

**... ГЕНЕТИКА ... GENETICS ...**

УДК: 575.224.4./6:578.083.5

**Виявлення змін на генному рівні у *Salmonella typhimurium* за дії ароматизаторів продуктів харчування**  
**І.В.Боднар, О.Ю.Андрейко<sup>1</sup>, Л.С.Боднар***Львівський національний університет імені Івана Франка (Львів, Україна)*<sup>1</sup>*Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України (Львів, Україна)*  
*bodivas@gmail.com*

Проведено дослідження впливу ароматизаторів продуктів харчування на здатність індукувати генні мутації у тесті Еймса на штаммах *Salmonella typhimurium* TA 100 та TA 98. Експерименти проводили з та без використання мікосомальної активуючої суміші для трьох концентрацій ароматизаторів – дози, що відповідає рекомендованій добовій, та дозах, збільшеній та зменшеній в 10 разів від добової. Натуральний ароматизатор "Вермут" та ідентично-натуральні ароматизатори "Шоколад" та "Чорнослив" не виявили мутагенної активності в жодній серії експерименту. Ідентично-натуральний ароматизатор "М'ята" проявив мутагенні властивості на обох штаммах, з та без використання метаболічної активації, що свідчить про те, що до складу ароматизатору входять мутагенні речовини, які не знешкоджуються в процесі проходження метаболічних шляхів в організмі, або в результаті процесів біотрансформації утворюються більш агресивні метаболіти щодо генотоксичності. Ароматизатори "Саусеп", "Грейп" та "Вишня" індукували мутагенні ефекти слабкої сили (1 бал) на обох штаммах лише в експериментах без використання метаболічної активації.

**Ключові слова:** *генні мутації, ароматизатори продуктів харчування, тест Еймса, Salmonella typhimurium, мутації типу заміни пар основ, мутації типу зсуву рамки зчитування, біотрансформація.*

**Выявление изменений на генном уровне у *Salmonella typhimurium* при действии ароматизаторов продуктов питания**  
**И.В.Боднар, О.Ю.Андрейко, Л.С.Боднар**

Исследовали влияние ароматизаторов продуктов питания на способность индуцировать генные мутации в тесте Эймса на штаммах *Salmonella typhimurium* TA 100 и TA 98. Эксперименты проводили с и без использования микросомальной активирующей смеси для трех концентраций ароматизаторов – дозы, которая соответствует рекомендованной суточной, и доз, увеличенной и уменьшенной в 10 раз от суточной. Натуральный ароматизатор "Вермут" и идентично-натуральные ароматизаторы "Шоколад" и "Чернослив" не выявили мутагенной активности в экспериментах. Идентично-натуральный ароматизатор "Мята" проявил мутагенные свойства на обоих штаммах, с и без использования метаболической активации, что свидетельствует о том, что в состав ароматизатора входят мутагенные вещества, которые не обезвреживаются в процессе прохождения метаболических путей в организме, или в результате процессов биотрансформации образуются более агрессивные генотоксичные метаболиты. Ароматизаторы "Саусеп", "Грейп" и "Вишня" индуцировали мутагенные эффекты слабой силы (1 балл) у обоих штаммов только в экспериментах без использования метаболической активации.

**Ключевые слова:** *генные мутации, ароматизаторы продуктов питания, тест Эймса, Salmonella typhimurium, мутации типа замены пар оснований, мутации типа сдвига рамки считывания, биотрансформация.*

**Identification of changes at the gene level in *Salmonella typhimurium* by the action of food flavorings**  
**I.V.Bodnar, O.Y.Andreyko, L.S.Bodnar**

The ability of food flavorings to induce gene mutations in the Ames test on *Salmonella typhimurium*, strains TA 100 and TA 98, has been investigated. Experiments were performed with and without microsomal activating mixture for three concentrations of flavors – the dose that corresponds to the recommended daily and doses increased and reduced in 10 times of the daily. Natural flavorings "Vermouth" and nature-identical flavors

"Chocolate" and "Prune" found no mutagenic activity in any series of experiments. Nature-identical flavor "Mint" proved mutagenic activity on both strains with and without metabolic activation, suggesting that the composition of flavoring has mutagenic substances that are not neutralized by passing the metabolic pathways in the body or because of processes biotransformation formed more aggressive genotoxic metabolites. Flavours "Sausep", "Grape" and "Cherry" induced weak mutagenic effects (1 point) in both strains only in experiments without metabolic activation.

**Key words:** *gene mutations, food flavorings, Ames test, Salmonella typhimurium, nucleotide substitution mutations, frame shift mutations, biotransformation.*

### **Вступ**

У зв'язку зі значним розвитком хімічної промисловості в кінці ХХ ст. зросла кількість новосинтезованих сполук, які використовуються людиною в повсякденному житті, зокрема в продуктах харчування. Особливу тривогу викликає збільшення використання харчових добавок як природного, так і синтетичного походження. З токсикологічної точки зору навіть натуральні харчові добавки не можна вважати абсолютно нешкідливими для здоров'я людей, адже більшість токсичних речовин – природного походження. Разом з тим, харчові добавки синтетичного походження вважають найбільш небезпечними, оскільки це – ксенобіотики, з якими організм людини протягом свого еволюційного розвитку не зустрічався, і в ньому відсутні системи захисту, які можуть в процесі метаболізму здійснити їх детоксикацію (Смоляр, 2009).

Токсичність, негативний вплив на обмін речовин, наявність віддалених ефектів використання харчових добавок свідчать про необхідність зменшення їх використання. Крім того, багато продуктів, які містять барвники, ароматизатори, консерванти та ін., вживають діти (кондитерські вироби, безалкогольні напої тощо). Проте асортимент продуктів харчування, у виробництві яких залучені харчові добавки, постійно розширюється, а отже, останні надходять в організм людини щодня з різними продуктами, що може призводити до перевищення допустимих добових доз для даних сполук. Перешкодою до врегулювання даного питання є відсутність відповідних експрес-методів визначення багатьох класів харчових добавок, що утруднює здійснення ефективного контролю за їх застосуванням з боку санепідслужби. До того ж, на ринок України все частіше потрапляють продукти з закордону, тому зустрічаються випадки вживання харчових добавок, не дозволених для використання в Україні (Смоляр, 2005).

Для оцінки екологічної безпеки продуктів харчування потрібно враховувати наступні критерії: гостра токсичність; метаболізм і токсикокінетика; генотоксичність і мутагенність; репродуктивна токсичність, включаючи тератогенність; субхронічна токсичність; хронічна токсичність; канцерогенність (Дурнев, Середенин, 1998). Відомо, що будь-яка речовина може бути як нешкідливою, так і токсичною, що залежить від способу і кількості її застосування. Важливими моментами в цьому питанні є доза, тривалість споживання, режим надходження та шляхи потрапляння в організм. Дуже важливою проблемою при гігієнічній регламентації харчових добавок в продуктах харчування є комбінаційна токсикологія і можливі хімічні взаємодії між різними компонентами, відповідно, внесення різноманітних добавок в продукти харчування потребує додаткових досліджень хімічного складу сумішей (Украинец, 2008). У зв'язку з відсутністю універсального тесту, котрий давав би можливість одномоментно реєструвати індукцію досліджуваною речовиною та її можливими метаболітами різних типів мутацій, виникає потреба комплексного використання спеціалізованих тест-систем (Стрижельчик, Барияк, 2009).

Одним з експрес-методів для виявлення мутагенної активності є тест Еймса, що базується на використанні штамів *Salmonella typhimurium* L., ауksотрофних за гістидином та здатних під дією мутагенів ревертувати до прототрофності. Метою даних досліджень було виявити можливе індукування генних мутацій за дії харчових ароматизаторів на штамх TA 98 та TA 100 *S. typhimurium* без метаболічної активації та з додаванням мікросомальної фракції S9 печінки щура. Використання в експериментах гомогенату печінки щурів дає можливість отримати більш наближені результати біотрансформації ксенобіотиків, яка може відбуватися в організмі вищих еукаріот.

### **Методика**

Матеріалом досліджень служили розчини харчових ідентично-натуральних ароматизаторів "М'ята" (складові компоненти: D-карвон, ментофуран), "Чорнослив" (етилбутират, бета-дамаскон, ацетоїн, мальтол), "Шоколад" (масляна кислота, диацетил, дигідрокумарин, гамаокталактон,

етилбутират), “Вишня-перець” (яблучний концентрат, пропіленгліколь, лимонна кислота, концентрат кореня алтею, цитрат натрію, екстракт гострого перцю, дистиллят вишні, бензилальдегід, оксифенілон, цис-3-гексеніл ацетат, бетаіонон), “Саусеп” (ізоамілацетат, ізобутилацетат, 1-гексанол, 2-метилбутиратна кислота, гексил ацетат, пропіленгліколь), “Грейп” (дистиллят винограду, етилацетат, 1-гексен-3-ол, мальтодекстрин як носій) та натурального ароматизатора “Вермут” (містить екстракти трав *Saturea hortensis*, *Sambucus nigra*, *Origanum majorana*, *Chamomillae romanae*, *Carduus benidictus*, *Angosturae cortex*, *Salvia sclarea*, *Citrus aurantimmum*). Дослідні концентрації зразків вираховували наступним чином: рекомендовану технологічну дозу, яка розрахована на 1 кг продукції, зменшували вдвічі (припускаючи, що за день людина може спожити не більше півкілограма готової продукції) і ділили отримане значення на середню масу людини (70 кг). Така концентрація нами названа добовою. Досліджували також дози, збільшену та зменшену в 10 разів від добової (Булдаков, 1996).

Мутагенну активність ароматизаторів досліджували в тесті Еймса. Експерименти проводили згідно методики (Maron, Ames, 1983; Mortelmans, Zeiger, 2000; Федоренко та ін., 2005). Використано плазмідні штами TA 100 та TA 98, які є ауксотрофами за гістидином, а за дії мутагенних чинників можуть ревертувати до прототрофності. Штам *S. typhimurium* TA 100 (his G46, rfa, uvrB bio, rKm 101) несе мутацію у гістидиновому опероні (місенс-мутація his G46) – це дає можливість зафіксувати точкові мутації типу заміни пар основ; штам TA-98 (his D 3052, rfa, uvr B, +R, rKm 101), реєструє мутації типу зсуву рамки зчитування. Використано напівкількісний метод з внесенням речовин в шар напіврідкого агару. В експерименті використовували “нічну” культуру *S. typhimurium*. Для її отримання штам пересіювали петлею на 10 мл м'ясо-пептонного бульйону (МПБ) і інкубували без аерації при 37°C. В колби з 20 мл МПБ засівали 2 мл “нічної” культури і інкубували в умовах аерації при 37°C; біомасу переносили в стерильні центрифужні пробірки і двічі центрифугували при 5 тис. об./хв. Осад ресуспендували в стерильному фізіологічному розчині. Чашки Петрі заливали мінімальним агаром і витримували при кімнатній температурі протягом 1 години. Пробірки з напіврідким напівзбагаченим агаром плавили і поміщали в термостатну водяну баню з температурою 46°C на 15–20 хв. Для приготування мікросомної активуючої суміші (МАС) використовували печінку самця щура лінії “Вістер” масою до 200 г. Мікросомальні ферменти індукували фенобарбіталом. Після добового голодування проводили забій щура, відпрепарували та промивали печінку розчином 0,15 М KCl. Після видалення крові печінку гомогенізували ножицями. Надосад, отриманий після центрифугування гомогенату – мікросомальний супернатант – використовували для роботи. Для суміші МАС використовували мікросомний супернатант, розчин НАДФ, розчин глюкозо-6-фосфату та буфер, що містив KCl і MgCl<sub>2</sub>. В експерименті з додаванням МАС до напіврідкого напівзбагаченого агару вносили 0,1 мл суспензії бактерій, 0,2 мл препарату в досліджуваних концентраціях та 0,5 мл мікросомної активуючої суміші. Вміст пробірок швидко виливали на поверхню чашок з мінімальним агаром і швидко розподіляли тонким шаром. Чашки з двошаровим агаром витримували при кімнатній температурі 30 хв, після чого поміщали в термостат при 37°C і інкубували дві доби. В якості контролю замість досліджуваних зразків у шар напіврідкого агару вносили 0,2 мл дистильованої води; як позитивний контроль для штаму TA 98 використали бензидин (200 мкг на чашку), для штаму TA 100 у варіанті без метаболічної активації застосували N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідин (200 мкг на чашку) та у варіанті з метаболічною активацією – азид натрію (200 мкг на чашку). Через дві доби підраховували число колоній his+ ревертантів на дослідних і контрольних чашках.

Мутагенну активність досліджуваних ароматизаторів оцінювали шляхом порівняння кількості колоній His-ревертантів, що вирости на чашках Петрі з мінімальним агаром у дослідному варіанті, з такою в негативному контролі (спонтанний мутагенний фон тестових штамів бактерій). При аналізі результатів тесту Еймса речовина оцінюється як мутаген, якщо середня кількість колоній індукованих His-ревертантів перевищує спонтанний мутагенний фон більш ніж в 2 рази (Mortelmans, Zeiger, 2000). Перевищення числа колоній His-ревертантів в дослідному варіанті над таким в негативному контролі від 2 до 10 разів свідчить про слабку і від 10 до 100 разів – про середню мутагенну активність сполуки, що вивчається (Дуган и др., 1990).

### Результати

Досліджувані харчові ароматизатори є складними сумішами хімічних сполук, серед яких можуть бути такі, що здатні викликати появу генних мутацій типу заміни пар основ та зсуву рамки зчитування. Ці помилки на генному рівні можна зафіксувати, використовуючи тест Еймса. В табл. 1 представлені результати, отримані при вивченні мутагенної активності досліджуваних ароматизаторів на штамі TA

100. Ароматизатори, ідентичні натуральним, – “Шоколад”, “Вишня” та натуральний ароматизатор “Вермут” не індукували появу генних мутацій у жодній модифікації експерименту (табл. 1). Без додавання МАС у випадку ароматизатора “М’ята” спостерігалось перевищення кількості колоній в досліді щодо контролю більш ніж вдвічі для обох досліджуваних концентрацій. Для ароматизаторів “Саусеп” та “Грейп” мутагенність виявлена лише для концентрацій, що відповідають рекомендованій добовій дозі, а при дозі, збільшеній в 10 разів від добової, спостерігались найменші показники кількості виявлених колоній на чашках – 11 та 15 відповідно (табл. 1). Скоріше за все такі концентрації складових “Саусеп” та “Грейп” є токсичними для сальмонели. В модифікації тесту з додаванням МАС мутагенну активність вдалося зафіксувати тільки для ароматизатора “М’ята” в дозі, що в 10 разів перевищує рекомендовану добову (табл. 1), а отже, в його складі є мутагенні компоненти, що не знешкоджуються при проходженні метаболічних процесів в організмі.

**Таблиця 1.**  
**Визначення мутагенної активності харчових ароматизаторів на штамі TA 100 S.**  
***typhimurium* без і з метаболічною активацією фракцією S9**

Ароматизатор	Доза, г/кг	Без МАС			З додаванням МАС		
		Кількість колоній His <sup>+</sup> ревертантів, Хс	Хд / Хк	Мутагенність, бали	Кількість колоній His <sup>+</sup> ревертантів, Хс	Хд / Хк	Мутагенність, бали
“М’ята”	0,02	91	2,07	1	106	2,08	1
	0,002	107	2,43	1	59	1,16	-
	0,0002	91	2,07	1	40	0,78	-
“Чорнослив”	0,02	64	1,45	-	79	1,55	-
	0,002	66	1,50	-	48	0,94	-
	0,0002	53	1,21	-	49	0,96	-
“Шоколад”	0,4	65	1,48	-	52	1,02	-
	0,04	45	1,02	-	55	1,08	-
	0,004	62	1,41	-	32	0,63	-
“Вермут”	0,7	64	1,45	-	58	1,14	-
	0,07	47	1,07	-	69	1,35	-
	0,7	30	1,11	-	33	0,83	-
“Вишня”	5,2	25	0,57	-	77	1,51	-
	0,52	37	0,84	-	39	0,76	-
	0,052	38	0,86	-	83	1,63	-
“Саусеп”	0,12	11	0,25	-	76	0,91	
	0,012	96	2,18	1	38	0,75	
	0,0012	73	1,66	-	31	0,60	
“Грейп”	1,4	15	0,34	-	33	0,64	
	0,14	93	2,11	1	36	0,70	
	0,014	64	1,45	-	38	0,75	
Негативний контроль		44			51		
Позитивний контроль	Азид натрію				368	8,36	1
	Нітрозогуанідин	268	6,09	1			

Примітки: Хс – середня кількість колоній-ревертантів; Хд – кількість ревертантів на дослідних чашках; Хк – кількість ревертантів у контролі.

Проведені експерименти на штамі TA 98 показали, що ароматизатор “М’ята” містить також сполуки, що мають промутагенні властивості та індуюють появу мутацій типу зсуву рамки зчитування, що проявляється у дозі, збільшеній в 10 разів від добової, у варіанті дослідження з додаванням МАС; за відсутності мікросомальної активуючої суміші при дослідженні за допомогою даного штаму генотоксичного впливу не зафіксовано (табл. 2). Ароматизатор “Вишня” індював появу мутацій типу зсуву рамки зчитування при всіх досліджуваних дозах без додавання МАС. Ароматизатор “Грейп” виявив мутагенну активність без додавання метаболічної активації для дози, що відповідає добовій та зменшеної в 10 разів від добової дози; для дози 1,4 г/кг, що перевищує в 10 разів добову, різниця в кількості колоній між дослідом і контролем становила 1,39, що свідчить про відсутність мутагенного ефекту, однак свідчить про токсичність даного ароматизатору щодо досліджуваного штаму (TA 98).

Таблиця 2.

Визначення мутагенної активності харчових ароматизаторів на штамі TA 98 *S. typhimurium* без і з метаболічною активацією фракцією S9

Ароматизатор	Доза, г/кг	Без МАС			З додаванням МАС		
		Кількість колоній His+ ревертантів, Хс	Хд / Хк	Мутагенність, бали	Кількість колоній His+ ревертантів, Хс	Хд / Хк	Мутагенність, бали
“М’ята”	0,02	33	1,22	-	94	2,35	1
	0,002	28	1,04	-	67	1,68	-
	0,0002	21	0,76	-	25	0,63	-
“Чорнослив”	0,02	27	1	-	28	0,7	-
	0,002	23	0,86	-	34	0,85	-
	0,0002	25	0,93	-	35	0,88	-
“Шоколад”	0,4	40	1,48	-	41	1,03	-
	0,04	25	0,93	-	39	0,97	-
	0,004	28	1,04	-	43	1,08	-
“Вермут”	0,7	30	1,11	-	33	0,83	-
	0,07	27	1	-	27	0,68	-
	0,7	31	1,15	-	29	0,73	-
“Вишня”	5,2	74	2,74	1	36	0,91	-
	0,52	92	3,41	1	46	1,90	-
	0,052	86	3,19	1	60	1,49	-
“Саусеп”	0,12	80	2,96	1	33	0,82	-
	0,012	83	3,07	1	32	0,80	-
	0,0012	35	1,30	-	41	1,02	-
“Грейп”	1,4	38	1,40	-	64	1,60	-
	0,14	97	3,59	1	28	0,70	-
	0,014	73	2,70	1	64	1,61	-
Негативний контроль		27			40		
Позитивний контроль	Бензидин	240	8,89	1	298	7,45	1

Примітки: Хс – середня кількість колоній-ревертантів; Хд – кількість ревертантів на дослідних чашках; Хк – кількість ревертантів у контролі.

Ароматизатор “Саусеп” теж виявляє генотоксичний ефект, однак лише в серії експерименту без додавання МАС на штамі TA 98 у дозі, що відповідає рекомендованій добовій, та дозі, що збільшена в

10 разів від добової (табл. 2). Ароматизатори “Чорнослив”, “Шоколад” та “Вермут” не виявляли мутагенної активності на штамі ТА 98 за дії жодної з досліджуваних доз, ні у випадку додавання МАС, ні у її відсутності (табл. 2).

### Обговорення

Інгредієнти ароматизаторів зазвичай представлені ксенобіотиками – це не властиві для живих організмів хімічні сполуки, які з натуральними продуктами не надходять в організм людини. Ксенобіотики, потрапляючи в організм, підлягають частковій або повній біотрансформації, яка є цілим комплексом як ферментативних, так і спонтанних перетворень. Ці процеси можуть приводити до утворення як більш, так і менш активних метаболітів в порівнянні з вихідними сполуками. В першому випадку говорять про метаболічну активацію ксенобіотика, в другому – про процес детоксикації, який направлений на пришвидшення виведення потенційно шкідливих сполук з організму шляхом заміни ліпофільних сполук на більш водорозчинні. За сучасними уявленнями біотрансформація ксенобіотиків складається з двох фаз. В першій фазі за дії оксидаз змішаних функцій до ксенобіотиків приєднуються реакційноздатні групи, в залежності від субстрату можуть відбуватися епоксидування подвійних зв'язків, N-гідроксилування, C-гідроксилування, N-деалкілювання, N-окислення та ін. До основних реакцій другої фази біотрансформації ксенобіотиків відносять реакції кон'югації шляхом приєднання до реакційноздатних груп ендogenous субстратів, таких як глюконова кислота, гліцин, ацетил, катехоламіни, гормони, білірубін та ін. Добре вивчена кон'югація ксенобіотиків з глутатионом за допомогою групи ферментів глутатіон-S-трансфераз, які каталізують реакції приєднання до глутатіону ароматичних, аліфатичних, гетероциклічних радикалів, аліфатичних епоксидів (Куценко, 2002). Використовуючи в тесті Еймса такий методичний підхід, як одночасне додавання в верхній напіврідкий агар, окрім зразків ароматизаторів, культури сальмонели, ще й мікросомальної фракції S9 гомогенату печінки щура дає можливість отримати більш наближені результати біотрансформації ксенобіотиків, яка може проходити в організмах вищих еукаріот. Серед досліджених на мутагенну активність ароматизаторів лише “Мята” показала індукування генних мутацій за обома механізмами (зсув рамки зчитування і заміни пар основ) при додаванні мікросомальної фракції. Ароматизатор “Мята” серед складових має Д-карвон – це моноциклічний терпеноїд та ментофуран – в основі молекул яких є бензольні кільця з подвійними зв'язками та алкільні групи. Скоріше за все, за дії оксигеназ змішаних функцій в процесі метаболічної активації виникають ще більш реактивні метаболіти з комбінованою мутагенною дією, в першу чергу ментофурану. Деякі з метаболітів можуть інтеркалювати між нуклеотидами, викликаючи мутації типу зсуву рамки зчитування, а інші, наприклад – модифікувати азотисті основи або алкілювати їх, що призводить до виникнення мутацій типу заміни пар основ. Стосовно ароматизаторів “Вишня”, “Грейп”, “Саусеп” то мутагенна активність їх виявлена лише в експериментах без метаболічної активації, причому стосовно “Саусеп” та “Грейп” на обох штаммах *S. typhimurium*. Ароматизатор “Вишня” індукував мутації лише за механізмом зсуву рамки зчитування, причому навіть при дослідженні зразків концентрацією, зменшеною в 10 разів від рекомендованої добової дози.

Таким чином, використання тесту Еймса виявилось ефективним для дослідження харчових ароматизаторів, оскільки дає змогу оцінити мутагенний вплив сумішей хімічних речовин на генному рівні та проаналізувати їх щодо здатності індукувати генні мутації типу зсуву рамки зчитування та заміни пар основ. З одночасним додаванням в верхній напіврідкий агар зразків досліджуваних зразків з мікросомальною фракцією гомогенату печінки щурів мутагенна активність для більшості ароматизаторів не виявлена, що свідчить про можливість утворення в процесі біотрансформації менш активних метаболітів у порівнянні з вихідними інгредієнтами ароматизаторів.

### Список літератури

- Булдаков А.С. Пищевые добавки. Справочник. – Санкт-Петербург: Ut, 1996. – 240с. /Buldaikov A.S. Pishchevyye dobavki. Spravochnik. – Sankt-Peterburg: Ut, 1996. – 240s./
- Дуган А.М., Журков В.С., Абилев С.К. Критерии учета мутагенных эффектов в тесте Эймса // Цитология и генетика. – 1990. – Т.24, №6. – С. 41–45. /Dugan A.M., Zhurkov V.S., Abilev S.K. Kriterii ucheta mutagennykh effektov v teste Eymasa // Tsitologiya i genetika. – 1990. – T.24, №6. – S. 41–45./
- Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). – М.: Медицина, 1998. – 328с. /Durnev A.D., Seredenin S.B. Mutageny (skrinning i farmakologicheskaya profilaktika vozdeystviy). – M.: Meditsina, 1998. – 328s./

- Куценко С.А. Основы токсикологии. – Санкт-Петербург, 2002. – 395с. /Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii. – Sankt-Peterburg, 2002. – 395s./
- Смоляр В.І. Сучасні проблеми використання харчових добавок // Проблеми харчування. – 2009. – №1/2. – С. 5–13. /Smolyar V.I. Suchasni problemy vykorystannya kharchovykh dobavok // Problemy kharchuvannya. – 2009. – №1/2. – S. 5–13./
- Смоляр В.І. Токсичні ефекти харчових добавок // Проблеми харчування. – 2005. – №1. – С. 10–15. /Smolyar V.I. Toksychni efekty kharchovykh dobavok // Problemy kharchuvannya. – 2005. – №1. – S. 10–15./
- Стрижельчик Н.Г., Баріляк І.Р. Мутагенные и антимутагенные свойства пищевых добавок. – Харьков: ХНУ имени В.Н.Каразина, 2009. – 152с. /Strizhel'chik N.G., Barilyak I.R. Mutagennyye i antimutagennyye svoystva pishchevykh dobavok. – Khar'kov: KhNU imeni V.N.Karazina, 2009. – 152s./
- Украинец А.И. Технология пищевых продуктов: Учебник. – К.: Издательский дом «Аскания», 2008. – 736с. /Ukrainets A.I. Tekhnologiya pishchevykh produktov: Uchebnik. – K.: Izdatel'skiy dom «Askaniya», 2008. – 736s./
- Федоренко В.О., Осташ Б.О., Гончар М.В., Ребець Ю.В. Великий практикум з генетики, генетичної інженерії та аналітичної біотехнології мікроорганізмів. – Львів, 2005. – 268с. /Fedorenko V.O., Ostash B.O., Gonchar M.V., Rebets' Yu.V. Velykyu praktykum z genetyky, genetychnoi inzhenerii ta analitychnoi biotekhnologii mikroorganizmiv. – L'viv, 2005. – 268s./
- Maron D.M., Ames B.N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test // Mutation Research. – 1983. – Vol.113, № 3–4. – P. 173–215.
- Mortelmans K., Zeiger E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay // Mutation Research. – 2000. – Vol.455. – P. 29–60.

---

**Представлено: Я.П.Бобак / Presented by: Ya.P.Bobak**

**Рецензент: Н.Є.Волкова / Reviewer: N.Ye.Volkova**

*Подано до редакції / Received: 01.11.2013*