Том 63, № 4. – С. 193–198.
- 18 Katarína Šiviková, Beáta Holečková, Viera Schwarzbacherová, Martina Galdíková, Ján Dianovský, Potential chromosome damage, cell-cycle kinetics and apoptosis induced by epoxiconazole in bovine peripheral lymphocytes in vitro // Chemosphere Volume – 2018. Vol. 193, – P. 82–88.
- 19 Martina Galdíková, Beáta Holečková, Katarína Šiviková, Viera Schwarzbacherová, Simona Koleničová. Evaluating the genotoxic damage in bovine whole blood cells in vitro after T exposure to thiacloprid // Toxicology in Vitro – 2019. Vol. 61.

- 20 Ficová, I., Galdíková, M. Testing the potential clastogenic/ cytotoxic effects of pesticide calypso 480 scfolia veterinaria, 61, 3: 47–51, 2017.
- 21 BeátaHolečková. Evaluation of the in vitro effect of glyphosate-based herbicide on bovine lymphocytes using chromosome painting// Bull Vet InstPulawy 50, 533-536, 2006.
- 22 Lioi M.B. , M.R. Scarfi, A. Santoro, R. Barbieri, O. Zeni, D. Di Berardino, M.V. Ursini.Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro//Mutation Research 403 1998 13–20.
- 23 О внесении изменений в приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан от 24 июня 2015 года № 15-1/565 «Об утверждении стандарта государственной услуги «Государственная регистрация пестицидов (ядохимикатов)».
- 24 Руководство по о краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. Подготовлено для МПХБ Международной комиссией по защите от мутагенов и канцерогенов окружающей среды. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. – Женева, 1989. – 211 с.
- 25 Жапбасов Р., Жансүгірова Л.Б., Жомартов А.М., Досыбаев Қ.Ж. «Сүтқоректі жануарлардың соматикалық клеткаларындағы цитогенетикалық тұрақсыздық деңгейін қоршаған ортаның экологиялық жағдайына генотоксикалық тұрғыдан сипаттама беруге пайдалану» //Әдістемелік нұсқау. – Алматы Қазақ университеті, 2017. – 74 бет.
- 26 Васильев С.А., Тимошевский В.А., Лебедев И.Н. Анеугенный эффект ионизирующего излучения в соматических клетках млекопитающих и человека // Генетика. – 2009. Т.45. N 12. – С. 1589-1599.
- 27 Рябokonь Н.И. Биологические эффекты в природных популяциях мелких грызунов на территориях, загрязненных радионуклидами. Частота полиплоидных клеток костного мозга у рыжей полевки в разные годы после Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. Т. 39. №6. – С. 613-618.

## References

- 1 Nurzhanova A.A. Ekologo–geneticheskiye aspekty toksichnosti i mutageneza pestitsidov. Almaty. 2007. 161s.
- 2 A. A. Nurzhanova, Z. A. Inelova, L. B. Djansugurova, S. G. Nesterova, N. V. Mit, A. A. Zhubanova, R. Zh. Zhapbasov, M. Kh. Baizhanov, U. N. Kapysheva , Sh. K. Bakhtiyarova, E. M. Khussainova, O. G. Cherednichenko, A. S. Mussayeva, E. A. Shadenova, B. O. Bekmanov. The problem of unutilized and banned pesticides in Kazakhstan (review). News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Seriesofbiologicalandmedical. Volume 4, Number 328 (2018), 86 – 96.
- 3 Kozak M. F. Marchenko N. V. Tsitogeneticheskiye efekty vozdeystviya antropogenogo zagryazneniya vod nizhney Volgi. Monografiya. Astrakhan. Izdatelskiy dom «Astrakhanskiy universitet». 2008.116 str.
- 4 S.Zh. Kolumbayeva. D.A. Begimbetova. A.V. Lovinskaya. A.M. Kalimagambetov. Issledovaniye Sitellus fulvus v zagryaznennykh fenilpirazolami biotopakh.Ekologiya. 2013. № 3. s. 216–220.
- 5 Gershenzon S.M. Mutatsii. Kiyev. 1991. – S. 111-125.
- 6 Tarasov V. A. Printsipy kachestvennoy i kolichestvennoy otsenki geneticheskoy opasnosti khimicheskikh veshchestv. Mutageny i kantserogeny okruzhayushchey sredy i nasledstvennost cheloveka: doklady mezhdunarodnogo simpoziuma. M.. 1994. S. 3-66.
- 7 Begimbetova D.A.. Kolumbayeva S.Zh.. Blansho E.. Lovinskaya A.V. Izucheniye sodержaniya fipronil-sulfona v tkan-yakh krysa pri ostrom i podostrom vozdeystvii. Vestnik Kaznu. Seriya ekologicheskaya. № 1 (24) 2009 g. str. 59-64.
- 8 A. V. Lovinskaya. S. Zh. Kolumbayeva. O. L. Kolomiyets. S. K. Abilev. Genotoksicheskoye deystviye pestitsida fipronila na somaticheskoye i generativnyye kletki myshey. Genetika. 2016. tom 52. № 5. s. 561–568
- 9 E.L. Levitskiy. A.N. Marchenko. Yu.I.Gubskiy. Mekhanizmy genotoksichnosti fosfororganicheskikh soyedineniy// Sovremennyye problemy toksikologii.-1998.-№1.-S.47-50.
- 10 Preeti Bagri & S. K. Jain. Assessment of acetamidrid-induced genotoxic effects in bone marrow cells of Swiss albino male mice // Drug and Chemical Toxicology – 2018. Vol. 42, No 4, – P. 357-363.
- 11 D. Medina-Buelvas, E. Estrada-Muñiz, M. Flores-Valadez, L. Vega. Genotoxic and immunotoxic effects of the organophosphate metabolite T diethyldithiophosphate (DEDTP) in Vivo // Toxicology and Applied Pharmacology – 2019. Vol. 366, – P. 96-103.
- 12 Doha Yahia, Marwa F. Ali. Cytogenetic and genotoxic effects of penconazole and chlorpyrifos pesticides in bone marrow of rats // Journal of Advanced Veterinary Research – 2019. – Vol. 9, No 2, – P. 29-38
- 13 Doha Yahia, Marwa F. Ali, Doaa S. Abd El-Maguid. Estimation of Bone Marrow DNA Damage Induced by Lambda cyhalothrin and Dimethoate Insecticides using Alkaline Comet Assay // Journal of Advanced Veterinary Research – 2019. – Vol. 9, No 1, – P. 23-28
- 14 Ayla Çelik, Gizem Güler, Cuma Aktaş & Serap Yalin. Genotoxic action of Luna Experience-SC 400 fungicide on rat bone marrow // Biomarkers – 2019. Vol. 24, No 7, – P. 720-725.
- 15 Tsatsakis A, Docea AO, Constantin C, Calina D, Zlatian O, Nikolouzakakis TK, Stivaktakis PD, Kalogeraki A, Liesivuori J, Tzanakakis G, Neagu M. Genotoxic, cytotoxic, and cytopathological effects in rats exposed for 18 months to a mixture of 13 chemicals in doses below NOAEL levels // Toxicology Letters – 2019. Vol. 316, – P. 154-170.
- 16 P.K. Malhi and I.S. Grover. Genotoxic effects of some organophosphorus pesticides. II. In vivo chromosomal aberration bioassay in bone marrow cells in rat // Mutation Research – 1987. Vol. 188, – P. 45-51.
- 17 Ilyushina N. A. Egorova O.V.. Averianova N.S.. Masaltsev G.V.. Rakitskiy V.N. Genotoksichnost modelnykh kombinatsiy deystvuyushchikh veshchestv pestitsidov v testakh na bakteriyakh Salmonella typhimurium i eritrotsitakh kostnogo mozga myshey in vivo // Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii – 2019. – Tom 63. № 4. – С. 193-198.
- 18 Katarína Šivíková, Beáta Holečková, Viera Schwarzbacherová, Martina Galdíková, Ján Dianovský, Potential chromosome damage, cell-cycle kinetics/and apoptosis induced by epoxiconazole in bovine peripheral lymphocytes in vitro // Chemosphere Volume – 2018. Vol. 193, – P. 82-88.
- 19 Martina Galdíková, Beáta Holečková, Katarína Šivíková, Viera Schwarzbacherová, Simona Koleničová. Evaluating the genotoxic damage in bovine whole blood cells in vitro after T exposure to thiacloprid // Toxicology in Vitro – 2019. Vol. 61.

- 20 Ficová, I., Galdíková, M. Testing the potential clastogenic/ cytotoxic effects of pesticide calypso 480 scfolia veterinaria, 61, 3: 47–51, 2017.
- 21 BeátaHolečková. Evaluation of the in vitro effect of glyphosate-based herbicide on bovine lymphocytes using chromosome painting// Bull Vet InstPulawy 50, 533-536, 2006.
- 22 M.B. Lioi, M.R. Scarfi, A. Santoro, R. Barbieri, O. Zeni, D. Di Berardino, M.V. Ursini. Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro//Mutation Research 403 1998 13–20.
- 23 O vnesenii izmeneniy v prikaz Ministra selskogo khozyaystva Respubliki Kazakhstan ot 24 iyunya 2015 goda № 15-1/565 «Ob utverzhdenii standartov gosudarstvennoy uslugi «Gosudarstvennaya registratsiya pestitsidov (yadokhimikatsiy)»».
- 24 Rukovodstvo p o kratkosrochnym testam dlya vyyavleniya mutagenov i kantserogenov khimicheskikh veshchestv. Podgotovleno dlya MPKb Mezhdunarodnoy komissiyey po zashchite ot mutagenov i kantserogenov okruzhayushchey sredy. Sovmestnoye izdaniye Programmy OON po okruzhayushchey srede. Mezhdunarodnoy organizatsii truda i Vsemirnoy organizatsii zdavookhraneniya. Zheneva. 1989.-211 s.
- 25 Zhapbasov R., Zhansugirova L.B., Zhomartov A.M., Dosybayev ?.Zh. «Sutkorekti zhanuarlardyn somatikalyk kletkalaryndagy tsitogenetikalyk turaksyzdyk dengeyin korshagan ortanyn ekologiyalyk zhagdayyna genotoksikalyk turgydan sipattama beruge paydalanu» // Adistemelik nuska. – Almaty Kazak universiteti. 2017. – 74 bet.
- 26 Vasilyev S.A., Timoshevskiy V.A., Lebedev I.N. Aneugenny effect of ionizing radiation on somatic cells of mammals and man. / Genetika. 2009. T.45. N 12. S.1589-1599.
- 27 Ryabokon N.I. Biologicheskiye efekty v prirodnykh populyatsiyakh melkikh gryzunov na territoriyakh. zagryaznennykh radionuklidami. Chastota poliploidnykh kletok kostnogo mozga u ryzhey polevki v raznyye gody posle Chernobylskoy katastrofy / Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. – 1999. T. 39. №6. S. 613-618.