

**В.С. Рукавишников, Л.М. Соседова, Е.А. Капустина, В.А. Вокина, Е.А. Титов, Н.Л. Якимова****ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ  
К ПЕРСНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ****ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)**

В работе представлены результаты экспериментальных исследований, касающиеся предшествующего влияния неблагоприятных экологических и производственных факторов на морфофункциональное состояние ЦНС потомства. Проведено исследование функционального состояния ЦНС потомства, полученного от белых крыс с интоксикацией винилхлоридом и сулемой. Полученные результаты свидетельствовали об отставании развития сенсорно-двигательных реакций у новорожденного потомства. У половозрелого потомства установлена нарушение целостной структуры поведения, характеризующееся изменением двигательной активности, ориентировочно-исследовательских реакций и тревожности, а также показаны нарушения проведения импульса в нервно-мышечном аппарате задних конечностей белых крыс и морфологические изменения структуры нервной ткани. Нарушение развития у потомства может быть связано с процессами кумуляции, воздействием на генетический аппарат клеток или опосредовано эпигенетическими механизмами нарушений ЦНС. При проведении сравнительного исследования влияния толуола на показатели поведения и когнитивных способностей, биоэлектрической активности головного мозга белых крыс с нормальным течением эмбрионального развития и на фоне пренатальной гипоксии было установлено, что нейротоксические свойства толуола более выражены у белых крыс с грузом пренатальной гипоксии. Полученные результаты свидетельствуют о возможном снижении чувствительности клеток нервной ткани к действию нейротоксикантов вследствие пренатального гипоксического повреждения. Значимость экспериментального моделирования заключается в разработке подходов к персонализированной медицине, т.к. знания о предшествующей пренатальной патологии или нейроинтоксикации родителей дают возможность обоснования индивидуальных мер профилактики, лечения, а также принятия решений о трудоустройстве подрастающего поколения.

**Ключевые слова:** белые крысы, винилхлорид, сулема, толуол, пренатальная гипоксия, потомство, нервная система

**FROM EXPERIMENTAL BIOMODELING TO PERSONALIZED MEDICINE****V.S. Rukavishnikov, L.M. Sosodova, E.A. Kapustina, V.A. Vokina, E.A. Titov, N.L. Yakimova****East-Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS, Irkutsk**

This article presents the results of experimental studies of adverse effects of environmental and occupational exposures on the morphofunctional state of the central nervous system in offspring rats. The results of this study show that newborn offspring of rats exposed to vinyl chloride and mercuric chloride lagged behind the controls in sensory-motor development. There was violated the whole structure of behavior in adult offspring characterized by reduces motor and exploratory activity, increased anxiety in rats. There was abnormal impulse conduction in the neuromuscular apparatus of the hind legs of albino rats and morphological changes in the structure of nervous tissue. Developmental disorders in the offspring may be associated with the processes of accumulation, influence on the genetic apparatus of cells or mediated by epigenetic mechanisms of CNS disorders. A comparative study of the behavioral and cognitive effects of toluene, cerebral bioelectrical activity in rats with a normal embryogenesis and background prenatal hypoxia has been found that toluene neurotoxicity are more pronounced in adult rats exposed to chronic prenatal hypoxia. The results suggest a possible decrease in the sensitivity of neurons to the action of neurotoxicants because of prenatal hypoxic damage. The significance of experimental modeling is to develop approaches to personalized medicine, because knowledge of the previous prenatal pathology or neurointoxication of parents allow study of individual measures of prevention, treatment, and decisions about employment of the younger generation.

**Key words:** albino rats, vinyl chloride, mercuric chloride, toluene, prenatal hypoxia, descendants, nervous system

Моделирование на экспериментальных животных патологических состояний и различных заболеваний, возникающих при воздействии неблагоприятных экологических и производственных факторов, является основным звеном доказательной медицины, позволяющим изучить патогенетическую структуру и механизмы формирования исследуемых процессов.

Чрезвычайно важной и актуальной на современном этапе становится проблема отдаленных последствий воздействия химических токсикантов в последующих поколениях. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации на каждую тысячу новорожденных приходится 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями [9]. При анализе причин пороков развития и наследственных изменений в большинстве существующих исследований авторы связывают патологию с воздействием неблагоприятных химических факторов на организм матери во время беременности [2], когда происходит непо-

средственное воздействие токсиканта на эмбрион или развивающийся плод [8, 18]. Реже определяется взаимосвязь с предшествующим беременностью состоянием здоровья [4, 9]. Изучение влияния предшествующего воздействия неблагоприятных факторов на организм родителей за несколько месяцев или лет до рождения ребенка встречается в единичных случаях и недостаточно объективных данных о роли токсикантов в развитии и функционировании ЦНС в последующих поколениях. Немногочисленные литературные сведения указывают на возможность развития структурных и функциональных аномалий, в том числе и нервной системы, у детей, родители которых имели производственный контакт с различными токсикантами [19, 23]. Анализ результатов собственных исследований [7, 14, 15] и литературных данных дал основание предположить о наличии химического груза у последующих поколений, родители которых подвергались неблагоприятному химическому воздействию. В литературе к

настоящему времени нет единого ответа на возможные причины и механизмы формирования данного явления, что требует всестороннего исследования, в том числе и экспериментального.

Во многих случаях воздействие неблагоприятных факторов, тропных к нервной системе, вызывает нарушения церебрального гомеостаза лишь у отдельных высокочувствительных лиц, среди всех получивших экспозицию. Изменение чувствительности к различным химическим веществам является весьма актуальной и малоизученной медико-биологической проблемой в настоящее время. Вместе с тем предрасполагающие факторы риска возникновения патологии ЦНС, без знания которых невозможна разработка профилактики и коррекции нарушений, пока еще недостаточно изучены и могут иметь важное прикладное значение для диагностики предпатологических состояний, а также процессов, связанных с дегенерацией и гибелью нервных клеток. Нарушениями эмбрионального развития, возникающими при действии различных патологических факторов на организм в период беременности, зачастую обусловлены многочисленные психоневрологические и когнитивные нарушения у взрослого человека. Высокая распространенность перинатальной патологии, первое место в которой занимает пренатальная гипоксия и асфиксия в родах, неизбежно приводит к повышению в общей популяции числа лиц, имеющих отклонения в деятельности нервной системы различной степени выраженности. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что гипоксическое воздействие различного генеза в период эмбрионального развития может приводить к патологическим изменениям в ЦНС, при этом большое значение имеет длительность и этап развития, на котором это воздействие применялось [5, 11]. Известно, что характер морфологических и функциональных изменений при отравлениях во многом зависит не только от свойств яда, пути его введения и выведения из организма, условий внешней среды, но и состояния организма, сопутствующей патологии, индивидуальной чувствительности и общей сопротивляемости организма. В связи с этим, пренатальная гипоксия может являться фактором риска не только нейродегенеративных заболеваний, но и оказать существенное влияние на течение интоксикаций. Вместе с тем, сведения о влиянии пренатальной гипоксии на формирование нарушений ЦНС при воздействии в процессе онтогенеза нейротоксикантов в доступной литературе отсутствуют. Наряду с определяющей ролью генетической детерминированности индивидуальной чувствительности, нами выдвинута гипотеза о пренатальной гипоксии как факторе возможного риска развития нейродегенеративных нарушений при воздействии нейротоксикантов в процессе онтогенеза человека.

Актуальность настоящих исследований определяется не только незначительным количеством в современной отечественной и зарубежной литературе сведений о влиянии интоксикаций родителей на формирование морфофункциональных нарушений в ЦНС их потомства и влиянии пренатальной гипоксии на характер последующей интоксикации в половозрелом возрасте, но и необходимостью изучения вклада предшествующих неблагоприятных факторов в течение

патологических процессов с целью прогнозирования персонафицированного риска развития заболеваний, обусловленных воздействием экологических и производственных факторов. В наших исследованиях моделирование воздействия неблагоприятных производственных и экологических факторов было разделено на два направления. **Целью** первого направления экспериментальных исследований являлась оценка структурно-функционального состояния нервной системы потомства, полученного от белых крыс-самцов, подвергавшихся до спаривания воздействию винилхлоридом или сулемой.

Среди множества химических токсикантов винилхлорид – вещество с самым большим объемом производства в мире, который составляет во всем мире к началу 21-го века 27 млн. тонн в год и увеличивается ежегодно на 3 %. На сегодняшний день доказано, что винилхлорид, наряду с нейротоксичным действием, оказывает негативное влияние на мужскую репродуктивную функцию и на развитие плода [6, 13]. Кроме этого винилхлорид способен оказывать воздействие на генетический аппарат клеток, что ставит вопрос о возможности появления нежелательных эффектов в последующих поколениях [20].

Согласно определению ВОЗ, ртуть относится к тяжелым металлам, которые неблагоприятным образом влияют на экологические условия и представляют наибольшую опасность для живых организмов. Известно, что, наряду с нейротоксичностью, ртуть обладает гонадотропным и мутагенным действием на организм млекопитающих. При воздействии ртути на мужской организм выявлено нарушение репродуктивной функции, что выражалось в колебаниях уровня тестостерона, количестве и подвижности сперматозоидов, увеличении содержания ртути в тканях яичка [24]. Сулема – эталонный представитель солей ртути, обладающая характерными особенностями данной группы веществ [16]. В связи с чем, биологические эффекты, проявляемые сулемой будут свойственны и другим неорганическим соединениям ртути, в том числе и парам металлической ртути.

Вышеуказанные факты дают основание предположить о возможности появления отдаленных эффектов воздействия винилхлорида и неорганических соединений ртути у последующих поколений.

**Целью** второго направления экспериментальных исследований являлась оценка морфофункциональных нарушений ЦНС при воздействии толуола на белых крыс с пренатальной гипоксией. Толуол является широко распространенным на предприятиях химической, нефтехимической, нефтеперерабатывающей, шинной, резиновой и резинотехнической промышленности. Загрязнение атмосферного воздуха и воздуха рабочей зоны толуолом приводит к повышению частоты острых и хронических отравлений, как на производстве, так и в быту [22]. При этом одним из основных направлений его неблагоприятного действия является нейротоксичность [12, 22]. При хроническом воздействии толуола неврологические нарушения проявляются энцефалопатией, атрофией зрительного нерва, нарушением походки. Установлено, что толуол вызывает возбуждающее действие при низкоуровневом воздействии, однако при

повышении концентрации токсиканта наблюдается депрессивный эффект и снижение двигательной активности у животных ниже начального уровня [21, 22].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное моделирование включало воздействие на лабораторных животных винилхлоридом, сулемой и толуолом. У потомства, полученного от животных с нейротоксикацией сулемой и винилхлоридом, проводили обследование морфофункционального состояния ЦНС с использованием следующих методов: в период новорожденности – «переворачивание на плоскости», «избегание обрыва», «переворачивание в свободном падении», «открытое поле» и в половозрелом возрасте – «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «чужак-резидент», «вращающийся стержень», электроцефалография, патоморфологическое исследование нервной ткани. Дизайны экспериментов подробно описаны в наших предыдущих работах [3, 7, 14, 15]. Моделирование интоксикации толуолом осуществлялось на половозрелых беспородных белых крысах самцах, подвергавшихся пренатальной нитритной гипоксии в различные периоды эмбриогенеза. После окончания экспозиции толуолом проводили обследование животных с применением методов «открытое поле», «крестообразный лабиринт», «чужак-резидент», «вращающийся стержень», «радиальный лабиринт», «лабиринт Морриса», патоморфологическое исследование нервной ткани. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты первого направления исследований свидетельствуют о влиянии винилхлорида и сулемы на нервную систему потомства белых крыс с формированием изменений физического развития, поведения животных и морфологическими нарушениями в головном мозге.

При обследовании потомства, полученного от белых крыс-самцов с винилхлоридной и сулемовой интоксикацией, в первые дни жизни выявлено отставание развития сенсорно-двигательных реакций и снижение прироста массы тела. У половозрелого потомства установлено нарушение целостной структуры поведения, характеризующееся изменением двигательной активности, ориентировочно-исследовательских реакций и тревожности, установлены нарушения проведения импульса в нервно-мышечном аппарате задних конечностей белых крыс и изменения структуры нервной ткани [15].

Патоморфологическая верификация поражения нервной ткани потомства крыс с интоксикацией винилхлоридом и сулемой не имела существенных качественных различий и характеризовалась одно-

типными структурно-морфологическими повреждениями: дистрофическими изменениями нейронов коры головного мозга, повышением проницаемости сосудов головного мозга, вакуолизацией клеток глии с уменьшением количества глиальных элементов, выраженным отеком лимбической коры, спонгиозом подкоркового вещества. Поражение нейронов коры больших полушарий носило ишемический характер с присутствием характерных признаков: сморщивание тела нейрона и приобретение им характерной треугольной формы, с исчезновением гранул Ниссля [14].

Механизм отдаленных биологических эффектов воздействия винилхлорида и сулемы на организм потомков в настоящее время не известен. Следует отметить, что генетически предопределяются общие принципы установления межнейронных связей, нейромедиаторная активность, основная архитектура, от которых в дальнейшем зависят особенности функционирования ЦНС [17]. Вместе с тем, могут наследоваться и некоторые элементы поведения, такие как двигательная активность, эмоциональные реакции, агрессивность [1]. Можно предположить, что при воздействии данных токсикантов, являющихся мутагенами, произошли изменения наследственной информации, ответственной за развитие и функционирование нервной системы.

Известно, что сулема обладает кумулятивными свойствами и, таким образом, при беременности, когда организм находится в функциональном напряжении, усиленная элиминация сулемы из депо может способствовать непосредственному влиянию токсиканта на развивающийся плод. В то же время в представленном эксперименте было также выявлено нарушение развития и у потомства самцов с интоксикацией сулемой, что невозможно объяснить непосредственным воздействием на эмбрион депонированной сулемы, и может быть связано, вероятно, с процессами эпигенетической трансгенерационной наследственности.

Влияние винилхлорида на репродуктивную систему может быть обусловлено также и конкурентными отношениями с половыми гормонами, вызывая развитие гормональной недостаточности и нарушение в процессах репродукции. Подобные схемы развития патологического процесса указаны в единичных исследованиях [6]. Некоторые литературные данные подтверждают влияние винилхлорида на соматотропную функцию гипофиза, что, в свою очередь, может предполагать и воздействие на гормональную регуляцию половой системы [10]. Наряду с этим, нарушение функциональных и метаболических процессов в ЦНС после токсического повреждения нервной ткани у самцов, способно изменять механизмы обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички. Кроме этого изучаемые токсиканты, обладая мутагенным действием, вызывают изменения генетического материала в половых клетках родителей, влияя на развитие организма потомков. Поставленная проблема о воздействии сулемы и винилхлорида на потомство аутбредных крыс, подвергавшихся воздействию токсиканта, требует дальнейшего изучения для выявления механизмов данного явления и поднимает вопрос о влиянии ртутной и винилхлоридной интоксикации на последующие



поколения. Принимая во внимание, что значительные химические нагрузки на работающее население, в ряде случаев достигающие экстремальных значений, также являются стрессовым фактором для организма, важно учитывать мутагенность химического стресса или возможность модифицирующего влияния химического фактора на другие мутационные воздействия. При этом критериальными показателями оценки химического мутационного груза могут быть психо-эмоциональные и неврологические нарушения. А распространенность нарушений психоневрологического статуса в популяции может быть отнесена к индикаторным фенотипам.

При моделировании толуольной интоксикации у белых крыс с нормальным течением эмбрионального развития наблюдался типичный для данного соединения возбуждающий эффект на нервную систему [22], характеризующийся активацией двигательного и снижением исследовательского поведения, наряду со снижением способности к обучению и нарушениями процессов рабочей памяти и пространственной ориентации [3]. В условиях пренатального гипоксического повреждения головного мозга нейротоксический эффект толуола характеризовался рядом особенностей и зависел от периода воздействия негативного фактора. Наиболее выраженные изменения в структуре поведения наблюдались у экспонированных животных с хронической гипоксией. У данных животных, повышался уровень тревожности, они были менее подвижны и демонстрировали значительное снижение уровня поисковой активности. Учитывая тот факт, что тормозное влияние на ЦНС животных толуол вызывает при воздействии высоких уровней от 500 ppm и выше [21, 22] можно предположить, что животные, подвергавшиеся пренатальной гипоксии, являются более чувствительными к воздействию токсиканта, демонстрируя подобные изменения уже в концентрации 150 ppm. Перенесенная в период эмбриогенеза острая гипоксия в меньшей степени оказывала влияние на толуол-индуцированное изменение структуры индивидуального поведения белых крыс, чем хроническая гипоксия, наблюдалось повышение уровня тревожности, однако в целом структура поведения соответствовала показателям при интоксикации здоровых крыс. В то же время, результаты исследования коммуникативного поведения в тесте «чужак-резидент» свидетельствовали о выраженном влиянии острой пренатальной гипоксии на повышение внутривидовой агрессивности у самцов, подвергавшихся воздействию толуола. Вероятно, в повышении агрессивности у данных особей может быть задействован комплекс взаимосвязанных нейроэндокринных механизмов, требующих дальнейшего изучения.

При воздействии толуолом на животных, подвергавшихся пренатальной гипоксии, была выявлена большая выраженность патоморфологических нарушений головного мозга крыс, по сравнению с экспонированными толуолом белыми крысами с нормальным течением эмбриогенеза. При этом, наряду с некоторыми общими для гипоксии признаками нейродегенерации, такими как снижение числа нормальных и повышение числа дистрофически измененных нейронов и клеток глии, наблюдались и характерные

для каждого вида гипоксии изменения нервной ткани. Так, снижение количества клеток астроглии являлось наиболее выраженным в группе экспонированных толуолом животных с острой пренатальной гипоксией, к тому же, в препаратах нервной ткани у данных животных встречались нейроны с повышенной площадью. Наряду с этим отмечались участки некробиотического изменения ткани вследствие гибели данных нейронов. Для экспонированных толуолом животных с хронической пренатальной гипоксией было характерно самое высокое число дегенеративно измененных нейронов на единицу площади среза по сравнению с другими группами. Таким образом, в сочетании с пренатальной гипоксией неблагоприятное действие интоксикации толуолом усиливалось [3].

В ходе проведенного исследования выявлена зависимость чувствительности организма к нейротоксикантам, в данном случае толуолу, от его исходного состояния. По нашему мнению, нарушения структурно-функциональной организации мозга, обусловленные имевшей место в эмбриогенезе гипоксией, являются ключевым звеном в формировании токсического поражения нервной системы при воздействии толуола.

Несомненно, требуется продолжение данных исследований для изучения механизмов влияния пренатальной гипоксии на формирование в последующем нейродегенеративных нарушений при воздействии в процессе онтогенеза различных токсикантов. Учитывая значительную распространенность пренатальной гипоксии, исследования в данном направлении являются актуальными, так как направлены на решение проблемы индивидуальной чувствительности к действию неблагоприятных факторов окружающей среды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспериментальное моделирование воздействия экологических и производственных факторов или специально заданных условий позволяет сформировать представления об основных патогенетических звеньях развития патологических состояний и точках реализации неблагоприятных эффектов. Визуализация патологического процесса при экспериментальном моделировании с позиций доказательной медицины способствует организации прицельных, патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий: первоначально, в экспериментальных условиях, а в дальнейшем при реабилитации больных или пострадавших. В целом фундаментальные исследования в профилактической медицине дают возможность управления рисками и механизмами формирования патологических процессов при воздействии экологических и производственных факторов на организм человека и существенно повышают эффективность разработанных способов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации. Особая значимость экспериментального моделирования заключается в разработке подходов к персонализации пренатальной медицине, т.к. знания о предшествующей пренатальной патологии или нейротоксикации родителей дают возможность обоснования индивидуальных мер профилактики, лечения, а также принятия решений о трудоустройстве подрастающего поколе-

ния. Несомненно, обоснование персонафицированных критериев риска, основанное на экспериментальном моделировании требует осторожного подхода к интерпретации полученных на лабораторных животных результатов, вместе с тем оно способствует развитию новых направлений научных исследований, как в клинической практике, так и в эксперименте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булаева К.Б. Генетические основы психофизиологии человека. – М.: Наука, 1991. – 208 с.
2. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносков М.И. Влияние антропогенных загрязнителей атмосферы на частоту врожденных аномалий развития среди новорожденных детей в г. Белгороде // Экология человека. – 2007. – № 8. – С. 10–14.
3. Вокина В.А. Влияние пренатальной гипоксии на функциональное состояние ЦНС белых крыс при воздействии толуола: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2013. – 24 с.
4. Даутов Ф.Ф. Факторы окружающей среды и здоровье населения // Практическая медицина. – 2010. – № 2. – С. 68–72.
5. Журавин И.А., Дубровская Н.М., Туманова Н.Л. Постнатальное физиологическое развитие крыс после острой пренатальной гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 522–532.
6. Измеров Н.Ф., Сивочалова О.В. Профессиональная обусловленность нарушений репродуктивного здоровья работников различных отраслей экономики // Бюллетень научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2006. – № 4. – С. 10–14.
7. Капустина Е.А. Развитие потомства самцов и самок аутбредных крыс, подвергавшихся воздействию сулемы // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – № 1. – С. 102–105.
8. Колесников С.И., Семенюк А.В., Грачев С.В. Импринтинг действия токсикантов в эмбриогенезе. – М.: «Медицинское информационное агентство», 1999. – 263 с.
9. Краснов М.В. и др. Наследственные болезни у детей // Практическая медицина. – 2009. – № 7. – С. 22–30.
10. Макаров И.А., Макаренко К.И. О влиянии метилметакрилата и винилхлорида на соматотропную функцию гипофиза // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1983. – № 4. – С. 32–36.
11. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Коржевский Д.Э., Косткин В.Б. Повреждающие воздействия в критические периоды пренатального онтогенеза как фактор, модифицирующий структурное развитие и пове-

денческие реакции после рождения // Ж. Вестник РАМН. – 2002. – № 12. – С. 32–35.

12. Погосов А.В., Козырева А.В. Клиника и терапия зависимости от летучих растворителей // Сибирский вестник психиатрии и наркологии: Научно-практическое издание. – 2003. – № 3. – С. 71–73.
13. Саноцкий И.В., Давтян Р.М., Глущенко В.И. Изучение мужской репродуктивной функции при действии некоторых химических веществ // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1980. – № 5. – С. 28–31.
14. Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Титов Е.А., Капустина Е.А. Экспериментальное моделирование токсической энцефалопатии // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 22–26.
15. Соседова Л.М., Капустина Е.А., Титов Е.А. Половой диморфизм в паттернах поведения потомства, полученного от крыс-самцов с винилхлоридной интоксикацией // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 5. – С. 69–73.
16. Трахтенберг И.М., Коршун М.Н. Ртуть и ее соединения в окружающей среде. – Киев: «Выща Школа», 1990. – 232 с.
17. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3 т.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312 с.
18. Черняева Т.К., Тихомирова Н.А. Влияние химического загрязнения окружающей среды на риск развития врожденных аномалий // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. – С. 176–177.
19. El-Helaly M., Abdel-Elah K., Haussein A., Shalaby H. Paternal occupational exposure and the risk of congenital malformation – A case-control study // International journal of occupational medicine and environmental health. – 2011. – Vol. 24, N 2. – P. 218–227.
20. Kielhorn J. et al. Vinyl chloride: still cause for concern // Environ. Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, N 7. – P. 579–588.
21. Riegel A.C., French E.D. Acute toluene induces biphasic changes in rat spontaneous locomotor activity which are blocked by remoxipride // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1999. – Vol. 62. – P. 399–402.
22. Schaumburg H.H., Spencer P.S. Toluene. Experimental and Clinical Neurotoxicology. – New York: Oxford University Press, 2000. – P. 1183–1189.
23. Shim K., Mlynarek S.P., Wijngaarden E. Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S. Atlantic coast childhood brain cancer study // Environmental health perspectives. – 2009. – Vol. 117, N 6. – P. 1002–1006.
24. Wong E.W., Cheng C.Y. Impact of environmental toxicants on male reproductive dysfunction // Trends in pharmacological sciences. – 2011. – Vol. 5, N 32. – P. 290–299.

#### Сведения об авторах

**Рукавишников Виктор Степанович** – член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 559-070; e-mail: imt@irmail.ru)

**Соседова Лариса Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией токсикологии (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 554-079; e-mail: imt@irmail.ru)

**Капустина Екатерина Александровна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории токсикологии (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 554-079; e-mail: tox\_lab@mail.ru)

**Вокина Вера Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 554-079; e-mail: tox\_lab@mail.ru)

**Якимова Наталья Леонидовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории токсикологии (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 554-079; e-mail: tox\_lab@mail.ru)

**Титов Евгений Алексеевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории токсикологии (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 554-079; e-mail: tox\_lab@mail.ru)