

на правах рукописи

ЧШИЕВА ФАТИМА ТАЙМУРАЗОВНА

**ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ
МОНИТОРИНГ ПОДВЕРЖЕННОГО ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКЕ
НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОЙ ОСЕТИИ**

03.02.07- «генетика»

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Москва - 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК БИОМАРКЕРЫ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА.	18
1.1. Нестабильность хромосомного аппарата в условиях антропогенного пресса.....	20
1.1.1. Тяжелые металлы - основные неорганические экотоксиканты, индукторы хромосомной нестабильности.....	20
1.1.2. Мутагены синтетической природы.....	31
1.1.3. Мутагены физической природы.....	43
1.2. Модификация хромосомных нарушений в зависимости от состояния физиологического гомеостаза.....	53
1.2.1. Биологический мутагенез.....	54
1.2.2. Антимутагенез и антиоксидантная система как средства защиты генетического аппарата клетки.....	62
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	68
2.1. Характеристика исследуемых контингентов, мест проживания и работы.....	68
2.2. Изучаемые лекарственные средства.....	71
2.3. Климатогеографическая и эколого-гигиеническая характеристика изучаемого региона.....	73
2.4. Методы исследования.....	79
2.5. Математическая обработка результатов.....	84
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	85
3.1. Основные показатели частот хромосомных aberrаций в целом по базе данных.....	85

3.1.1. Спонтанный и индуцированный мутагенез в целом по базе данных.....	86
3.1.2. Зависимость от пола	89
3.1.3. Зависимость от возраста.....	92
3.1.4. Зависимость от курения.....	95
3.2. Пространственный цитогенетический мониторинг экологически различных групп РСО-А.....	102
3.2.1. Цитогенетическое картографирование в группе взрослых жителей РСО-А.....	102
3.2.2. Пространственное распределение хромосомных aberrаций в крови экологически различных групп детского возраста.....	106
3.3. Содержание тяжелых металлов (Pb, Cd) в крови жителей РСО-А.....	110
3.4. Влияние афобазола на частоты хромосомных нарушений и содержание тяжелых металлов (Pb, Cd) в крови жителей РСО-А.....	120
3.5. Цитогенетическое и биохимическое обследование некоторых групп риска.....	123
3.5.1. Частота хромосомных aberrаций у жителей Северной Осетии, контактирующих с вредными факторами.....	123
3.5.2. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови беременных женщин.....	129
3.5.3. Частота хромосомных aberrаций в крови жителей РСО-А с нарушением репродуктивной функции.....	133
3.5.4. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови жителей с челюстно-лицевыми заболеваниями.....	135
3.5.5. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови детей с гастродуоденальными заболеваниями.....	140
3.5.6. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС.....	148
3.6. Динамика спонтанного мутагенеза.....	151
3.6.1. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных	

аберраций в крови взрослого населения.....	151
3.6.2. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных аберраций в крови детей.....	155
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	160
ВЫВОДЫ.....	167
ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И НАУЧНЫХ ВЫВОДОВ.....	169
Список публикаций в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ	170
Список публикаций в других изданиях.....	172
ЛИТЕРАТУРА.....	177

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ – антиоксидантная защита
АО – адаптивный ответ
АОП - антиоксидантные препараты
АОС - антиоксидантной системы
АФК – активные формы кислорода
ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
ВП – вредное производство
ВПр – врожденные пороки развития
ГБО - гипербарическая оксигенация
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – каталаза
МАК – мультиаберрантные клетки
МДА - малоновый диальдегид
ОАА - отягощенный акушерский анамнез
ПАУ - полициклические ароматические углеводороды
ПДК – предельно допустимые концентрации
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РСО-А - Республика Северная Осетия-Алания
СОД – супероксиддисмутаза
СРО – свободно-радикальное окисление
СТ - стандартная терапия
СЭС – санитарно-эпидемиологическая станция
УФ – ультрафиолет
ФГА – фитогемагглютинин
ХА – хромосомные aberrации
ЧАЭС - Чернобыльская атомная электростанция
ЦП – церулоплазмин
ЭТ – эрадикационная терапия
FISH – fluorescence in situ hybridization
НР – *Helicobacter pylori*

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Высокие темпы урбанизации и индустриализации привели к возникновению проблем, связанных с антропогенным воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, ведущих к ухудшению здоровья населения и демографической ситуации, к нарушению наследственных структур, репродуктивной функции и внутриутробного развития [Бочков, 2003; Fusic et al., 2016]. ВОЗ относит воздействия ксенобиотиков к основным факторам риска смертности от хронических заболеваний [WHO, 2009; Budnik et al., 2018]. В условиях антропогенной нагрузки наиболее уязвимыми группами являются беременные женщины и дети, в первую очередь страдают репродуктивная функция и иммунная защита. В промышленных регионах проблема сохранения здоровья нынешнего и последующих поколений вышла за рамки чисто медицинских, ввиду прогрессирующего ухудшения здоровья наиболее уязвимых групп населения. Показана связь с ухудшением экологической ситуации в г. Владикавказ увеличения числа преэклампсий, анемий и дисбиозов беременных [Цаллагова и др., 2009; Майсурадзе и др., 2013; Попова, 2014], патологий гастродуоденальной области и прочих заболеваний [Бутаев и др., 2010; Бораева, Матвеева, 2014]. С хромосомными и геномными нарушениями связывают не менее 50% случаев невынашивания беременности [Бочков, Чеботарев, 1989]. Показаны корреляции между химической индукцией повреждений ДНК в эмбриональных клетках и тератогенным поражением плода, между ДНК-повреждениями в сперматозоидах и мужским бесплодием. Большинство мутаций, приводящих к репродуктивным потерям, возникает *de novo*, как следствие взаимодействия факторов эндогенной и экзогенной природы [Дурнев, 2011; Дурнев и др., 2013].

Попадание в организм человека тяжелых металлов изменяет микроэлементный гомеостаз, способствует резкому снижению иммунитета и усугубляет последствия инфекций [Ильинских и др., 2005; Ильинских и др.,

2004; Ильинских и др., 2013]. При этом возможны вторичные генотоксические эффекты, связанные с действием образующихся эндогенно свободных радикалов, изменяющих дозовую и временную эффективность мутагенов [Сычева, 2012; Сычева и др., 2013]. АФК повреждают макромолекулы, вызывают снижение адаптационных, регулирующих, репарационных и прочих возможностей клетки, что сопровождается увеличением мутирования и чувствительности к мутагенам [Дурнев и др., 2013].

Во всем мире уделяется серьезное внимание изучению нестабильности генома детей, так как его чувствительность к неблагоприятным факторам выше, чем у взрослых [Neri et al., 2003; Holland et al., 2011] и генетические нарушения, произошедшие в детском возрасте, могут иметь негативные последствия для здоровья в будущем [Landrigan et al., 2004; Scheuplein et al., 2002; Wild, Kleinjans, 2003]. Изменение состояния здоровья детей облученных родителей может быть обусловлено не только генетическими эффектами, связанными с мутациями в половых клетках родителей, но и с развитием нестабильности генома [Воробцова, 2008; Сусков и др., 2008], предрасполагать потомство к повышенным рискам генетических заболеваний, бесплодию и раку [Dubrova, 2003].

Все более актуальными становятся вопросы профилактики и ранней диагностики заболеваемости населения, особенно важно оценить состояние генома человека, уникальное значение генетических тестов в их способности оценить отклонения от нормы, наступающие до появления изменений на уровне морфологии, физиологии и популяции [Бочков, 2003; Battershill et al., 2008; Биол. контроль ..., 2010; Сычева, 2012; Дурнев и др., 2013]. Исследование генетических повреждений на индивидуальном и популяционном уровне имеет большое значение для контроля эффективности индивидуальных профилактических мероприятий, а в случае заболевания - для контроля и коррекции лечения. Доказательства генотоксичности некоторых заболеваний и способности мутагенной

активности лекарственных средств подвергаться существенной модификации при комбинированной терапии указывают на необходимость взвешенного, учитывающего соотношение риск/польза подхода и минимизации доз, которые бы обеспечили клинический эффект без чрезмерного риска для наследственного аппарата [Дурнев, Середенин, 1998; Ревазова, Журков, 2001; Сычева и др., 2013].

Этиологическая и патогенетическая роль индуцированных генотоксических событий не вызывает сомнений, защита от которых является критической проблемой охраны здоровья [Дурнев и др., 2013]. Анализ состояния и динамики уровня хромосомных aberrаций в популяции жителей промышленного региона может помочь разработать принципы прогнозирования отдаленных биомедицинских последствий и способствовать управлению здоровьем населения [Дружинин, 2003].

В Северной Осетии данная проблема особенно актуальна, так как население более ста лет подвергается действию техногенных нагрузок [Чопикашвили, 1993; Алборов и др., 2015]. В г. Владикавказ, столице Республики Северная Осетия - Алания (РСО-А), влияние антропогенных факторов на биосферу носит угрожающий характер, в результате деятельности расположенных в центре города предприятий цветной металлургии [Менчинская, 2004; Ревич, 2007; Алборов, 2009]. По данным Комитета охраны окружающей среды и природных ресурсов по РСО-А в республике регулярно регистрировались случаи аварийных выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от ОАО "Электроцинк", расположенного в центре г. Владикавказ [Гос. доклад о состоянии и об охране ..., 2005]. В 2009 году зафиксировано 2 аварийных выброса от ОАО «Электроцинк», в результате чего в атмосферу поступило 314,65 т диоксида серы [Гос. доклад о состоянии и об охране ..., 2009]. В г. Владикавказ в 2009 году превышений ПДК в атмосферном воздухе отмечено по диоксиду серы, оксиду углерода, диоксиду азота, бенз(а)пирену, меди, железу, свинцу и др. [Гос. доклад о сост. санитар.-эпидем., 2009]. В формировании техногенного

ореола рассеяния тяжелых металлов на территории г. Владикавказ основной вклад принадлежит аномальным полям свинца и цинка, отмечены высокие концентрации меди, ртути, серебра, мышьяка, вольфрама, кадмия, марганца, висмута, индия, сурьмы и многих других [Пряничникова, 2005; Скупневский, 2006].

Сведения о загрязнении окружающей среды и климатогеографические особенности в Северной Осетии позволяют рассматривать регион как важный объект для проведения мониторинга генотоксических эффектов у населения. Напряженная экологическая ситуация в РСО-А и данные Росстата о прогрессирующем ухудшении здоровья населения и об увеличении числа ВПР [Стат. ежегодник РСО-А, 2012] обосновали необходимость изучения наиболее уязвимых групп населения, с целью защиты от мутагенных влияний и предупреждения отдаленных генотоксических последствий [Дурнев и др., 2005; Дурнев, 2011].

Степень разработанности темы исследования

Накоплено большое число исследований, посвященных изучению частот хромосомных aberrаций, в связи с воздействием факторов различной природы [Бочков, Чеботарев, 1989; Дурнев, Середенин, 1998; Бочков, 2003; Дружинин, 2003; Nagmar et al., 2004; Sram, 2004; Battershill et al., 2008; Ильинских и др., 2014; Дурнев, 2016; Fusic et al., 2016]. Число публикаций, представляющих сведения о многолетних цитогенетических исследованиях значительно меньше [Бочков и др., 2001; Дружинин, 2003].

В Северной Осетии данными проблемами занималась Л.В.Чопикашвили, которая в 1993 г. защитила докторскую диссертацию по теме: «Генетико-гигиенические аспекты воздействий тяжелых металлов (Cd, Co, Mo) на организм человека и животных», в которой была показана высокая генетическая активность тяжелых металлов в крови рабочих металлургического предприятия и экспериментальных животных, представлены неоспоримые доказательства серьезной антропогенной нагрузки в г. Владикавказ.

Многие работы свидетельствуют о подверженности организма генетическим нарушениям при высоком уровне АФК, вследствие окислительного стресса, в условиях токсико-генетической нагрузки и при заболеваниях [Дурнев, Середенин, 1998; Сычева, 2012; Сычева и др., 2013; Дурнев и др., 2013]. Представлено большое число публикаций, посвященных исследованию мутагенных эффектов лекарственных средств, однако, также известно, что при сочетании их воздействие может подвергаться существенной модификации. Комплексное влияние химических, радиационных и биологических факторов представляет не предсказуемую опасность для наследственности человека [Бочков, 2003; Дурнев, Середенин, 1998; Ильинских и др., 2004].

Несмотря на то, что метод хромосомного анализа многие десятилетия применяется с целью изучения мутационной изменчивости, имеются ограниченные сведения об учете хромосомных aberrаций в группах больных и после терапии [Кондакова и др., 2003; Мовсесян, 1990; Гайнетдинова, Исмагилов, 2005; Кравченко, 2013; Anand et al., 2014; Иванов и др., 2015; Свидан, 2015]. Трудов об использовании хромосомного анализа для контроля и коррекции лечения, контроля эффективности индивидуальных профилактических мероприятий в рамках персонализированной медицины в доступной литературе не обнаружено.

Цель и задачи работы

Цель: исследовать хромосомные нарушения в лейкоцитах крови населения промышленного региона (на примере Северной Осетии).

Задачи:

1. Определить фоновый уровень частот aberrантных метафаз в регионе. Оценить динамику формирования хромосомных нарушений у населения промышленного региона за изучаемый период (2002-2011 гг).
2. Оценить основные количественные и качественные показатели хромосомных aberrаций в популяции жителей республики (спонтанный и индуцированный мутагенез).

3. Дать оценку влияниям факторов возраста, пола и курения на уровни хромосомных aberrаций.
4. Провести картографирование по уровню хромосомных aberrаций и по содержанию тяжелых металлов (свинца и кадмия) в крови жителей РСО-А с учетом экологических характеристик мест проживания.
5. Проанализировать хромосомные aberrации в группах лиц, профессионально связанных с вредными веществами.
6. Исследовать уровень хромосомных нарушений и состояние системы ПОЛ-АОЗ в некоторых группах риска (беременные с ОАА, лица с нарушением репродуктивной функции, с инфекционными заболеваниями, и дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС).
7. Оценить частоты хромосомных aberrаций после стандартной терапии и при включении в нее препаратов с антимуtagenными свойствами.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой данного исследования являлись работы отечественных и зарубежных исследователей в области изучения медицинской и экологической генетики, мутационной изменчивости, окислительного стресса и антимутагенеза на клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Данное исследование направлено на проведение многолетнего цитогенетического мониторинга в популяции жителей промышленного региона, на проведение анализа частот и типов хромосомных aberrаций в группах риска – лиц, проживающих вблизи металлургического предприятия, связанных с вредными веществами профессионально, беременных женщин с ОАА, больных и детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

При проведении исследования использовался системный подход, который включал хромосомный анализ, исследование состояния системы ПОЛ-АОЗ (содержание малонового диальдегида, церулоплазмينا, каталазы и супероксиддисмутазы) и содержания тяжелых металлов (свинца и кадмия) в крови.

Научные положения, выносимые на защиту

- 1) Определен фоновый уровень хромосомных aberrаций в лейкоцитах крови жителей РСО-А за 10 лет исследований, составивший в среднем $2,3 \pm 0,1\%$. Оценена динамика цитогенетических нарушений с трендом к увеличению с 2002 по 2011 гг., с максимальными величинами хромосомных нарушений в 2009-2011 годах.
- 2) Выявлено повышение частот хромосомных aberrаций в крови населения г. Владикавказ, Пригородного района республики и респондентов, проживающих вблизи от металлургического предприятия, ассоциированное с концентрацией тяжелых металлов (свинца и кадмия).
- 3) Определена зависимость частот aberrантных метафаз от возраста и отсутствие значимых отличий между полами и приверженности к курению.
- 4) Сравнительная характеристика генотоксического потенциала лиц, имеющих профессиональные вредности, показала увеличение частот клеток с хромосомными aberrациями по сравнению с группой контроля.
- 5) В группах риска (беременные с ОАА, лица с нарушением репродуктивной функции, с инфекционными заболеваниями, и дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС) определено увеличение уровней хромосомных нарушений и дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ в крови.
- 6) Антибактериальная терапия способна быть фактором модификации цитогенетических эффектов. Перспективы использования антимуtagenных препаратов в комплексной терапии и с профилактической целью в условиях антропогенной нагрузки.

Научная новизна

Впервые исследована динамика цитогенетических эффектов в крови населения Северной Осетии, за период с 2002 по 2011 гг. Показано увеличение фонового уровня частот aberrантных метафаз в крови взрослого

населения республики за период наблюдений с $2,07 \pm 0,37\%$ до $3,04 \pm 0,16\%$ ($p < 0,05$); в крови детского населения с $0,50 \pm 0,25\%$ в 2005 г. до $1,85 \pm 0,20\%$ в 2011 г. ($p < 0,01$). Впервые осуществлено картографирование цитогенетических эффектов в РСО-А, минимальные значения частот aberrантных метафаз среди взрослых выявлены в группе жителей Дигорского и Ирафского районов - $1,4 \pm 0,52\%$, максимальные – в Промышленном округе г. Владикавказ - $3,87 \pm 0,22\%$. Средняя частота aberrантных метафаз в крови взрослых жителей г. Владикавказ достоверно отличалась от показателей в других районах республики ($p < 0,01$). Анализ цитогенетических эффектов в крови детей из г. Владикавказ выявил максимальные частоты aberrантных метафаз - $2,56 \pm 0,44\%$ в крови детей из Промышленного округа и минимальные - $1,7 \pm 0,40\%$ в крови детей из Северо-Западного округа ($p < 0,05$). Анализ результатов цитогенетического обследования населения Северной Осетии показал статистически значимые отличия частот клеток с хромосомными aberrациями в крови проживающих вблизи от металлургического предприятия лиц по сравнению с индивидами из отдаленных районов ($p < 0,001$).

Проведенные методом атомно-абсорбционной спектрометрии исследования выявили высокие концентрации кадмия и свинца в крови проживающих вблизи металлургического завода индивидов по сравнению с данными лиц из отдаленных районов ($p < 0,001$).

Исследование цитогенетических эффектов в крови жителей РСО-А, профессионально связанных с вредными веществами, выявило статистически значимые отличия средних частот aberrантных метафаз по сравнению с контролем ($4,37 \pm 0,21\%$ и $2,23 \pm 0,28\%$ соответственно; $p < 0,001$). Максимальные величины данного биомаркера выявлены в крови рабочих металлургического предприятия ($6,04 \pm 0,47\%$; $p < 0,001$).

Проведенное комплексное цитогенетическое и биохимическое обследование в группах риска выявило статистически значимые отличия средних частот aberrантных метафаз, содержания малонового диальдегида,

церулоплазмина, каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Установлено генотоксическое действие эрадикационной терапии у больных детей с патологией гастродуоденальной области. Обосновано включение в схему терапии препаратов с антимуtagenными свойствами.

Впервые в клинических исследованиях показано, что афобазол в суточных дозах 0,5 мг/кг и 1 мг/кг перорально способен модифицировать мутагенные эффекты неблагоприятных факторов антропогенной природы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты анализа динамики и спектра хромосомных aberrаций в PСО-А будут полезны в последующих работах и при исследованиях в других популяциях, подверженных токсико-генетическим эффектам со сходным спектром поллютантов.

Полученные в результате проведенного десятилетнего пространственно-временного цитогенетического мониторинга данные позволяют ставить вопрос о необходимости усиления санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на снижение техногенной нагрузки в популяции жителей Северной Осетии.

Проведенные в течение 10 лет цитогенетические исследования свидетельствуют о прогрессирующем ухудшении здоровья, особенно наиболее уязвимых групп населения и обосновывают необходимость диспансерного надзора над ними, с целью ранней диагностики заболеваний, прежде всего, онкологических.

Проведенные исследования обосновывают необходимость выявления групп повышенного генотоксического риска в условиях антропогенного пресса и позволяют рекомендовать проведение тестов в рамках профилактических осмотров:

1. учет хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов крови.
2. анализ системы ПОЛ-АОЗ в крови.
3. анализ содержания тяжелых металлов в крови (свинца и кадмия).

Выявление лиц с нарушениями цитогенетических и биохимических показателей, данных о содержании тяжелых металлов в крови в ходе диспансеризации населения могут служить основой для мероприятий детального обследования. Полученные данные обосновывают необходимость активизации реабилитационных мероприятий, с целью снижения мутационного груза, предотвращения отдаленных цитогенетических эффектов и перспективы использования антимуtagenных средств.

Сведения о потенциальной мутагенной активности некоторых лекарственных средств (метронидазол, фуразалидон), способности подвергаться существенной модификации при комбинированной терапии и использование препаратов с антимуtagenными свойствами (аскорбиновая кислота, веторон, димефосфон, «рекицен-РД», фитококтейль «Биоритм -РС», афобазол) будут способствовать снижению риска для хромосомного аппарата больных.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты применяются в практической работе 1 Родильного Дома г. Владикавказ, дневного стационара лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ г. Владикавказ, отделения челюстно-лицевой хирургии Республиканской клинической больницы г. Владикавказ, гастроэнтерологического отделения Республиканской детской клинической больницы г. Владикавказ.

Результаты исследований применяются на лекциях и практических занятиях на кафедрах акушерства и гинекологии, детских болезней № 1 ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ и при чтении лекций по курсу «Генетика» в ФГБОУ ВО СОГУ.

Степень достоверности результатов

Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются большим объемом собранного материала: база данных включает сведения о 833 респондентах,

общее количество проанализированных метафаз - более 100000. Использование цитогенетических, биохимических и статистических методов, большой объем выполненных исследований подтверждают достоверность результатов проведенной работы. Выводы полностью и в логической последовательности отражают полученные результаты.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле специальности 03.02.07 – «Генетика» (биологические науки) и областям исследований, описанных в пунктах 4 и 17 паспорта научной специальности, а именно, положениям: «Мутационная изменчивость. Радиационный и химический мутагенез», «Генетика человека. Медицинская генетика. Генотоксикология.

Апробация и реализация результатов исследования

Результаты работы доложены на: конференции «Современные проблемы медицины окружающей среды» ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН (Москва, 2004), 7 международной научно-практической конференции РУДН «Здоровье и образование в 21 веке» (Москва, 2006), V научной конференции молодых ученых СОГМА (Владикавказ, 2006), VI научной конференции молодых ученых СОГМА (Владикавказ, 2007), 4 региональной научно-практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2007), научно-практической конференции «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, 2007), III междисциплинарном конгрессе «Ребенок, врач, лекарство» (Санкт-Петербург, 2008), всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия» (Владикавказ, 2008), VII конференции молодых ученых СОГМА и ИБМИ ВНИЦ РАН (Владикавказ, 2008), всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия» (Владикавказ, 2009), VI съезде Российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону, 2010), VI всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения

биоразнообразия России и сопредельных стран» (Владикавказ, 2010), XI международном конгрессе «здоровье и образование в XXI веке», «Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни» (Москва, 2010), V всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия» (Владикавказ, 2011), XVI всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2011), VIII международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы наук -2012» (Прага, 2012), XVII всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2012), XIX всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2014), научно-практической конференции «Экологическая безопасность горных территорий и здоровье населения» (Владикавказ, 2014), научно-практической конференции «Экологическая безопасность горных территорий и здоровье населения» (Владикавказ, 2015), VII съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Пб, 2015).

Публикации

Материалы диссертации представлены в 45 печатных работах, в том числе в 15 статьях в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени доктора биологических наук. Получен патент на изобретение РФ № 2008125365/14(030805) «Способ лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки средней тяжести» (от 15.04.2009).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 236 страницах, включает 31 таблицы и 26 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, заключения, выводов, указателя литературы, содержащего 246 отечественных и 334 иностранных источников.

Диссертационная работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК БИОМАРКЕР НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА

Более полувека хромосомная изменчивость клеток человека является предметом исследований, в результате чего достигнуты значительные успехи в области генотоксикологии, фармакогенетики, нутригенетики и радиобиологии (для биологической индикации дозы). Значительный вклад внесен отечественными учеными - Н.П. Бочковым, его коллегами и учениками [Ревазова, Журков, 2001; Воронина, 2016]. В законодательные акты всех стран по регламентации вредных химических веществ и факторов окружающей среды включены требования к оценке их мутагенности [Журков и др., 2013]. Оценка риска возникновения мутаций в соматических и половых клетках при действии загрязнителей окружающей среды является основной проблемой генетической токсикологии [Абилев, Глазер, 2015]. Большое внимание исследователей привлекают проблемы химического и физического мутагенеза, однако, известно, что биологические факторы способны индуцировать мутационные поражения клеток и модифицировать последствия индуцированного мутагенеза. При ингибировании систем, контролирующих генетический гомеостаз организма, происходит накопление в организме количества мутантно измененных клеток. В этих условиях даже очень слабые мутагенные факторы индуцируют мутации, которые не устраняются из организма. Накопление генетических нарушений в соматических клетках может приводить к дисфункциональным изменениям, болезням и старению [Бочков, Чеботарев, 1989; Ильинских и др., 2004а].

Важными задачами экологической генетики и генетической токсикологии являются оценка и последующее длительное динамическое наблюдение за возможными отрицательными генетическими последствиями применения химических веществ и воздействия иных факторов окружающей среды, а также, снижение вероятности возникновения отдаленных медицинских и биологических последствий для человека и популяции

[Бочков, 2003; Bonassi et al., 2005; Дурнев, 2011б].

Цитогенетические биомаркеры часто используются в биомониторинговых исследованиях и широко используются с целью выявления воздействия на генетический аппарат профессиональных, экологических и медицинских неблагоприятных факторов [Бочков, Чеботарев, 1989; Sram et al., 2004; Battershill et al., 2008]. Метод учета структурных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека используется в профессиональных и экологических когортах в качестве биомаркера ранних эффектов генотоксических веществ [Ashby, Richardson, 1985; Бочков, Чеботарев, 1989; Nagmar et al., 2004б; Пикалова, 2008; Дурнев и др., 2013; Хвостунов и др., 2013] и удобен для биоиндикации генотоксических воздействий в популяциях [Бочков и др., 1990; Sorsa et al., 1992; Tates et al., 1994; Kukura, Korinkova, 1994; Пикалова, 2008; Минина, 2011а], что связано с его достаточно высокой чувствительностью и прогностической значимостью [Дружинин, 2003б]. Данный метод на протяжении нескольких десятилетий пользуется международным признанием [Бочков, Чеботарев, 1989; Nagmar et al., 1998; Albertini et al., 2000; Sram et al., 2007б; Bonassi et al., 2005; Mateuca et al., 2006; Ильинских и др., 2014] и позволяет получить информацию о мутагенном воздействии на клетки и целый организм [генетический мониторинг, 2010]. Актуальность метода учета хромосомных aberrаций в качестве биомаркера стала еще более очевидной в ходе эпидемиологических исследований, предполагающих, что высокая частота хромосомных aberrаций является предиктором повышенного риска развития онкологических заболеваний [Bishun, 1981; Nagmar et al., 1998; Bonassi et al., 2000; Smerhovsky et al., 2002; Boffetta, Nyberg, 2003; Nagmar et al., 2004а; Norppa, 2004б; Norppa et al., 2006; Fucic et al., 2007; Mateuca et al., 2006; Минина и др., 2009б; Елисеева и др., 2010; Минина, 2011а; Obe et al., 2011 и др.], может привести к увеличению наследуемых генетических патологий и лежать в основе соматических заболеваний [Bonassi et al., 2001; Bonassi, Au, 2002; Бочков, 2003; Дурнев и

др., 2013].

1.1. Нестабильность хромосомного аппарата в условиях антропогенного пресса

На протяжении жизни человек неизбежно сталкивается с многочисленными генотоксикантами, с которыми в ходе эволюции ранее не встречался, и к действию которых его адаптационные механизмы не приспособлены [Бочков, 2003; Ильинских и др., 2014]. Это неблагоприятные факторы окружающей среды: химические соединения производственного и бытового назначения, лекарственные препараты, пищевые мутагены, широкое применение радиации в медицине и прочие [Бочков, Чеботарев, 1989; Дурнев, Середенин, 1998; Sram et al., 2004; Ильинских и др., 2013]. Промышленные генотоксические загрязнители представляют серьезную опасность для работников, связанных с производством и проживающих в районе источника вредностей людей [Бочков, Чеботарев, 1989; Дружинин, 2003б; Минина и др., 2013].

1.1.1. Тяжелые металлы - основные неорганические экотоксиканты, индукторы хромосомной нестабильности

К одним из наиболее опасных загрязнителей окружающей среды относят тяжелые металлы, которые могут поступать в почву, водоемы и атмосферу в результате не только естественных процессов (выветривание горных пород, вулканическая деятельность), но и в результате хозяйственной деятельности человека (горнодобывающая, металлургическая, химическая промышленность, транспорт, внесение минеральных удобрений, производство стекла, сборка автомобилей, ремонт автомобилей, сварка и другие).

Существует 12 металлов (Be, Al, Cr, As, Se, Cd, Sb, Sn, Ba, Hg, Pb, Tl) токсичных во всех своих водо-, щелоче- и кислотно-растворимых соединениях и представляющих опасность для здоровья людей [Чопикашвили, 1993; Зайцева и др., 2013; Рыбкин и др., 2014; Sanders et al.,

2015; Таносова, Зайцев, 2016; Larsson, Wolk, 2016; Yeter et al., 2016; Chen et al., 2016; Attademo et al., 2016].

Цитогенетические исследования воздействия тяжелых металлов показали неоднозначные результаты по их способности к проявлению генотоксических свойств в эксперименте [Sharma, Talukder, 1987; Yamada et al., 1993б; Winder, Bonin, 1993; Kochhar et al., 1996; Basu et al., 2001; Rozgaj et al., 2002; Sram, 2004; Halasova et al., 2012 и др.], в группах лиц, связанных с поллютантами профессионально [Shamy et al., 1995; Knudsen et al., 1999; Дружинин, 2003а; Дружинин и др., 2003; Grover et al., 2010; Омельчук и др., 2014] и в условиях загрязнения окружающей среды [Winder, Bonin, 1993; Sram, 2004; Cerná et al. 2007; Liu et al., 2009; Halasova et al., 2012; Coelhoa et al., 2013; Mesic, Nefic, 2015]. К настоящему времени накоплено значительное число сведений о генотоксическом потенциале тяжелых металлов [Nersesyan et al., 2016; Annangi et al., 2016], которые зависели от тест-системы, пути введения, времени экспозиции и концентрации тестируемого соединения [Vainio, Sorsa, 1981; Sharma, Talukde, 1987; Ильинских и др., 2013].

Наиболее распространенным и токсичным для организма считается свинец, есть данные о способности Pb индуцировать хромосомные аберрации *in vivo* и *in vitro*, влиять на веретено деления клетки и модифицировать кластогенные эффекты других веществ, влияя на систему репарации [Реутова, 1991; Hartwig, 1995; Pinto et al., 2000; Hengstler et al., 2003; Шушкевич, 2008; Grover et all., 2010]. Сообщается, что различные типы хромосомных аберраций наблюдаются в лимфоцитах людей, подвергшихся действию свинца, увеличение частоты хромосомных аномалий наблюдается при достаточно низких концентрациях свинца в крови [Winder, Bonin, 1993]. Имеются сведения о способности свинца индуцировать хромосомные аберрации, от незначительных до таких как дицентрики, кольцевые хромосомы и транслокации, которая зависела от тест-системы, концентрации металла и продолжительности экспозиции, а также других факторов, таких как диета [Sharma, 1987; Winder, Bonin, 1993; Anwar, 1994; Sram et al., 2007б;

Grover et al., 2010]. Значительное увеличение индукции aberrаций хроматидного и хромосомного типов зарегистрировано у лиц, подвергшихся воздействию свинца [Forni et al., 1980; Forni, 1980; Fomenko et al., 1982].

По данным [Grover et al., 2010] рабочие, подвергавшиеся воздействию свинца, имели значительно большее число по сравнению с контролем хроматидных разрывов (2,13 против 0,95), разрывов хромосом (1,82 против 0,62), кольцевых хромосом (1,46 против 0,46), дицентриков (1,02 против 0,22) и ацентрических фрагментов (0,75 против 0,20). Результаты обследования жителей области в Китае, загрязненной электронными отходами (концентрация свинца в крови детей выше, чем в контрольной зоне), показали рост хромосомных aberrаций до 5,50%, что значительно выше, чем в контроле (1,7%). Наиболее распространенными хромосомными aberrациями были фрагменты, хотя частота дицентрических и кольцевых хромосом была также значительно выше, чем в клетках из контрольной группы [Liu et al., 2009]. У рабочих, подвергавшихся профессиональному воздействию свинца, наблюдали увеличение частот микроядер, по сравнению с контрольной группой [Singh et al., 2013]. Оценка генотоксических эффектов в соматических клетках работников польского завода, подвергавшихся профессиональному воздействию свинца и кадмия, с использованием микроядерного анализа и метода комет продемонстрировали кластогенные и анеугенные эффекты в лимфоцитах периферической крови [Palus et al., 2003]. Обследование 114 женщин-работниц из аккумуляторного завода позволило сделать вывод о зависимости частоты хромосомных aberrаций от продолжительности профессионального воздействия тяжелых металлов - свинца и ртути [Lazutka et al., 1999].

Одними из самых серьезных загрязнителей окружающей среды являются соединения ртути, которые широко используются в промышленных целях. Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных и обследование лиц, подвергавшихся действию этого тяжелого металла в условиях производства, показали способность ртути индуцировать

хромосомные aberrации [Anwar, Gabal, 1991; Yamada et al., 1993a]. Есть данные, которые дают основания полагать, что воздействие ртути может вызывать значительный генетический риск для популяций человека, потребляющих большое количество морепродуктов, из-за высокой концентрации ртути во многих средиземноморских водных организмах [Franchi, 1994].

Известно, что ртуть, как и другие тяжелые металлы, способна влиять на реализацию кластогенных эффектов в клетках, снижая эффективность системы репарации. Влияние паров ртути на лимфоциты человека в естественных условиях, на их восприимчивость к УФ- и X-лучам, на эффективность системы репарации *in vitro* изучены [Cebulska, Wasilewska et al., 2005] и показаны статистически значимо более высокие уровни повреждений ДНК при воздействии паров ртути. В работе [Yamada et al., 1993a] показан кластогенный потенциал органических и неорганических соединений ртути в клетках китайского хомячка и их способность увеличивать выход хромосомных aberrаций, индуцированных другими мутагенами.

Цинк в культурах лимфоцитов человека индуцировал разрывы, в том числе двойные, и вызывал снижение митотического индекса в зависимости от дозы [Saksoong, Campiranon, 1983]. Ацетат цинка индуцировал хромосомные aberrации и диплоидию в лимфоцитах человека, которые подвергались воздействию в G_0 фазе клеточного цикла. Хлорид цинка был генотоксичен для стимулированных культур лимфоцитов человека. Субтоксические дозы, добавленные в 48- и 72-часовые культуры в G_0 и через 24 ч после стимуляции, индуцировали хромосомные aberrации, главным образом, фрагменты. Дицентрические хромосомы наблюдали только при самой низкой концентрации ($3 \cdot 10^{-5}$ М) из $ZnCl_2$ добавленной в G_0 , независимо от продолжительности культивирования [Deknudt, Deminatti, 1978]. Хроническое вдыхание аэрозоля ZnO (0,1 и 0,5 мг / м³) увеличивало полиплоидию в клетках костного мозга крыс [Ворошилин и др., 1978].

Соединения кадмия обладали выраженными генотоксическими свойствами и усиливали мутагенный эффект других повреждающих агентов, CdI_2 , добавляемый в культуру лимфоцитов человека в концентрации 0,02 мг/мл на 4 часа в G_2 –периоде клеточного цикла, вызывал статистически достоверное увеличение выхода клеток с хромосомными aberrациями (до $3,4 \pm 0,7$ % против $1,0 \pm 0,9$ % в контроле, $p < 0,05$). Внутривентрикулярное введение $CdCl_2$ (0,42-6,75 мг/кг) дозозависимо индуцировало возникновение хромосомных aberrаций в костном мозге в экспериментах на мышах [Дурнев, Середенин, 1998].

Изучение хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови 56 человек, подвергшихся экологическому воздействию кадмия (Cd) за период до 30 лет, показало [Fu et al., 1999] значительную корреляцию между уровнем хромосомных aberrаций и концентрацией Cd в моче. Были существенные различия частот хромосомных aberrаций между людьми из загрязненных деревень, подверженных влиянию кадмия, и контрольной группой (3,07; 5,21; 7,21; 8,50 и 2,33 % соответственно). Генотоксические эффекты хлорида кадмия в лимфоцитах крови были изучены *in vitro* [Rozgaj et al., 2002]. Результаты цитогенетических тестов показали увеличение частоты хромосомных aberrаций во всех обработанных культурах, но не выявлено корреляции между концентрациями хлорида кадмия и частотой повреждений. Показано, что фрагменты были наиболее частым видом aberrаций, в то время как дицентрики наблюдались только в образце, обработанном $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л хлорида кадмия [Rozgaj et al., 2002]. Исследования, проведенные в течение 12 лет в северной Италии в крови работников, профессионально связанных с кадмием, напротив, показали увеличение хромосомных aberrаций в лимфоцитах исключительно за счет aberrаций хромосомного типа [Alessio et al., 1993]. С использованием методов классической и молекулярной цитогенетики исследованы механизмы влияния кадмия и кобальта на ДНК хромосом, которые вызывали дестабилизацию репродукции во время репликации и нарушали правильную,

сбалансированную сегрегацию гомологичных пар хромосом, приводя к анеуплоидии [Ониашвили, 2002].

Особую опасность кластогенный потенциал кадмия представляет в связи с информацией о его способности индуцировать нерепарабельные разрывы ДНК, воздействуя не только непосредственно на ДНК, но и на процессы репарации в клетке [Засухина, 1976; Засухина, 2011]. Увеличение количества aberrаций, в том числе обменного типа, индуцированных митомицином С и 4-нитрохинолина 1-оксидом, наблюдали при обработке клеток Cd^{2+} в течение фазы G_1 [Yamada et al., 1993b]. Повышение генотоксичности тяжелых металлов: двухвалентных - Cd, Ni, Co, Pb и трехвалентного – В, наблюдали при низких, не цитотоксических концентрациях в сочетании с различными ДНК повреждающими агентами [Hartwig, 1995]. Ионы металлов: кадмия, кобальта, никеля и свинца повышали мутагенный эффект, тормозили репарацию ДНК поврежденной прямыми генотоксическими агентами, такими как УФ-облучение и алкилирующие вещества [Beyersmann, 1994].

Исследование влияния сульфата алюминия на лейкоциты человека *in vitro* в трех возрастных группах показало увеличение частоты хромосомных aberrаций во всех культурах по сравнению с соответствующим контролем. При анализе различных типов aberrаций наблюдали увеличение повреждений хроматидного типа у мужчин и женщин, в то время как частота транслокаций и дицентриков была низкой [Roy et al., 1990].

При оценке уровня и спектра хромосомных aberrаций у работников алюминиевого завода наблюдали достоверное увеличение по сравнению с контролем доли aberrантных метафаз, aberrаций хроматидного и хромосомного типов - парных фрагментов и хромосомных обменов [Дружинин, 2003а].

Исследование лимфоцитов крови 73 сварщиков, подвергшихся воздействию хрома ($10,2 \pm 1,67$ лет) и 71 донора без известных рисков не выявило достоверных отличий частот хромосомных aberrаций (1,89% против 1,70%) при положительной корреляции aberrаций хроматидного типа

с уровнем хрома в крови [Halasova et al., 2012]. Статистически значимое увеличение хромосомных aberrаций наблюдали в группе сварщиков, которые имели значительно более высокие концентрации марганца и никеля в сыворотке и моче [Elias et al., 1989].

Повышенный уровень хромосомных aberrаций хромосомного и хроматидного типов наблюдали в лимфоцитах крови рабочих бериллиевого производства по сравнению с контрольной группой [Газалиева, 2009].

На экспериментальных животных и у рабочих, контактирующих с соединениями молибдена (молибденат аммония, молибденовый агарок) показана способность индуцировать хромосомные aberrации [Чопикашвили и др., 1989; Бобылева, 1992]. Обследование 11 рабочих со стажем работы от 0,5 до 15 лет выявило повышение уровней хромосомных aberrаций в 3-6 раз по сравнению с данными контрольной группы. В культивируемых *in vitro* лимфоцитах человека молибденат аммония вызывал формирование хромосомных aberrаций до $9,93 \pm 1,91\%$. Анализ спектра хромосомных нарушений, регистрируемых у рабочих, связанных в профессиональной деятельности с соединениями Mo, Co или Cd, показал во всех изученных группах значительное преобладание aberrаций хромосомного типа над нарушениями хроматидного типа. Наблюдалось увеличение более чем в 2 раза частот парных фрагментов, дицентрических и кольцевых хромосом [Бобылева, 2015].

В производственных условиях молибден и его соединения (парамолибдат аммония, трехокись молибдена), находившийся, в основном, на уровнях ПДК, достоверно увеличивали частоту aberrаций хромосом в клетках лимфоцитов крови лиц, контактирующих с ними. При комбинированном воздействии меди и молибдена, а также меди, молибдена и этилового ксантогената калия в хронических экспериментах в не действующих при их изолированном поступлении концентрациях установлен синергический эффект по повышению частот aberrаций хромосом [Погосян, 1986]. Однократное введение соединений молибдена мышам сопровождалось

дозозависимым повышением уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, хроническое введение соединений молибдена приводило к усилению кластогенных эффектов [Бобылева, 1992]. При ингаляционном хроническом воздействии молибдена и молибденита на организм белых беспородных крыс наблюдали увеличение частот aberrаций хромосом в клетках костного мозга [Погосян, 1986].

Уровни хромосомной нестабильности изучены под влиянием солей Cu (II) в культуре лимфоцитов, полученных из крови 80-93- и 18-30-летних лиц. Анализ полученных результатов указывает, что 50 мкМ Cu (II) вызывали значительно более высокий уровень клеток с хромосомными aberrациями ($13,8 \pm 1,5\%$ и $3,8 \pm 1,7\%$ соответственно) в крови доноров старшей возрастной группы по сравнению с контролем [Lezhava et al., 2011].

Накоплено большое число исследований о генотоксическом влиянии соединений мышьяка; данные обобщены в обзорах [Sharma, Talukder, 1987; Basu et al., 2001; Gebel, 2001; Marchiset-Ferlay et al., 2012; Faita et al., 2013]. Сообщалось о значительном увеличении хромосомных aberrаций у населения, потребляющего загрязненную мышьяком воду [Gonsebatt et al., 1997; Mäki-Paakkanen et al., 1998; Mahata et al., 2003; Mahata et al., 2004; Ghosh et al., 2007; De Chaudhuri et al., 2008]. Повышение средних значений процента aberrантных клеток ($8,08 \pm 0,24$; $p < 0,01$) наблюдалось у населения из загрязненных районов Индии по сравнению с контрольной группой ($1,96 \pm 0,22$). В основном встречались хроматидные aberrации; aberrации хромосомного типа, такие как дицентрики наблюдались реже, показано также снижение среднего митотического индекса в тестируемой группе [Mahata et al., 2003; Mahata et al., 2004]. Воздействие неорганического мышьяка, содержащегося в питьевой воде, изучали в группе жителей из разных районов Мексики. У лиц, подвергшихся воздействию, наблюдали увеличение aberrаций хроматидного и хромосомного типов [Gonsebatt et al., 1997].

В исследованиях [Nakamuro, Sayato, 1981; Nordenson et al., 1981; Lee et

al., 1985; Barrett et al., 1989; Kochhar et al., 1996; Chakraborty, 2009] показана более выраженная способность индуцировать хромосомные aberrации трехвалентного мышьяка по сравнению с пятивалентной формой. Трехвалентные соединения мышьяка, особенно при высоких концентрациях, вызывали увеличение количества разрывов и обменов. Изучали соединения мышьяка (трехвалентного и пятивалентного) на лимфоцитах человека в концентрациях, сопоставимых с уровнями мышьяка, обнаруженных в моче работников медеплавильного завода. Наблюдали значительное увеличение частоты хромосомных aberrаций: пробелов, хроматидных разрывов, хроматидных обменов и хромосомных разрывов [Nordenson et al., 1981]. Оба соединения мышьяка индуцировали хромосомные aberrации в клетках яичников китайского хомячка [Wan et al., 1982].

Значительное повышение частот хромосомных aberrаций по сравнению с контролем зарегистрировано в клетках костного мозга мышей при воздействии доз мышьяка, включая допустимые [Kesari et al., 2012]. При хроническом воздействии мышьяка наблюдали дозозависимое увеличение частоты хромосомных aberrаций в костном мозге крыс во всех вариантах исследуемых доз, даже в пределах допустимых ВОЗ концентрациях [Mehta, Hundal, 2014]. Длительное (6 месяцев) исследование на культуре лимфоцитов и лимфобластов человека продемонстрировало способность низких доз арсенита натрия (8нг/мл) индуцировать значительные уровни ацентрических фрагментов. Изучение длительного воздействия низких концентраций арсенита на действие ионизирующей радиации показало аддитивный эффект [Nuta et al., 2014]. При комбинированном влиянии натрия арсенита и вызывающего гипометилирование ДНК агента (5-азацитидина) показана способность индуцировать хромосомные aberrации и полиплоидию в клетках костного мозга мыши [Alarifi et al., 2009]. В ряде работ показана корреляция между воздействием мышьяка, полиморфизмом генов детоксикации и репарации ДНК с индукцией хромосомных aberrаций [Kundu et al., 2011; Azizian-Farsani et al., 2014; Das et al., 2016].

Расширяющийся контакт человека и экосистем с новыми наночастицами, а также целенаправленное применение наночастиц в области медицины обосновали актуальность их исследования [Дурнев, 2008б; Сычова, 2008; Sycheva et al., 2011; Омельянчук и др., 2014; Chen, Yan, 2014; Golbamaiki et al., 2015]. При исследовании *in vitro* в культуре лейкоцитов крови человека способности наночастиц оксида цинка (ZnO) индуцировать хромосомные aberrации, наблюдали увеличение числа фрагментов и дицентрических хромосом [Gümüş et al., 2014].

В клетках китайского хомячка *in vitro* показана способность квантовых точек теллурида кадмия (CdTe) индуцировать хромосомные aberrации [Xie et al., 2014]. Наночастицы серебра (AgNPs) широко используются при изготовлении товаров и медицинских изделий. Основными факторами, влияющие на их генотоксичность являются размер, форма, поверхность покрытия и поверхностный заряд [Sharma et al., 2014; Zhang et al., 2014]. Так, исследование наночастиц серебра, покрытых поливинилпирролидоном, со средним диаметром $42,5 \pm 14,5$ нм на бронхиальных эпителиальных клетках человека *in vivo* не выявило способности индуцировать хромосомные aberrации, что авторы связывают с покрытием, защищающим клетки от прямого взаимодействия с AgNPs [Nymark et al., 2013].

У млекопитающих кластогенная активность металлов в пределах каждой вертикальной группы периодической таблицы прямо пропорциональна увеличению атомного веса, электрофильности и растворимости катионов в воде и липидах [Sharma, Talukder, 1987]. Исследования цитогенетических эффектов металлов выявили некоторые общие тенденции, показывающие, что при введении высшим организмам большинство из них являются мутагенами при определенных дозах и длительности экспозиции. Например, селен в очень малых дозах способен проявлять антимуtagenные свойства, а в концентрациях, превышающих физиологические, наблюдаются генотоксические эффекты [Shamberger, 1985; Itoh, Shimada, 1996]. Митотический индекс, как правило, уменьшается с увеличением дозировки и

периода экспозиции. Влияние на деление клеток включает нарушение веретена деления, приводящее к остановке деления, отставанию хромосом, полиплоидии или анеуплоидии. Хромосомные повреждения могут быть различной степени: от незначительных с пробелами, фрагментацией и / или с обменом сегментов хромосом, до серьезных повреждений хроматина, приводящих к гибели клетки. Изменчивость в данных может быть связана с тканевой специфичностью и физиологическим состоянием организма [Sharma, Talukder, 1987].

Преобладают два механизма действия металлов: индукция окислительного повреждения ДНК и влияние на процессы репарации ДНК, что приводит к повышению генотоксичности в сочетании с различными ДНК повреждающими агентами. В случае двухвалентных Cd, Ni, Co, Pb и As (III), процессы репарации ДНК нарушаются при низких, не цитотоксичных концентрациях соответствующих металлических соединений [Hartwig, 1995]. Кластогенная активность металла значительно изменяется при использовании его в сочетании с другими металлами. Действие может быть антагонистическим, синергетическим или аддитивным, в зависимости от различных переменных [Sharma, Talukder, 1987]. Важную роль имеет понимание влияния косвенных механизмов и их совместного воздействия, которое способно вызвать генотоксические эффекты, даже если концентрация отдельных тяжелых металлов не превышает ПДК [Hengstler et al., 2003]. Есть сведения о возможных эпигенетических механизмах, благодаря которым металлы способны приводить к значительным изменениям в метилировании ДНК и модификации гистонов, что приводит к эпигенетическому молчанию или реактивации экспрессии генов [Salnikow, Zhitkovich, 2008; Chervona et al., 2012]. Под воздействием тяжелых металлов увеличивается число инсерций в результате существенного влияния на репарацию ДНК [Morales et al., 2016]. Показана способность тяжелых металлов приводить к образованию разрывов двухцепочечной ДНК, в том числе не репарируемых [Gastaldo et al., 2007] и к хромосомным аномалиям,

включая потери теломер [Pottier et al., 2013], что может приводить к образованию дицентрических хромосом [Counter et al., 1992].

Поэтому при оценке последствий загрязнения окружающей среды конкретным тяжелым металлом, важно учитывать сведения о наличии других металлов [Sanders et al., 2015] и иных токсичных химических веществ, так как, в природных условиях металлы способны образовывать сложные смеси и комплексы, которые являются факторами модификации мутагенных эффектов [Sharma, Talukder, 1987; Скупневский, 2006; Jadhav et al., 2006].

Известные сведения об эффектах металлов дают основания полагать, что их поступление в организм, превышающее его физиологические потребности, может представлять серьезную генотоксическую опасность [Дурнев, Середенин, 1998]. Существование положительной корреляции между степенью мутагенности металлического соединения и онкозаболеваемостью [Бочков, 2003; Nagmar et al, 2004a; Rossner et al., 2005; Bonassi et al, 2008; Rossi et al., 2009; Минина, 2011a] показывает необходимость исключения мутагенных факторов из среды обитания человека и необходимость использования средств профилактики.

1.1.2. Мутагены синтетической природы

В быт человека ежегодно вводится большое количество новых синтетических веществ, для многих из которых показана способность индуцировать хромосомные нарушения. Это производственные вредности, отдельные мутагенные лекарства, сельскохозяйственные ядохимикаты, пищевые мутагены, наноматериалы и прочие [Бочков, Чеботарев, 1989; Дурнев, Середенин, 1998; Дурнев, 2011; Sram et al., 2004; ген. мониторинг, 2010]. Способность индуцировать цитогенетические изменения в условиях *in vivo* и *in vitro* хорошо изучена для таких соединений как: полициклические ароматические углеводороды, N-нитрозамины, винилхлорид, формальдегид, эпоксидные смолы и стирол; органические растворители (бензол, ксилол, толуол) и др. [Бочков и др., 1993; Holecková et al., 2004; Gwinn et al., 2011;

Bolognesi, Moretto, 2014; Costa et al., 2015; Fenech et al., 2016; Ghosh, Godderis, 2016; Sram et al., 2016; Silva, 2016].

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) считаются одними из самых опасных и распространенных химических веществ [Srám et al., 1999; Binkova et al., 2003; Wang et al., 2012]. Содержащиеся в городском воздухе ПАУ были связаны с частотой стабильных аберраций в пуповинной крови ($p < 0,01$) 60 новорожденных [Vocskay et al., 2005]. Значительную связь между повышенным пренатальным воздействием ПАУ и увеличением уровня хромосомных аберраций в пробах пуповинной крови городских жителей Нью-Йорка выявили исследования с использованием метода FISH. Показано, что эффект пренатального воздействия ПАУ на частоту хромосомных аберраций наблюдался даже при более низких уровнях ПАУ и способен избирательно влиять на хромосомы [Orjuela et al., 2010].

Обследование подверженных воздействию загрязнителей окружающей среды (таких как ПАУ, бензапирен и др.) полицейских, работающих в центре г. Прага [Sram et al., 2007б; Rossner et al., 2011] позволило отнести их к группе повышенного генотоксического риска. Частота хромосомных аберраций у подвергавшихся воздействию выхлопных газов автомобилей египетских полицейских [Anwar, 1991] была значительно выше по сравнению с контролем ($7,7 \pm 3,1$ и $2,8 \pm 2,1$ соответственно). Цитогенетические исследования продемонстрировали повышенный уровень хромосомных аберраций ($p = 0,001$) у таксистов из загрязненных районах Тегерана по сравнению с водителями из незагрязненных районах на севере Ирана [Taghizadeh et al., 2014].

Бензол является одним из широко распространенных экополлютантов, с которым люди контактируют при многочисленных производственных процессах и при обычной жизни (загрязнение воздуха в городах в результате автомобильных выхлопов и летучих органических соединений, курение и др.). Мета-анализ показал, что воздействие бензола связано с повышением уровня микроядер в периферической крови [Angelini, et al., 2016]. Показана

способность бензола индуцировать хромосомные aberrации в клетках костного мозга животных [Stronati et al., 2004], в лейкоцитах крови работников [Yardley-Jones et al., 1990; Paz-y-Miño et al., 2008; Fracasso et al., 2010; Hildur et al., 2015; Francés et al., 2016], в условиях непрофессионального воздействия бензола и других органических растворителей [Vozenílková et al., 1991]. Показана способность вызывать хромосомные нарушения при воздействии окиси этилена, стирола, бензола и винилхлорида [Sorsa et al., 1990].

Генотоксичность 1,2-дихлорэтана, который используется в производстве винилхлорида, обнаруживается в пробах атмосферного воздуха, а также в подземных водах, поверхностных водах и в питьевой воде, хорошо изучена в различных тест-системах и представлена в обзоре [Gwinn et al., 2011]. Мета-анализ генотоксичности винилхлорида показал повышение частоты микроядер с увеличением воздействия или времени работы [Bolognesi et al., 2017]. Потенциальный цитогенетический риск винилхлорида исследовали в лимфоцитах крови 52 работников, подвергавшихся его воздействию. Предоставлены доказательства генотоксичного эффекта винилхлорида ($p < 0,05$), продемонстрировавшие увеличение aberrаций хроматидного типа [Kumar et al., 2013].

Способность винилхлорида вызывать хромосомные повреждения, даже при низком уровне экспозиции (ниже национального стандарта в Китае: 10 мг/м) показана при обследовании 317 работников завода в провинции Китая [Wang et al., 2014]. Цитогенетическое обследование 77 работников, подвергавшихся воздействию винилхлорида, исследование экспрессии информационной РНК и генетических полиморфизмов генов контроля клеточного цикла не обнаружило взаимосвязи между хромосомными aberrациями, генотипом и экспрессией p53, p21 и CCND1 [Qiu et al., 2011].

Значительное увеличение хромосомных aberrаций у подвергавшихся воздействию винилхлорида и выбросов нефтепродуктов работников наблюдали исследователи из Великобритании. Было установлено, что у

профессионально связанных с нефтепродуктами работников увеличение хромосомных aberrаций не коррелирует с продолжительностью экспозиции, в отличие от влияния винилхлорида [Anderson, 1999; Anderson, 2001]. Цитогенетический анализ лимфоцитов крови, полученных от 233 работающих в разных местах крупного нефтеперерабатывающего завода людей, показал значительные отличия частот aberrантных клеток по сравнению с контролем, состоящим из 47 человек [Khalil, 1995]. Отличия частот хромосомных aberrаций отмечены между работниками нефтехимической промышленности, подвергавшихся воздействию 1,3-бутадиена, акрилонитрила и контролем [Sram et al., 2007a]. У проживающих на загрязненных нефтепродуктами территориях детей, выявлены достоверные отличия клеток с микроядрами в буккальном эпителии по сравнению с условно чистой зоной [Джамбетова и др, 2009].

Систематический обзор исследований занятых в резиновой промышленности работников предположил, что опасность генотоксических эффектов все еще может присутствовать, несмотря на предпринимаемые в последние годы меры профилактики [Bolognesi, Moretto, 2014]. Частота хромосомных aberrаций у работников резинового производства, как в опытной, так и в контрольной группах, в 2 раза превышала величины спонтанного уровня, что свидетельствует о негативном влиянии комплекса факторов производства резины на хромосомный аппарат работников. Показано увеличение у них доли парных фрагментов и хромосомных обменов [Бочков и др., 1993]. Обследование лиц, контактирующих с потенциальными мутагенными факторами в производственных условиях, таких как хлоропрен и ускорители вулканизации, показало увеличение частоты клеток с хромосомными aberrациями до 2,90 и 2,63% соответственно по сравнению с контролем -1,19% [Журков и др., 1983]. Повышение частоты хромосомных aberrаций в периферической крови показано у женщин, работающих в резинотехническом и шинном производствах. У таких работниц при медицинских абортах наблюдали

увеличение хромосомных aberrаций и у плодов 8-12-недельного срока беременности [Александров, 1982; Бочков, Чеботарев, 1989]. Анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах 177 работников, подвергавшихся воздействию ксенобиотиков на шинном заводе, показали достоверные отличия по сравнению с контролем. Частоты хромосомных aberrаций были самыми высокими среди работников-курильщиков и самыми низкими у некурящих лиц неэкспонированной группы - $2,5 \pm 1,8\%$ и $1,7 \pm 1,2\%$, соответственно [Musak et al., 2008].

Данные о цитогенетических эффектах в крови работников производства мебели (дубильные вещества, алкалоиды, сапонины, гликозиды, клей содержащие формальдегиды и другие химические вещества), посуды (аэрозоли из минеральных масел, ПАУ и высокие температуры), резины (пыли, содержащей сажу, а также органические растворители), обуви (смесь химических веществ, компоненты которых не превышали ПДК) были обобщены в обзоре чешских исследователей [Sram et al., 2004]. Был сделан вывод о существовании доказательств кластогенных эффектов условий производства мебели, вызванных воздействием формальдегида, и стекольного производства, которые были связаны с ПАУ. Многолетний опыт цитогенетических наблюдений в Хорватии показал значительный рост нарушений в группах, подвергшихся воздействию химических веществ (клей, формальдегид) по сравнению с не экспонированной группой. Значительное увеличение дицентриков обнаружено не только у субъектов, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения ($0,14 \pm 0,40$ против $0,03 \pm 0,16$, $p < 0,01$), но и у тех, кто подвергался воздействию химических веществ ($0,16 \pm 0,40$, $p < 0,01$), цитостатиков ($0,12 \pm 0,57$, $p < 0,05$), и другим воздействиям ($0,15 \pm 0,48$, $p < 0,05$). Частота дицентриков была также связана с возрастом [Fusic et al., 2007]. Исследование 84 работников, подвергавшихся воздействию формальдегида, показали изменения всех цитогенетических параметров: частот хромосомных aberrаций, хромосомного типа, хроматидного типа,

пробелов и анеуплоидий, которые были значительно повышены по сравнению с контролем [Costa et al., 2015].

Изучение цитогенетических эффектов у работников теплоэнергетического производства показало достоверное увеличение частот метафаз с абберациями в группе рабочих ($3,89 \pm 0,15\%$; $n=288$) по сравнению с контролем ($2,06 \pm 0,17\%$; $n=141$). Зависимости цитогенетических нарушений от стажа работы, возраста и пола не установлено [Савченко и др., 2008; Савченко и др., 2011]. Исследование 115 работников, задействованных на площадках каменноугольного плавления, а также на строительстве дорог, показали более высокую среднюю величину частот хромосомных аббераций: хроматидного типа $2,01 \pm 1,76$ и хромосомного типа $2,22 \pm 1,73$ по сравнению с контролем $0,82 \pm 0,51$ и $0,87 \pm 0,54$ соответственно [Kumar et al., 2011].

Сравнительная оценка уровня и спектра хромосомных аббераций у 192 работников, занятых в 3 отраслях промышленности (коксохимического, металлургического и горно-обогатительного), показала максимальные и минимальные значения хромосомных аббераций у тех, кто занят в коксохимическом производстве и в горно-обогатительном комбинате ($6,43 \pm 0,32\%$ и $3,81 \pm 0,46\%$, соответственно). Изучение частот хромосомных аббераций у всех рабочих, профессионально подверженных воздействию комплекса неблагоприятных факторов, выявили достоверные отличия по сравнению с группами контроля. Показана непрямая зависимость между частотой цитогенетических нарушений и продолжительностью трудового стажа. Автором сделан вывод о комбинированном воздействии химических и радиационных факторов, что является причиной более высокого уровня хромосомных аббераций [Дружинин, 2003 а,б; Дружинин и др., 2003].

В работе [Трубникова и др., 2007] авторы, напротив, приходят к выводу, что комплексное воздействие неблагоприятных факторов промышленного производства не оказывает существенного влияния на состояние генетического аппарата сотрудников. При исследовании 1900 клеток 19 работников горно-обогатительного комбината установлено, что

средняя частота клеток с хромосомными aberrациями составляла $0,84 \pm 0,23\%$. Возраст и стаж работы не влиял на изученные показатели, в то время как анализ гендерных отличий показал: количество aberrантных клеток в выборке мужчин равно $0,33 \pm 0,24$, в выборке женщин - $1,30 \pm 0,34$, при $p=0,03$. Среди выявленных нарушений кариотипа $58,82\%$ было представлено aberrациями хроматидного типа и $41,18\%$ aberrации хромосомного типа, как простых, так и обменных.

Цитогенетическое обследование двух групп работников промышленных предприятий: рабочих завода по производству цемента ($N=130$) и рабочих завода по производству пластика ($N=51$), проведенное в г. Баджилль, показало достоверные отличия по сравнению с контролем ($N=70$). На данных промышленных производствах наиболее часто встречались одиночные фрагменты ($2,46 \pm 0,33\%$ на пластиковом заводе и $3,90 \pm 0,34\%$ на цементном заводе), часто встречались кольцевые хромосомы и парные фрагменты [Саид и др., 2012 а, б; Саид, 2013].

Данные цитогенетических исследований пяти групп людей, в условиях с различным уровнем загрязнения производственной среды химическими веществами (рабочие завода сухих элементов, рабочие завода пластмассовых изделий, рабочие ковровой фабрики), позволили установить различную потенциальную генетическую опасность между отдельными цехами того же завода, и не позволили обнаружить четкой зависимости от продолжительности стажа работы, пола и возраста [Лекавичюс, 1984].

Диоксид серы является одним из опасных загрязнителей, выбрасываемых в атмосферу при многих производственных процессах: металлургические заводы, предприятия по производству удобрений, целлюлозно-бумажные фабрики, угольные электростанции и многие другие. Воздействие бисульфита натрия (диоксид серы) в концентрациях от 5×10^{-5} до 2×10^{-3} моль/л было исследовано в лимфоцитах крови человека *in vitro*. Результаты показали, что NaHSO_3 и Na_2SO_3 вызывали задержки митоза и снижение митотического индекса лимфоцитов. При низких концентрациях

индуцировали аберрации хроматидного типа, однако при высоких концентрациях – и хроматидного и хромосомного типов [Meng, Zhang, 1994].

Значительное увеличение частоты хромосомных аберраций (главным образом связанное с воздействием диоксида серы, а не с воздействием хлора или пыли в других рабочих местах в пределах завода) обнаружено среди работников целлюлозного завода: 7,5; 3,1; 3,9 по сравнению с контролем – 2,7 на 100 клеток. Исследования показали способность SO_2 индуцировать аберрации не только хроматидного типа, но и хромосомного. У 6 из 7 работников обнаружены аберрации хромосомного типа, тогда как в контроле лишь у 1 из 15 человек [Nordenson et al., 1980]. В одном исследовании показано отсутствие влияния SO_2 на рабочих, занятых в алюминиевой промышленности, которое автор связывает с низким количеством обследованных (8 рабочих против 8 лиц контрольной группы) и с большим пристрастием к курению доноров контрольной группы [Sorsa et al., 1982].

Результаты обследования хронически подвергавшихся воздействию диоксида серы на заводе серной кислоты 40 рабочих позволили сделать вывод о способности приводить к повреждению генетического материала на хромосомном уровне даже невысоких концентраций SO_2 в воздухе. Частота хромосомных аберраций и клеток с хромосомными аберрациями у рабочих была выше по сравнению с контрольной группой ($3,03 \pm 0,30$ и $0,58 \pm 0,11$). Показано, что кольцевые хромосомы, транслокации и дицентрики встречались чаще в крови рабочих по сравнению с контролем ($0,963$ и $0,227$ на 100 клеток соответственно). При этом в тестируемых группах значительно отличались частоты аберраций хроматидного ($0,29 \pm 0,08$ и $0,96 \pm 0,17$) и хромосомного ($0,30 \pm 0,08$ и $2,06 \pm 0,23$) типов. От стажа работы и приверженности к курению при этом не выявлено зависимости [Meng, Zhang, 1990]. Возникновение различных типов хромосомных аберраций, включая такие аберрации как дицентрические и кольцевые хромосомы, наблюдали в крови 42 работников завода удобрений под воздействием двуокиси серы в средней концентрации $41,7 \text{ мг / м}^3$ [Yadav, Kaushik, 1996].

В настоящее время почти все люди неизбежно подвергаются воздействию сельскохозяйственной химией при производстве, либо получают из окружающей среды с пищевыми продуктами и водой. Результаты экспериментов и цитогенетических обследований лиц, контактирующих с пестицидами, позволили сформулировать представление об их потенциальной мутагенной опасности [Пилинская, 1985; Ergene et al., 2007; Карка-Skrzypczak et al., 2011; Косман et al., 2014; Bolognesi, Holland, 2016]. Обзор 24 цитогенетических исследований профессионального влияния пестицидов показал положительные результаты в семнадцати работах [Bull et al., 2006]. Результаты исследования хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови работников, занятых в производстве пестицидов, показали статистически значимое увеличение по сравнению с контролем числа клеток с хромосомными aberrациями, хроматидных и хромосомных разрывов, ацентрических фрагментов и дицентрических хромосом [Zeljezic, Garaj-Vrhovac, 2001; Garaj-Vrhovac, Zeljezic, 2002]. Анализ данных показывает, что цитогенетический эффект зависит от вида пестицида и дозы [Kier, 2015]. Большинство цитогенетических исследований показали дозозависимые эффекты, связанные с увеличением продолжительности или интенсивности воздействия пестицидов на население и рабочих. Хроническое воздействие низких доз сложных смесей пестицидов обладает кумулятивным цитогенетическим эффектом [Bolognesi, 2003]. Результаты обследования детей показали, что хроническое потребление повышенных концентраций нитратов с питьевой водой индуцирует цитогенетические эффекты [Tsezou et al., 1996].

Способность полихлорированных бифенилов [Kalina et al., 1991] и диоксинов [Ingel et al., 2001] вызвать хромосомные aberrации в лимфоцитах крови показана в группах работников, подвергавшихся их воздействию. Выявлена способность диоксинов влиять на уровень и спектр хромосомных aberrаций в клетках периферической крови [Ingel, Prikhozhan, 2002], частота хромосомных обменов и микроядер отличалась у работниц, подвергавшихся

воздействию диоксинов, по сравнению с контролем [Юрченко и др., 2000; Revazova et al., 2001].

Систематический обзор лиц, подверженных воздействию волокон или пыли (асбест, кремнезем, минеральная вата, бериллий, табак и древесина) продемонстрировал способность частиц, переносимых по воздуху, увеличивать повреждение ДНК [Bonassi et al., 2016].

Исследование генотоксических эффектов наноматериалов начиналось с изучения влияния различных минеральных пылей [Бочков и др. 1986; Середенин, Дурнев, 1992; Валамина и др. 1994]. Первые исследования показали, что в форме наночастиц различные материалы приобретают новые, ранее не присущие им биологические свойства. Подчеркивается приоритет исследований *in vivo*, зависимости проявления эффектов наночастиц от формы, размера, исходного материала, площади поверхности, заряда и других физико-химических особенностей, а также от сроков экспозиции, дозы, пути введения, особенностей пробоподготовки [Дурнев, 2008б; Сычева, Журков, 2011; Дурнев, 2014]. Например, кристаллические наночастицы кремния с размерами 2-5 нм в виде гранул в водной взвеси вводили внутрибрюшинно однократно самцам мышей. В дозах 5, 25 и 50 мг/кг кристаллические наночастицы не проявляли цитогенетическую активность в клетках костного мозга мышей после 24-часовой, а в дозах 5 и 25 мг/кг после 7 и 14-дневной экспозиции [Дурнев и др., 2010а]. Повышение индукции структурных хромосомных aberrаций в лейкоцитах мышей было обнаружено после внутрибрюшинного введения многослойных углеродных нанотрубок [Patlolla et al., 2010; Patlolla et al., 2016]. Сообщалось о повышении aberrаций, деконденсации и численном изменении хромосом под влиянием одностенных и многослойных углеродных нанотрубок [Di Giorgio et al., 2011]. Показаны численные изменения хромосом, фрагментированные centrosомы и анафазные мосты в эпителиальных клетках индуцируемые одностенными углеродными нанотрубками при лечении дыхательных путей человека [Sargent et al., 2009].

Особый интерес представляет сравнительная оценка генотоксического потенциала асбеста и углеродных нанотрубок, данная в некоторых исследованиях. Генотоксическая активность асбеста хорошо известна, значительное увеличение хромосомных aberrаций под его влиянием обнаружено по сравнению с контролем [Dusinská et al., 2004]. Исследования в клетках легких китайского хомячка, обработанных углеродными нанотрубками или асбестом, показали похожие результаты генотоксичных эффектов. Так же, как асбест углеродные нанотрубки способны взаимодействовать с компонентами митотического веретена, что приводит к анеуплоидии [Sargent et al., 2009; Sargent et al., 2010; Sargent et al., 2012; van Berlo et al., 2012]. Показана способность дозозависимо индуцировать хромосомные aberrации с помощью углеродных нанотрубок и наночастиц диоксида титана в лимфоцитах человека *in vitro* после двух клеточных циклов [Catalán et al., 2012].

Многолетний опыт изучения мутагенных свойств лекарственных препаратов обобщен в работе [Дурнев, 1998]. Показана потенциальная способность противопаразитарных, антимикробных, противовирусных, гормональных, психотропных, противоопухолевых и других препаратов индуцировать хромосомные нарушения *in vivo* и *in vitro*. Хорошо изучена способность многих цитостатиков индуцировать хромосомные aberrации [Ferguson, Pearson, 1996]. При лечении циклофосфамидом больных со злокачественными опухолями доля aberrантных метафаз возросла с 3 – 7 % перед лечением до 8 – 35 % в процессе лечения [Стукалов и др, 1985; Vochkov et al., 1986]. Способность индуцировать хромосомные aberrации и влиять на митотическую активность хорошо изучены *in vitro* на лимфоцитах человека [Srb et al., 1989] и клетках животных [Vocian et al., 1983]. Результаты обследования медиков, работающих с противоопухолевыми препаратами, представлены в [Suspiro, Prista, 2011], в другой работе проведен обзор за период с 1980 по 2009 гг. [Korjar et al., 2010]. Анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови медицинских работников,

профессионально подверженных влиянию цитотоксических препаратов, выявили высокие уровни цитогенетических повреждений [Šmerhovsy et al., 2001; Korjar et al., 2009; Villarini et al., 2016]. Результаты исследования подтвердили, что контактирующие с цитостатиками без соответствующих мер безопасности медицинские работники потенциально подвергаются генотоксическому риску [Korjar et al., 2009]. Во всех исследованиях, проанализированных в обзоре, которые опубликованы в период с 1996 по 2013 год, сообщается об увеличении частоты микроядер у медицинских работников, подвергшихся воздействию анестезирующих газов [Vodicka et al., 2016].

Пища является источником сложной смеси мутагенов: это микотоксины, нитрозосоединения, нитроарены, растительные алкалоиды, гетероциклические амины, флавоноиды, фурукумарины, хинолиновые и хиноксалиновые производные, отдельные ароматические углеводороды [Ames, 1989; Durnev, 1997; Дурнев, Середенин, 1998]. Слабыми мутагенными свойствами обладают такие пищевые добавки, как сахарин, производное нитрофурана AF-2 (консервант), краситель флоксин и др. [Сусков, Сазонова, 1983].

Исследования, проводимые в течение длительного периода времени - 1979-1995 гг. показали принципиальную разницу между воздействием органических веществ и тяжелых металлов: увеличение частоты хромосомных aberrаций зависит от продолжительности воздействия тяжелых металлов, но не от продолжительности воздействия большинства органических веществ. Автор объясняет это способностью тяжелых металлов накапливаться в различных тканях организма, а органические вещества, как правило, метаболизируются и выводятся быстро [Lazutka et al., 1999].

Показано, что основным фактором для возникновения повреждающего эффекта на организм при воздействии малых и сверхмалых доз токсичных химических веществ является продолжительность контакта. В группах с различным стажем работы результаты цитогенетического обследования

отличались, спектр хромосомных aberrаций расширялся за счет увеличения обменных aberrаций. В группе со стажем работы более 5 лет появлялись отсутствовавшие кольцевые хромосомы и мультиабберрантные клетки, значительно возрастали частоты обменных aberrаций, хромосомного и хроматидного типов [Харченко и др., 2014а]. Данные подтверждают синергетический эффект действия курения и веществ повышенной химической опасности [Харченко и др., 2014б].

Не вызывает сомнений, что многие факторы окружающей среды, представленные широким спектром вновь синтезированных химических веществ в воздухе, воде, пище, на рабочем месте, в лекарственных средствах и др., являются потенциальными мутагенами, тератогенами и канцерогенами. Что ставит вопрос о необходимости контроля над интенсивностью их поступления в среду и организм человека [Бочков, 2003].

1.1.3. Мутагены физической природы

Как известно, некоторые физические агенты способны вызывать генотоксические эффекты. Доказано, что ионизирующие и коротковолновое ультрафиолетовое излучения являются эффективными индукторами хромосомных aberrаций [Бочков, Чеботарев, 1989; Ильинских и др., 2014]. По поводу кластогенного потенциала электрического и магнитного полей сведения не столь однозначны [Bauchinger et al., 1981; Benz, Carsten, 1986; Крюков, 2000; Vijayalaxmi, Obe, 2005; Balamuralikrishnan et al., 2012].

Разработка количественных и качественных методов учета хромосомных нарушений сыграла большую роль в развитии теорий радиационной генетики. Цитогенетические эффекты ионизирующего излучения хорошо изучены российскими исследователями [Елисеева, 1991; Репин, 2000; Севаньяев и др., 2003; Нугис, 2003; Пономарева, 2004; Okladnikova et al., 2005; Рябченко и др., 2006; Нагиба, 2009; Снигирева, 2009; Семенов и др. 2010; Хвостунов, 2011; Хвостунов и др., 2013; Сотник, Азизова, 2016] и зарубежными [Edwards et al., 1996; Hoffmann et al., 1999; Tucker et al., 2005a, б; Liu et al., 2009]. Выработаны рекомендации ВОЗ,

МАГАТЭ и НКДАР ООН, применяющиеся для анализа хромосомных aberrаций в лейкоцитах крови и позволяющие провести количественную оценку воздействия мутагенных факторов радиационной природы [International Atomic Energy Agency, 2011].

Результаты популяционно-цитогенетического обследования 149 человек, родившихся и постоянно проживающих в загрязненных районах Семипалатинского региона, зафиксировали частоты хромосомных aberrаций более чем в 3-1,7 раза превышающие контрольные показатели. Высокий уровень aberrаций хромосом в зонах радиационного риска обнаружен главным образом за счет радиационно-индуцированных хромосомных маркеров – парных фрагментов, дицентрических и кольцевых хромосом, стабильных хромосомных aberrаций [Абильдинова и др., 2003]. За период 2007-2011 гг. обследовано 965 человек (472 мужчины и 493 женщины) – лица, подвергавшиеся прямому облучению в дозе 250-500 мЗв и более в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне в период 1949-1962 гг., и их потомки. Зафиксировано существенное повышение, по сравнению с контрольной группой, уровня нестабильных хромосомных aberrаций в трех поколениях людей [Мулдагалиев, 2013].

Многолетний опыт (1987 и 2000 гг.) цитогенетических наблюдений в Хорватии показал рост нарушений в группах, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, по сравнению с не экспонированной группой. Значительное увеличение числа дицентриков обнаружено у подвергшихся воздействию ионизирующего излучения субъектов по сравнению с контролем ($0,14 \pm 0,40$ против $0,03 \pm 0,16$, $p < 0,01$). Выявлена связь частоты дицентриков с возрастом [Fusic et al., 2007].

Обследована группа людей, проживающих в Фокусиме, во время и через год после аварии на атомной станции. Общая частота хромосомных aberrаций в тестируемой и контрольной группах были $0,40 \pm 0,036\%$ и $0,20 \pm 0,034\%$, соответственно ($p < 0,01$). Частоты дицентриков с кольцами были равны $0,17 \pm 0,024\%$ и $0,13 \pm 0,028\%$ в исследуемой и контрольной

популяциях ($p > 0,05$), частоты ацентриков - $0,21 \pm 0,026\%$ и $0,06 \pm 0,018\%$ соответственно, $p < 0,01$. Через год после аварии частоты дицентриков не увеличились, тем не менее, наблюдалась высокая частота хроматидных aberrаций и ацентриков [Chen et al., 2014].

Методы учета нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций (частота aberrантных метафаз, различных типов aberrаций, характер распределения aberrаций по клеткам, сочетание aberrаций в клетке, соотношение количества парных фрагментов и обменных aberrаций, число aberrаций на клетку) позволяют реконструировать поглощенные дозы ионизирующих излучений в разные сроки после воздействия [Богомазова, 2000; Léonard et al., 2005; Пикалова, 2008; Шепель, 2008]. Известно, что частота aberrаций хромосом со временем снижается в культурах лимфоцитов крови пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС лиц, в 2 раза снижается частота дицентриков за 3 года, клеток с дицентриками за 3,7 лет, всех нестабильных aberrаций за 3,6 лет и метафаз с нестабильными хромосомными aberrациями за 4,4 года [Дудочкина, 2009]. Изменения цитогенетических показателей в лимфоцитах крови эвакуированных жителей 30-км зоны ЧАЭС проявились в виде постепенного снижения частоты структурных перестроек хромосом и геномных нарушений (гипер- и полиплоидия) от достоверно повышенного уровня в первые 1–2 года после аварии до субконтрольных значений в конце 14-летнего периода наблюдений [Мазник, 2004].

Результаты цитогенетического обследования 507 ликвидаторов, проведенных в разные сроки после пребывания в зоне ЧАЭС, показали зависимость «время—эффект» от 0 до 10,5 лет после экспозиции. Наблюдали экспоненциальное снижение частот хромосомных обменов с периодом полуэлиминации 2,2 года. После облучения (10,5-13 лет) наблюдали повышение и стабилизацию частот хромосомных обменов на уровне 2-3 кратного превышения контроля. Повторное повышение частоты обменов хромосомного типа в сроки свыше 10 лет после экспозиции проходило с

одинаковой интенсивностью у лиц с разной длительностью пребывания в зоне ЧАЭС и разным начальным уровнем aberrаций, что позволяет рассматривать полученное значение периода полуэлиминации как универсальный параметр для условий пролонгированного облучения в низких дозах [Мазник, Винников, 2004].

По вопросам радиационного воздействия в малых дозах нет единого мнения среди исследователей [Воробцова, 2003; Булдаков, Калистратова, 2005; Любимова, 2007; Репина, 2007; Нагиба, 2009; Мадонова, 2010; Воробцова, Семенов, 2010 и др.]. Эксперименты *in vitro* в лимфоцитах продемонстрировали значительное увеличение нестабильных хромосомных aberrаций при рентгенологических дозах ниже 50 мГр, но не в дозах ниже 20 мГр [Lloyd et al., 1992]. Исследование *in vitro* в диапазоне низких доз 0, 10, 20, 40 и 1000 мГр показало значительное увеличение частоты дицентриков и центрических колец при дозе выше 20 мГр и линейную зависимость «доза-эффект» вплоть до нулевой дозы [Iwasaki et al., 2011]. Исследование методом FISH 79 и 150 медицинских радиологических технологов, 83 пилотов и 50 университетских преподавателей показали статистически значимое линейное увеличение частоты транслокаций ($p < 0,001$) с увеличением кумулятивной дозы рентгенографических обследований. Наблюдали значительную зависимость доза-эффект при дозе до 10 мГр и ниже (Bhatti et al., 2010). В работе [Abe et al., 2016] сообщается об увеличении формирования дицентрических хромосом и транслокаций после однократной компьютерной томографии (5,78-60,27 мЗв, в среднем 24,24 мЗв).

Исследования, направленные на оценку работников хронически подверженных низким дозам ионизирующего излучения в больницах показали, что долгосрочный профессиональный контакт с низкими дозами радиации способствует увеличению частоты хромосомных aberrаций, в частности дицентриков [Cardoso et al., 2001; Milacic, 2009; Vellingiri et al. 2014]. Результаты 3-х летнего обследования показали, что среднее число

ацентрических фрагментов постепенно уменьшалось в течение 36 месяцев у тех медицинских работников, которые применяли средства радиационной защиты [Zakeri, Assaei, 2004]. Исследование частот хромосомных aberrаций в периферических лимфоцитах работников больницы, имевших профессиональный контакт с низким уровнем ионизирующего излучения, зафиксировало более высокие частоты aberrантных клеток и разрывы хромосом у облученных рабочих, чем в контрольной группе. Разрывы хромосом могут быть хорошими маркерами для оценки генетического повреждения в популяциях, подверженных низким дозам ионизирующего излучения [Maffei et al., 2004].

В группе людей, получивших в прошлом неконтролируемое облучение в низких дозах, частота хромосомных aberrаций всех типов была повышена по сравнению с контролем. В контрольной выборке достоверное увеличение числа aberrаций с возрастом наблюдали лишь при ее разбиении на 10-летние возрастные интервалы. В экспонированной выборке возрастная зависимость общей частоты хромосомных aberrаций обнаружена в основном за счет парных фрагментов при всех способах обработки данных [Никонорова, 2006; Любимова, Воробцова, 2007].

Для изучения влияния малых доз радиоактивного излучения проанализировали хромосомы лимфоцитов крови жителей области Китая с высокой фоновой радиацией, вызванной естественными радионуклидами в почве и в материалах для строительства домов. Обнаружили увеличение частот дицентрических и кольцевых хромосом в три-пять раз по сравнению с контрольной зоной. Результаты показывают отсутствие порога дозы для индукции хромосомных aberrаций [Hayata et al., 2004]. С другой стороны, приводятся данные о благоприятных эффектах низких доз тотального внешнего радиационного воздействия и малых количеств инкорпорированных радионуклидов [Булдаков, Калистратова, 2005]. В опытах использовали самцов кроликов, поглощённые дозы у-излучения определяли при помощи специальных индивидуальных дозиметров,

расположенных на шее каждого кролика. В течение 20 месяцев кролики получали от 36300 до 130750 мГр, а в контроле 2400 мГр. Сумма структурных аномалий хромосом в виде делеций и фрагментов вначале увеличивалась, но к 20-му месяцу эксперимента на фоне продолжающегося повышенного облучения снижалась до исходного уровня. Сумма дицентрических хромосом в лимфоцитах крови после начала облучения достигала пика к 7-му месяцу, а сумма фрагментов хромосом к 12-му месяцу облучений. Затем количество поломок снижалось до нормы к 20-му месяцу, несмотря на продолжающееся облучение.

Есть мнение, что в малых дозах ионизирующее излучение в организме человека не является доминирующим фактором индукции цитогенетических нарушений, а становится дополнительным провоцирующим компонентом на неблагоприятном экологическом фоне [Бардина, 2001; Богданов и др., 2005]. Данное утверждение, видимо, не справедливо для облучения тяжелыми ионами. Показано значительное увеличение в лимфоцитах крови человека *in vitro* частоты хромосомных нарушений и образование большего числа хромосомных aberrаций на одну клетку даже в низких дозах [Репина, 2007].

В группе атомщиков наблюдали значительно более высокие по сравнению с контролем частоты хромосомных aberrаций (2,27 против 1,76, $p < 0,05$), ацентрических фрагментов (0,89 против 0,6, $p = 0,014$), дицентрических хромосом (0,2 против 0,07, $p = 0,004$) и aberrаций хромосомного типа (1,11 против 0,70, $p = 0,002$). Аналогичные результаты (повышенные частоты aberrаций хромосомного типа) наблюдали при сравнении работников с внутренним облучением по сравнению с контрольной группой. Тогда как существенных различий между контактирующими с источниками внешнего гамма-излучения работниками и контролем не выявлено [Gricienė et al., 2014].

Увеличение частоты мультиабберрантных клеток (МАК) является еще одним маркером радиационного влияния, однако, природа их

происхождения не ясна [Awa et al., 1986]. Так, у работников предприятия ядерно-химического производства и жителей прилегающих территорий (10- и 30-км зоны его влияния) обнаружена высокая частота мультиаберрантных клеток, существенно превышающая спонтанный уровень [Яковлева, 2000; Aseeva et al., 2010]. У лиц с содержанием плутония-239 в организме более 13 нКи частота МАК составила 0,105%, что превышает спонтанный уровень более чем в 10 раз. В основе возникновения МАК может лежать внутреннее облучение организма инкорпорированными источниками плотно-ионизирующего излучения, что с большей вероятностью может вызвать повреждение генов репарации и репликации ДНК, детерминирующих впоследствии образование МАК [Попова и др., 2004].

На роль альфа-излучений радона в возникновении лимфоцитов с МАК указывают результаты обширного мониторинга этих клеток в когортах жителей кемеровской области, дифференцированных по признакам радиозэкологической обстановки в местах проживания, профессиональной принадлежности и наличию заболеваний [Druzhinin et al., 2016]. Авторы предполагают, что наличие в образцах крови мультиаберрантных (гоке) лимфоцитов является биомаркером воздействия излучений с высокой линейной передачей энергии.

Накоплено значительное количество свидетельств генотоксического воздействия радона, на основе цитогенетических исследований *in vivo* и *in vitro* показано, что этот инертный газ является фактором канцерогенного риска [Jostes, 1996; Smerhovsky et al., 2002; Al-Zoughool et al., 2009; Hamza, Mohankumar, 2009]. Исследование влияния радона особенно актуально в связи с его широким распространением в земной коре. Облучение *in vitro* образцов крови радоном в дозах от 0 до 127 мГр показало значительное увеличение числа дицентриков, ацентрических фрагментов и центрических колец с увеличением дозы радона. Исследование показало, что радон может вызвать значительные нарушения хромосом при очень низких дозах [Hamza, Mohankumar, 2009].

Частота и спектр хромосомных aberrаций проанализированы в лимфоцитах периферической крови 372 (средний возраст 12 лет) детей, проживающих в условия сверхнормативного (свыше 200 Вк/м³) воздействия радона и продуктов его распада. Обнаружили, что средние частоты одиночных и парных фрагментов, обменов хромосомного типа, общее количество aberrаций хроматидного и хромосомного типов были значительно увеличены в группе, подвергшейся воздействию. Влияния пола на частоту и типы хромосомных аномалий не наблюдали, но существовала тенденция к возрастающей частоте парных фрагментов в старшей возрастной группе [Druzhinin et al., 2015; $p < 0,05$]. В крови детей школы-интерната г. Таштагол неоднократно зарегистрирован высокий уровень хромосомных нарушений. Цитогенетическое обследование, проведенное в 1992 году, показало частоты aberrантных метафаз - $5,78 \pm 0,63\%$, обменов хромосомного типа - $0,32 \pm 0,14\%$ [Минина и др., 2009а; Дружинин и др., 2010; Ахматьянова, 2010; Минина и др., 2012а]. Показано значительное увеличение количества содержащих дицентрические хромосомы и/или центрические кольца клеток в группах лиц из жилых помещений с концентрациями радона > 200 Бк/м³ по сравнению с контрольным уровнем [Oestreicher et al., 2004].

Увеличение хромосомных aberrаций наблюдали у подверженных повышенным концентрациям радона учеников в возрасте от 9 до 12 лет [Bilban, Vaupoti, 2001] и у работающих в пещерах экскурсоводов [Bilban et al., 2001], доминирующим типом хромосомных aberrаций были хромосомные разрывы и фрагменты. Цитогенетическое обследование 70 шахтеров, работающих в свинцово-цинковой шахте, где возможно воздействие радона и коктейля из тяжелых металлов, выявило значительное снижение общей доли структурных aberrаций хромосом за 3 года наблюдений с $5,08 / 200$ метафаз в 1995 году до $3,28$ в 1997 году, в связи с уменьшением воздействия в процессе закрытия шахт [Bilban, Jakopin, 2005].

Показана способность УФ увеличивать ploидность клеток мыши и частоты хромосомных aberrаций [Urushibara et al., 2014]. Изучение влияния

УФ на клетки V79 китайского хомячка показало, что УФ может вызвать эффект свидетеля посредством растворимых факторов, выделяемых из облученных клеток. Авторы показали взаимосвязь доза-эффект между хромосомными aberrациями и облучением ($p < 0,01$). Основным видом aberrаций были структурные aberrации хроматидного типа [Wu et al., 2014]. Значительное повышение общего числа хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови детей с псориазом, пролеченных УФ и мазью с ПАУ, показано в работе [Borska et al., 2014], в которой авторы предполагают синергетический эффект УФ и ПАУ.

Данные исследований генотоксического воздействия неионизирующего излучения чрезвычайно низкой частоты электромагнитных полей с использованием животных и культуры клеток человека, в том числе лимфоцитов крови, были обобщены в обзоре [Vijayalaxmi, Obe, 2005]. Авторы не указывают на увеличение генетического эффекта в 46% работ, в 22% - полагают увеличение такого влияния и наблюдения других исследований (32%) - сочли неубедительными. Данные по индукции хромосомных aberrаций в лимфоцитах сотрудников электроэнергетических компаний показаны в работах [Nordenson et al., 1984., 1988]. В другом исследовании не обнаружено увеличения числа хромосомных aberrаций в лимфоцитах рабочих в аналогичных условиях [Bauchinger et al., 1981]. Увеличение числа хромосомных aberrаций обнаружено в культуре лимфоцитов человека при воздействии пульсирующего электромагнитного поля [Khalil, Qassem, 1991]. В другом исследовании показаны отрицательные результаты возможных мутагенных эффектов электромагнитного поля в работах *in vivo* [Benz, Carsten, 1986] и *in vitro* [Cohen et al., 1986].

Наблюдаемые расхождения мнений, возможно, связаны, в том числе, с тем, что по данным российских авторов на величину частоты хромосомных aberrаций влияет скорость изменения магнитного поля, а не его абсолютная величина [Чеботарев и др., 2002].

Широкое применение микроволновых печей показывает необходимость изучения их влияния. Проведенные исследования [Garaj- Maes et al., 1991; Дыбский, 1992; Sarkar et al., 1994] показали мутагенные эффекты микроволновых печей в клетках человека и мышей.

Принято считать, что в естественных условиях в лимфоцитах человека воздействие ионизирующего излучения вызывает в основном абберрации хромосомного типа, однако, в работе [Lazutka et al., 1999] наблюдали увеличение частот абберраций хроматидного типа – хроматидные фрагменты и обмены хроматидного типа. Авторы предполагают, что эти события могут быть вызваны нестабильностью генома. Цитогенетическое исследование выборки людей из г. Саранск, длительно проживавших на территории с радиоактивным загрязнением, показало повышение уровня абберрантных метафаз и всех типов абберраций, в том числе хроматидного типа, что авторы связывают с формированием хромосомной нестабильности [Трофимов, Мадонина, 2012]. В другой работе показано, что в годы после облучения в крови пациентов, пострадавших при аварии на ЧАЭС, частота абберраций хроматидного типа в культурах лейкоцитов подвержена существенным индивидуальным колебаниям. Данный показатель лишь в отдельных случаях выходил за границы спонтанного уровня. Что, считают авторы, не доказывает развитие феномена хромосомной нестабильности [Дудочкина, 2009].

Актуальность изучения существования передачи радиационно-индуцированной нестабильности генома через гаметы родителей потомству и провоцирующее воздействие радиации для её выявления продемонстрировано в работах [Воробцова, 2008; Сусков и др., 2008; Агаджанян, Сусков, 2010]. Показано, что дети родителей, испытавших радиационное воздействие до зачатия ребёнка, характеризуются нестабильностью генома и могут быть отнесены к группе повышенного канцерогенного риска.

На основе результатов цитогенетических методов биологической дозиметрии могут прогнозироваться канцерогенные и генетические последствия облучения [Pyinskikh et al., 1999; Шевченко, Снигирева, 2006; Севаньяев и др. 2006; Михайлова, 2007; Пикалова, 2008].

Известно, что давление мутационного процесса на генофонд человечества в настоящее время усиливается в связи с ростом индуцированных мутаций, вызванных факторами регионального и/или глобального характера. Человек контактирует с потенциально опасными веществами, как правило, в незначительных количествах, но действуют они комплексно [Дурнев, 2001; Дурнев, 2016]. При этом возможно не только прямое влияние, но кумулятивный эффект и пролонгация [Ильинских и др., 2013]. Комплексное воздействие радиационных, химических веществ, факторов биологической природы представляет опасность для наследственности человека [Бочков, Катосова, 1992; Дурнев, Середенин, 1998; Ильинских и др., 2004а; Дурнев, 2016]. Не вызывает сомнений, что индуцированный мутагенез, обусловленный действием средовых факторов различной природы, представляет угрозу для здоровья человека. Что ставит вопрос о необходимости контроля мутационного процесса в клетках человека и проведении мероприятий по охране среды обитания человека [Бочков, 2003].

1.2. Модификация хромосомных нарушений в зависимости от состояния физиологического гомеостаза

Физиологическое состояние клетки имеет большое значение при реализации действия мутагенных факторов. Предполагается существование общего механизма модификации мутагенных эффектов, опосредованного реакцией нейро-иммунно-эндокринной системы организма [Ильинских и др. 1984; Ильинских и др., 1990]. Сопоставление цитогенетических, цитологических и иммунологических показателей выявило полное соответствие между ними [Колюбаева и др., 2013].

При физиологических условиях, в здоровом организме формируется динамическое прооксидантно-антиоксидантное равновесие. Чрезмерное усиление продукции свободных радикалов под влиянием экзогенных, эндогенных факторов или вследствие недостаточности антиоксидантной системы (АОС) может приводить к развитию окислительного стресса, который выражается в устойчивом нарушении баланса про- и антиоксидантных процессов в сторону преобладания первых и вызывает разнообразные генотоксические повреждения [Дурнев, Середенин, 1998]. В проведенных клинико-гигиенических исследованиях и опытах на животных показана зависимость между свободнорадикальными и цитогенетическими показателями [Хрипач, 2003; Рычков, Мадонова, 2012; Трофимов, Мадонова, 2012; Borska et al., 2014].

1.2.1. Биологический мутагенез

В литературе накоплены сведения об ассоциации хронических и инфекционных заболеваний с количеством цитогенетических нарушений в периферической крови больных [Лукаш, 2004; Ильинских и др., 2005]. Сообщается об увеличении уровня aberrаций в лимфоцитах больных с онкологическими заболеваниями [Елисеева и др., 2010; Vodicka et al., 2010; Иванов и др., 2015], с сахарным диабетом [Anand et al., 2014], с заболеваниями ЖКТ [Cottliar et al., 2000 а, б], у детей с ДЦП [Гайнетдинова, Исмагилов, 2005] и прочих. Признается возможный механизм влияния мутагенных факторов в развитии артериальной гипертензии и атеросклероза, есть сведения о том, что развитие атеросклеротических бляшек обусловлено мутационными событиями [Benditt, 1976; Benditt, 1977]. Большинство авторов отмечают влияние образа жизни (курение, употребление спиртных напитков, питание, нагрузки) на частоты цитогенетических нарушений, которые особенно выражены у лиц, подверженных мутагенным воздействиям [MacGregor, 1990; Дурнев, Середенин, 1998; Бочков и др., 2001]. Стресс может быть фактором модификации, и влияет на уровень индуцированных генетических повреждений, пролиферативную активность и

систему репарации ДНК клеток [Ингель, 1999]. С индукцией воспалительной реакции связывают наблюдаемые цитогенетические эффекты у работников, подвергавшихся хроническому воздействию низких доз (ниже ПДК) древесной пыли [Wultsch et al., 2015].

Повышенная чувствительность к генотоксическому воздействию характерна для «синдромов хромосомной нестабильности», к которым относят такие заболевания как анемия Фанкони, пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиэктазия, синдром Блюма, синдром Дауна и другие. Считается, что повышенная повреждаемость хромосомного аппарата у этих больных связана с дефектами репаративных систем [Kuhn, Therman, 1986; Бочков и др., 2011]. Показано, что при инфекционных заболеваниях и многих аутоиммунных конфликтах в организме образуются антинуклеарные антитела, которые способны соединяться с хроматином ядра. Есть сведения о том, что у больных склеродермией образуются антитела против кинетохоров, что при делении клетки может привести к неверному расхождению хромосом [Ильинских и др., 2004; Ильинских, 2004]. При обследовании больных миопатиями показан повышенный уровень клеток с хромосомными aberrациями в лимфоцитах крови. При этом наиболее часто наблюдали клетки с хроматидными разрывами и гиперплоидным кариотипом. Проведенные исследования позволили авторам заключить, что между степенью неврологических поражений, нарушениями иммунитета и нестабильностью генома имеется определенная связь [Ильинских и др., 1990]. Наблюдаемое увеличение образования микроядер у пациентов с сахарным диабетом I и II типов авторы связывали с индукцией свободных радикалов [Gomez-Meda et al., 2016].

Многочисленные исследования выявили способность всех известных вирусов вызывать цитогенетические нарушения, как в лейкоцитах периферической крови человека, так и клетках экспериментальных животных. Доказана способность индуцировать хромосомные нарушения вирусами гриппа, кори, краснухи, полиомиелита, паротита, оспы, клещевого

энцефалита, гепатита С и многих других [Новицкий и др., 2003; Ильинских и др., 2005; Machida et al., 2009].

Установлено, что при генетически обусловленных иммунодепрессиях и при физиологических нагрузках, вирус кори вызывал увеличение нарушений в наследственном аппарате организма [Ильинских и др., 1990].

Показана так же способность некоторых вирусов индуцировать мультиаберрантные клетки, причинные механизмы, появления которых до конца не изучены, но есть предположение о связи с ослаблением иммунитета [Neel et al., 1996; Neel, 1998]. Имеются данные о способности вирусов, также как и некоторых химических агентов, таких как блеомицин и цитохолозин В, вызывать пульверизацию [Лукаш, 2004]. Исследование группы лиц, работающих в микробиологических лабораториях, показало связь профессионального воздействия различных инфекционных агентов с высоким генотоксическим риском [Srb, Kubzová, 1985].

Способность бактерий, простейших и гельминтов индуцировать мутагенные эффекты в клетках также признается многими исследователями [Rosin et al., 1994; Herrera et al., 2001; Ильинских, 2005; Кравченко и др. 2010; Кравченко, 2013].

Установлено, что не только инфекционные агенты, но и некоторые живые вакцины (против кори и полиомиелита), дериваты невирусных инфекционных агентов (стрептолизин-О, токсоплазм, туберкулин и описторхин) могут индуцировать хромосомные нарушения в клетках человека [Ильинских, 2002; Семёнов, Кошпаева, 2008].

Показана важность сроков взятия крови для исследования, так как наибольшие изменения в хромосомном наборе наблюдаются в первые дни болезни [Ильинских, 2005]. Анализ воздействия на клетки крови вирусов кори, полиомиелита, клещевого энцефалита, бактерий туберкулеза, стрептококков, простейших - токсоплазм и гельминтов (описторхисов), выявило возникновение в первые дни после начала инфекционного процесса

кариопатологических изменений, которые постепенно исчезали после выздоровления на протяжении 1-3 месяцев.

Выявлена способность инфекционных агентов разных систематических групп вызывать изменения архитектоники интерфазного ядра, поражения митотического аппарата, числа и структуры отдельных хромосом [Ильинских, 2002]. Исследование последствий инфекционного мутагенеза выявило статистически достоверное возрастание наряду с количеством разрывов числа клеток с транслокационными хромосомными перестройками. Чаще обнаруживали дицентрические хромосомы, реже встречали хромосомные симметричные обмены и кольцевые хромосомы, обмены хроматидного типа наблюдали редко [Ильинских, 2005].

Накоплено большое число исследований, направленных на выявление влияния возраста на цитогенетические показатели крови, однако, полученные сведения не однозначны. Так, анализ базы данных частот aberrаций хромосом в культуре лейкоцитов периферической крови человека не выявил зависимости от возраста. Однако было обнаружено, что количество фрагментов увеличилось, а количество обменов уменьшалось с возрастом [Бочков и др., 2001]. Цитогенетическое обследование 493 доноров (от 1,1 до 83,7 лет) не выявило существенных изменений частот aberrантных метафаз в лимфоцитах периферической крови пенсионеров по сравнению с детьми. Единственным исключением были частоты дицентрических хромосом, которые показали небольшое, но статистически значимое увеличение с возрастом [Bender et al., 1989].

Другие авторы, напротив, приходят к выводу, что хромосомные нарушения являются биомаркерами старения клеток человека [Gorbunova, Seluanov, 2016]. Цитогенетические исследования клеток крови человека показали увеличение числа потерь хромосом и частоты стабильных хромосомных aberrаций с возрастом [Воробцова и др., 2003; Wojda, Witt, 2003]. Показано накопление стабильных хромосомных aberrаций в зависимости от возраста в диапазоне от 45 до 76 лет, более выраженное у

облученных людей [Воробцова и др., 2004]. В контрольной выборке наблюдали достоверное увеличение числа aberrаций с возрастом при ее разбиении на 10-летние возрастные интервалы [Любимова, Воробцова, 2007].

Выявлено значительное увеличение стабильных aberrаций, дицентриков и ацентрических фрагментов с возрастом [Ramsey et al., 1995; Tawn, Whitehouse, 2001]. Цитогенетическое обследование здоровых жителей Киева разного возраста, проведенное с использованием дифференциальной G-окраски метафазных хромосом, показало увеличение числа aberrаций хромосом у взрослых ($2,51 \pm 0,34$) по сравнению с группой детей ($1,26 \pm 0,28$), за счет транслокаций и делеций, которые являются стабильными хромосомными перестройками и накапливаются в течение жизни. Отмечено, что большинство разрывов происходило в эухроматиновых районах хромосом [Талан, Шеметун, 2010]. Результаты цитогенетического анализа 5430 доноров из Чехии выявили повышение спонтанной частоты aberrантных клеток с возрастом [Rössner et al., 1998]. Ежегодное исследование на протяжении 2002-2004 гг. двух групп - в возрасте 20-25 лет и в возрасте 65-70 показало, что у пожилых людей значительно повышены частоты aberrантных клеток и дицентрических хромосом, по сравнению с молодыми [Kazimírová et al., 2009].

Данные биомониторинга человека, собранные по материалам 12 итальянских лабораторий, также подтверждают связь с возрастом частот хромосомных изменений в лимфоцитах периферической крови [Bolognesi et al., 1997]. Анализ зависимости повреждения хромосом от возраста показал, что частота транслокаций, ацентрических фрагментов, укорочений теломер, нерасхождений и потерь хромосом, анеуплоидий постепенно увеличивается с возрастом [Fenech, 1998], весьма значительное и линейное увеличение aberrаций с возрастом, с более высокой частотой у мужчин наблюдали в работе [Gangulu, 1993a]. Обследование здоровых добровольцев из Республики Хорватия показало отсутствие значительного влияния возраста и пола на цитогенетические показатели, но наблюдали значимое отличие числа

ацентрических фрагментов в группе 40-49 летних по сравнению с другими группами [Korjar et al., 2006].

Мета-анализ частоты микроядер в популяции детского возраста показал очевидное влияние возраста и отсутствие влияния пола [Neri et al., 2005]. Увеличение частоты микроядер с возрастом наблюдали и в крови здоровых субъектов [Bolognesi et al., 1999]. Установлено, что исходные уровни микроядер у новорожденных детей являются относительно низкими по сравнению с взрослыми [Holland et al., 2011]. Значительное возрастание с возрастом частот микроядер для обоих полов наблюдали в работе [Jones et al., 2011], при самых низких и самых высоких показателях у 7-9-ти летних и 60-69-ти летних, соответственно.

Результаты исследований зависимости от возраста цитогенетических показателей крови лиц, связанных с мутагенными факторами, не столь противоречивы, в отличие от данных по спонтанному мутагенезу. Анализ возрастной зависимости частот стабильных хромосомных aberrаций в лейкоцитах переживших неконтролируемое облучение в низких дозах лиц продемонстрировало, что стабильные хромосомные aberrации накапливаются с возрастом и сохраняются в течение долгого времени после облучения [Воробцова и др., 2003]. В экспонированной выборке возрастная зависимость общей частоты aberrаций хромосом обнаружена в основном за счет парных фрагментов [Любимова, Воробцова, 2007]. Данные показывают, что с увеличением возраста радиочувствительность клеток растет [Conner, Wald, 1981]. Мутагенная чувствительность лимфоидных клеток организма к старости меняется, так наблюдались отличия частот лейкоцитов с цитогенетическими повреждениями у больных гриппом: детей (2-5 лет), лиц среднего возраста (17-35 лет) и в возрастной группе 65-80 лет. В крови лиц старшей возрастной группы выявлен особенно высокий уровень цитогенетических нарушений в клетках.

Результаты экспериментов на зараженных гемолитическими стрептококками мышях разного возраста подтвердили, что в некоторые

периоды онтогенеза организм становится чувствительным или наоборот резистентным к кариопатологическому действию инфекционного фактора [Ильинских и др., 1984; Ильинских и др., 2005]. Исследование зависимости цитотоксичности хлорида олова от возраста на лимфоцитах крови людей показало, что средние частоты хромосомных нарушений статистически значимо увеличиваются с возрастом [Gangulu, 1993б]. Анализ данных 16 лабораторий в Северной Америке, Европе и Азии по зависимости частот транслокаций с возрастом, полом, расе и статусу курения показал увеличение повреждений хромосом с возрастом, особенно выраженном у лиц старше 50-60 лет и у курильщиков [Tucker, Moore, 1996; Sigurdson et al., 2008].

Убедительных доказательств модифицирующего влияния пола на частоту хромосомных aberrаций до сих пор нет [Bonassi et al., 1995; Бочков и др., 2001; Rössner et al., 2002; Дружинин, 2003б; Merlo et al., 2007]. Однако имеются сведения об увеличении частот микроядер у женщин и о том, что гендерные эффекты становятся более выраженными с возрастом [Hedner et al., 1982; Battershill et al., 2008; Coelho et al., 2013]. Исследования показали значительное увеличение гипоплоидии, в основном за счет половых хромосом, у мужчин и у женщин с возрастом, гендерные различия в основном наблюдались в младших возрастных группах до 50 лет [Wojda et al., 2006; Wojda et al., 2007].

Влияние биоритмов на частоту цитогенетических нарушений в экспериментах на животных [Ильинских, Губин, 1982; Ильинских, 2005] все больше находят свое подтверждение в исследованиях хромосомных нарушений у человека [Ильинских и др., 1990; Anderson et al., 1991; Чеботарев и др., 2001]. Цитогенетические исследования за 30-ти летний период в спонтанной группе и в группе с производственными и экологическими вредностями выявили сезонную изменчивость, максимальные частоты aberrаций хромосом выявлены зимой и отчасти летом, показано снижение частот весной и особенно осенью. Во всех исследованных группах частоты хроматидных и парных фрагментов

изменялись с тем же положением минимумов и максимумов. Наибольшая частота хромосомных aberrаций приходилась на зимние месяцы, наименьшая – на осенние. Установлена периодичность изменения частоты хромосомных aberrаций, которая описывается синусоидой с периодом 4,5 года. Как для контрольных групп, так и для групп с производственными и экологическими вредностями наиболее значимое повышение со временем наблюдалось для хромосомных обменов. Для групп контроля частота хроматидных фрагментов и обменов во времени не менялась, тогда как наблюдалось значимое повышение частоты парных фрагментов и хромосомных обменов. В группе лиц с вредностями наблюдалась значимая линейная регрессия для всех типов aberrаций, кроме парных фрагментов [Чеботарев и др., 2001].

В странах с разными климатическими условиями сезонная изменчивость, видимо, может отличаться. Так цитогенетические исследования спонтанного уровня мутаций в культуре периферической крови показали снижение частоты хромосомных aberrаций в летние месяцы и возрастание - в осенне-зимний период [Mattei et al., 1979; Anderson et al., 1991]. Увеличение уровня цитогенетических нарушений в клетках крови вакцинированных против клещевого энцефалита вахтовиков – нефтяников показало мутагенный эффект вакцинации при 8 часовом режиме сна и бодрствования. Мутагенное воздействие вакцины у людей с 12-ти часовым режимом работы проявлялось меньше [Ильинских и др., 1990].

Характер и выраженность цитогенетических проявлений мутагенных воздействий на лимфоциты человека определяются не только видом, дозой и временем воздействия действующего фактора, но и степенью нарушения гомеостаза организма [Колубаева, 2010]. Биологические факторы индуцируют мутации, оказывают регуляторно-информационное воздействие на системы, которые ответственны за поддержание генетической стабильности в клетке [Лукаш, 2004]. Имеются данные об увеличении вероятности появления повреждений в лимфоцитах при появлении

спонтанного повреждения (нестабильности генома) в каком-либо одном лимфоците [Серебряный и др., 2011].

Несмотря на весьма разноречивые результаты при анализе влияния таких факторов как пол, возраст обследованного, вредные привычки и влияние сезона на частоту хромосомных aberrаций, полученные данные свидетельствуют о необходимости их учета при проведении цитогенетического биомониторинга [Бочков, 2001; Чеботарев, 2001б].

1.2.2. Антимутагенез и антиоксидантная система как средства защиты генетического аппарата клетки

Эволюция жизни на Земле привела к появлению специальных систем, защищающих клетки организма от действия разнообразных мутагенных факторов: ДНК-репарация, антиоксидантная защита и другие защитные реакции приводят к снижению повреждающих эффектов воздействий различной природы. В результате комплекса механизмов обеспечивается нормальный уровень гомеостаза [Засухина, 2011]. Особенности функционирования в организме антиоксидантной системы определяются модификацией генотипа, поступлением в организм веществ, индуцирующих образование свободнорадикального окисления (СРО), обеспеченностью антиоксидантами биологической природы: а-токоферолом, аскорбиновой кислотой, б-каротином, фолиевой кислотой, витамином В₁₂, селеном и прочих. Интенсификация СРО (длительная и тем более часто повторяющаяся) способствует снижению резистентности организма, истощая возможности антиоксидантной системы, приводя к дефициту витаминов, селена, глутатиона, снижая активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы и др. [Лисицына и др., 1999; Дурнев, 2001; Казимирко и др., 2004], что увеличивает чувствительность к действию мутагенов.

Возможно проявление вторичных генотоксических влияний, в результате воздействия образующихся эндогенно свободных радикалов, что значительно модифицирует дозовые и временные эффекты мутагенов [Сычева и др., 2013б].

Известно, что индивидуальная чувствительность человека к действию мутагенов существенно зависит от полиморфизма генов [Дружинин, 1991; Norppa, 2001; Norppa, 2004a; Godderis et al., 2004; Засухина, 2005; Григорьева и др., 2007; Surowy et al., 2011]. Сведения о зависимости частот aberrаций хромосом и полиморфизмом генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, репарации ДНК за период 2000 - 2011 гг. систематизированы в обзоре [Минина, 2011б]. Анализ продемонстрировал возможность использования генетического полиморфизма для прогноза индивидуальной чувствительности к кластогенам окружающей среды, но попытки выявить «рисковые» аллели пока не увенчались успехом.

Полиморфизмы ферментов АОС, детоксикации, репарации ДНК и особенности метаболизма (например, фолиевой кислоты) могут иметь значение в модификации генотоксических эффектов ксенобиотиков и увеличивать риск развития онкопатологий [Дружинин, 1991; Минина и др., 2009б; Norppa, 2004a]. Показана количественная и качественная зависимость мутагенного эффекта ксенобиотиков от фенотипа и генотипа используемого тест-объекта [Norppa, 1997; Дурнев, 1998; Засухина, 2005; Ревазова и др., 2009; Засухина, 2011]. Анализ аддуктов ДНК и цитогенетических эффектов показал повышенную восприимчивость курильщиков с нулевым генотипом глутатион S-трансферазы. У подвергавшихся воздействию стирола работников была показана зависимость генотоксичности от генотипа [Norppa, 2003].

Клинические проявления нарушений репарации ДНК могут быть разнообразными, большинство нарушений могут вызвать предрасположенность к раку и нейродегенеративные процессы. Исследования показали, что в клетках с нарушением репаративной системы происходит накопление мутаций, тогда как в клетках с активной системой их уровень остается практически стабильным [Дубинин, Засухина, 1975; Засухина, 1979; Tuteja, Tuteja, 2001]. От эффективности работы системы репарации также зависит формирование типов aberrаций под действием

мутагенов [Natarajan, Palitti, 2008; Natarajan et al., 2008]. Так, например, гипербарическая оксигенация (ГБО) в терапевтических режимах снижала спонтанные и индуцированные мутагенами *in vivo* и *in vitro* уровни хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека. Уменьшение числа хромосомных aberrаций происходило вследствие снижения частоты aberrаций хромосомного типа, при этом уровень aberrаций хроматидного типа не менялся. Авторы связывали наблюдаемое модифицирующее влияние ГБО с нормализацией репаративной, антиоксидантной и других систем, благодаря поступлению в клетку дополнительного количества физиологического акцептора электронов кислорода. Действие тиофосфамида после терапии ГБО либо совсем не проявлялось, либо проявлялось значительно слабее [Чеботарев и др., 1991; Дубынин, 1996].

Изучение некоторых защитных механизмов клетки приводит авторов к пониманию независимости систем репарации ДНК и формирования адаптивного ответа (АО). В качестве индуктора АО были использованы радиация, алкилирующие мутагены, митомицин С, тяжелые металлы (соединения меди, цинка, селена) и кварцевин. Было показано адаптирующее действие солей кадмия, никеля против повреждающих доз солей соответствующих металлов и радиации [Засухина и др., 1995; Засухина, 2005; Засухина, 2011]. При предобработке клеток детей, проживающих в зоне с повышенным фоном радиации, низкими дозами хлорида кадмия с последующим воздействием высоких доз наблюдался АО [Засухина и др., 1995]. Однако, в клетках перевиваемой линии, полученных от эмбрионов с синдромом Дауна, у которых, как известно, отсутствует способность к репарации гамма-индуцированных повреждений ДНК, защиты структуры ДНК не наблюдалось, т.е. адаптивный ответ в этих условиях не формировался [Васильева и др., 2009]. Развитие АО в необлученных клетках при адаптирующем радиационном воздействии на лимфоциты изучено в

многочисленных работах [Воробцова, Колесникова, 2007; Пелевина и др., 2009; Колесникова, Воробцова, 2011; Чередниченко и др., 2012].

На модификацию защитных систем и устойчивость к мутагенам могут оказывать определенное влияние антимутагены, которые в большинстве случаев являются антиоксидантами, антиканцерогенами, а также адаптогенами [Дурнев, Середенин, 1990; Дурнев, Середенин, 1998]. Одними из первых природных препаратов, используемых в качестве антимутагенов и с которых начался каскад исследований, были интерфероны. Антимутагенные свойства интерферонов проявляются при низких концентрациях (30-50 МЕ/мл) в отличие от их антионкогенной активности, когда эффект наступает при использовании высоких концентраций [Засухина, 2011]. Антиоксиданты широко используются в клинике в качестве протекторных средств, снижающих риск нарушения генома при онкологических, воспалительных, аутоиммунных и наследственных заболеваниях [Порошенко, Абилев, 1988; Antunes et al., 2000; Гончарова, Кужир, 2005]. Снижением антиоксидантами скорости свободнорадикальных реакций в клетках и биологических жидкостях организма животных и людей сопровождается возникновение достоверных отрицательных корреляционных связей между свободнорадикальными и цитогенетическими показателями [Хрипач, 2003].

Накоплено значительное число сведений о влиянии витаминов и микроэлементов на спонтанный и индуцированный мутагенез [Чопикашвили и др., 1989; Бобылева, 1992; Antunes, Takahashi, 1998; Никитина и др., 2000; Перминова и др., 2001; Сиднева и др., 2005; Voronina et al., 2008; Абазова и др., 2012 и др.]. Есть доказательства влияния диеты и содержания в крови витаминов С, Е, В₁₂, фолиевой кислоты и др. на цитогенетические показатели в лимфоцитах крови людей разных возрастов [MacGregor, 1990; Fenech, 1998; Guz et al., 2007]. Исследования показали значительные отрицательные корреляции цитогенетических показателей с содержанием фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [Fenech, 1998; Battershill et al., 2008]. Диетические природные

ингибиторы мутагенеза и канцерогенеза имеют особое значение, так как они могут быть полезны для профилактики рака человека и не иметь нежелательных эффектов [Odin, 1997; Дурнев, 2001]. Показаны результаты эффективного применения в клетках перевиваемой линии, полученных от эмбрионов с синдромом Дауна, природных (чесночный экстракт, ретинол) и синтетических (краун-соединение) антимуагенов [Васильева и др., 2009].

Особое внимание уделяется сложности изучения возможных комутагенных взаимодействий. Многочисленные соединения различных групп оказывают комутагенное действие, в том числе витамины, используемые для обогащения пищевых продуктов. На примере широко распространенного и необходимого компонента питания витамина С показано, что вещество может обладать антимуагенными, мутагенными и комутагенными свойствами [Дурнев, 2001; Белоголовская, 2002; Дурнев, Середенин, 2003].

Изучение мутагенных свойств веществ, с которыми контактирует человек, нуждается в их тестировании с целью популяционного и индивидуального прогноза. При этом не всегда можно ограничиться исследованием только мутагенных свойств для оценки их вклада в изменение интенсивности мутационного процесса. Следует учитывать и возможные модифицирующие факторы, в результате которых могут проявиться защитные или сенсibiliзирующие свойства некоторых тестируемых веществ [Арутюнян, 1981]. Сложность изучения закономерностей хромосомного мутагенеза у человека связана с разнообразием модифицирующих факторов и закономерностей реализации мутагенных эффектов. Кроме индивидуальной вариабельности индуцированных цитогенетических нарушений, зависящих от особенностей генотипа, при воздействии разнообразных мутагенов [Чеботарев, 2001.; Дружинин, 2003б] на хромосомную изменчивость показано влияние половозрастных факторов, приверженности к курению и потреблению алкоголя, а также ряда

алиментарных факторов [Дурнев, Середенин, 1998]. Предполагается влияние солнечной активности и магнитного поля Земли [Чеботарев и др., 2002].

Несколько поколений исследователей накопили большой опыт в области генотоксикологии, освещения спонтанного и индуцированного мутагенеза. Многие вопросы изучены достаточно в полной мере, исследование других привело к постановке новых. Существенный вклад внесли исследования, показавшие сопряженность между генотоксическими и канцерогенными, а также антимуtagenными и антиканцерогенными эффектами химических соединений. В целях сохранения здоровья человека все большую актуальность приобретает необходимость обеспечения генетической безопасности факторов окружающей и производственной среды. Генотоксические повреждения представляют очевидную опасность для здоровья и жизни настоящего и будущих поколений. Сведения об увеличении генетического груза популяций показывают необходимость защиты от генотоксических воздействий, что является актуальной проблемой охраны здоровья людей [Дурнев и др., 2013; Сычева и др., 2013а]. Очевидна важность изучения генетических процессов в популяциях людей, необходимость учитывать условия проживания — географические, климатические, национальные [Бочков, 2003].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика исследуемых контингентов, мест проживания и работы

В работе представлены данные по результатам обследования контингентов населения Северной Осетии за 10-ти летний период (с 2002 по 2011 гг.).

Исследование состояло из трех этапов: на первом этапе проводилось цитогенетическое обследование жителей Северной Осетии, на втором этапе - цитогенетическое и биохимическое обследование групп риска (женщины с отягощенным акушерским анамнезом, лица с нарушением репродуктивной функции, больные с инфекционными заболеваниями и дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС), на третьем этапе - цитогенетическое исследование и анализ содержания тяжелых металлов в крови жителей республики, работающих с вредными веществами и из разных экологических мест проживания после аварийных выбросов произошедших в 2009 году.

Данные о половозрастной характеристике обследованных групп жителей РСО-А и количестве проанализированных метафаз приведены в таблице 1. С целью анализа генотоксических нарушений в лейкоцитах крови обследованы работники, связанные с вредными веществами профессионально. Из них обследовано 15 рабочих металлургического предприятия «ОАО Электроцинк» после аварийной ситуации. В группу профессионально связанных с химическими веществами вошли 33 человека, из которых 24 сотрудника химического факультета Северо-Осетинского университета и 9 работников научно-исследовательского института электронных материалов. Дополнительно обследовано 6 работников, связанных с прочими вредными веществами, и 5 сотрудников административных подразделений (бухгалтера) «ОАО Электроцинк», рабочее место которых расположено на территории завода.

Таблица 1

Половозрастная характеристика и количество проанализированных метафаз в крови жителей РСО-А

Обследованные группы		Период мониторинга	Мужчины		Женщины	
			Число обследованных / Число метафаз	Средний возраст (X± S _X)	Число обследованных / Число метафаз	Средний возраст (X± S _X)
Контроль (взрослые)		2002-2011	61/ 8470	31±1,3	224/ 26660	29±0,7
Контроль (дети)		2005-2011	41/ 5600	14±0,6	65/ 7820	14±0,3
Связанные с вредными веществами		2010-2011	22/3300	26,5±1,78	32/ 6000	44,6±2,8
Работники администрации ООО «Электроцинк»		2010	-	-	5/ 1000	32±5,9
Группы риска	Беременные женщины с ОАА	2002-011	-	-	23/ 2500	31±1,57
	Беременные женщины с инфекционными заболеваниями	2002-011	-	-	27/2700	30±0,95
	С нарушением репродуктивной функции	2005-2011	22/ 3670	36±1,5	36/ 5310	33±1,2
	С заболеваниями челюстно-лицевой области	2002-2009	23/ 2800	33±2,1	8/ 800	41±4,1
	С заболеваниями гастродуоденальной области	2002-2008	119/ 11900	13±0,3	96/ 9600	13±0,3
	Дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС	2005-2006	14/ 1400	13±0,8	15/ 1500	13±0,9

Профессиональная деятельность в металлургической промышленности сопряжена с тяжелой физической нагрузкой, гипертермией, эмоциональным и физическим напряжением, шумом, вибрацией, химическим фактором. [Малышева, 2011; Алборов и др., 2015]. По данным СЭС (г. Владикавказ) концентрация вредных веществ в воздухе рабочих помещений металлургических производств характеризуется высокой загазованностью, запыленностью, отмечались превышения ПДК молибдена и кобальта в 3-4 раза, кадмия – в 5 раз [Чопикашвили, 1993].

В группу профессионально связанных с химическими веществами вошли контактирующие с широким кругом органических и неорганических веществ (бензол, фенол, толуол, ацетон, спирты, растворители, соли металлов и др.) лица. Так как не выявлено отличий цитогенетических показателей в группах сотрудников химического факультета и НИИ электронных материалов, то данные группы были объединены в одну.

В группы риска вошли беременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА), лица с нарушением репродуктивной функции, больные с челюстно-лицевыми заболеваниями, дети с гастродуоденальными заболеваниями и дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Известно, что в условиях антропогенной нагрузки наиболее уязвимыми группами являются беременные женщины и дети, в первую очередь страдают репродуктивная функция и иммунная защита [Fusic et al., 2016].

При токсико-генетической нагрузке при дисфункции факторов иммунной системы, осуществляющей контроль генетического постоянства организма, устойчивость к заболеваниям и эффективность проводимой терапии могут снижаться [Дубинин, Засухина, 1975; Бочков, Чеботарев, 1989; Дурнев, Середенин, 1998; Ильинских и др., 2004; Засухина, 2011]. Есть данные о значительном влиянии повреждений генома на основные показатели, характеризующие пролиферативную активность мягких тканей челюстно-лицевой области и их регенераторный потенциал [Тобоев, 2010].

Имеются сведения о развитии нестабильности генома, которое обусловлено изменением состояния здоровья детей облученных родителей [Воробцова, 2008; Сусков и др., 2008] и приводит к повышенным рискам генетических заболеваний, бесплодию и раку у потомства [Dubrova, 2003].

Сведения о возможности инфекционных агентов и/или их метаболитов вызывать нарушения целостности генетического материала клеток [Ильинских и др., 1990; Жадан, 2004; Ильинских и др., 2005; Arabski et al., 2005; Кравченко, 2011; Toller et al., 2011; Poplawski et al., 2013], а также формирование нестабильности генома при патологии [Дурнев и др., 2013; Тавокина, 2014; Anand et al., 2014; Иванов и др., 2015; Ryzhkova et al., 2016] обосновали выбор тестируемых групп и поиск возможных средств модификации негативных эффектов.

Сбор анамнеза осуществляли устным анкетированием и анализом медицинских карт. Из исследования исключали лиц с хроническими заболеваниями, в течение 3 месяцев до сбора материала подвергавшихся вакцинациям и рентгенодиагностическим процедурам. Для обследования в группы риска (беременные с ОАА, больные и дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС) включали лиц без сопутствующих хронических заболеваний. Участие респондентов базировалось на принципах добровольности и информированности о целях, методах и результатах исследования. Информированное согласие подписывали достигшие совершеннолетия доноры (детей их представители).

2.2. Изучаемые лекарственные средства

Для оценки влияния терапии на частоту хромосомных aberrаций осуществляли взятие крови у больного в первые 24 часа после завершения курса. Было исследовано влияние эрадикационной терапии на детей с гастродуоденальными заболеваниями. Выбор лекарственных средств и доз осуществлялся в соответствии с требованиями, предложенными российской гастроэнтерологической ассоциацией МЗ РФ согласно Маастрихтскому

соглашению [Проф. и леч. хрон. забол. верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина, 2002]. Все препараты больные дети получали в стандартных дозировках: амоксициллин/флемоксин 25 мг/кг, де-нол 16 мг/кг, кларитромицин 7,5 мг/кг, омепразол/ультоп 0,5 мг/кг, и метронидазол 17 мг/кг, макмирор 15 мг/кг, фуразолидон 50 мг/кг. Продолжительность курса лечения 7 дней. Проанализировано 7 схем лечения:

- 1- омепразол/ультоп+амоксициллин/флемоксин+метронидазол,
- 2- де-нол+амоксициллин/флемоксин+метронидазол,
- 3- омепразол/ультоп+де-нол+амоксициллин/флемоксин+метронидазол,
- 4- омепразол/ультоп+амоксициллин/флемоксин+фуразолидон,
- 5- де-нол+амоксициллин/флемоксин+фуразолидон,
- 6- омепразол/ультоп+кларитромицин+амоксициллин/флемоксин,
- 7- омепразол/ультоп+амоксициллин/флемоксин+макмирор.

В качестве антимулгина со стандартной терапией 21 больной принимал 5% аскорбиновую кислоту (1 мл. 1 раз в сутки внутримышечно), 19 детей - веторон (0,25 мл в сутки), 19 детей - димефосфон (50 мг/кг в сутки), 18 детей 3 раза в день принимали «рекицен-РД» по 1 чайной ложке и 15 детей -фитококтейль «Биоритм -РС» в суточной дозе 35 капель.

Больные жители с челюстно-лицевыми заболеваниями получали одну из представленных трех схем:

- 1 - Цефазолин 1 млн х2 р.+аскорбиновая кислота 5% 4,0 в/м+бисептол–480 2 т. х 2р+глюконат кальция 0,5 х 3р.+нистатин 0,5 х 4р.
- 2 - Линкомицин 2,0 х 2р+аскорбиновая кислота 5% 4,0 в/м+бисептол–480 2 т. х 2р+глюконат кальция 0,5 х 3р.+нистатин 0,5 х 4р.
- 3 - Ампициллин 500 ЕД х 4 р.+ аскорбиновая кислота 5% 4,0 в/м+бисептол – 480 2 т. х 2р+глюконат кальция 0,5 х 3р.+нистатин 0,5 х 4р.

Беременные женщины с инфекционными заболеваниями получали далацин (2% клиндамицина фосфат) по 5 г/сут и аскорбиновую кислоту 0,5 г/сут в течение 7 дней. Беременные женщины с отягощенным акушерским

анамнезом (ОАО) на протяжении 7 дней получали следующую терапию: кокарбоксилазу 100 мг в/м, рибофлавина мононуклеотид 1% -1,0 в/м, пантотенат кальция 0,3 г/сут., липоевую кислоту 0,075 г/сут., лимонтар 0, 75 г/сут., глицин 0,3 г/сут., ретинола ацетат 100000 МЕ/сут, аскорбиновую кислоту 1,5 г/сут., токоферола ацетат 100 мг/сут.

По причине напряженной экологической ситуации в РСО-А часть жителей добровольно принимали лекарственное средство «афобазол» - селективный анксиолитик - 2-[2-(морфолино)этилтио]-5-этоксibenзимидазола гидрохлорид. Выбор лекарственного средства и его суточной дозы осуществляли, руководствуясь данными об антимуtagenной и антитератогенной активности «афобазола» [Шредер и др., 2008; Дурнев и др., 2009; Дурнев и др., 2010б]. Жители РСО-А, подверженные техногенной нагрузке, на протяжении 14 дней принимали «афобазол» в суточной дозе 0,5 или 1 мг/кг перорально 3 раза в день.

2.3. Климатогеографическая и эколого-гигиеническая характеристика изучаемого региона

Республика Северная Осетия-Алания (РСО-А) расположена на Северном Кавказе, на северных склонах Главного Кавказского хребта и части Центрального Предкавказья. Площадь РСО-А составляет 7971 км², на юге граничит с Республикой Южная Осетия и с Грузией, на северо-западе и западе с Кабардино-Балкарией, на севере со Ставропольским краем, на северо-востоке с Чеченской Республикой, на востоке с Республикой Ингушетия. На юге РСО-А расположен Главный и Боковой хребты, поднимающиеся выше 4000 метров, где находится высшая точка республики – гора Джимара, 4780 метров. Большая часть населения проживает в центральной части республики на Осетинской наклонной равнине, к северу от которой располагаются Сунженский и Терский низкогорные хребты, за которыми находится Моздокская равнина. Северная Осетия отделена на юге мощными горными хребтами, на севере, напротив, значительно открыта,

поэтому климат республики не соответствует своему субтропическому географическому положению - умеренно-континентальный, на равнине - засушливый. Средняя многолетняя температура января - 1,2° С, июля +25,3° С, среднегодовая скорость ветра 0,5 м/сек.

Муниципальные районы: Алагирский, Ардонский, Дигорский, Ирафский, Кировский, Моздокский, Правобережный, Пригородный. Население РСО-А составляет более 700000 человек, около 70% из которых проживает в городской местности, в г. Владикавказ проживает более 300000 жителей. На территории Северной Осетии находятся промышленные предприятия по добыче и производству полиметаллических руд, цинка, свинца, вольфрама и металлического молибдена, медного проката, твердых сплавов, ремонту железнодорожного подвижного состава, стекольной продукции и т.д. Ведущее место в структуре промышленного производства занимают цветная металлургия, металлообработка и машиностроение. Из полезных ископаемых наиболее распространены полиметаллические руды, в состав которых преимущественно входят: цинк, свинец, медь, серебро, кадмий, висмут. Широко используются инертные строительные материалы (глина, песок, щебень, гравий).

Основные источники стационарных выбросов в РСО-А сосредоточены преимущественно в промышленной зоне в центре г. Владикавказ (рис. 1, табл. 2). Наиболее актуальными экологическими проблемами в РСО-А являются вредные выбросы в атмосферу, сбросы жидких производственных и бытовых отходов в реки, загрязнение нефтепродуктами грунтовых вод, а также отходы горнорудной промышленности: отвалы производства ОАО «Электроцинк» в г. Владикавказ, хвостохранилища Фиагдонского рудника, Мизурской обогатительной фабрики (расположенных в горной части Осетии).

В соответствии со степенью и характером экологических нагрузок в Северной Осетии можно выделить г. Владикавказ, на территории которого в Промышленном округе расположены основные стационарные источники

загрязнения в республике - два крупных металлургических предприятия: ОАО «Электроцинк» и завод «Победит». Из районов республики наибольшие выбросы в атмосферу наблюдались в Моздокском, Пригородном и Правобережном районах (табл. 2).

Таблица 2

Объемы выбросов от стационарных источников по районам РСО – Алалия

Наименование районов	%
Алагирской	2,92
Ардонский	0,08
Дигорский	0,018
Ирафский	0,15
Кировский	1,45
Моздокский	14,34
Правобережный	7,02
Пригородный	3,34
Владикавказ	70,51

В середине 90-х годов произошло загрязнение почвы и подземных вод авиационным керосином в двух микрорайонах г. Моздок, источником загрязнения нефтепродуктами являются коммуникации военного аэродрома. В результате утечек содержание нефтепродуктов в водах хозяйственно-питьевого назначения значительно превысило предельно допустимые концентрации. В Алагирском районе сосредоточены небольшие шахтерские поселки, хвостохранилища Фиагдонского рудника и Мизурской обогатительной фабрики.

По загрязнению воздушного бассейна на первом месте находится автомобильный транспорт, на втором месте - стационарные источники, из которых основными загрязнителями являются ОАО «Электроцинк», ОАО «Иристонстекло», ВМУП тепловых сетей. В республике регулярно регистрируются случаи аварийных выбросов загрязняющих веществ в

атмосферный воздух от ОАО "Электроцинк" (Гос. доклад о состоянии и об охране ..., 2005 и др.).

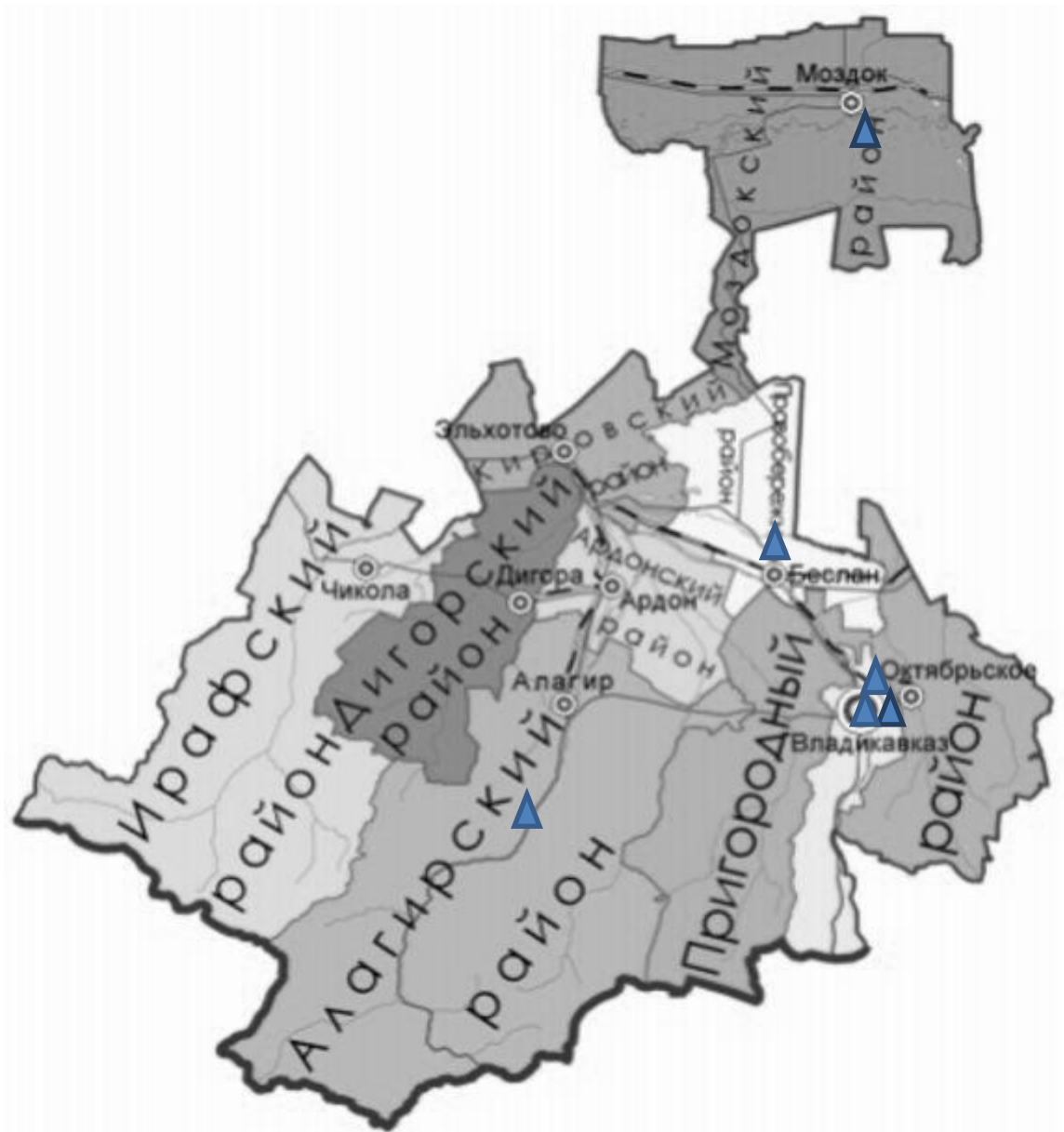


Рис.1. Карта Республики Северная Осетия-Алания, ▲ - основные источники стационарного загрязнения

Загрязнение атмосферного воздуха является наиболее острой экологической проблемой в республике. Северо-Осетинский Центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды осуществляет надзор за атмосферным воздухом в республике по 2 стационарным постам в г. Владикавказ, которые расположены на левом берегу р. Терек. Пост № 1 расположен на ул. Гадиева, 79 (в жилых районах), пост № 2 - угол ул.

Коцоева и Кирова (в районе с интенсивным движением автотранспорта). Правобережный промышленный район г. Владикавказ наблюдениями не охвачен, что приводит к искажению сведений об уровне загрязнения атмосферного воздуха. В отбираемых пробах воздуха контролю подвергаются загрязняющие вещества: взвешенные вещества, диоксид серы, оксид углерода, диоксид азота, оксид азота, бенз(а)пирен, специфические примеси (хлороводород, аммиак) и тяжелые металлы (табл. 3). По результатам наблюдений за состоянием атмосферного воздуха в г. Владикавказ в 2009 году превышений концентрации диоксида серы более ПДК отмечено 6 раз на посту №1 и 7 раз на посту №2. По оксиду углерода среднегодовая концентрация составила 1,1 ПДК, максимальная из разовых – 2,4 ПДК на посту №1, количество превышений отмечено 132 раза. По диоксиду азота среднегодовая концентрация была 1,7 ПДК, максимальная из разовых составила 2,1 ПДК на посту №1, всего количество превышений

Таблица 3

**Содержание тяжелых металлов в атмосферном воздухе г. Владикавказа
за период с 2005-2013 гг.**

Наименование металла	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Хром	0,01	0,01	0,022	0,014	0,028	0,016	0,126	0,010	0,008
Марганец	0,033	0,027	0,038	0,055	0,042	0,048	0,117	0,021	0,019
Железо	1,4	1,8	2,1	2,4	2,7	3,3	3,84	1,33	0,125
Никель	0,014	0,014	0,015	0,013	0,029	0,035	0,012	0,021	0,018
Медь	0,094	0,041	0,028	0,057	6,0	2,6	2,43	3,24	0,769
Цинк	0,51	0,34	0,19	0,460	0,96	1,1	0,476	0,522	0,378
Свинец	0,022	0,005	0,013	0,035	0,17	0,17	0,012	0,070	0,082

более ПДК отмечено 26 раз. Превышений ПДК по хлористому водороду отмечено 29 раз. Среднегодовая концентрация по бенз(а)пирену составила 1,3 ПДК, максимальная из разовых – 3 ПДК. Превышения ПДК наблюдались по меди до 2,5 ПДК, по железу до 3 ПДК, по свинцу до 1,2 ПДК (Гос. доклад «О сост. санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РСО-А в 2002-2012 гг.»).

Географическое расположение г. Владикавказ (окружен с востока, юга и запада горами) и наличие слабых ветров приводит к накоплению вредных примесей в приземном слое атмосферы, к загрязнению природных сред: почв, водоемов, донных отложений. Техногенный ореол рассеяния тяжелых металлов сформирован за счет аномальных и высоких концентраций тяжелых металлов и химических соединений: цинка, свинца, кадмия, меди, серебра, ртути, вольфрама, мышьяка, сурьмы и многих других [Менчинская, 2004; Пряничникова, 2005; Скупневский, 2006].

Расположенные в Промышленном муниципальном округе Владикавказа скважины имеют повышенную жесткость воды: 9,0—21,5 мг/дм³, что связано в основном с повышенным содержанием солей кальция и просачиванием в грунт отходов производства предприятий [Бутаев и др, 2010].

Большую тревогу вызывает факт многолетнего складирования отходов производства торированного вольфрама на заводских площадях АО «Победита» в центре г. Владикавказ. До 1992 года радиационные отходы складировались в Грозненском «могильнике» на специализированном полигоне. Радиоактивные отходы оставались на заводской территории с 1992 года и до последнего времени, по причине военных действий на территории Чеченской республики. С 1990 по 1995 гг. на заводе перерабатывали свинцово-цинковый концентрат из ЮАР, который по некоторым данным был радиоактивным, но отходы производства от него были свалены в общие отвалы [Осикина, 2010]. Площадки расположены в центре города, не имеют санитарно-защитной зоны, на участке территории вблизи одного из цехов завода гамма-активность составляет 100-400 мкР/час [Менчинская, 2004].

Годовые величины суммарной солнечной радиации в РСО-А составляют от 4648 МДж/м² в г. Моздок (высота над уровнем моря 135 м) до 6428 МДж/м² в высокогорной местности, при высоте над уровнем моря – 3657м [Прир. рес. РСО-А, 2002]. По материалам Роспотребнадзора мощность дозы гамма-излучения на территории РСО-А находится в пределах 8-15 мкР/ч, что

не превышает контрольный уровень по Российской Федерации – 20 мкР/ч. Наибольшая доля в дозе облучения населения принадлежит природным источникам ионизирующего излучения. Это, прежде всего, радон и его продукты, содержащиеся в воздухе жилых и общественных помещений. Превышение облучения населения за счет природных источников над средними по РФ (табл. 4) объясняется вкладом в дозу облучения данных по концентрации радона в жилых помещениях [Гос. доклад о состоянии санитарно-эпидем..., 2012]. Основным природным источником повышенного радиационного фона в горных районах республики считают месторождения урановых и полиметаллических руд. В отвалах добычи и переработки накоплено большое количество свинца, цинка, мышьяка, селена, меди, ртути, тория и прочих.

Таблица 4

Средняя годовая эффективная доза на жителей за счёт источников ионизирующего излучения (мЗв/год)

2009 г.		2010 г.		2011 г.	
PCO-A	РФ	PCO-A	РФ	PCO-A	РФ
5,005	3,9	4,620	3,8	4,968	3,8

Геологическая специфика PCO-A и г. Владикавказ, связанная с концентрацией полиметаллических месторождений и предприятий цветной металлургии, определяет возможность выделения из общей выборки населения жителей экологически различных групп при проведении цитогенетического мониторинга. Анализ загрязнения окружающей среды и климатогеографических особенностей в Северной Осетии позволяет рассматривать регион как важный объект для проведения мониторинга генотоксических эффектов у населения.

2.4. Методы исследования

Цитогенетическое исследование осуществлялось на препаратах метафазных хромосом, культивируемых *in vitro* в лейкоцитах

периферической крови в соответствии со стандартной процедурой [Бочков, 1974]. Цельную кровь (1 мл) культивировали в смеси из среды RPMI 1640 (7,5 мл) и эмбриональной сыворотки (1,5 мл), деление клеток стимулировали фитогемагглютином (0,01 мг), гипотоническую обработку проводили в течение 15-20 минут при температуре 37°C раствором 0,55% KCl, фиксировали раствором уксусной кислоты и этанола (1:3). С 2002 по 2009 года фиксировали на 72 часу культивирования, в 2010 году - на 72 и 48 часу, в 2011 году фиксировали на 48 часу культивирования. За 2 часа до фиксации в культуры добавляли колхицин (50 мкл) и готовили препараты нанесением клеточной суспензии на чистые обезжиренные и охлажденные предметные стекла, сушили и окрашивали красителем Гимза. На каждого донора в среднем анализировали 120 метафаз (от 100 до 300), оценивали процент aberrантных метафаз; число одиночных фрагментов, хроматидных обменов, парных фрагментов и хромосомных обменов. Число хромосомных обменов вычисляли как сумму всех дицентрических хромосом, кольцевых хромосом и атипичных моноцентриков. Ахроматические пробелы учитывали отдельно, в общее число aberrаций не включали [Захаров и др., 1982; Бочков и др., 2001].

Усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение функциональной активности антиоксидантной системы (АОС) при патологии может усугубляться под воздействием токсико-генетических нагрузок и приводить к увеличению числа клеток с цитогенетическими нарушениями. Комплексное обследование групп риска наряду с цитогенетическим исследованием включало *анализ системы ПОЛ-АОС*: исследование активности церулоплазмينا (ЦП), каталазы (КТ), супероксиддисмутазы (СОД) и содержания малонового диальдегида (МДА).

Для определения активности церулоплазмينا в крови методом Равина [Камышников, 2009] вносили в две пробирки по 100 мкл плазмы без следов гемолиза, одна из них служила контролем, в нее добавляли 2 мл раствора NaF (3 г на 100 мл дистиллированной воды) для ингибирования

активности церулоплазмينا. После чего во все пробирки добавляли по 8 мл 0,4 М ацетатного буфера и по 1 мл раствора *p*-фенилендиамина солянокислого (0,25 г на 50 мл дистиллированной воды), который использовали в качестве субстрата. Образцы выдерживали 30 минут при температуре 37°C, затем во все пробы, кроме контрольных, вносили по 2 мл NaF, охлаждали 30 минут в холодильнике при +4°C. Величину оптической плотности (D) определяли на спектрофотометре при длине волны 530 нм в кюветах 10 мм относительно контроля и рассчитывали содержание ЦП по формуле: $\text{ЦП} = D \times 875$ (мг/л). (2.1)

Унифицированный метод подсчета эритроцитов в счетной камере

Кровь разводили в 200 раз 0,9% раствором хлорида натрия, заполняли камеру Горяева, для оседания эритроцитов оставляли в горизонтальном положении на 1 минуту. Считали количество эритроцитов в 80 малых квадратах, рассчитывали на 1 мкл крови по формуле:

$$X = a \times 104, \quad (2.2)$$

где X – число эритроцитов в 1 мкл крови, a – число сосчитанных эритроцитов.

Определение содержания каталазы осуществляли по методу Баха и Зубковой [Справочник по лабор. методам исслед. под ред. Даниловой, 2003]. Кровь центрифугировали при температуре +4°C и 6000 g в течение 15 минут, к 20 мкл центрифугата добавляли 20 мл дистиллированной воды и выдерживали при +37°C в течение 30 минут для полного гемолиза. Оценивали активность каталазы в двух параллельных пробах, состав которых представлен в таблице 5. Содержимое каждой пробы титровали 0,1 Н раствором KMnO_4 . Разницу между опытными и контрольными пробами умножали на титр 0,1 Н перекиси водорода, что соответствовало каталазному числу. Показатель каталазы вычисляли как отношение каталазного числа к числу миллионов эритроцитов в 1 мкл крови.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по аутоокислению адреналина в щелочной среде [Сирота, 1999]. Использовали 0,1% раствор адреналина, 0,2 М бикарбонатный буфер, рН 10,65 (Na₂CO₃).

Таблица 5

Состав инкубационных проб для определения активности каталазы

Состав среды	Контроль, мл	Опыт, мл
Дистиллированная вода	10,0	10,0
Гемолизат	1,0 (предварительно прокипяченный)	1,0
H ₂ O ₂ , 1%	2,0	2,0
Инкубация 15 мин при +37°C		
H ₂ SO ₄ , 10%	5,0	5,0

После центрифугирования отделяли осадок эритроцитов, который дважды промывали 1 мл физиологического раствора NaCl, избегая грубых механических воздействий. Готовили гемолизат добавлением H₂O. В кювету к 2 мл буфера добавляли 10 мкл гемолизата и 100 мкл 0,1% раствора адреналина, перемешивали и измеряли нарастание оптической плотности. В контрольную пробу, против которой проводилось измерение, также добавляли 10 мкл того же гемолизата, но без адреналина. Измерение оптической плотности проводили в течение 300 секунд при длине волны 347 нм. Процент ингибирования вычисляли по формуле:

$$\% \text{ ингибирования (ед. ак.)} = (1 - (\Delta D_{\text{оп}} / \Delta D_{\text{к}})) \times 100\%, \quad (2.3)$$

где дельта D опыт и дельта D контроль скорости реакции аутоокисления адреналина в присутствии гемолизата.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови определяли основанным на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой методом [Камышников, 2009]. Отбирали 0,1 мл отмытых эритроцитов, гемолюзовали внесением в пробирку 2,0 мл дистиллированной воды, добавляли 1,0 мл раствора трихлоруксусной кислоты (170 г/л) и 1,0 мл раствора 2-тиобарбитуровой

кислоты (8 г/л). Переносили на кипящую водяную баню, оставляли на 10 минут, после чего центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Степень окраски оценивали при длине волны 540 нм на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см.

Определение массовой концентрации металлов в пробах крови осуществляли методом атомно-абсорбционной спектрометрии [Опред. вредных веществ в биол. средах, 2008]. Метод основан на измерении величины поглощения света соответствующей длины волны исследуемого элемента в высокотемпературном пламени. Для измерения использовали поглощение с длиной волны соответствующей максимуму поглощения определяемого металла при прохождении через содержащий пары атомов металлов слой воздуха: свинца - 283,3 нм, кадмия – 228,8 нм. К отобраным пробам крови добавляли 1% раствор азотной кислоты и помещали в тигель, высушивали при температуре 110°, после чего озоляли в муфельной печи с добавлением сульфата аммония. К охлажденному зольному остатку приливали 1% раствор азотной кислоты, оставляли на 30-40 минут. В полученном растворе на приборе определяли массовую концентрацию металлов. Расчет содержания металлов в крови проводили по формуле:

$$X = \frac{(C - C')V}{V'}, \quad (2.5)$$

где C - концентрация, определяемая по градуировочному графику, мкг/см³,

C' - значение концентрации холостой пробы, мкг/см³,

V – общий объем анализируемой минерализованной пробы, мкг/см³,

V' - объем пробы крови, взятой для анализа, мкг/см³,

X – содержание исследуемого металла в крови, мкг/см³.

Инфицированность *Helicobacter pylori* определяли гистоморфологическим методом, HELPII-тестом – быстрый уреазный тест, который основан на высокой уреазной активности *Helicobacter pylori*. Кроме того использовали неинвазивный дыхательный тест (Гелик-тест) с использованием

микропроцессора ELLITE и индикаторных трубок ИТ-NH₃ (ИВТ-диагностика *Helicobacter pylori*).

2.5. Математическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica 10», достоверность оценивали по критерию Стьюдента, сравнение групп осуществляли непараметрическим ранговым U -тестом Манна-Уитни [Лакин, 1980].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Основные показатели частот хромосомных aberrаций в целом по базе данных

С целью определения уровня хромосомных нарушений в регионе проведен анализ результатов цитогенетического обследования жителей Северной Осетии за период с 2002 по 2011 года. В базу данных включены сведения о 833 индивидах, общее количество проанализированных метафаз составило более 100000.

В таблице 6 представлены частоты, проанализированных типов хромосомных aberrаций по всей базе данных. Для сравнения результатов данной работы с исследованиями, проведенными в других регионах, в таблицу включены сведения, опубликованные Н.П. Бочковым с соавторами [Бочков, 2001] и В.Г. Дружининым [Дружинин, 2003б].

Из сравнений баз данных следует, что частота aberrантных метафаз в исследуемом регионе соответствует аналогичному показателю, полученному по результатам 30-ти летних исследований жителей европейской части СНГ (2,629 и 2,618 соответственно). Частоты ацентрических фрагментов: хроматидных и парных по базе данных за весь период исследований также сопоставимы с данными Бочкова Н.П. Однако, при сравнении частот обменных aberrаций наблюдаются отличия, как с «кемеровской популяцией», так и с жителями европейской части СНГ. Средняя частота хроматидных обменов по результатам представленного исследования была ниже, чем в «европейской выборке» и выше чем в «кемеровской». Выявлена высокая частота обменов хромосомного типа, которая в целом по представленной базе данных выше, чем в группах сравнения, наибольшая разность показана для частот дицентрических хромосом без парных фрагментов. Тогда как частоты симметричных обменов были сопоставимы с «кемеровской выборкой», а частоты кольцевых хромосом с «европейской» (табл. 6).

Таким образом, анализ всей базы данных за 10 лет исследований показал, что общие частоты aberrантных метафаз и фрагментов в крови жителей изучаемого региона в целом сопоставимы с другими многолетними исследованиями, за исключением числа обменных aberrаций. Особый интерес вызвало увеличение обменов хромосомного типа, из которых большая часть приходилась на долю дицентрических хромосом (0,4569).

3.1.1. Спонтанный и индуцированный мутагенез в целом по базе данных

Для определения спонтанного регионального уровня цитогенетических эффектов проанализированы показатели частот хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов крови жителей Северной Осетии. Из общего числа обследованных выделены лица, контактировавшие профессионально с вредными веществами, больные, а также дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС, которые составили группу из 442 человек, подверженных возможным экзогенным и/или эндогенным воздействиям. Другие доноры были обозначены базовой контрольной группой, которая состояла из 391 индивидуума, не связанного профессионально с вредными веществами и не имеющего хронических заболеваний в стадии обострения.

В таблице 7 представлены данные по частоте различных типов хромосомных aberrаций в контрольной выборке в целом по базе данных. Из представленных данных следует, что основные параметры цитогенетических показателей для базовой контрольной группы сопоставимы с результатами исследований в других регионах, за исключением числа обменных aberrаций, так обмены хроматидного и хромосомного типов в представленной выборке встречались более чем в 2 раза чаще, чем в группе с жителями европейской части СНГ. Из общего числа хромосомных обменов отличия показаны для частот дицентрических хромосом и атипичных моноцентриков.

Таблица 6

Частота хромосомных aberrаций в целом по базе данных

исследование	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %	aberrаций (на 100 клеток)							
				Хроматидные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Дипентрические хромосомы с парными фрагментами	Дипентрические хромосомы без парных фрагментов	Кольцевые хромосомы	Атипичные моноцентрики	Всего хромосомных обменов
Данное исследование	833	100030	2,629	1,49	0,206	0,653	0,0274	0,4295	0,079	0,043	0,581
Бочков Н.П. и др., 2001	1172	318382	2,618	1,74	0,993	0,682	0,0562	0,0298	0,0593	0,020	0,165
Дружинин В.Г., 2003	925	92900	3,728	2,49	0,044	1,207	0,0581	0,0344	0,014	0,038	0,144

Таблица 7

Частота хромосомных aberrаций в целом по базе данных в базовой контрольной группе

исследование	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %	aberrаций (на 100 клеток)							
				Хроматидные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Дигцентрические хромосомы с парными фрагментами	Дигцентрические хромосомы без парных фрагментов	Кольцевые хромосомы	Атипичные моноцентрики	Всего хромосомных обменов
Данное исследование	391	48550	2,332	1,373	0,167	0,547	0,021	0,362	0,064	0,049	0,518
Дружинин В.Г., 2003	110	11200	2,855	2,109	0,036	0,891	0,055	0,009	0,009	0,009	0,080

Результаты сравнения базовой контрольной выборки с группой с воздействиями по всей базе данных выявили статистически значимые отличия по среднему числу aberrантных метафаз и парных фрагментов (табл. 6 и 7; $p < 0,001$; $df = 831$).

3.1.2. Зависимость от пола

Среди 391 индивидуума базовой контрольной группы обследовано 107 мужчин и 284 женщины результаты, которых представлены в таблице 8. По всем проанализированным цитогенетическим показателям не выявлено достоверных различий между полами для базовой контрольной группы ($p > 0,05$, $df = 389$). Среди лиц, подвергавшихся воздействиям (беременные женщины с ОАА, больные, связанные с вредными веществами и дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС) было обследовано 205 мужчин и 237 женщин. Из данных представленных в таблице 8 следует, что между мужчинами и женщинами данной когорты по основным цитогенетическим характеристикам также нет отличий ($p > 0,05$, $df = 417$).

При разделении общей группы обследованных на мужчин и женщин сохранялась показанная ранее тенденция к увеличению числа обменных aberrаций в крови жителей Северной Осетии по сравнению с многолетними исследованиями в других регионах России, тогда как частоты aberrантных метафаз и фрагментов сопоставимы (табл. 8 и 9).

Таким образом, в результате анализа всей базы данных между полами не выявлено достоверных отличий по частотам aberrантных метафаз, а также по частотам aberrаций отдельных типов, как в группе базисного контроля, так и в группе лиц, подверженных влиянию мутагенных факторов.

Таблица 8

Основные статистические параметры цитогенетических показателей для мужчин и женщин базовой контрольной группы

исследование	Количество обследованных		Количество проанализированных метафаз		Метафаз с аберрациями (M±m), %		аббераций (на 100 клеток)							
							Хроматидные фрагменты		Хроматидные обмены		Парные фрагменты		Хромосомные обмены	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Данное исследование	107	284	13970	34580	2,224	2,365	1,209	1,545	0,196	0,139	0,496	0,527	0,486	0,447
Дружинин В.Г., 2003	27	83	11200		3,593	2,615	2,667	1,928	0,037	0,036	1,148	0,807	0	0,011
Бочков Н.П. и др., 2001	108	99			2,088	2,049	1,540	1,397	0,069	0,050	0,466	0,568	0,124	0,117

Таблица 9

Основные статистические параметры цитогенетических показателей для мужчин и женщин, подвергавшихся воздействиям

исследование	Количество обследованных		Количество проанализированных метафаз		Метафаз с аберрациями (M±m), %		аббераций (на 100 клеток)							
							Хроматидные фрагменты		Хроматидные обмены		Парные фрагменты		Хромосомные обмены	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Данное исследование	205	237	23070	29410	2,954	2,844	1,569	1,524	0,308	0,139	0,782	0,676	0,445	0,642
Бочков Н.П. и др., 2001	467	393			2,939	2,610	2,009	1,764	0,188	0,051	0,849	0,691	0,185	0,147

3.1.3. Зависимость от возраста

Возраст обследованных индивидов в целом по базе данных был от 3 до 75 лет. Исследовали зависимость цитогенетических параметров от возраста в целом по базе данных, в базовой контрольной группе, в группе лиц, связанных с вредными веществами, и в группах риска. База данных включала 483 взрослых людей со средним возрастом $32 \pm 0,50$ и 355 детей (средний возраст равен $13,4 \pm 0,15$, из которых от 0 до 6 лет было 8 детей, от 7 до 12 лет – 70 и от 13 до 18 лет – 277). Группа здоровых индивидуумов состояла из 285 взрослых от 18 до 75 лет со средним возрастом $30 \pm 0,62$ и 106 детей от 8 до 18 лет со средним возрастом $14 \pm 0,26$ (от 7 до 12 – 29 и от 13 до 18 - 78) . Группа больных включала 198 взрослых от 18 до 53 лет (средний возраст $35 \pm 0,76$) и 244 детей от 3 до 18 лет со средним возрастом $13 \pm 0,18$ (от 0 до 6 лет - 8, от 7 до 12 – 41 и от 13 до 18 - 199). Проанализирована зависимость цитогенетических показателей от возраста в группе лиц, связанных с вредными веществами (средний возраст $41 \pm 1,85$).

По результатам корреляционного анализа всей базы данных выявлена зависимость исследуемых цитогенетических показателей в лейкоцитах крови жителей Северной Осетии от возраста. По данным анализа значимость фактора возраста была наибольшей для переменных: частота абберрантных метафаз, хромосомные обмены и дицентрические хромосомы, при коэффициенте корреляции $r = 0,429$, $r=0,303$, $r=0,322$ соответственно, $p < 0,001$; $df=830$ (рис. 2).

Корреляционный анализ в группе базисного контроля выявил высокий уровень зависимости частот абберрантных метафаз от возраста, коэффициент корреляции Пирсона был равен $r = 0,465$, $p < 0,001$, $df=389$ (рис. 3). Коэффициент корреляции при анализе других цитогенетических переменных в данной группе был менее значим и составил 0,3.

В группах риска высокий уровень корреляций показан между переменными возраст и частота абберрантных метафаз, частота хроматидных фрагментов, хромосомных обменов, дицентрических хромосом ($r=0,443$,

$r=0,376$, $r=0,368$ и $r=0,395$ соответственно, $p<0,001$, $df=416$). С возрастом выявлено увеличение числа содержащих более 1 аберрации клеток ($r=0,325$).

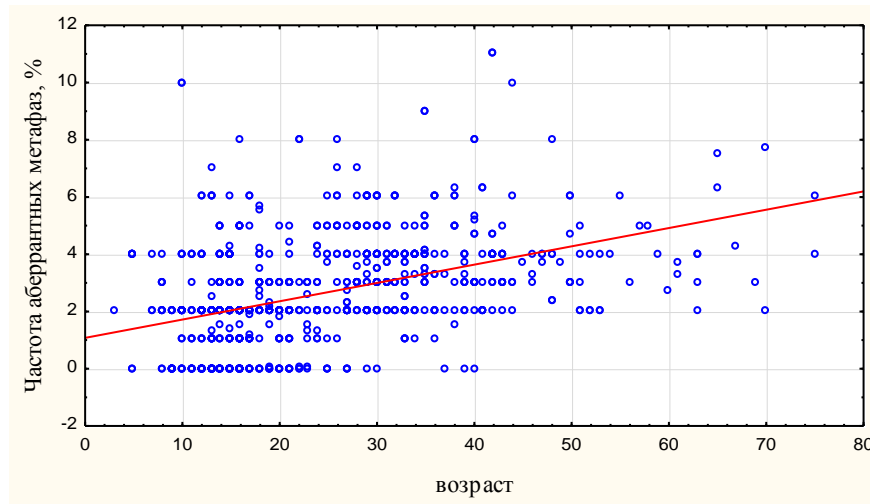


Рис. 2. Зависимость частоты аберрантных метафаз от возраста в целом по базе данных, коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,429$, $p<0,001$

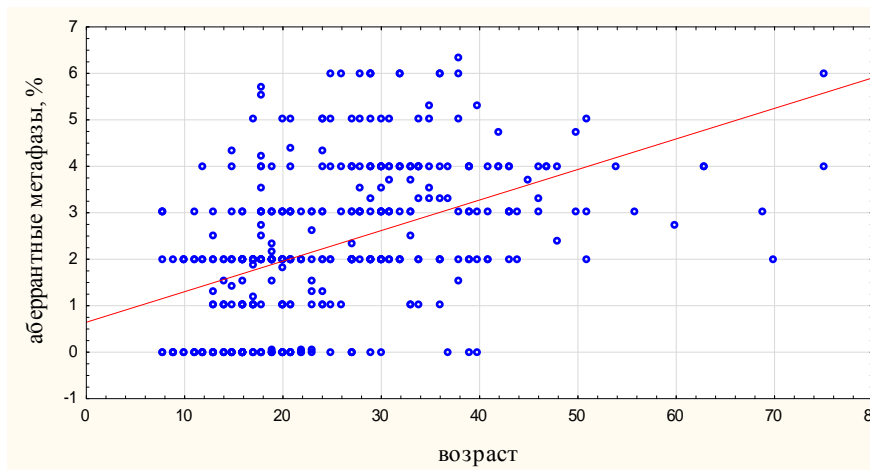


Рис. 3. Зависимость частоты аберрантных метафаз от возраста в группе базисного контроля, коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,465$, $p<0,001$

Однако в группе лиц, связанных с вредными веществами, была выявлена корреляционная зависимость лишь для переменной «атипичные моноцентрики» с коэффициентом корреляции Пирсона равным $r=0,337$, $p<0,001$, $df=53$. Для всех других изучаемых цитогенетических показателей в группе индивидов, связанных с вредными веществами, прямых корреляций не показано (рис. 4).

При разделении всех обследованных на группы взрослых и детей выявлены статистически значимые отличия всех изучаемых цитогенетических параметров (табл. 10). Исследование показало, что в группе детей частоты aberrантных метафаз и фрагментов (одиночных и парных) в два раза ниже по сравнению с группой взрослых ($p < 0,001$).

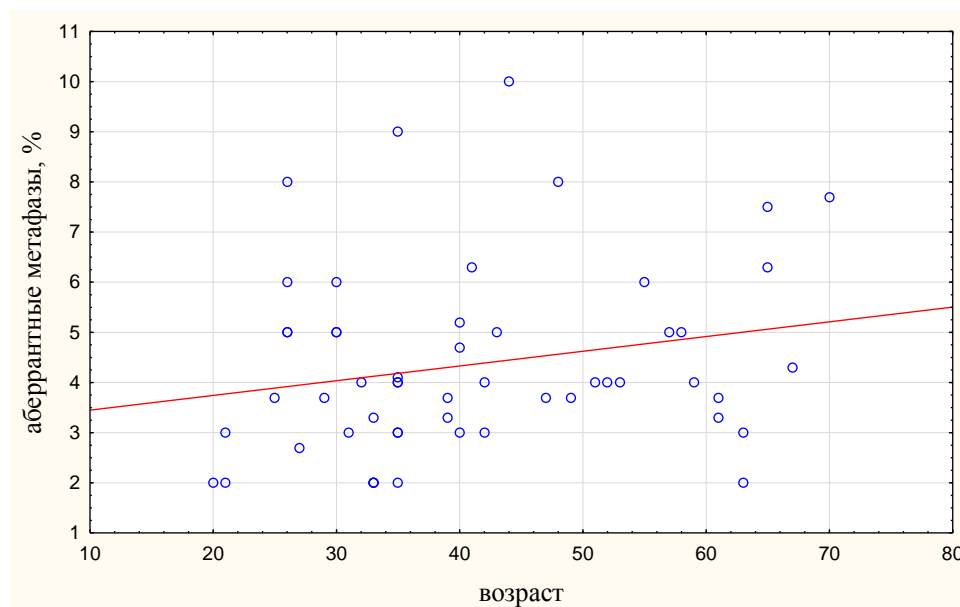


Рис. 4. Зависимость частоты клеток с хромосомными aberrациями от возраста в группе индивидов, связанных с вредными веществами, $r = 0,216$

Хромосомные обмены у взрослых встречались более чем в 3 раза чаще, чем у детей ($p < 0,001$). Для хроматидных обменов в группе с воздействием зафиксированы более близкие показатели для взрослых и детей (0,242 и 0,198 соответственно), но в спонтанной группе отличия, напротив, были наиболее выражены (0,197 и 0,044 соответственно, табл. 9). Минимальные частоты обменов хромосомного типа зафиксированы в спонтанной группе детей - 0,164, максимальные - в группе взрослых с воздействием - 0,917 на 100 клеток.

Таким образом, в результате анализа всей базы данных выявлен высокий уровень прямых корреляций от возраста частот aberrантных метафаз, хромосомных обменов и дицентрических хромосом. В группе базисного контроля зависимость наблюдалась лишь для частоты aberrантных метафаз.

**Общая частота хромосомных aberrаций в целом по базе данных в крови
детей и взрослых**

показатель	всего по базе данных		спонтанный		с воздействием	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Количество обследованных	483	350	285	106	198	244
Проанализировано метафаз	61510	38520	35030	13520	26480	25000
Метафаз с aberrациями (M±m), %	3,222*	1,816	2,738*	1,193	3,931*	2,085
Число aberrаций на 100 клеток:						
Хроматидные фрагменты	1,883*	0,989	1,726*	0,729	2,112*	1,101
Хроматидные обмены	0,215**	0,151	0,197***	0,044	0,242***	0,198
Парные фрагменты	0,727*	0,494	0,596**	0,312	0,920*	0,573
Обмены хромосомного типа	0,711*	0,233	0,569*	0,164	0,917*	0,263

Примечание. Сравнение с детьми, отличия достоверны по критерию корреляции Пирсона * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$

В группе больных высокий уровень корреляций показан для возраста и переменных: «частота aberrантных метафаз», «хроматидные фрагменты», «хромосомные обмены» и «дицентрические хромосомы». Для лиц, связанных с вредными веществами, не выявлено зависимости цитогенетических показателей от возраста, за исключением параметра - симметричные обмены.

3.1.4. Зависимость от курения

В целом по базе данных взрослых было 67 курящих и 411 некурящих. При регистрации фактора курения использовали две градации: да и нет. Анализ данных выявил у курящих индивидов статистически значимое отличие исследуемых цитогенетических параметров: частот aberrантных метафаз, одиночных фрагментов и хромосомных обменов (рис. 5).

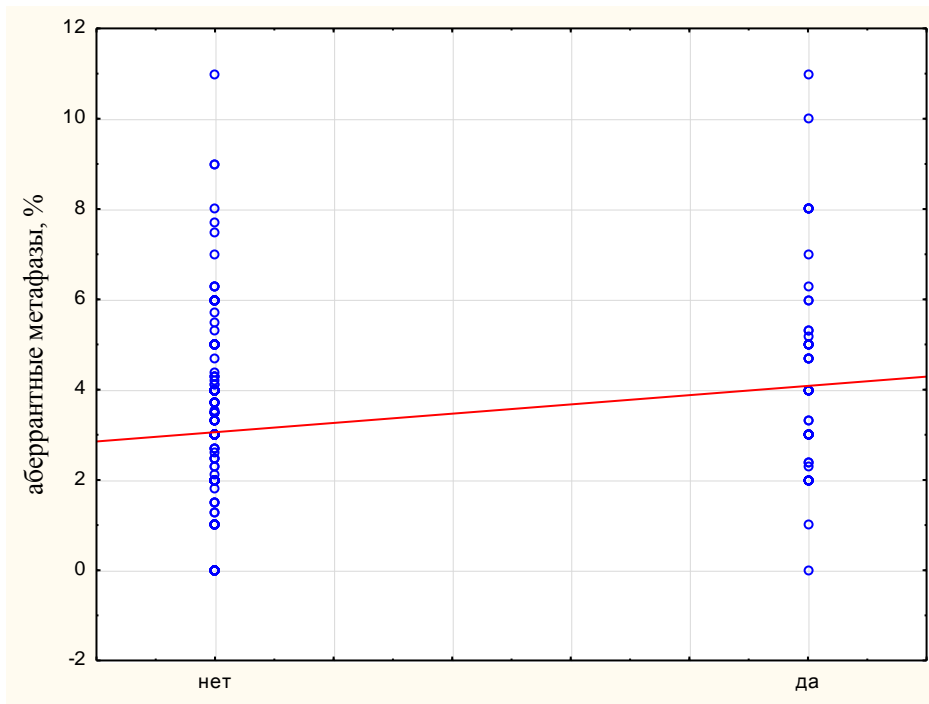


Рис. 5. Зависимость частоты aberrантных метафаз от курения среди взрослых ($p < 0,001$)

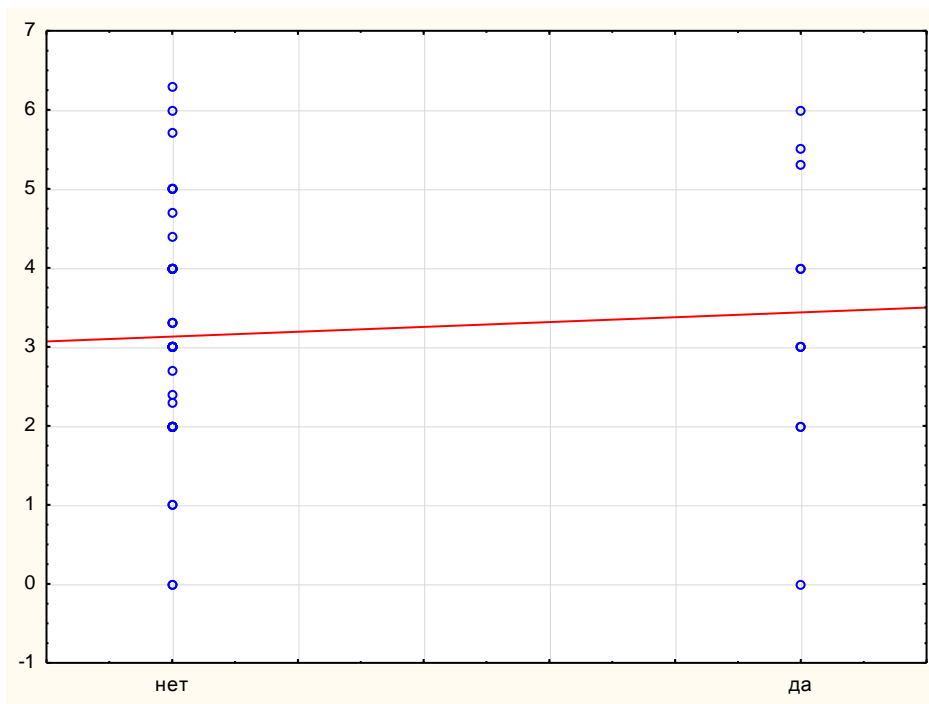


Рис. 6. Зависимость частоты aberrантных метафаз от курения среди здоровых мужчин ($p > 0,05$)

Однако анализ зависимости цитогенетических параметров от пристрастия к курению в группе здоровых мужчин не выявил статистически значимых отличий изучаемых показателей в крови курящих лиц (рис. 6, $p > 0,05$). Кроме

того, следует с осторожностью относиться к результатам анализа, так как, несмотря на большой объем выборки, количество курящих лиц в ней было незначительным и в изучаемом регионе курение среди женщин не является общепринятым, есть вероятность получения от них ложных сведений по поводу пристрастия к вредной привычке.

Частота абберрантных метафаз в целом по базе данных за период наблюдений (с 2002 по 2011гг.) в изучаемом регионе была равна 2,629, аналогичный показатель в базовой контрольной группе составил 2,332. В группе с воздействием частота абберрантных метафаз статистически значимо отличалась от контроля и составила 2,897, при $p < 0,001$; $df = 831$.

Анализ спектра хромосомных нарушений свидетельствует о повышении числа обменных абберраций в крови жителей изучаемого региона. Общая частота хроматидных обменов в базе данных жителей РСО-А была ниже аналогичного показателя, полученного по результатам 30-ти летних исследований жителей европейской части СНГ, представленных Бочковым Н.П. [Бочков и др, 2001] и существенно выше данных Дружинина В.Г. в «кемеровской» популяции - 0,206 против 0,993 и 0,044 соответственно (табл. б). При сравнении полученных результатов с многолетними исследованиями [Бочков и др, 2001; Дружинин, 2003б] наибольшие отличия показаны для дицентрических хромосом без парных фрагментов – число которых в общей базе данных в представленной работе было существенно выше - 0,4295 против 0,0298 и 0,0344 соответственно. Общая частота атипичных моноцентриков по результатам данного многолетнего исследования была в целом сопоставима с «кемеровской» популяцией, но была выше результатов исследований жителей европейской части СНГ (0,043 против 0,038 и 0,020 соответственно). Однако в базовой контрольной группе данный показатель превосходил данные сравниваемых исследований - 0,049 против 0,0104 и 0,009.

Показанные выше отличия результатов представленной работы по сравнению с многолетними исследованиями других авторов могут быть связаны с рядом факторов. Кроме факторов методического характера, определенное влияние могли оказать величина и неоднородность сравниваемых групп, а также временной фактор. Данное исследование проводилось в более поздние сроки, чем период исследований в сравниваемых многолетних работах. Как показано в работе [Чеботарев и др., 2001], как в контрольной группе, так и в группе, связанной с производственными и экологическими вредностями наиболее значимое повышение со временем наблюдается для хромосомных обменов.

Так, сравнение многолетних результатов по спонтанному мутагенезу в РСО-А с исследованием, проведенном в г. Саранск с 2003 по 2008гг. [Трофимов, Мадонова, 2012], выявило сопоставимые показатели по частоте хроматидных обменов в контрольной группе (0,17 и 0,27 соответственно). В литературе имеются сведения о высоком уровне хромосомных обменов у жителей с. Чаган-Узун - $0,8 \pm 0,2$ при $0,1 \pm 0,1\%$ в контроле; $p < 0,01$ [Ильинских и др., 2011б] и в контрольной группе в Башкирии - $0,55 \pm 0,08$ [Bersimbaev, Bulgakova, 2015]. Повышение числа клеток с хромосомными обменами авторы [Ильинских и др., 2011б] объясняют природным радиоактивным фоном, связанным с залежами урановых руд в Горном Алтае и увеличением эманаии радона.

Представленный в данной работе регион относится к области с потенциально повышенной радоновой опасностью, не исключено влияние и антропогенных факторов, складирование радиоактивных отходов производства в центре г. Владикавказ [Менчинская, 2004].

Основная доля загрязнений воздушного бассейна г. Владикавказ после аварийных выбросов приходилась на оксид углерода, оксид азота и диоксид серы. Представлены данные способности диоксида серы индуцировать абберрации хромосомного типа [Nordenson et al., 1980] и, в частности, дицентрические и кольцевые хромосомы [Yadav, Kaushik, 1996]. Частоты

дицентрических и кольцевых хромосом, транслокаций в крови рабочих завода по производству серы и в контроле были соответственно 0,963 и 0,227 на 100 клеток [Meng, Zhang, 1990].

Кроме того, в состав выбросов металлургического предприятия "Электроцинк" входили около 100 различных ингредиентов, в том числе вещества 1 и 2 класса опасности: свинец и его неорганические соединения, оксид кадмия, мышьяк, марганец и его соединения, серная кислота, соляная кислота, сероводород, 1,2-дихлорэтан и многие другие [Гос. доклад, 2009]. Изучаемый регион отличается высоким содержанием полиметаллов - более 150 лет велась разработка свинцово-цинковых месторождений, в результате чего накопилось большое количество хвостов горной добычи и переработки. В результате хозяйственной деятельности на значительных территориях республики сформировался ореол рассеяния тяжелых металлов: свинца, кадмия, цинка, меди, серебра, ртути, мышьяка, вольфрама, марганца, индия, висмута, сурьмы и многих других [Менчинская, 2004; Скупневский, 2006; Ревич, 2007; Бурдзиева, 2011].

Показано, что экспозиция свинцом и другими тяжелыми металлами приводит к потере теломер [Pottier et al., 2013], которые, как известно, играют важную роль в поддержании стабильности хромосом и предотвращении их слияния. Снижение активности теломеразы и потеря теломер была связана с увеличением количества дицентрических хромосом [Counter et al., 1992]. Есть данные, которые связывают мутагенную активность ионов кадмия с наличием в его природной смеси радиоактивного изотопа способного давать β – излучение [Рупошев, 1976; Рупошев, Гарина, 1976], показана способность кадмия индуцировать аберрации хромосомного типа [Alessio et al., 1993], изохроматидные разрывы и обменные аберрации [Gateva et al., 2013].

Согласно современным моделям формирования аберраций, повреждения обменного типа образуются в основном при нарушении процессов системы репарации [Edwards et al., 1996]. Показана способность

тяжелых металлов оказывать существенное влияние на результаты репарации двойных разрывов [Hengstler et al., 2003; Gastaldo et al., 2007; Morales et al., 2016] и усиливать эффекты УФ радиации и прочих мутагенов [Beyersmann, Hartwig, 2008].

В условиях токсико-генетического давления не исключена возможность накопления с годами aberrаций хромосомного типа. Частота хромосомных обменов в спонтанной группе детей из РСО-А соответствовала данным Бочкова Н.П. по данному показателю в спонтанной группе (0,164 и 0,165 соответственно). Однако в спонтанной группе взрослых данный показатель был выше более чем в 3 раза. В литературе имеются сведения об увеличении доли носителей хромосомных aberrаций обменного типа у работников химических предприятий, имеющих стаж работы более 5 лет [Харченко и др., 2014]. Показано статистически значимое увеличение частоты всех типов aberrаций в группе работников с большим стажем по сравнению с индивидами, имеющими стаж работы менее 5 лет, и с контрольной группой, при том, что кольцевые хромосомы фиксировали только в крови работников с большим стажем.

Не исключена возможность особенностей генотипа оказывать влияние на полученные в результате цитогенетические параметры в популяции жителей РСО-А. Показана зависимость цитогенетических эффектов от полиморфизма генов, сочетания разных вариантов аллелей генов биотрансформации ксенобиотиков [Ревазова и др., 2009; Минина, 2012]. Так, частота хромосомных обменов у жителей населенного пункта с повышенным фоновым содержанием в окружающей среде кадмия варьировала от $0,13 \pm 0,09$ до $1,22 \pm 0,2$ в зависимости от генотипа по генам биотрансформации ксенобиотиков [Ильинских и др., 2011a].

Анализ базы данных жителей Северной Осетии выявил зависимость от возраста для переменных: частота aberrантных метафаз, хромосомные обмены и дицентрические хромосомы с коэффициентом корреляции $r=0,429$, $r=0,303$, $r=0,322$ соответственно, $p<0,001$; $df=830$.

Выделение из общей базы данных детей способствовало увеличению достоверности по сравнению с взрослыми во всех изучаемых группах, поэтому было принято решение в дальнейшем анализировать данные категории отдельно. В целом по базе данных частоты aberrантных метафаз в крови взрослых и детей были равны 3,222 и 1,815 соответственно на 100 клеток, при $p < 0,001$; $df = 831$.

Результаты обследования в спонтанной группе детей из РСО-А показали частоты aberrантных метафаз равные 1,193%, которые согласуются с данными в спонтанной группе детей из других регионов [Neri et al., 2006a, б; Merlo et al., 2007; Талан, 2012; Коваленко, 2012].

Все цитогенетические показатели в группах детей и взрослых статистически значимо отличались, за исключением кольцевых хромосом и симметричных обменов, что может быть связано с их малым числом. Интересно, что сравнение спектра хромосомных aberrаций в детской выборке из РСО-А и Кемеровской области выявило общие тенденции. Так, частота хромосомных обменов у детей с воздействием из РСО-А была равна $0,26 \pm 0,00039$, тот же показатель в экспонированной группе детей из Кемеровской области был равен $0,22 \pm 0,43$ [Druzhinin et al., 2015].

Анализ цитогенетических показателей по половому признаку не выявил существенных отличий. Изучение пристрастия к курению не позволило однозначно интерпретировать результаты.

Таким образом, данные, полученные в ходе многолетнего цитогенетического обследования жителей РСО-А, позволяют предположить существование специфики фонового уровня хромосомных нарушений в регионе. Проведенные исследования подтверждают полезность использования базы данных для сравнительного изучения количественных характеристик цитогенетических параметров, сведения о том, что учет хромосомных aberrаций в лейкоцитах крови человека является надежным методом для генетического мониторинга состояния среды, несмотря на известные возможные вариации в оценках уровня хромосомного мутагенеза.

3.2. Пространственный цитогенетический мониторинг экологически различных групп РСО-А

Несмотря на многолетнюю историю исследований спонтанного и индуцированного мутагенеза, в вопросе о географических различиях в частотах хромосомных aberrаций нет ясности из-за отсутствия большого числа унифицированных обследований [Бочков, Чеботарев, 1989].

Данное исследование проведено с использованием метода оценки частоты возникновения хромосомных и геномных мутаций в периферической крови жителей республики РСО-А. Исследование проводилось в период с 2009 по 2011 года, во время аварийных выбросов на одном из металлургических заводов г. Владикавказ. Из исследования исключали лиц с хроническими заболеваниями, подвергавшихся вакцинациям и рентгенодиагностическим процедурам в течение 3 месяцев до сбора материала. Проведено сравнение частот хромосомных нарушений в крови жителей населенных пунктов, расположенных в экологически благополучных и неблагополучных районах республики.

3.2.1. Цитогенетическое картографирование в группе взрослых жителей РСО-А

Сравнение результатов цитогенетического обследования взрослого населения РСО-А показало наличие значительных межгрупповых различий (табл. 11). Минимальные значения частот aberrантных метафаз выявлены в группе жителей Дигорского и Ирафского районов республики - $1,4 \pm 0,52\%$, максимальные – в Промышленном округе города Владикавказ - $3,87 \pm 0,22\%$, что выше общепринятой популяционной нормы. Из проанализированных районов республики максимальные значения данного показателя выявлены в Пригородном районе и составили $3,07 \pm 0,22\%$ (рис. 7, 10). Из данных, представленных в таблице 11, следует, что средняя частота aberrантных метафаз в крови взрослых жителей г. Владикавказ выше, чем в среднем по районам республики ($3,35 \pm 0,14\%$ и $2,74 \pm 0,16\%$, соответственно, $p < 0,01$; $df = 195$).

Сравнение средних частот метафаз с хромосомными aberrациями в крови жителей из разных округов г. Владикавказ выявило наличие достоверных отличий при сравнении с группой из Промышленного округа (рис. 7, $p < 0,001$; $df = 114$). Сравнение других округов друг с другом не выявило статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

Во всех обследованных группах преобладающим типом aberrаций были одиночные фрагменты, увеличение частоты aberrаций наблюдалось за счет aberrаций как хроматидного, так и хромосомного типов. Анализ спектра хромосомных нарушений в обследованных группах взрослых показал существенные вариации обменных aberrаций и парных фрагментов в крови жителей из разных мест проживания. Так, средняя частота парных фрагментов на 100 клеток варьировала от $0,19 \pm 0,2$ до $1,12 \pm 0,23$, хромосомных обменов - от $0,36 \pm 0,25$ до $1,07 \pm 0,21$, хроматидных обменов - от $0,17 \pm 0,05$ до $0,37 \pm 0,14$. Максимальные показатели всех перечисленных цитогенетических параметров зафиксированы в Промышленном округе г. Владикавказ, статистически значимые отличия выявлены для: парных фрагментов ($p < 0,01$), хромосомных обменов ($p < 0,05$), дицентрических хромосом ($p < 0,05$), дицентрических хромосом с парными фрагментами ($p < 0,01$), дицентрических хромосом без парных фрагментов ($p < 0,05$), клеток содержащих более 1 aberrации ($p < 0,01$; $df = 114$). Следует отметить, что дицентрические хромосомы с парными фрагментами из всех округов г. Владикавказ обнаружены лишь в крови респондентов из Промышленного округа. Максимальные частоты полиплоидных клеток зафиксированы в Моздокском районе республики и в Промышленном округе г. Владикавказ - $0,29 \pm 0,21$ и $0,23 \pm 0,10$ соответственно на 100 клеток.

Анализ данных цитогенетического обследования проживающих вблизи промышленного предприятия, осуществляющего аварийные выбросы токсичных веществ в окружающую среду взрослых, по сравнению с лицами из отдаленных районов (более 2 км) выявили статистически значимые отличия всех цитогенетических показателей, за исключением кольцевых

Таблица 11

Частота и спектр хромосомных aberrаций в крови взрослого населения РСО-А

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %	aberrаций на 100 клеток				пробелы (на 100 клеток)	частота клеток, содержащих более 1 ХА (на 100 клеток)
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены		
г. Владикавказ	116	15760	3,35±0,14	1,80±0,20	0,31±0,08	0,81±0,13	0,88±0,14	1,76±0,25	0,18±0,06
районы РСО-А	81	10220	2,74±0,16 **	1,62±0,16	0,17±0,05	0,50±0,11 ***	0,55±0,12 ***	0,83±0,17 *	0,12±0,05
до 2 км от пром. зоны	93	12590	3,59±0,17	1,90±0,22	0,31±0,09	0,93±0,17	0,87±0,15	1,67±0,25	0,26±0,09
более 2 км от пром. зоны	104	13390	2,67±0,14 *	1,56±0,17 ***	0,20±0,06 ***	0,47±0,08 *	0,65±0,12 **	1,14±0,23 **	0,07±0,04 *

Примечание. * p<0,001, **p<0,01, *** p<0,05

хромосом и атипичных моноцентриков, что может быть связано с их малым числом (табл. 11). Исследование показало отличия уровней aberrантных метафаз в крови проживающих вблизи от металлургического предприятия респондентов по сравнению с жителями из отдаленных районов ($4,3 \pm 0,5\%$ против $2,8 \pm 0,3\%$ соответственно, $p < 0,001$; $df=194$). Выявлены отличия типов хромосомных aberrаций: число парных фрагментов отличалось в 2 раза, хромосомных обменов - в 1,4 раза, содержащих более 1 aberrации клеток - в 3,7 раз. Дицентрические хромосомы с парными фрагментами обнаружены лишь в крови респондентов, проживающих вблизи промышленного предприятия ($0,0833 \pm 0,005$, $p < 0,01$). Кольцевых хромосом с парными фрагментами не обнаружено.

Анализ средних частот aberrантных метафаз, в зависимости от половой

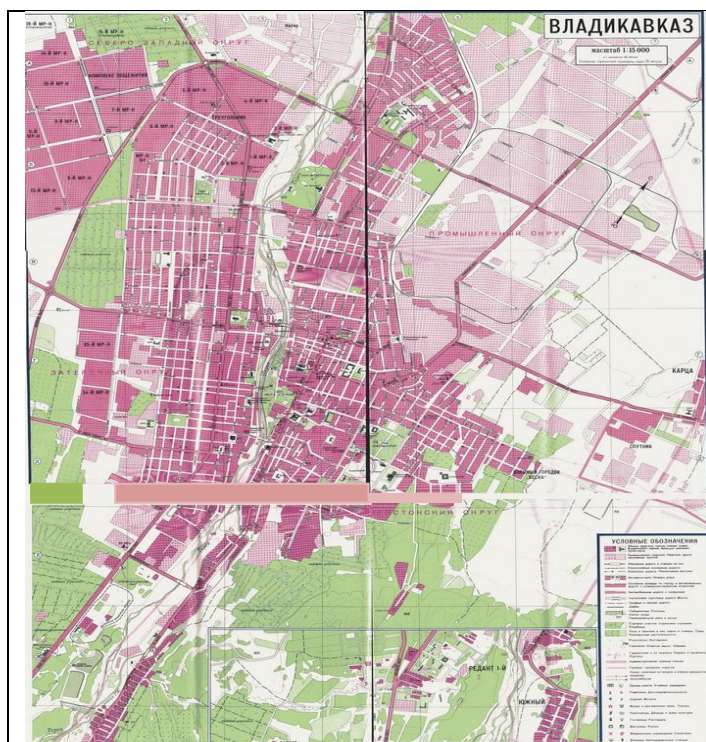


Рис. 7. Результаты картографирования цитогенетических эффектов в крови взрослого населения г. Владикавказ. Средняя частота aberrантных метафаз, % : Промышленный округ - $3,87 \pm 0,22$, Северо-западный округ - $3,03 \pm 0,31$ ($p < 0,05$; $df=86$), Затеречный округ - $2,70 \pm 0,24$ ($p < 0,001$; $df=84$); сравнение с промышленным округом.

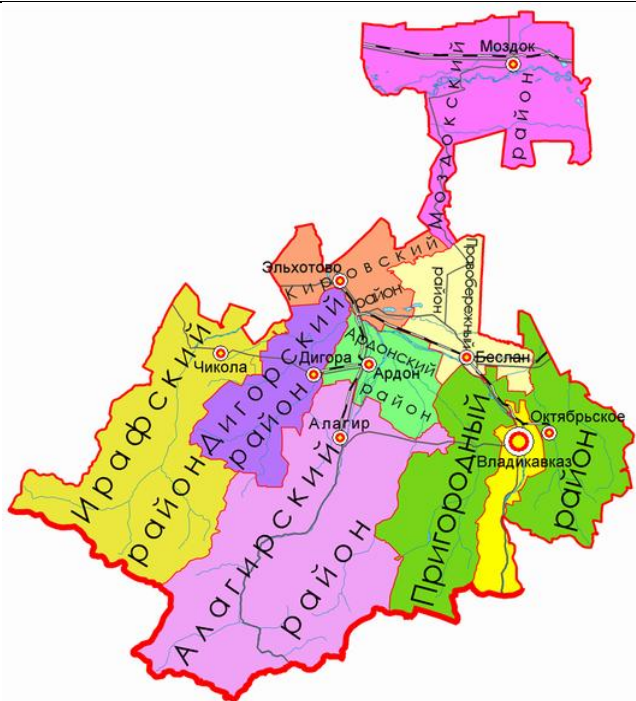


Рис. 8. Результаты картографирования цитогенетических эффектов в крови взрослого населения РСО-А. Средняя частота aberrантных метафаз, %: Пригородный р-н $3,07 \pm 0,22$; Алагирский р-н $2,4 \pm 0,43$; Правобережный р-н $2,35 \pm 0,45$; Кировский р-н - $2,4 \pm 0,69$; Моздокский р-н $2,83 \pm 0,39$; Ирафский и Дигорский р-ны $1,4 \pm 0,52$.

принадлежности, показал отсутствие достоверных отличий по этому показателю ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ средних значений частот aberrантных метафаз и типов aberrаций в обследованных группах взрослых жителей РСО-А из различных мест проживания выявил значительные вариации данных. Максимальные средние частоты aberrантных метафаз выявлены в крови жителей Промышленного округа г. Владикавказ, Пригородного и Моздокского районов республики, что согласуется со сведениями об объемах выбросов от стационарных источников по районам РСО – Алания (табл. 1).

Результаты исследований выявили статистически значимое увеличение частоты aberrантных метафаз в группе проживающих вблизи от металлургического предприятия по сравнению с индивидами из отдаленных районов (проживающих на расстоянии более 2 км). В результате проведенного цитогенетического обследования зафиксировано повышение числа всех типов хромосомных aberrаций в крови взрослых жителей промышленного региона.

3.2.2. Цитогенетическое картографирование в группе жителей РСО-А детского возраста

Сравнение результатов цитогенетического обследования детского населения РСО-А показало наличие значительных межгрупповых различий частот и спектра хромосомных aberrаций (табл. 12). Минимальное значение средних частот aberrантных метафаз выявлено в группе детей из отдаленных районов республики - $1,21 \pm 0,25\%$, максимальное значение данного показателя зафиксировано в Промышленном округе г. Владикавказ - $2,56 \pm 0,44\%$.

Сравнение результатов цитогенетического анализа детей из Промышленного и Северо-Западного округов города Владикавказ выявило статистически значимые отличия частот клеток с хромосомными aberrациями (рис. 9; $p < 0,05$; $df = 16$).

Таблица 12

Частота и спектр хромосомных aberrаций в крови детей РСО-А

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %	aberrаций на 100 клеток				Частота клеток, содержащих более 1 ХА (на 100 клеток)
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены	
г. Владикавказ	14	2360	2,19±0,30	1,65±0,47	0,04±0,07	0,25±0,17	0,34±0,25	0,04±0,07
Промышленный о.	8	1300	2,56±0,44	1,92±0,61	0,08±0,13	0,39±0,26	0,39±0,42	0,08±0,13
Северо-западный о.	6	1060	1,70±0,40***	1,32±0,76	0	0,09±0,17	0,28±0,22	0
районы РСО-А	19	3760	2,10±0,23	1,22±0,48	0,19±0,14	0,48±0,31	0,40±0,34	0,21±0,21
до 2 км от пром. зоны	15	2990	2,75±0,29*	1,63±0,41	0,19±0,14	0,64±0,32* **	0,58±0,38	0,28±0,22* **
более 2 км от пром. зоны	18	3130	1,44±0,22	1,14±0,56	0,07±0,09	0,13±0,12	0,17±0,13	0

Примечание. * p<0,001, **p<0,01, *** p<0,05

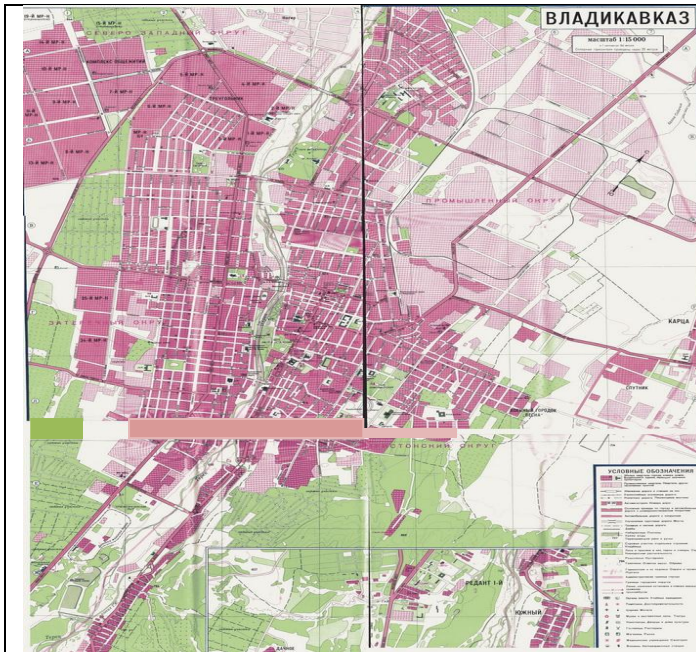


Рис. 9. Результаты картографирования цитогенетических эффектов в крови детей г. Владикавказ. Средняя частота aberrантных метафаз, %:
Промышленный округ - $2,56 \pm 0,44$;
Северо-западный округ - $1,7 \pm 0,40$;
 $p < 0,05$; $df = 16$

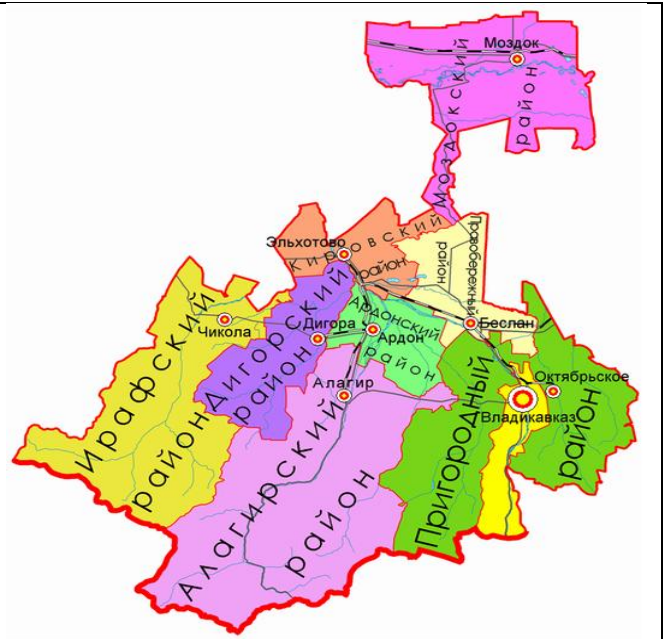


Рис. 10. Результаты картографирования цитогенетических эффектов в крови детей в РСО-А. Средняя частота aberrантных метафаз, %: Пригородный р-н, правый берег - $2,9 \pm 0,39$; отдаленные р-ны РСО-А (более 2 км от пром. зоны) - $1,21 \pm 0,25$; $p < 0,01$; $df = 14$.

Средние частоты хромосомных aberrаций в целом по районам республики и по г. Владикавказ не отличались ($p > 0,05$, $df = 31$), наблюдались отличия в спектре хромосомных aberrаций. Наибольшая разница зафиксирована для хроматидных обменов ($0,19 \pm 0,14$ и $0,04 \pm 0,07$ соответственно) и парных фрагментов ($0,48 \pm 0,31$ и $0,25 \pm 0,17$ соответственно на 100 клеток). В группе детей из сельских районов республики выявлено отличие частот клеток, содержащих более 1 aberrации (табл. 12). Сравнение результатов цитогенетического обследования детей, проживающих в Пригородном районе на правом берегу реки Терек с данными детей из отдаленных районов РСО-А (более 2 км от промышленной зоны) показало статистически значимые отличия (рис. 10; $p < 0,01$; $df = 14$).

Сопоставление результатов цитогенетического обследования проживающих вблизи от металлургического предприятия детей и данных обследования из отдаленных районов (более 2 км) выявило статистически

значимое увеличение частот клеток с хромосомными aberrациями ($2,75 \pm 0,29\%$ и $1,4 \pm 0,22\%$ соответственно, табл. 12; $p < 0,001$; $df=31$).

Во всех обследованных группах детей преобладающим типом aberrаций были одиночные фрагменты. Частоты парных фрагментов и дицентрических хромосом были выше у детей, проживающих вблизи от металлургического предприятия (до 2 км) по сравнению с детьми из отдаленных районов ($p < 0,05$; $df=31$). В крови одного ребенка из с. Октябрьское Пригородного района зафиксированы дицентрические хромосомы с парными фрагментами. Кольцевых хромосом с парными фрагментами у детей представленных групп не выявлено. В группе детей, проживающих вблизи от металлургического завода, были зафиксированы метафазы, содержащие более 1 aberrации, тогда как в группе детей из отдаленных районов таковых не обнаружено.

Таким образом, цитогенетическое обследование в группах взрослых и детей из различных мест проживания РСО-А выявило статистически значимые отличия частот aberrантных метафаз. Анализ типов aberrаций в обследованных группах жителей РСО-А показал значительные вариации данных.

В крови жителей г. Владикавказ и Пригородного района РСО-А выявлена частота aberrантных метафаз, превышающая общепринятую популяционную норму. В крови жителей Промышленного округа г. Владикавказ частоты aberrантных метафаз были максимальными и статистически значимо отличались от результатов обследования жителей из других экологических мест ($p < 0,001$; $df=132$).

Проведенное цитогенетическое обследование проживающих вблизи от металлургического предприятия групп показало статистически значимое повышение частот aberrантных метафаз по сравнению с индивидами из отдаленных районов (более 2 км., $p < 0,001$; $df=228$). Зарегистрировано увеличение всех типов aberrаций, повышение общего цитогенетического эффекта происходило, в том числе и за счет aberrаций хромосомного типа.

Так как в исследование были включены жители не связанные профессионально с вредными веществами, то полученные в ходе цитогенетического обследования данные позволяют предположить, что экологические условия проживания играют определяющую роль в реализации цитогенетических эффектов для исследованных групп.

Неожиданно выявленный высокий уровень цитогенетических нарушений в крови жителей сел можно объяснить тем, что в сельской местности на реализацию цитогенетических эффектов влияют дополнительные факторы. Поступление химических элементов, прежде всего тяжелых металлов, с растительной и животной пищей в организм жителей из сельской местности (особенно детей) может усугубить негативное воздействие мутагенных веществ, поступающих другими путями. О чем свидетельствуют сведения о загрязнении почв и водных ресурсов Пригородного района. Производственные сточные воды предприятий различных отраслей промышленности г. Владикавказ сбрасываются в р. Собачья Балка (Пригородный район). Пробы, отобранные в устье р. Собачья Балка в 2004 г. выявили превышение ПДК по следующим показателям: Алюминий – 10,63 ПДК, аммоний солевой – 1,14 ПДК, Железо общее - 4,05 ПДК, Кадмий - 2,8 ПДК, Марганец²⁺ - 6,8 ПДК, Медь - 2,6 ПДК, Молибден - 2,3 ПДК Цинк - 16,0 ПДК, Нефтепродукты - 4,64, Вольфрам - 5,0 ПДК [Алборов и др., 2010].

Полученные результаты согласуются с выводами исследователей о том, что основным источником повышенного накопления экополлютантов в данном регионе является металлургическое производство, которое оказывает существенное влияние на здоровье населения [Менчинская, 2004; Скупневский, 2006; Ревич, 2007; Цаллагова и др., 2009].

3.3. Содержание тяжелых металлов (Pb, Cd) в крови жителей РСО-А

В промышленных регионах загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами вызывает особую озабоченность в связи с доказательствами тяжелых последствий для здоровья не только в группах, контактирующих с

поллютантами в профессиональных условиях, но и в популяциях, испытывающих высокие уровни воздействия через окружающую среду [Jarup, 2003; Nawrot et al., 2010; Рыбкин, Чуйков, 2012; Рыбкин и др., 2014; Sanders et al., 2015; Сальникова, Сизенцов, 2016; Yuan et al., 2016; Chen et al., 2015; Attademo et al., 2016].

Антропогенные выбросы свинца в основном связывают с автомобильным транспортом, в то время как выбросы кадмия - с цветной металлургией и сгоранием топлива [UNEP, 2006; UNEP, 2010]. В последние годы многое делается для снижения выбросов токсичных веществ в окружающую среду, однако почвы могут оставаться загрязнёнными на протяжении десятилетий. Кроме того, тяжелые металлы способны мигрировать по пищевым цепям, биоаккумулироваться в продуктах питания растительного и животного происхождения, что приводит к увеличению негативного воздействия на здоровье детей и взрослых, потребляющих загрязненные пищевые продукты [Harmanescu et al., 2011; Zhuang et al., 2014; Chen et al., 2015; Balkhair, Ashraf, 2016; Khan et al., 2017]. Существуют доказательства того, что токсичность отдельных химических веществ может зависеть от присутствия в среде других поллютанов [Claus et al., 2014], тяжесть эффектов зависит от интенсивности и продолжительности воздействия [UNEP, 2006; Larsson, Wolk, 2016].

В этой связи, особый интерес представляет комплексное обследование включающее изучение цитогенетических параметров и содержание тяжелых металлов в крови индивидов, проживающих в экологически неблагоприятном по содержанию тяжелых металлов в среде регионе. Поэтому жителям РСО-А наряду с цитогенетическим анализом было проведено исследование содержания в крови металлов: свинца и кадмия. За период с января 2010 года по ноябрь 2011 года проанализировано содержание кадмия в крови жителей РСО-А: 26 детей со средним возрастом $15 \pm 0,50$ и 158 взрослых. Из числа взрослых обследовано 50 работников, связанных с вредными веществами профессионально, со средним возрастом

42±2,01 и не связанных с вредными веществами профессионально 108 человек (средний возраст 30±1,05). Содержание свинца проанализировали в 2011 г. в крови 16 детей со средним возрастом 15±0,59 и 73 взрослых со средним возрастом 31±1,44, из которых 10 человек были связаны с вредными веществами профессионально (средний возраст 45±4,49).

Из представленных в таблице 13 данных следует, что обследование жителей РСО-А выявило высокие показатели среднего содержания кадмия в крови за период наблюдений. Средняя концентрация кадмия в крови во всех исследованных группах была значительно выше в 2010 году, когда данный показатель составил 9,91±0,10 мкг/л и выше.

Таблица 13

Содержание кадмия в крови жителей из РСО-А

Примечание. В сравнении с не связанными с вредными веществами

Обследованные группы	Всего обследовано	возраст	Кадмий, мкг/л		
			всего	2010	2011
Контроль (дети)	26	15±0,50	5,02±0,10*	9,91±0,10	1,52±0,097
Контроль (взрослые)	108	30±1,05	9,34±0,16	19,01±0,25	2,10±0,09
Связанные с вредными веществами	50	42±2,01	20,48±0,22* *	25,25±0,25	1,40±0,08

профессионально взрослыми: * p<0,05; ** p<0,001

Содержание кадмия в крови взрослых жителей РСО-А статистически значимо отличалось от аналогичного показателя в группе детей (p<0,05, df=137). В крови лиц, профессионально связанных с вредными веществами, содержание кадмия в крови было выше по сравнению с контролем (p<0,001; df=154). Статистически значимых отличий в зависимости от приверженности к курению в группе лиц, связанных с вредными веществами профессионально, не выявлено. В группе курящих взрослых, не связанных с вредными веществами, напротив, выявлены достоверные отличия концентраций кадмия в крови по сравнению с некурящими (p<0,05).

Содержание свинца в крови жителей РСО-А отличалось в исследованных группах. Максимальные концентрации данного показателя выявлены в группе связанных с вредными веществами профессионально лиц - $54,02 \pm 0,22$ мкг/л, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя в группе контроля (табл. 14; $p < 0,05$; $df=68$).

Таблица 14

Содержание свинца в крови жителей из РСО-А

Обследованные группы	Всего обследовано	возраст	свинец, мкг/л
Контроль (дети)	16	$15 \pm 0,59$	$28,84 \pm 0,17^*$
Контроль (взрослые)	63	$31 \pm 1,44$	$43,20 \pm 0,18$
Связанные с вредными веществами	10	$45 \pm 4,49$	$54,02 \pm 0,22^*$

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении с не связанными с вредными веществами профессионально взрослыми

Содержание свинца в крови взрослых жителей статистически значимо отличалось от результатов обследования в группе детей ($p < 0,05$ $df=74$).

Анализ содержания в крови тяжелых металлов в зависимости от места проживания обследованных показал существенные вариации концентраций изучаемых металлов в плазме крови (рис. 11; 12; 13). В группе взрослых минимальное содержание тяжелых металлов наблюдалось в крови жителей Дигорского и Ирафского районов республики (для свинца $28,05 \pm 0,15$ мкг/л; для кадмия $1,68 \pm 0,12$ мкг/л). Максимальные концентрации наблюдались в крови взрослых жителей Пригородного района республики (свинца $78,09 \pm 0,40$; кадмия $12,55 \pm 0,16$).

В крови детей наблюдаемая тенденция по содержанию тяжелых металлов сохранялась, при этом максимальные концентрации выявлены в крови детей из Промышленного округа г. Владикавказ – для свинца $36,37 \pm 0,20$ мкг/л, для кадмия $22,28 \pm 0,19$ мкг/л (рис. 13, $p < 0,01$; $df=10$).

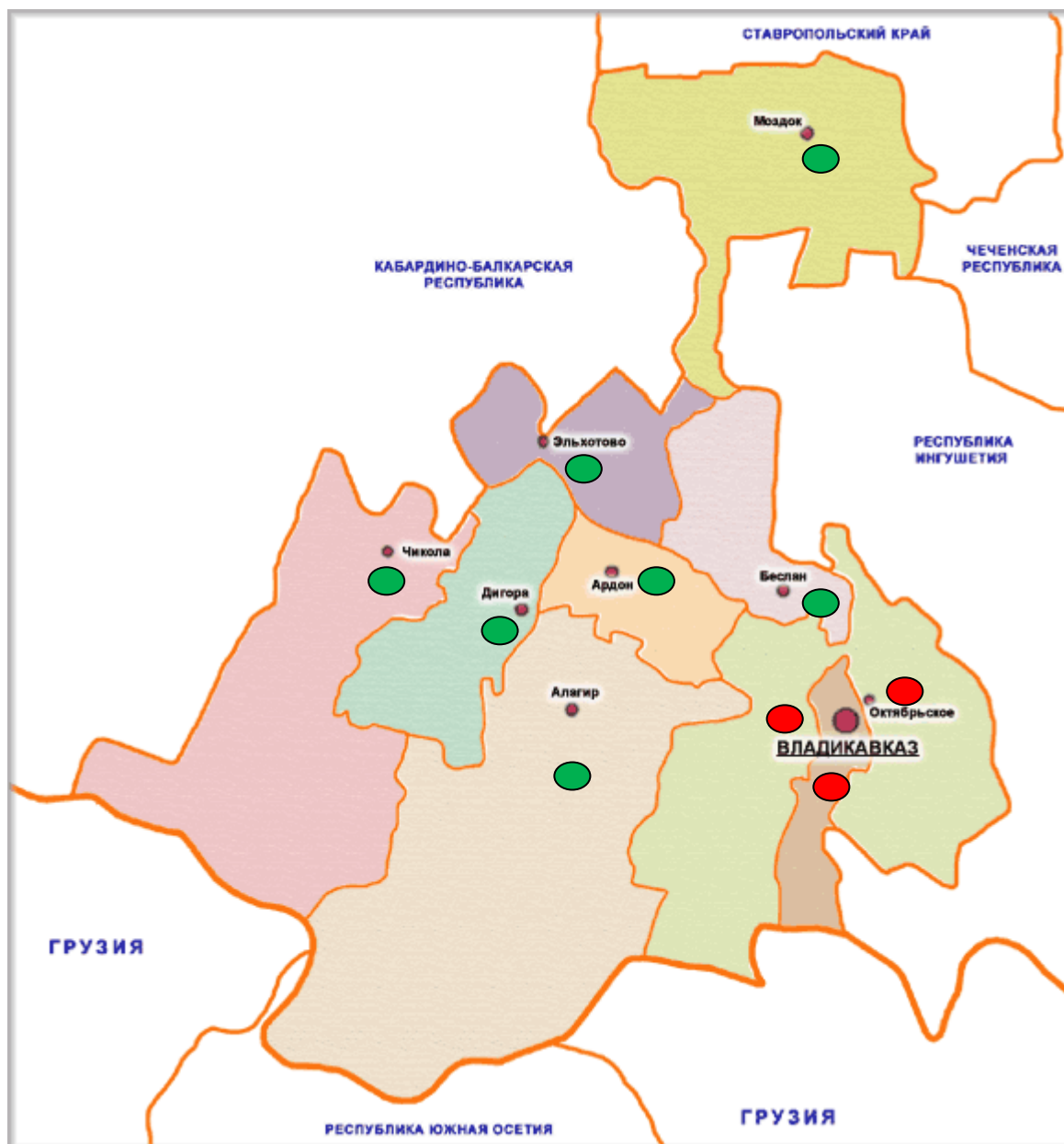


Рис. 11. Содержание кадмия в крови взрослых жителей РСО-А: ● - 10 мкг/л и более; ● - не более 4 мкг/л

Анализ содержания тяжелых металлов в крови жителей РСО-А в зависимости от расстояния до металлургического завода, осуществляющего аварийные выбросы, показал статистически значимые отличия (рис. 14; 15). Содержание кадмия и свинца в крови лиц, проживающих вблизи металлургического завода (до 2 км), было выше по сравнению с результатами обследования лиц из отдаленных районов ($p < 0,05$; $df = 127$ и 74 соответственно).

Изучение временного фактора по содержанию в крови жителей РСО-А тяжелых металлов показало выраженные отличия концентраций свинца и

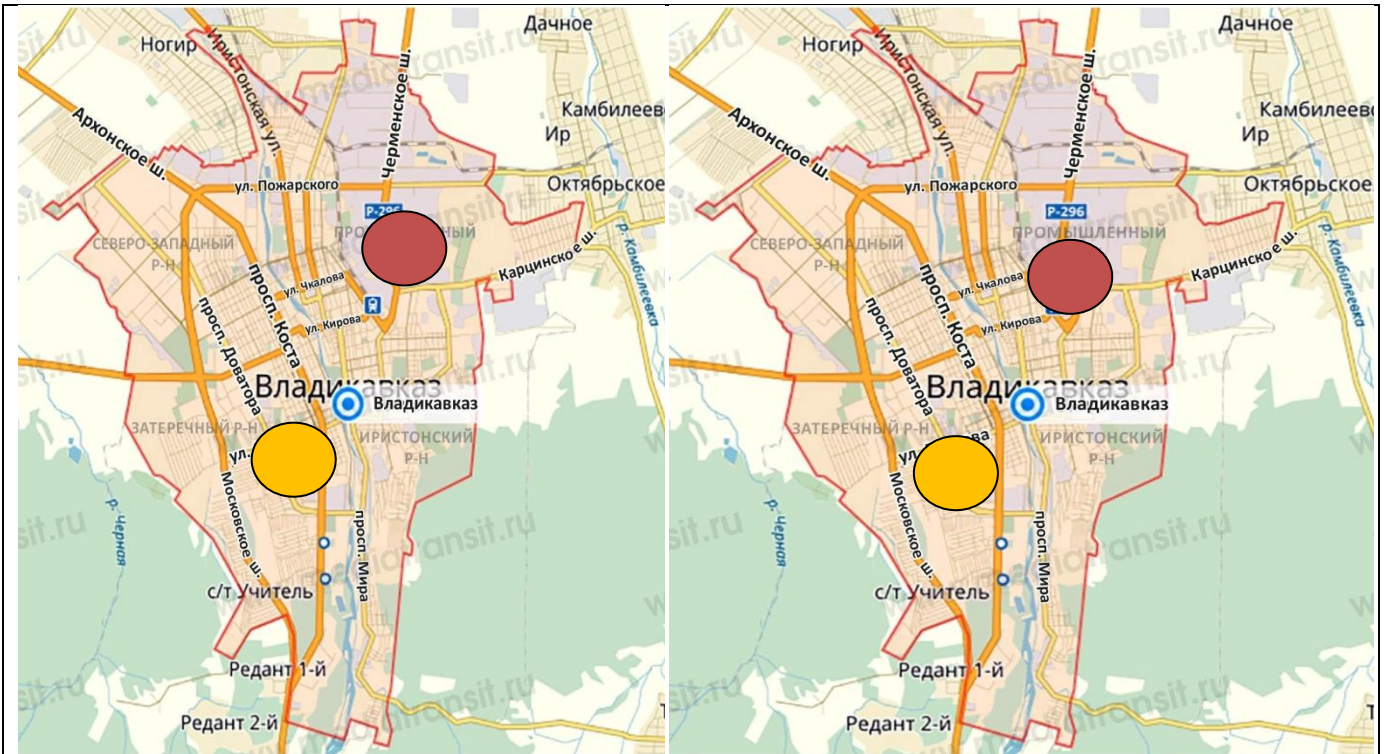


Рис. 12. Содержание кадмия в крови взрослых жителей г. Владикавказ: ● - Промышленный округ - $11,46 \pm 0,20$ мкг/л; ● - Затеречный округ - $5,90 \pm 0,11$ мкг/л, при $p < 0,05$; $df = 68$

Рис. 13. Содержание кадмия в крови детей г. Владикавказ: ● - Промышленный округ - $2,28 \pm 0,19$ мкг/л; ● - Затеречный округ - $2,02 \pm 0,09$ мкг/л, при $p < 0,01$; $df = 10$

кадмия во всех изучаемых группах (табл. 13, рис. 15 и 16). Из представленных в таблице 13 данных следует, что среднее содержание кадмия в крови респондентов в 2010 году было значительно выше по сравнению с аналогичным показателем в 2011 году ($p < 0,001$). В крови взрослых жителей из РСО-А в марте 2011 среднее содержание свинца было $81,7 \pm 0,24$ мкг/л, к ноябрю данный показатель был равен $39,66 \pm 0,32$ мкг/л. В крови детей данная тенденция была еще более выражена – среднее содержание свинца с марта по ноябрь снизилось с $61,41 \pm 0,18$ мкг/л до $17,9 \pm 0,22$ мкг/л.

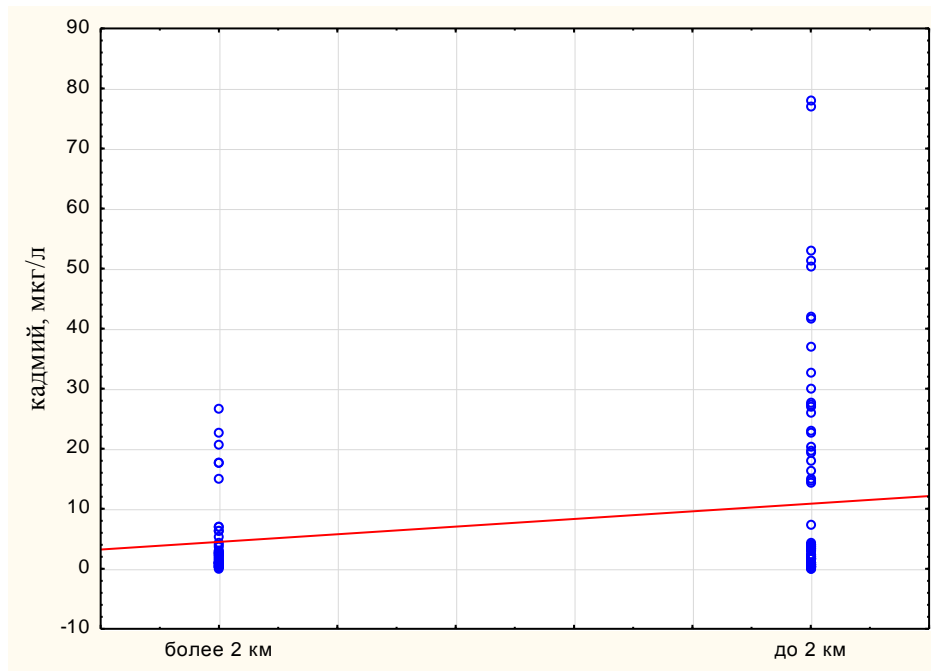


Рис. 14. Содержание кадмия в крови детей и не связанных с ВП взрослых из РСО-А в зависимости от мест проживания ($p < 0,05$); $df = 127$

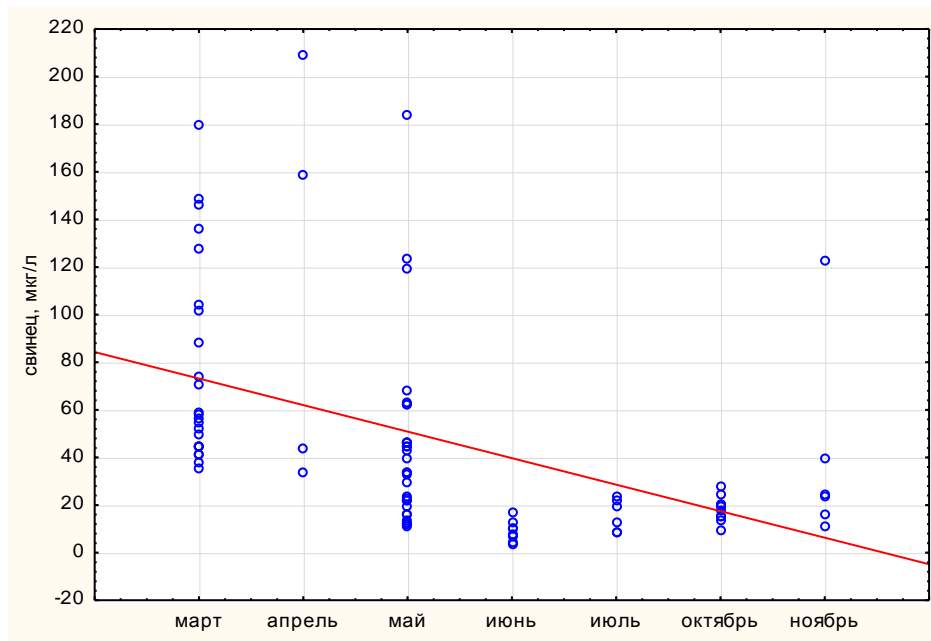


Рис. 15. Содержание свинца в крови жителей РСО-А с марта по ноябрь 2011 года

Выраженная корреляционная зависимость между содержанием тяжелых металлов в крови и фактором времени взятия образца наблюдалась для обоих исследуемых металлов: коэффициент корреляции Пирсона между

переменными «содержание кадмия», «содержание свинца» и «время» были $r=-0,621202$ и $r=-0,417825$ соответственно, $p<0,001$.

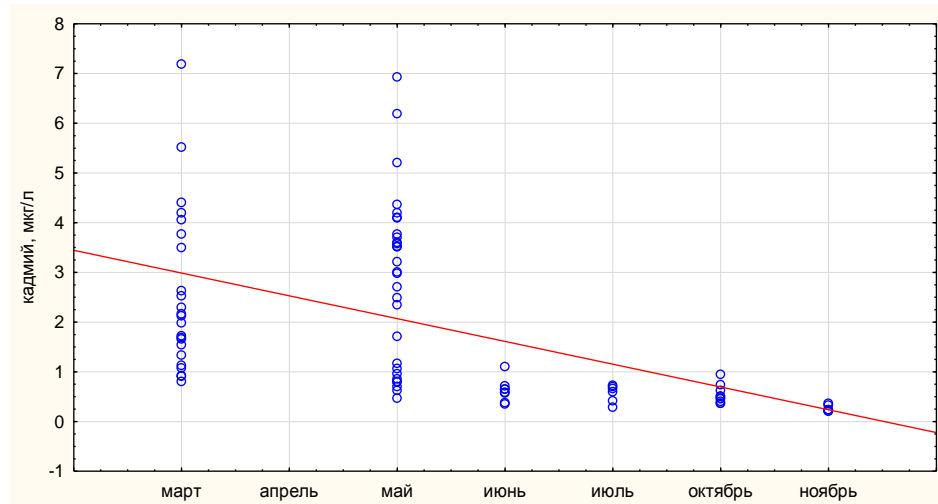


Рис. 16. Содержание кадмия в крови жителей РСО-А с марта по ноябрь 2011 года

При комплексном обследовании жителей РСО-А наблюдалась корреляционная зависимость между содержанием тяжелых металлов в крови и цитогенетическими параметрами: коэффициент корреляции Пирсона между переменными «частота хромосомных aberrаций» и «содержание кадмия», «содержание свинца» были $r=0,273$, $df=127$ и $r=0,354$, $df=74$ соответственно, $p<0,001$.

Таким образом, проведенное обследование жителей РСО-А на содержание в крови тяжелых металлов выявило высокие концентрации свинца и кадмия во всех тестируемых группах. Исследование показало высокий уровень среднего содержания кадмия в крови в 2010 году: в группе детей данный показатель был равен $9,91 \pm 0,10$ мкг/л, в группе не связанных с вредными веществами профессионально взрослых - $19,01 \pm 0,25$ мкг/л, что значительно превосходит допустимый уровень кадмия в крови – 0-2 мкг/л.

Содержание кадмия и свинца в крови взрослых жителей РСО-А статистически значимо отличалось от аналогичного показателя в группе детей ($p<0,05$; $df=127$ и 74). Значимых отличий концентраций кадмия в зависимости от приверженности к курению в группе, связанных с вредными

веществами профессионально лиц, не выявлено. В группе курящих взрослых, не связанных с вредными веществами, выявлены достоверные отличия концентраций кадмия в крови по сравнению с некурящими ($p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов о влиянии возраста и приверженности к курению на содержание металлов в крови [Madeddu et al., 2013; Zhang et al., 2015]. Высокое содержание тяжелых металлов в крови жителей Пригородного района по сравнению с г. Владикавказ, видимо, можно объяснить особенностями образа жизни и питания жителей сельской местности. Как известно в условиях высокого содержания в почве солей тяжелых металлов, становится возможно их поступление с животной и растительной пищей [Трощак, 2002; Менчинская, 2004; Скупневский, 2006; Засеев и др., 2012; Khan et al., 2017] в организм людей. Кроме того токсичные вещества, в том числе тяжелые металлы, попадавшие в атмосферу по розе ветров способны распространяться на значительные расстояния – до 30 км [Сокаев, 2008; Зангелиди, 2009; Бурдзиева, 2011]. Показано, что загрязнение почвы свинцом, цинком и кадмием обнаружено по направлению от Владикавказа в сторону сел Чермен и Сунжа и Чми. Значительное превышение ПДК - в 2,4-3,2 раза по содержанию кадмия в почве обнаружено в пригородной зоне по направлению к г. Ардон. Показано, что с осадками в почву в среднем за год попадает Cd – 14,74 г/га, Pb - 4604,91 г/га, Ni - 2691.39 г/га, Cu 102,5г/га, Zn - 929.96 г/га, что значительно больше, чем в других регионах России [Сокаев, 2010]. С приведенными сведениями может быть связано увеличение концентрации свинца и кадмия в крови обследованных жителей из сел, расположенных на расстоянии более чем 5 км от металлургического завода, осуществлявшего аварийные выбросы.

Приведенные данные подтверждают сведения о том, что воздействие тяжелых металлов на организм людей на сегодняшний день остается серьезной проблемой, особенно для детей, которые более чувствительны к воздействию тяжелых металлов по сравнению с взрослыми [Отарбаева и др., 2011; Szkur-

Jabłońska et al., 2012; Чуйков и др., 2013; Sanders et al., 2015; Chen et al., 2015].

Последние эпидемиологические исследования связывают воздействие свинца и кадмия с этиологией развития патологий нервной и сердечно - сосудистой систем, риском возникновения многих видов рака, включая рак почек, легких, печени, кожи и желудка [Attademo et al., 2016; Orisakwe, 2014; Yuan, Yang, 2016]. Есть данные о способности кадмия оказывать воздействие на репродуктивную функцию, в значительной степени снижать концентрацию сперматозоидов в эякуляте и их подвижность [Benoff et al., 2009].

Некоторые исследования показывают, что хроническое воздействие низких доз тяжелых металлов может неблагоприятно повлиять на население в целом [Santana et al., 2016; Fierens et al., 2016]. Показано наличие взаимного отягощения при действии нескольких факторов в объектах внешней среды, их способность к кумуляции и индукции экологически обусловленных заболеваний [Рыбкин, Чуйков, 2012; Claus et al., 2014; Sanders et al., 2015], что вызывает озабоченность и показывает необходимость проведения профилактических мероприятий.

Таким образом, проведенные методом атомно-абсорбционной спектрометрии исследования выявили высокие концентрации свинца и кадмия в крови жителей РСО-А. Исследование содержания свинца и кадмия в крови взрослых и детей, проживающих вблизи металлургического завода, выявило повышенные концентрации изучаемых показателей по сравнению с данными лиц из отдаленных районов ($p < 0,001$; $df = 74$ и 127 соответственно).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в крови детей содержание свинца и кадмия статистически значимо отличалось по сравнению с взрослыми ($p < 0,05$; $df = 74$ и 127 соответственно).

Наблюдаемая динамика содержания в крови тяжелых металлов свидетельствует о значительном снижении с течением времени

концентраций свинца и кадмия в организме обследованных жителей за период наблюдений. Коэффициент корреляции Пирсона между переменными «содержание кадмия», «содержание свинца» и «время» были $r=-0,621202$ и $r=-0,417825$, $df=127$ и 74 соответственно, $p<0,001$.

Проведенные исследования показали наличие корреляционной зависимости между содержанием в крови тяжелых металлов и частотой хромосомных aberrаций, $p<0,001$.

Глава 3.4. Влияние афобазола на частоты хромосомных нарушений и содержание тяжелых металлов (Pb, Cd) в крови жителей РСО-А

В связи с аварийными выбросами в окружающую среду на металлургическом предприятии группа жителей добровольно принимала антимуtagenный препарат «афобазол» [Шредер и др., 2008; Дурнев и др., 2009; Дурнев и др., 2010б] в суточной дозе 1 мг/кг три раза в день перорально на протяжении 14 дней. Обследовано 27 взрослых (средний возраст $41\pm 2,02$) и 5 детей (средний возраст $16\pm 0,37$) до и после приема «афобазола».

Результаты цитогенетического обследования взрослых жителей РСО-А зарегистрировали статистически значимые отличия средних частот aberrантных метафаз до и после приема лекарственного препарата «афобазол» (табл. 15, $3,22\pm 0,27\%$ и $2,21\pm 0,21\%$ соответственно, $p<0,001$; $df=51$).

Анализ хромосомных aberrаций в группе жителей РСО-А показал снижение всех типов aberrаций после антимуtagenной профилактики (табл. 15). Вызывает интерес снижение числа обменных aberrаций после приема лекарственного средства, так количество хромосомных обменов снизилось с $0,78\pm 0,29$ до $0,34\pm 0,18$ на 100 метафаз. После приема «афобазола» у обследованных взрослых жителей наблюдалось снижение количества имеющих более 1 aberrации клеток с $0,14\pm 0,10$ до $0,04\pm 0,05$ на 100 метафаз.

Комплексное обследование, включающее анализ хромосомных aberrаций и содержание тяжелых металлов в крови, проведено в крови 12 взрослых жителей (средний возраст $39\pm 4,32$) до и после приема «афобазола».

Таблица 15

Влияние афобазола на цитогенетические показатели крови жителей РСО-А

Обследованные группы	Количество обследованных	Средний возраст $\pm m$	Кол-во проан-ых метафаз	Метафаз с аберрациями (M $\pm m$), %	аббераций на 100 клеток				Частота клеток, содержащих более 1 ХА (на 100 клеток)
					Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены	
Взрослые до терапии	27	41 \pm 2,02	4230	3,22 \pm 0,27	1,77 \pm 0,29	0,21 \pm 0,12	0,64 \pm 0,17	0,78 \pm 0,29	0,14 \pm 0,10
Взрослые после терапии	27	41 \pm 2,02	4980	2,21 \pm 0,21*	1,4 \pm 0,43	0,08 \pm 0,07	0,48 \pm 0,29	0,34 \pm 0,18	0,04 \pm 0,05
Дети до терапии	5	16 \pm 0,37	1390	2,34 \pm 0,41	1,22 \pm 1,16	0,22 \pm 0,40	0,65 \pm 0,86	0,94 \pm 0,86	0,36 \pm 0,63
Дети после терапии	5	16 \pm 0,37	700	1,60 \pm 0,47	1,00 \pm 0,40	0	0,43 \pm 0,40	0,29 \pm 0,25	0

Примечание. Сравнение со взрослыми до приема *p=0,0002; df=51

Из представленных в таблице 16 данных следует, что после антимуtagenной профилактики наблюдалось снижение среднего содержания тяжелых металлов в крови: свинца на 9,69 мкг/л, кадмия на 1,08 мкг/л.

Нельзя исключать влияние временного фактора (см. главу 3.3), однако снижение концентраций металлов в крови обследованных было значительным, и для кадмия отличия были достоверны, $p < 0,05$; $df = 21$.

Полученные результаты согласуются со сведениями о протекторных эффектах производных 2-меркаптобензимидазола по отношению к широкому спектру мутагенов и возможности рассматривать их в качестве наиболее эффективных средств среди известных антимуtagenных соединений [Дурнев, 2008а].

Таблица 16

Содержание тяжелых металлов в крови взрослых жителей РСО-А до и после приема «афобазола»

Обследованные группы	Обследовано	возраст	Свинец мкг/л	Кадмий мкг/л
До приема	12	39±4,32	51,50±0,22	1,98±0,09
После приема	12	39±4,32	41,81±0,14	0,90±0,07*

Примечание: * $p < 0,05$

Таким образом, комплексное обследование, включающее анализ цитогенетических параметров и содержание тяжелых металлов (свинца и кадмия) среди лиц, принимавших антимуtagenный препарат «афобазол», показало, что данное лекарственное средство способно статистически значимо влиять на частоту клеток с хромосомными aberrациями и содержание кадмия в крови жителей РСО-А, подверженных техногенной нагрузке. Результаты исследования указывают на перспективы использования данного лекарственного средства с целью антимуtagenной профилактики.

Глава 3.5. Цитогенетическое и биохимическое обследование групп риска

3.5.1. Частота хромосомных aberrаций у жителей Северной Осетии, контактирующих с вредными факторами

Гигиеническая обстановка на металлургических предприятиях все еще является неблагоприятной, несмотря на многочисленные усилия по улучшению условий труда рабочих. Остро стоит проблема обеспечения безопасности персонала, занятого при работах с токсичными веществами, часто профессиональная принадлежность является фактором токсико-генетического риска.

Для анализа цитогенетических эффектов в крови связанных профессионально с вредными веществами лиц обследовано 54 человек, профессионально контактирующих с вредными веществами (средний возраст $41 \pm 1,85$) за 2010 и 2011 года. Всего проведен цитогенетический анализ в крови 15 рабочих металлургического предприятия «ОАО Электроцинк», 33 связанных с химическими веществами (24 сотрудника химического факультета Северо-Осетинского университета, 9 работников научно-исследовательского института электронных материалов) и 6 респондентов, связанных с прочими вредными веществами (электросварщики и др.). Дополнительно обследовано 5 сотрудников административных подразделений (бухгалтера) «ОАО Электроцинк» со средним возрастом $32 \pm 5,9$.

Профессиональная деятельность на металлургическом производстве сопряжена с тяжелой физической нагрузкой, гипертермией, эмоциональным напряжением; по данным СЭС (г. Владикавказ) концентрация вредных веществ в воздухе рабочих помещений металлургических производств характеризуется высокой загазованностью, запыленностью, отмечались превышения ПДК молибдена и кобальта в 3-4 раза, кадмия – в 5 раз [Чопикашвили, 1993; Алборов и др., 2015].

В группу, профессионально связанных с химическими веществами, вошли контактирующие с широким кругом органических и неорганических

веществ респонденты (бензол, фенол, толуол, ацетон, спирты, растворители, соли металлов и др.). Так как не выявлено отличий цитогенетических показателей в группах сотрудников химического факультета и НИИ электронных материалов, то данные группы были объединены в одну. В группу контроля вошли 24 респондента со средним возрастом $35 \pm 1,38$.

Средние частоты абберантных метафаз и распределение типов хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов связанных профессионально с вредными веществами лиц и результаты обследования контрольной группы представлены в таблице 17. Проведенный цитогенетический анализ зафиксировал статистически значимое увеличение средней частоты абберантных метафаз в крови имеющих профессиональные вредности работников по сравнению с не связанными с вредными веществами респондентами ($4,37 \pm 0,21\%$ и $2,23 \pm 0,28\%$ соответственно, $p < 0,001$; $df=76$).

Выявлены отличия всех исследуемых цитогенетических параметров, за исключением хроматидных обменов. Анализ результатов цитогенетического обследования продемонстрировал наибольшие мутагенные эффекты в крови рабочих металлургического предприятия и в группе работников административного подразделения «ОАО Электроцинк». В данных группах зарегистрированы максимальные частоты клеток с хромосомными aberrациями ($p < 0,001$) и клеток, содержащих более 1 aberrации, (табл. 17, $p < 0,001$).

Обследование связанных с вредными веществами респондентов показало, что максимальное увеличение числа двухударных обменных хромосомных aberrаций (дицентрических и кольцевых хромосом) зафиксировано в крови рабочих – 1,87 и 0,24 на 100 метафаз соответственно. Различия с контролем для дицентрических хромосом в 7,5 раз, для кольцевых хромосом - более 3 раз. В крови «химиков» число кольцевых хромосом соответствовало контролю, а количество атипичных моноцентриков, напротив, было максимальным из всех связанных с вредными веществами индивидов - 0,07 на 100 метафаз.

Таблица 17

Частота и спектр хромосомных aberrаций в крови связанных с вредными веществами работников

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %	aberrаций на 100 клеток				Частота клеток, содержащих более 1 ХА (на 100 клеток)
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены	
контроль	24	2760	2,23±0,28	1,56±0,24	0,11±0,07	0,29±0,10	0,25±0,13	0
с вредными веществами	54	9300	4,37±0,21*	1,99±0,26*	0,26±0,11	1,02±0,22*	1,30±0,32*	0,30±0,10**
с химическими веществами	33	5650	3,66±0,25*	1,84±0,33*	0,16±0,10	0,90±0,31**	1,03±0,39**	0,27±0,12***
рабочие	15	2520	6,04±0,47*	2,30±0,47*	0,48±0,31	1,15±0,38*	2,14±0,60*	0,40±0,23***
прочие	6	1130	4,10±0,6**	2,00±0,87***	0,20±0,21	1,30±0,50*	0,80±0,62	0,30±0,22
Работники администрации ОАО «Электроцинк»	5	1000	5,30±0,7*	2,70±1,71***	0	1,80±1,08**	1,50±0,44*	0,80±0,51**

Примечание. При сравнении с внезаводским контролем по критерию Манна-Уитни: * p<0,001, ** p<0,01, ***p<0,05

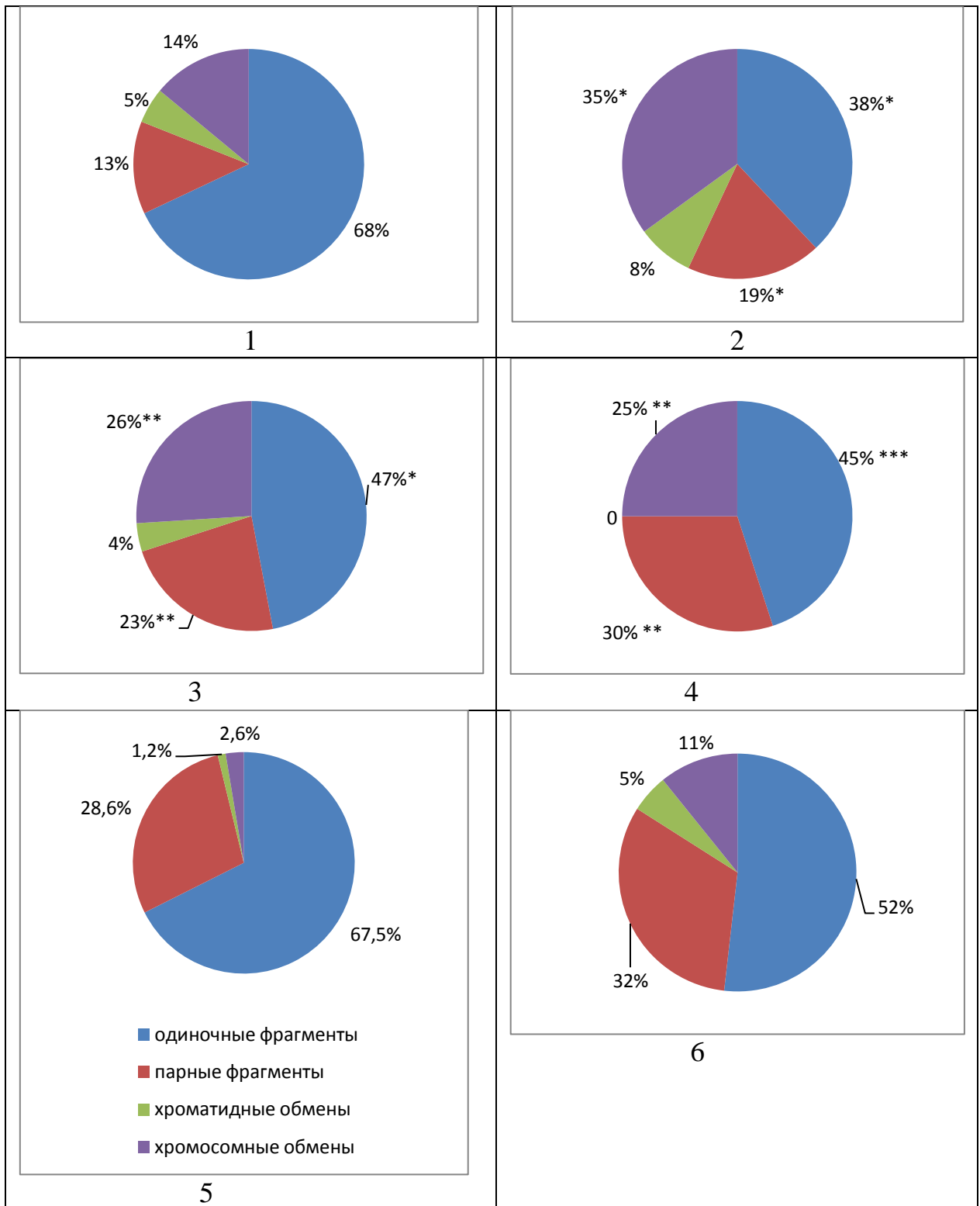


Рис. 17. Сравнение типов хромосомных аберраций в крови жителей РСО-А и жителей Кемеровской области (Дружинин В.Г., 2003): 1 – не связанные с вредными веществами жители РСО-А, 2 - рабочие «ОАО Электроцинк», 3 – «химики», 4 – работники администрации ОАО «Электроцинк», 5 – жители Кемеровской области (контроль), 6 – работники алюминиевого завода Кемеровской области.

Примечание. Сравнение с не связанными с вредными веществами жителями по критерию Манна-Уитни: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$.

В группе рабочих наблюдали статистически значимые отличия всех типов исследуемых aberrаций, за исключением атипичных моноцентриков по сравнению с контролем. В крови рабочих обнаружено максимальное количество дицентрических хромосом с парными фрагментами ($p < 0,01$; $df = 37$). Сравнение цитогенетических показателей работников администрации ОАО «Электроцинк» и рабочих статистически значимых отличий не выявило, что можно объяснить близостью места расположения административного подразделения к источнику аварийных выбросов в атмосферу. Подтверждением чему может служить зарегистрированное статистически значимое повышение средней частоты клеток с хромосомными aberrациями в группе работников административного подразделения «ОАО Электроцинк» по сравнению с контролем (табл. 17; $p < 0,01$; $df = 27$). Из пяти бухгалтеров у одного обнаружено наличие двух клеток содержащих дицентрические хромосомы с парными фрагментами ($p < 0,05$; $df = 27$).

Анализ результатов проведенных исследований показал отличие частот отдельных типов хромосомных aberrаций между обследуемыми группами лиц, связанных с вредными веществами профессионально, которые проявлялись в соотношении хроматидных и хромосомных фрагментов, в увеличении доли обменов (табл. 17, рис. 17).

Ранее проводимые исследования цитогенетических эффектов в крови работников ОАО «Электроцинк» также продемонстрировали высокий уровень aberrаций хромосомного типа [Чопикашвили, 1993]. Регистрировали соотношение aberrаций хромосомного и хроматидного типов у рабочих кадмиевого производства – 67,2% к 32,8%, молибденового производства – 39,6% к 60,4%, кобальтового производства – 54,8% к 45,2%, соответственно. Что авторы связывали с контактом рабочих кадмиевого цеха с природными полиметаллическими рудами, имеющими сложный химический состав, содержащих кроме кадмия (до 25%) серебро, осмий, таллий, торий, мышьяк и излучающих гамма-лучи.

Из данных представленных на рисунке 17 следует, что изменение соотношения типов хромосомных aberrаций ранее наблюдалось и в крови работников Кемеровской области [Дружинин, 2003б].

Проведенное цитогенетическое обследование в крови связанных с вредными веществами работников зависимости от пола и возраста не выявило.

Проведенное обследование показало статистически достоверное увеличение средних частот aberrантных метафаз связанных с вредными веществами лиц и работников администрации «ОАО Электроцинк» по сравнению с контролем. Анализ показал наиболее выраженную подверженность рабочих «ОАО Электроцинк» воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов. Отсутствие достоверных отличий в группах рабочих и административных работников «ОАО Электроцинк» может быть связано, с одной стороны, с расположением рабочего места работников администрации на территории завода, осуществляющего аварийные выбросы, с другой стороны, нельзя исключить возможную адаптацию рабочих к факторам мутагенной природы, в результате чего ответ на дополнительное воздействие был менее выражен. Косвенным подтверждением чему может служить высокая индивидуальная вариабельность цитогенетических эффектов - в крови лиц, связанных с вредными веществами, выявлена частота aberrантных метафаз от 2% до 10%; в крови рабочих «ОАО Электроцинк» от 4% до 10%.

Представленные в данной работе сведения согласуются с имеющейся в литературе [Чопикашвили, 1993; Дружинин, 2003а, б] информацией об изменении соотношения различных типов aberrаций в производственных выборках и стабильном увеличении доли обменов и фрагментов хромосомного типа. Что можно объяснить профессиональной деятельностью рабочих, связанной с комплексом неблагоприятных факторов – наличием в рабочей среде аэрозолей, содержащих вредные вещества, использованием

минерального сырья, высокими температурными воздействиями и электромагнитными и гамма излучениями.

К категории лиц высокого генетического риска, если таковыми считать индивидов с частотой абберрантных метафаз, превышающей спонтанные показатели более чем в 4 раза, относится 3,7% обследованных работников.

Полученные в ходе проведенного цитогенетического обследования имеющих профессиональные вредности работников результаты, продемонстрировавшие увеличение количественных показателей хромосомных aberrаций, согласуются с известными сведениями других авторов [Бочков и др., 1993; Sram et al., 2004; Fucic et al., 2007; Савченко и др., 2008; Musak et al., 2008 и др.; Grover et al., 2010].

3.5.2. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови беременных женщин

Известна чувствительность женщин в период беременности к любым негативным факторам среды, ухудшение здоровья наиболее уязвимых групп населения напрямую связывают с возрастанием антропогенных нагрузок [Цаллагова и др., 2009; Майсурадзе и др., 2013]. Гестозы и анемии беременных выделены в числе приоритетных для г. Владикавказ, в связи с неблагоприятной экологической обстановкой [Попова, 2014]. Накопление тяжелых металлов в организме женщины является фактором риска развития патологии в системе мать-плацента-плод [Гаглоева, 2014].

Учитывая сведения об увеличении числа женщин с невынашиванием беременности и о двукратном росте числа больных с бактериальным вагинозом в зоне опасного загрязнения г. Владикавказ, проведено цитогенетическое и биохимическое обследование 67 женщин, проживающих в РСО-А, со сроком беременности 16-40 недель. В группу беременных с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) вошли 23 женщины со средним возрастом $31 \pm 1,57$ год. К группе беременных с инфекционными заболеваниями (бактериальный вагиноз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, дрожжевой кольпит и уреоплазмоз) отнесены 27 женщин со средним

возрастом $30 \pm 0,95$ лет. В контрольной группе было 17 здоровых беременных со средним возрастом $29 \pm 1,3$ года.

Проведенное цитогенетическое обследование показало статистически значимое повышение средней частоты клеток с хромосомными aberrациями в крови беременных женщин с ОАА и беременных с инфекционными заболеваниями по сравнению со здоровыми беременными (табл. 18, $p < 0,05$, $df=38$ и $p < 0,01$, $df=42$ соответственно). В крови беременных наблюдали широкие пределы вариаций частот aberrантных метафаз: с ОАА - от 1% до 4%, с инфекционными заболеваниями от 2% до 7%. Тогда как у здоровых беременных зафиксированы колебания от 1% до 3%.

Таблица 18

Цитогенетическое обследование беременных женщин

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Всего клеток с aberrациями ($M \pm m$), %
контроль	17	2100	$2,06 \pm 0,31$
с ОАА	23	2500	$2,86 \pm 0,33^{**}$
с ОАА после терапии	23	2300	$2,74 \pm 0,34$
с инфекционными заболеваниями	27	2700	$3,48 \pm 0,35^*$
с инфекционными заболеваниями после терапии	27	2700	$3,75 \pm 0,37$

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем (здоровые беременные)

Среди всех исследуемых групп частота клеток с хромосомными aberrациями была наибольшей в крови женщин с сочетанием в анамнезе вирусносительства с другими нозологиями.

Цитогенетическое обследование выявило увеличение частоты aberrантных метафаз выше общепринятой популяционной нормы (3%) в

группе беременных с инфекционными заболеваниями у 52 % женщин, в группе беременных с ОАА у 39% женщин.

Цитогенетическое обследование беременных после проведенной терапии не выявило статически значимых отличий цитогенетических параметров (табл. 18, $p>0,05$).

Результаты исследования содержания МДА и активности ферментов антиоксидантной защиты в крови беременных женщин представлены в таблице 19, анализ выявил изменение изучаемых показателей у инфицированных беременных женщин и беременных с ОАА. Анализ результатов биохимического обследования беременных женщин свидетельствует о повышении содержания МДА в крови больных с

Таблица 19

Система ПОЛ-АОЗ в крови беременных женщин РСО-А

Обследованные группы	ЦП, мг/л M±m	МДА, мкмоль/л M±m	СОД, % ингибирования M±m	КТ x10 ⁴ , МЕ/г Нб M±m
контроль	210,0±21,0	21,1±2,2	66,1±1,4	11,5±1,6
с ОАА	308,0±29,0*	28,8±1,5**	52,0±2,4**	12,3±1,0**
с ОАА после терапии	314,0±17,8	25,8±1,0**	50,0±3,5	11,2±0,6**
с инфекционными заболеваниями	327,1±24,1*	29,7±5,7*	49,0±2,2**	10,5±1,5**
с инфекционными заболеваниями после терапии	339,0±27,0	31,4±6,9	52,6±2,1	9,5±1,8**

Примечание: * $p<0,01$; ** $p<0,05$ при сравнении больных с контролем и после лечения

инфекционными заболеваниями ($p<0,01$) и с ОАА ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми. Исследование содержания ферментов АОЗ (церулоплазмينا, каталазы и супероксидисмутаза) показало статистически значимые отличия

изучаемых показателей у обследованных беременных женщин с инфекционными заболеваниями по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

После лечения беременных с ОАА содержание в их крови МДА снизилось с $28,8 \pm 1,5$ мкмоль/л до $25,8 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p < 0,05$) что, видимо, свидетельствует об эффективности лечения. Напротив, в крови беременных с инфекционными заболеваниями после терапии данный показатель увеличился. Данный факт может быть связан с тем, что антибактериальная терапия способна влиять на систему ПОЛ-АОЗ, что подтверждают результаты исследования ферментов – незначительное увеличение содержания ЦП, увеличение процента ингибирования СОД и снижение содержания КТ (табл. 19).

Таким образом, проведенное комплексное обследование беременных женщин показало увеличение уровней хромосомного мутирования, содержания ПОЛ и свободнорадикальных процессов в крови беременных женщин с ОАА и с инфекционными заболеваниями. Анализ результатов проведенного цитогенетического обследования выявил статистически значимое превышение среднего числа aberrантных метафаз в крови беременных с инфекционными заболеваниями и с ОАА по сравнению со здоровыми беременными ($3,48 \pm 0,35\%$ и $2,86 \pm 0,33\%$ против $2,06 \pm 0,31$ соответственно).

Представленные результаты согласуются с известными сведениями о мутагенном воздействии инфекционных заболеваний [Ильинских и др., 2004; Ильинских и др., 2005]. После лечения не выявлено значимого мутагенного влияния проведенной терапии, что может быть результатом снижения кластогенного воздействия на организм обследованных беременных, связанного с применяемой терапией и/или включением в ее состав антимуtagenов. Показанное увеличение содержания МДА и изменение активности ферментов АОЗ в крови больных согласуется с известными сведениями об интенсификации свободнорадикальных процессов и дисбалансе в системе ПОЛ-АОЗ, наблюдаемых при большинстве острых

заболеваний [Попова, 2003; Попова и др., 2008; Журавлев, Зубкова, 2008; Кравченко, 2011; Колесникова и др., 2013].

3.5.3. Частота хромосомных aberrаций в крови жителей PCO-A с нарушением репродуктивной функции

Проблема роста числа бесплодных пар, невынашиваний беременности, аномалий развития эмбриона, плода и новорожденных особенно актуальна у населения промышленных регионов [Srám et al., 1999; Бочков, 2003].

В этой связи была обследована группа жителей Северной Осетии с нарушением репродуктивной системы, в которую вошли лица с нарушениями сперматогенеза, с привычной потерей беременности, а также с первичным бесплодием. Анализ частоты aberrантных метафаз в группе с нарушением репродуктивной функции выявил статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля (табл. 20; $p < 0,001$, $df = 128$). Средняя частота aberrантных метафаз в культуре лейкоцитов лиц с нарушением репродукции была в 2 раза выше показателей здоровых респондентов ($3,77 \pm 0,2\%$ и $1,92 \pm 0,15\%$, соответственно).

Таблица 20

Частота хромосомных aberrаций в клетках крови жителей Северной Осетии

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями ($M \pm m$), %	Частота клеток, содержащих более 1 ХА
контроль	72	8070	$1,92 \pm 0,15$	$0,04 \pm 0,02$
с нарушением репродукции	58	8980	$3,77 \pm 0,20^*$	$0,28 \pm 0,12^{***}$
с нарушением репродукции после терапии	22	4200	$2,48 \pm 0,24^*$	$0,14 \pm 0,14$

Примечание: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$, $df = 128$

В результате проведенного цитогенетического обследования выявлены широкие пределы индивидуальных частот клеток с хромосомными aberrациями – в группе с нарушением репродукции от 1% до 9%, в группе

здоровых доноров от 0 до 6%. Анализ показал статистически значимое увеличение частоты клеток, несущих более 1 аберрации, в группе жителей с нарушением репродуктивной функции по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 20; $p < 0,05$, $df = 128$).

Все изучаемые цитогенетические параметры в группе с нарушением репродуктивной функции статистически значимо отличались по сравнению с контролем (табл. 21). У больных наблюдалось увеличение всех типов аберраций - одиночных фрагментов в 1,66 раз, хроматидных обменов в 2,79 раз, парных фрагментов в 3,39 раз, хромосомных обменов в 3,03 раз. Сравнение спектра хромосомных аберраций в крови здоровых и больных выявило изменения соотношения частот отдельных типов аберраций.

Таблица 21
Спектр хромосомных аберраций в крови жителей РСО-А

Обследуемые группы	Аберрации (на 100 клеток)				Пробелы (на 100 клеток)
	Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены	
контроль	1,23±0,14	0,14±0,06	0,26±0,07	0,32±0,08	1,09±0,23
с нарушением репродукции	2,04±0,35*	0,39±0,15***	0,88±0,21*	0,97±0,22*	1,30±0,30***
с нарушением репродукции после терапии	1,67±0,57	0,12±0,11	0,48±0,34	0,64±0,32	0,50±0,31

Примечание: * $p < 0,001$, *** $p < 0,05$, $df = 128$

В условиях антропогенного пресса сложно оценить вклад отсроченного мутагенеза в отдаленные последствия мутагенных воздействий [Бочков, Дурнев, 2011], в этих условиях защита от негативных воздействий на геном является критической проблемой охраны здоровья нынешнего и будущих поколений [Дурнев и др., 2013]. Из числа лиц с нарушением репродукции 22 человека принимали селективный анксиолитик с антимуtagenной и

антитератогенной активностью - «афобазол», перорально, в суточной дозе 0,5 мг/кг, 3 раза в день, на протяжении 14 дней. На основании данных цитогенетического обследования лиц с нарушением репродуктивной системы после приема «афобазола» было отмечено снижение частоты клеток с хромосомными aberrациями, доля поврежденных клеток в среднем по группе оказалась статистически значимо (табл. 20, $p < 0,001$) ниже, чем до приема. После проведения антимуутагенной терапии отмечено снижение всех типов aberrаций (табл. 21). Наблюдалось двукратное снижение метафаз содержащих более 1 aberrации с $0,28 \pm 0,12\%$ до лечения до $0,14 \pm 0,14\%$ после 14-дневного приема афобазола.

Проведенное цитогенетическое обследование в группе лиц с нарушением репродуктивной функции из РСО-А свидетельствуют об увеличении уровней хромосомного мутирования в их крови выше общепопуляционной нормы (3%). Из 58 обследованных в крови 33 лиц с нарушением репродуктивной функции, то есть у 57%, выявлено увеличение частоты aberrантных метафаз более 3%. Проведенная антимуутагенная профилактика лекарственным препаратом «афобазол» способствовала снижению мутагенного давления и / или повышению устойчивости клеток лиц с нарушением репродукции к неблагоприятным факторам. Результаты обследования показали перспективы использования «афобазола» с целью антимуутагенной профилактики у категории граждан, входящих в группу лиц с нарушением репродуктивной функции.

3.5.4. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови жителей с челюстно-лицевыми заболеваниями

Есть данные о значительном влиянии повреждений генома на основные показатели, характеризующие пролиферативную активность мягких тканей челюстно-лицевой области и их регенераторный потенциал [Тобоев, 2010]. Накоплены многочисленные сведения о способности инфекционных агентов индуцировать цитогенетические нарушения и формировать нестабильность клеточного генома [Шуинских, 1990; Ильинских, 2004; Ильинских и др.,

2005]. Так же известно, что мутагенное действие инфекционных заболеваний в большей степени опосредовано повышением количества активных форм кислорода, азота и продуктов ПОЛ [Кравченко, 2011; Зарипова, 2008]. Кроме того инфекционные агенты способны оказывать регуляторно-информационное воздействие на клеточные системы поддержания генетической стабильности [Ильинских и др., 1990; Лукаш, 2004]. При инфекционной патологии снижается активность антиоксидантной системы и способность клетки к репарации повреждений ДНК, изменяется их чувствительность к различным экзогенным воздействиям [Засухина, 2011].

Последствия биологического мутагенеза в условиях воздействия экополлютантов и постоянного загрязнения окружающей среды непредсказуемы. Тяжелые металлы, попадая в организм человека, способны резко снижать иммунитет и усугублять последствия инфекций. Сами инфекции могут мутировать в этих условиях с формированием новых разновидностей болезнетворных организмов [Ильинских и др., 2005].

Поэтому в группе жителей РСО-А с челюстно-лицевыми заболеваниями был проведен анализ цитогенетических параметров и состояния системы ПОЛ-АОЗ. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у больных с флегмонами, абсцессами и одонтогенными остеомиелитами челюстей по своей природе являются инфекционно-воспалительными процессами, вызываются стафилококками или ассоциацией стафилококка с бета-гемолитическим стрептококком. Под наблюдением находились 32 больных с челюстно-лицевыми заболеваниями (28 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 18 до 53 лет ($35 \pm 2,86$ лет). Из исследования исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения. Группу контроля составили 25 здоровых лиц.

При цитогенетическом анализе последствий заболеваний челюстно-лицевой области зафиксировано статистически значимое повышение средней частоты клеток с хромосомными aberrациями в крови больных по

сравнению с контролем ($4,50 \pm 0,35\%$ и $2,04 \pm 0,28\%$ соответственно; табл. 22, $p < 0,001$, $df=54$). Анализ спектра хромосомных aberrаций выявил увеличение всех типов aberrаций в крови больных, для одиночных фрагментов и aberrаций хромосомного типа отличия были статистически значимы, при $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно, $df=54$. Из числа больных с заболеваниями челюстно-лицевой области у 58% выявлена частота хромосомных aberrаций, превышающая общепринятые популяционные нормы (3%).

Наибольшие цитогенетические эффекты выявлены в крови больных с остеомиелитом, частота aberrантных метафаз в данной группе была равна $5,78 \pm 0,55$. У больных с абсцессами и флегмонами данный показатель был значительно ниже - $3,17 \pm 0,51\%$ и $3,33 \pm 0,73\%$ и цитогенетические показатели крови в целом были сопоставимы (табл. 22).

Цитогенетические исследования в крови лиц с заболеваниями челюстно-лицевой области показали увеличение частоты хромосомных aberrаций преимущественно за счет парных фрагментов и хромосомных обменов. Хромосомные обмены в крови больных были представлены преимущественно дицентрическими хромосомами – 56%. Частоты хромосомных обменов во всех группах больных были сопоставимы, тогда как число парных фрагментов было значительно выше в группе больных с остеомиелитом. Увеличение числа полиплоидных клеток было также наиболее выражено в данной группе больных (табл. 22).

Анализ результатов цитогенетического обследования лиц с челюстно-лицевыми заболеваниями после проведенного лечения выявил снижение средних частот aberrантных метафаз с $4,50 \pm 0,35\%$ до $3,09 \pm 0,30\%$; $p < 0,05$, $df=60$. При этом наблюдалось снижение всех цитогенетических показателей.

Проведенные исследования в крови больных с заболеваниями челюстно-лицевой области на содержание малонового диальдегида и ферментов антиоксидантной защиты выявили нарушения в системе ПОЛ-АОЗ. Анализ результатов крови больных показал статистически значимые отличия

Таблица 22

Цитогенетическое обследование жителей РСО-А с челюстно-лицевыми заболеваниями

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Всего клеток с аберрациями (M±m), %	Аберрации (на 100 клеток)				Полিপloidия (на 100 клеток)	
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены		
контроль	25	2500	2,04±0,28	1,48±0,24	0,08±0,05	0,24±0,09	0,24±0,11	0,04±0,04	
до лечения	31	3600	4,50±0,35*	2,61±0,16	0,11±0,08	1,22±0,44	0,72±0,19	0,31±0,16	
	абсцесс	12	1200	3,17±0,51	2,00±0,17	0	0,50±0,23	0,67±0,45	0,17±0,11
	флегмона	6	600	3,33±0,73	2,33±0,21	0	0,33±0,21	0,66±0,21	0,17±0,17
	остеомиелит	13	1800	5,78±0,55	3,11±0,24	0,22±0,15	2,00±0,83	0,78±0,22	0,44±0,31
после лечения	31	3600	3,09±0,30**	2,09±0,21	0,10±0,07	0,73±0,17	0,27±0,11**	0,16±0,18	

Примечание. * p<0,001 сравнение с контролем, df=54, ** p<0,05 сравнение до и после лечения, df=60

концентраций МДА, СОД, КТ и ЦП по сравнению со здоровыми донорами (табл. 23; $p < 0,05$). Снижение % ингибирования СОД и содержания каталазы на фоне роста ПОЛ свидетельствует об усилении свободно-радикальных процессов в организмах больных. Наибольшее увеличение содержания МДА наблюдалось у больных с остеомиелитом, увеличение активности церулоплазмينا при этом можно рассматривать как компенсаторное повышение.

Таблица 23

Биохимическое обследование жителей РСО-А с челюстно-лицевыми заболеваниями

Диагноз	ЦП, мг/л M±m	МДА, мкмоль/л M±m	СОД, % ингибирования M±m	КТ $\times 10^4$, МЕ/г Нб M±m
здоровые	119±9,15	21±1,14	70±1,55	15±1,16
до лечения	200±12,88*	28±1,44*	52±1,97*	10±0,35*
абсцесс	160±13,8	26±1,81	54±1,24	10±0,51
флегмона	224±13,95	29±1,68	48±1,92	9±0,73
остеомиелит	211±11,41	30±1,08	53±1,55	9±0,22
после лечения	125±12,84**	25±1,25	63±1,23	16±0,39**

Примечание. * $p < 0,05$ сравнение с контролем, ** $p < 0,05$ сравнение до и после лечения

Результаты обследования больных с челюстно-лицевыми заболеваниями после лечения свидетельствуют о стабилизации показателей системы ПОЛ-АОЗ в их крови после проведенной терапии (табл. 23).

Таким образом, результаты анализа цитогенетических и биохимических данных крови больных с челюстно-лицевыми заболеваниями подтверждают предположение об увеличении мутирования при патологических состояниях, сопровождающихся возникновением окислительного стресса. Результаты цитогенетического обследования свидетельствуют о наибольшей подверженности влиянию мутагенных факторов (эндогенной и/или экзогенной природы) больных с остеомиелитом. О чем также свидетельствует наличие частоты аберрантных метафаз выше общепринятых

популяционных норм (3%) у большинства больных с заболеваниями челюстно-лицевой области - у 58%.

Снижение мутагенной нагрузки и оксидативного стресса после лечения может свидетельствовать об эффективности антибактериальной терапии при включении в состав стандартной схемы аскорбиновой кислоты.

Глава 3.5.5. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови детей с гастродуоденальными заболеваниями

Многие авторы связывают тенденцию к увеличению распространенности гастродуоденальных заболеваний с ухудшением экологической ситуации [Бораева, Матвеева, 2014]. Особое внимание уделяется детям, поскольку они наиболее чувствительны к негативным факторам окружающей среды по сравнению с взрослыми [Holland et al., 2011]. Считается, что *Helicobacter pylori* присутствует в желудках, по крайней мере, половины населения мира и инфицирование, как правило, происходит в детстве [Фазулина, Абдулина, 2011; Suzuki et al., 2012]. Оксидативный стресс, провоцируемый *Helicobacter pylori*, уже на ранних стадиях хронического гастрита создает серьезную опасность инициации гастроанцерогенеза [Букин, Драудин-Крыленко, 2000; Ferreira et al., 2008; Китаева, 2010; Chaturvedi et al., 2011; Shimizu et al., 2012; Tan et al., 2012; Hardbower et al., 2013; Sepulveda, 2013].

В рамках данного исследования было проведено определение уровней хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов и системы ПОЛ-АОЗ в крови детей с различными заболеваниями гастродуоденальной области и разной степенью инфицированности *Helicobacter pylori*. Также изучено влияние терапии различными лекарственными комплексами, в том числе включающими лекарственный препарат, обладающий потенциальным мутагенным эффектом (метронидазол), и антимуагены (аскорбиновая кислота, веторон, димефосфон, «Рекицен-РД» и фитококтейль «Биоритм РС»).

Средние частоты клеток с аберрациями в культуре лейкоцитов детей с заболеваниями гастродуоденальной области и в контрольной группе представлены в таблице 24. Анализ результатов проведенного цитогенетического обследования выявил статистически значимое отличие средней частоты аберрантных метафаз в крови больных детей по сравнению со здоровыми ($1,9 \pm 0,15\%$ и $0,9 \pm 0,16\%$ соответственно, $p < 0,001$, $df=249$). Проведенное исследование в крови больных детей продемонстрировало широкие пределы вариаций частот аберрантных клеток - от 0 до 10%, тогда как в группе контроля - от 0 до 4%. Что, видимо, свидетельствует о широкой вариабельности хромосомной изменчивости у больных детей. Результаты обследования детей с заболеваниями гастродуоденальной области показали увеличение частоты полиплоидных клеток в их крови (табл. 24; $p < 0,001$, $df=249$).

Результаты цитогенетического обследования детей с заболеваниями гастродуоденальной области показали наиболее выраженные нарушения наследственного аппарата в крови детей с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки ($2,8 \pm 0,29\%$), минимальные - с гастродуоденитами ($1,8 \pm 0,18\%$; $p < 0,01$). Сравнение результатов цитогенетического обследования детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, выявили статистически значимые отличия средней частоты хромосомных аберраций по сравнению с больными детьми, не инфицированными *Helicobacter pylori* ($p < 0,001$, $df=213$). Из данных, приведенных в таблице 24, следует, что с увеличением степени инфицированности детей средняя частота аберрантных метафаз возрастает с $1,5 \pm 0,21\%$ до $2,6 \pm 0,24\%$.

Проведенные исследования системы ПОЛ-АОЗ в крови выявили отличия средних показателей у всех детей с гастродуоденальными заболеваниями по сравнению со здоровыми (рис. 19- 22). Анализ результатов показал, что наиболее выраженное повышение концентраций МДА наблюдалось в крови детей с язвенной болезнью и с резко положительными

Таблица 24

Частота хромосомных aberrаций в крови детей с гастродуоденальными заболеваниями с разной степенью инфицированности *Helicobacter pylori*

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %			Полипloidия (на 100 клеток)	
			всего	мальчики	девочки		
контроль	36	3600	0,9±0,16	0,6±0,17	1,2±0,28	0,08	
с гастродуоденальными заболеваниями	215	21500	1,9±0,15*	2,1±0,18	1,7±0,18	0,3*	
	с язвенной болезнью	64	6400	2,8±0,29	3,1±0,42	2,5±0,40	0,2
	с гастритом	59	5900	2,4±0,26	2,8±0,38	2,2±0,28	0,04
	с гастродуоденитом	92	9200	1,8±0,18	2,1±0,27	1,5±0,24	0,3
тест на наличие <i>H. pylori</i>	отрицательный	71	7100	1,5±0,21	1,5±0,27	1,5±0,35	0,2
	слабоположительный	96	9600	2,2±0,22	2,1±0,30	2,3±0,34	0,4
	резкоположительный	48	4800	2,6±0,24**	3,2±0,37	2,2±0,31	0,4

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми, ** $p < 0,001$ по сравнению с не инфицированными больными

результатами тестов на наличие *Helicobacter pylori* по сравнению с детьми с другими гастродуоденальными заболеваниями и отрицательными результатами геликобактерного теста.

Так, у инфицированных *Helicobacter pylori* детей средняя концентрация МДА составила $23 \pm 0,5$ мкмоль/л, у больных детей с отрицательным

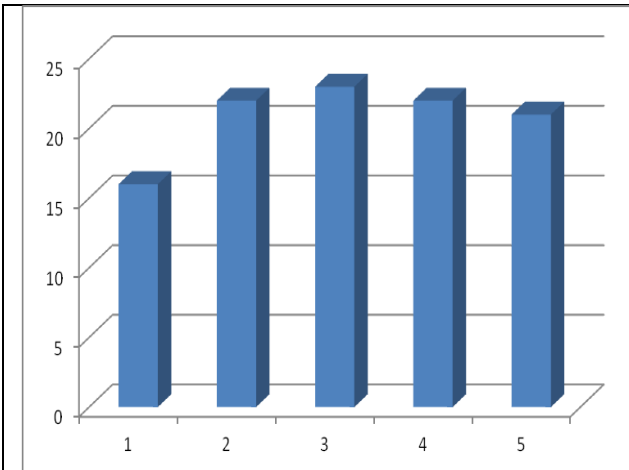


Рис. 19. Содержание МДА (мкмоль/л) в крови детей: 1- здоровые, 2 – с гастродуоденальными заболеваниями, 3- с язвенной болезнью, 4 – с гастритом, 5- с гастродуоденитом

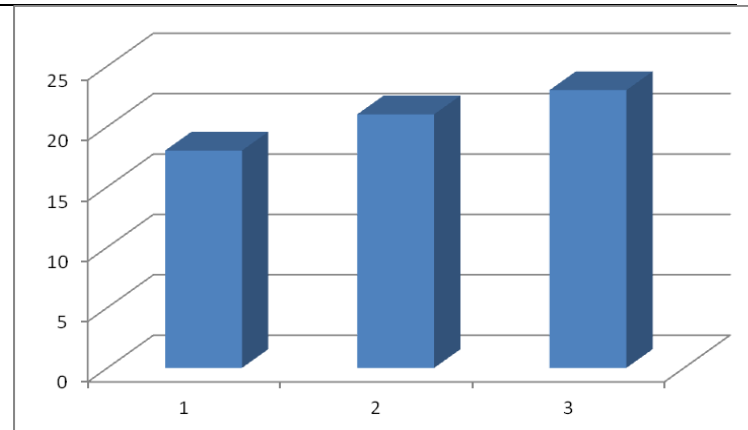


Рис. 20. Содержание МДА (мкмоль/л) в крови больных детей в зависимости от результатов геликобактерного теста: 1- не инфицированные *Helicobacter pylori*, 2 – со слабоположительным результатом теста на *Helicobacter pylori*, 3 – с резко положительным результатом теста на *Helicobacter pylori*

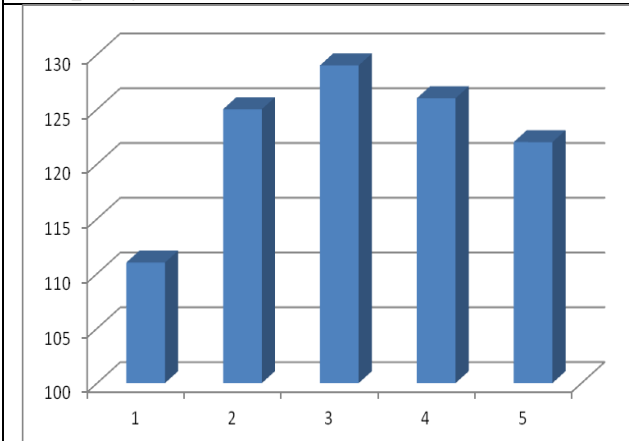


Рис. 21. Содержание ЦП (мг/л) в крови детей: 1- здоровые, 2 - с гастродуоденальными заболеваниями, 3- с язвенной болезнью, 4 – с гастритом, 5- с гастродуоденитом

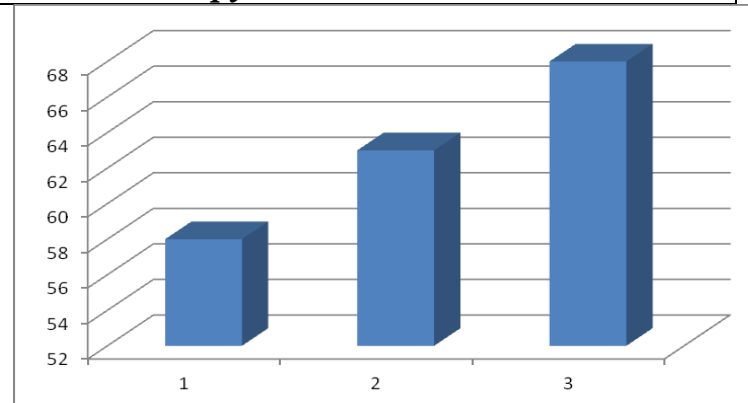


Рис. 22. Процент ингибирования СОД в плазме крови детей в зависимости от результатов геликобактерного теста: 1- не инфицированные *Helicobacter pylori*, 2 – со слабоположительным результатом теста на *Helicobacter pylori*, 3 – с резко положительным результатом теста на *Helicobacter pylori*

результатом теста - $18 \pm 0,3$ мкмоль/л, а у здоровых детей $16 \pm 1,0$ мкмоль/л. Повышение содержания МДА у больных сопровождалось увеличением активности ферментов АОЗ, что, видимо, можно рассматривать как компенсаторное повышение (рис. 19-22). Полученные результаты исследований системы ПОЛ-АОЗ свидетельствуют об интенсификации свободнорадикальных процессов у больных детей с гастропатологиями.

Анализ результатов цитогенетического обследования детей после лечения выявил индивидуальные различия в чувствительности соматических клеток больных к действию лекарственных средств. У некоторых больных наблюдалось снижение уровня кластогенеза, однако, у большинства детей

Таблица 25

Влияние эрадикационной терапии на частоту хромосомных aberrаций у детей с гастродуоденальными заболеваниями

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с aberrациями (M \pm m), %	Число aberrаций (на 100 клеток)				Гены (на 100 клеток)	Полিপloidия (на 100 клеток)
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные Фрагменты	Хромосомные обмены		
до лечения	215	21500	$1,9 \pm 0,09$	1,2	0,2	0,7	0,2	0,7	0,3
После СТ	123	12300	$3,1 \pm 0,16^*$	1,8	0,2	0,74	0,6	0,8	0,4
Схема 1	10	1000	$3,5 \pm 0,58^{**}$	2,3	0,3	0,7	0,6	1,6	0,2
Схема 2	22	2200	$3,8 \pm 0,40$	1,7	0,3	0,7	1,2	1,2	0,7
Схема 3	20	2000	$4,2 \pm 0,45^*$	1,6	0,2	1,2	1,4	0,4	0,2
Схема 4	19	1900	$2,8 \pm 0,38^{***}$	1,1	0,2	0,3	1,2	2,9	0,4
Схема 5	18	1800	$3,8 \pm 0,45^*$	1,2	0,1	0,9	1,4	2,3	0,3
Схема 6	17	1700	$2,3 \pm 0,36$	0,9	0	0,9	0,9	1,1	0
Схема 7	17	1700	$2,3 \pm 0,36$	1,0	0	1,0	0,7	1,0	0,7

Примечание. Сравнение с результатами до терапии * $p < 0,001$; **

$p < 0,01$; *** $p < 0,05$

наблюдался рост хромосомных aberrаций после стандартной терапии (СТ) - средний уровень хромосомных нарушений после эрадикации увеличился по сравнению с результатами наблюдаемыми до лечения (табл. 25, $p \leq 0,001$).

Сравнение результатов цитогенетического анализа больных детей до и после проведенной терапии стандартными схемами без включения антиоксидантных препаратов (АОП) показало статистически значимое повышение средней частоты абберрантных клеток после лечения ($1,9 \pm 0,39\%$ против $3,1 \pm 0,16\%$ соответственно; $p < 0,001$). Максимальная частота абберраций наблюдалась у детей после терапии комплексами включающими метронидазол (табл. 25, $p < 0,001$) и фуразолидон ($p < 0,05$ для схемы 4 и $p < 0,001$ для схемы 5). Цитогенетический анализ детей после лечения схемами 6 или 7 не выявил статистически значимого увеличения частоты хромосомных абберраций.

Таблица 26

Влияние ЭТ на частоту хромосомных абберраций у детей с гастродуоденальными заболеваниями при параллельном приеме АОП

обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Метафаз с абберрациями (M±m), %	абберраций (на 100 клеток)				Гены (на 100 клеток)	Полиплоидия (на 100 клеток)
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные Фрагменты	Хромосомные обмены		
СТ без АОП	123	12300	$3,1 \pm 0,16$	1,8	0,2	0,74	0,6	0,8	0,4
СТ с АОП, в т.ч.	92	9200	$1,6 \pm 0,13^*$	0,6	0,2	0,7	0,4	1,1	0,4
СТ+ витамин С	21	2100	$1,4 \pm 0,26^*$	0,3	0,2	0,8	0,2	1,4	0,5
СТ+веторон	19	1900	$1,8 \pm 0,31^*$	0,9	0,2	0,5	0,4	0,5	0,5
СТ+рекицен-РД	18	1800	$1,6 \pm 0,30^*$	0,5	0	0,8	0,8	1,8	0,2
СТ+демифосфон	19	1900	$2,3 \pm 0,34^{**}$	1,1	0,3	0,9	0,5	0,6	0,2
СТ+«Биоритм-РС»	15	1500	$2,1 \pm 0,37^{**}$	0,7	0,2	0,6	0,7	0,6	0,3

Примечание: сравнение со стандартной терапией без антиоксидантного

препарата * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Результаты цитогенетического обследования детей с гастродуоденальными заболеваниями показали, что включение антиоксидантных препаратов в стандартную схему терапии снижает ожидаемый рост частоты абберрантных клеток в культурах лейкоцитов (табл.

26; $3,1 \pm 0,16\%$ против $1,6 \pm 0,13\%$ соответственно; $p < 0,001$). Наибольший протекторный эффект выявлен для аскорбиновой кислоты, веторона и рекицена-РД.

Анализ результатов исследований системы ПОЛ-АОЗ в крови детей после СТ выявил индивидуальные различия в чувствительности организма больных к действию лекарственных средств. Так, у некоторых детей после нее наблюдался рост содержания малонового диальдегида и активности ферментов АОЗ, у других детей наблюдалось снижение этих показателей. Однако у большинства больных после лечения стандартными схемами наблюдался дисбаланс системы ПОЛ-АОС, который проявлялся ростом содержания МДА и снижением активности ферментов АОЗ (рис. 23, 24). Данная тенденция особенно была заметна у детей, в схему лечения которых входил метронидазол, например, среднее содержание ЦП в крови детей после терапии схемой 2 снизилось с $125 \pm 2,5$ мг/л до $83 \pm 3,4$ мг/л ($p < 0,001$), а концентрации МДА, напротив, выросли с $22 \pm 0,6$ до $24 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Исследование средних показателей биохимических анализов детей, которым наряду со СТ был рекомендован прием средств обладающих антиоксидантными свойствами, напротив, не выявило явлений дисбаланса. В крови данных больных наблюдалось снижение содержания продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов АОЗ (рис. 23, 24).

Таким образом, результаты проведенного цитогенетического и биохимического обследования детей с гастродуоденальной патологией выявили увеличение частоты клеток с хромосомными aberrациями и нарушения системы ПОЛ-АОЗ. В крови больных детей после СТ лекарственными схемами, в состав которых входили метронидазол или фуразолидон, наблюдалось увеличение кластогенеза и явлений дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ.

Результаты обследования детей с гастродуоденальной патологией показали, что включение в комплекс лечения препаратов с антиоксидантными свойствами: аскорбиновая кислота, веторон, димефосфон,

«рекицен-РД» или фитококтейль «Биоритм -РС» снижает мутирование и дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ. Наиболее выраженный протекторный эффект при включении в СТ аскорбиновой кислоты, видимо, можно объяснить не только ее высокой, универсальной антиокислительной активностью,

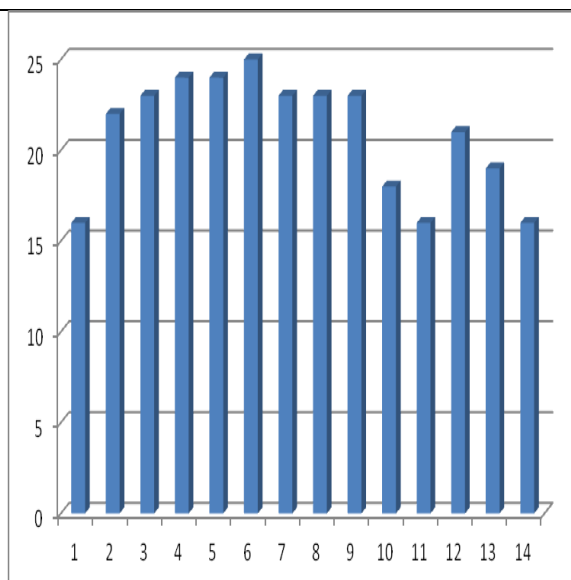


Рис. 23. Содержание МДА (мкмоль/л) в крови больных детей: 1- здоровые, 2 - с гастродуоденальными заболеваниями до терапии, 3- Схема 1; 4- Схема 2; 5- Схема 3; 6- Схема 4; 7- Схема 5; 8- Схема 6; 9- Схема 7; 10- СТ+витамин С; 11- СТ+веторон; 12- СТ+рекицен; 13- СТ+димефосфон; 14- СТ+фитококтейль «Биоритм Р»

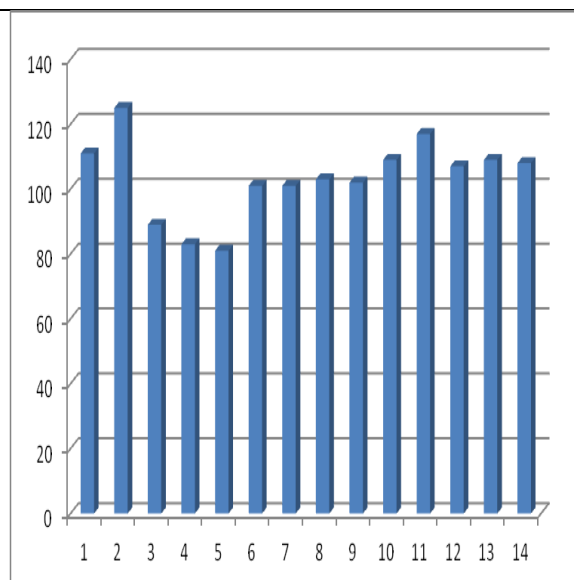


Рис. 24. Содержание ЦП (мг/л) в крови детей: 1- здоровые; 2 - с гастродуоденальными заболеваниями до терапии; 3- Схема 1; 4- Схема 2; 5- Схема 3; 6- Схема 4; 7- Схема 5; 8- Схема 6; 9- Схема 7; 10- СТ+витамин С; 11- СТ+веторон; 12- СТ+рекицен; 13- СТ+димефосфон; 14- СТ+фитококтейль «Биоритм Р»

иммуномодулирующими свойствами, но и тем, что, в отличие от других препаратов, применялся внутримышечный путь введения, который обеспечивал попадание аскорбата в кровь, минуя пищеварительную систему детей с заболеваниями гастродуоденальной области.

Проведенное в группе условно здоровых школьников из РСО-А комплексное обследование включало цитогенетический анализ и не инвазивный дыхательный тест (Хелик-тест). Всего обследовано 16 мальчиков и 35 девочек от 8 до 17 лет со средним возрастом $14 \pm 0,3$ и без хронических заболеваний в анамнезе. В результате проведенного дыхательного теста

условно здоровые дети были разделены на 2 группы: к первой - отнесены обследованные, у которых *Helicobacter pylori* не была выявлена; ко второй - инфицированные. В результате проведенного дыхательного теста 48 % обследованных детей являлись носителями *Helicobacter pylori*. Цитогенетическое обследование выявило статистически значимое увеличение средней частоты aberrантных метафаз в группе геликобактер-положительных детей по сравнению с не инфицированными донорами ($1,8 \pm 0,27\%$ против $0,4 \pm 0,12\%$ соответственно).

Глава 3.5.6. Частота хромосомных aberrаций и показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС

В связи с доказательствами наиболее выраженной чувствительности к неблагоприятным факторам окружающей среды детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС, возможности трансгенерационной передачи нестабильности генома [Воробцова, 2008; Сусков и др., 2008] и повышенного канцерогенного риска обследованы проживающие в РСО-А дети. Цитогенетическое обследование детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС показало увеличение частоты aberrантных метафаз по сравнению со спонтанным уровнем ($2,9 \pm 0,27\%$ и $0,8 \pm 0,21\%$, соответственно; $p < 0,001$, $df=48$). Обследование детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС выявило индивидуальную вариабельность хромосомной изменчивости - количество aberrантных метафаз варьировало в широких пределах (от 0 до 8 %), в группе сравнения - от 0 до 2 %. Из приведенных в таблице 27 данных следует, что в крови детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС наблюдалось увеличение частоты всех типов aberrаций, при этом для одиночных фрагментов и хромосомных обменов выявлен высокий уровень достоверности ($p < 0,001$, $df=45$). Высокая частота в крови детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС хромосомных обменов, которые были представлены дицентрическими ($0,34 \pm 0,17\%$) и кольцевыми хромосомами ($0,13 \pm 0,07\%$), а также атипичными моноцентриками ($0,19 \pm 0,10\%$) подтверждает сведения о трансгенерационной передаче хромосомной нестабильности у потомков участников ликвидации

последствий аварии. В группе сравнения дицентрических хромосом и атипичных моноцентриков не обнаружено, зафиксирована лишь 1 кольцевая хромосома ($0,08 \pm 0,06\%$). Цитогенетическое обследование показало, что у детей ликвидаторов ЧАЭС наблюдалось увеличение также частоты полиплоидных клеток по сравнению со здоровыми детьми (табл. 27, $p < 0,001$, $df=45$).

Таблица 27

Частота и спектр хромосомных aberrаций у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС

Обследованные группы	Количество обследованных	Количество проанализированных метафаз	Всего клеток с aberrациями ($M \pm m$), %	Aberrации (на 100 клеток)				Полиплоидия (на 100 клеток)
				Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены	
Здоровые дети	18	1800	$0,78 \pm 0,21$	$0,39 \pm 0,18$	$0,06 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,16$	$0,06 \pm 0,06$	$0,06 \pm 0,06$
Дети ликвидаторов	29	2900	$2,84 \pm 0,29^*$	$1,47 \pm 0,20^*$	$0,25 \pm 0,12$	$0,50 \pm 0,18$	$0,66 \pm 0,19^*$	$0,41 \pm 0,13^*$

Примечание. * $p < 0,001$

Анализ результатов биохимического обследования детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС и здоровых детей не показал статистически значимых отличий системы ПОЛ-АОЗ.

Сравнение результатов данного исследования со сведениями других авторов показывает, что у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС, проживающих в РСО-А, цитогенетические показатели выше аналогичных параметров, представленных другими авторами [Агаджанян, 2008]. Так, по данным цитируемого исследования, частота aberrантных метафаз в крови детей-ликвидаторов, не испытывающих экологического давления, была равна $2,28 \pm 0,17\%$, у детей-ликвидаторов из РСО-А аналогичный показатель был равен $2,84 \pm 0,29\%$. Данный факт можно объяснить увеличением проявления

нестабильности генома в крови детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС в условиях антропогенной нагрузки. О чем косвенно свидетельствуют результаты здоровых детей из РСО-А, обследованных в аналогичный период времени, цитогенетические показатели которых не превышают данных других авторов [Севанькаев и др., 2003; Коваленко, 2012; Талан, 2012; Аль-ани, 2015].

Таким образом, повышение уровня аберрантных метафаз и обменных aberrаций хромосомного типа в крови детей-ликвидаторов, проживающих в РСО-А, подтверждает данные о существовании трансгенерационного феномена хромосомной нестабильности у потомков участников ликвидации ЧАЭС. Проведенные цитогенетические исследования позволяют отнести детей ликвидаторов ЧАЭС к группе риска и обосновывают необходимость антимуtagenной профилактики среди них в условиях антропогенной нагрузки.

Представленные в данном разделе результаты свидетельствуют о том, что профессиональная принадлежность является фактором токсикогенетического риска. Анализ результатов цитогенетического исследования, проведенного после аварии на металлургическом предприятии, показал наибольшую подверженность мутагенной нагрузке рабочих и лиц административной службы того же предприятия.

Зарегистрирован высокий уровень хромосомных нарушений в обследованных группах: 52% беременных женщин с инфекционными заболеваниями, 39% с ОАА, 57% с нарушением репродукции, 58% больных с заболеваниями челюстно-лицевой области, 18% детей с заболеваниями гастродуоденальной области и 34% детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС имели уровень аберрантных метафаз, превышающий общепринятые популяционные нормы (3%). Результаты обследования продемонстрировали увеличение хромосомной изменчивости в группах риска, к которым можно отнести беременных женщин с ОАА, детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС и

жителей промышленного региона при различных патологических состояниях.

Цитогенетическое и биохимическое обследования жителей РСО-А, профессионально связанных с вредными веществами и при различных патологических состояниях, позволяют сделать вывод о необходимости проведения мониторинга персонала потенциально опасных в генетическом отношении производств, уделять особое внимание группам риска в условиях антропогенной нагрузки.

Глава 3.6. Динамика спонтанного мутагенеза

Классический цитогенетический анализ позволяет фиксировать основные типы aberrаций, преимущественно нестабильного типа, которые со временем утрачиваются. При хроническом воздействии, за счет возникновения *de novo*, количество хромосомных aberrаций может поддерживаться на высоком уровне. Поэтому интересным представляется анализ динамики цитогенетических нарушений популяции жителей экологически неблагополучных регионов, подверженных влиянию разнообразных эндогенных и экзогенных мутагенных факторов.

3.6.1. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных aberrаций в крови взрослого населения

Результаты анализа цитогенетических эффектов в крови взрослого населения Северной Осетии проведенного в период с 2002 по 2011 гг. представлены в таблицах 27 и 28. Исследование динамики частот и спектра хромосомных aberrаций продемонстрировало тенденцию к увеличению хромосомных нарушений в крови взрослого населения РСО-А за период с 2002 по 2011 гг. с $2,07 \pm 0,37\%$ до $3,04 \pm 0,16\%$; пик данного показателя пришелся на 2009 г. - $3,26 \pm 0,25\%$, незначительное снижение наблюдалось в 2005, 2006 и 2007 гг. (рис. 25). Клеток, содержащих более 1 хромосомной aberrации, до 2009 года не регистрировалось в крови здоровых взрослых, пик данного параметра зафиксирован в 2010 году. Мультиабберрантных клеток (если таковыми считать клетки, содержащие более 5 aberrаций) за

период наблюдений в крови обследованных из данной группы не зафиксировано.

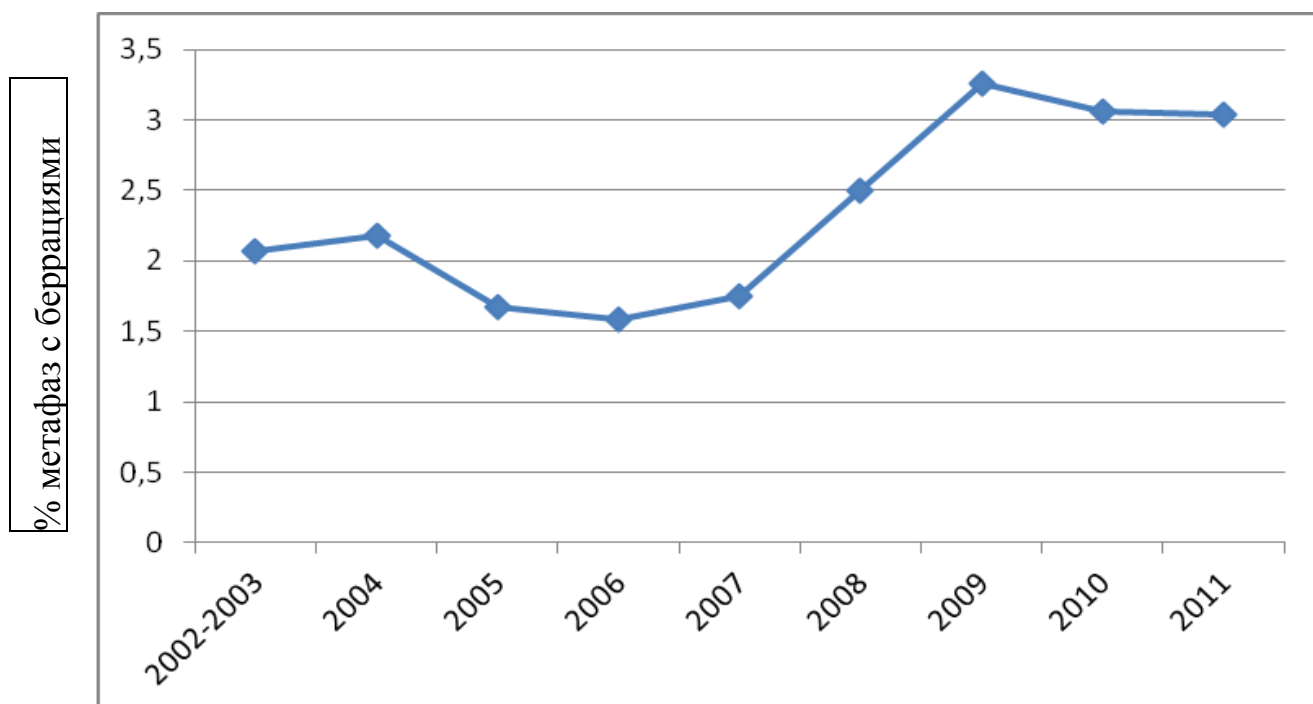


Рис. 25. Динамика частоты aberrantных метафаз в крови взрослых жителей РСО-А

Проведенные цитогенетические исследования выявили существенные колебания всех типов хромосомных aberrаций в крови взрослого населения РСО-А за изучаемый период (табл. 28). Анализ динамики цитогенетических показателей позволил выявить стабильное увеличение с течением времени количества ацентрических фрагментов. Для хроматидных обменных aberrаций были характерны значительные колебания от 0 до $0,36 \pm 0,10$ на 100 клеток. Из представленных в таблице 29 данных следует, что изменение числа хромосомных обменов за период с 2002 по 2008 гг. было не существенным, увеличение данного показателя наблюдалось после 2009 года. До 2009 года дицентрических хромосом с парными фрагментами не фиксировали в крови здоровых жителей РСО-А, пик данного биомаркера зарегистрирован в 2010 году, когда он был выявлен в крови 8% обследованных респондентов.

Таблица 28

Динамика частоты хромосомных aberrаций в клетках крови здоровых взрослых жителей Северной Осетии

Год	Количество обследованных	Количество метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %			Пробелы (на 100 клеток)			Частота клеток, содержащих более 1 ХА (на 100 клеток)		
			всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
2002-2003	15	1500	2,07±0,37	2,75±0,82	1,82±0,40	0,40±0,21	0	0,55±0,28	0	0	0
2004	26	2950	2,18±0,27	3,41±0,61	1,63±0,28	0	0	0	0	0	0
2005	9	900	1,67±0,43	0	1,67±0,43	0	0	0	0	0	0
2006	22	2200	1,59±0,27	1,50±0,61	1,61±0,30	0,14±0,10	0,25±0,25	0,11±0,10	0	0	0
2007	8	800	1,75±0,46	0	1,75±0,46	1,30±0,82	0	1,30±0,82	0	0	0
2008	8	800	2,50±0,55	2,50±0,78	2,50±0,78	0,13±0,13	0	0,25±0,25	0	0	0
2009	51	5100	3,26±0,25	3,50±0,92	3,23±0,26	3,12±0,39	4,50±0,65	3,00±0,42	0,14±0,06	0	0,15±0,06
2010	58	8650	3,06±0,19	3,40±0,36	2,95±0,22	1,15±0,26	1,22±0,44	1,11±0,31	0,17±0,09	0,20±0,21	0,16±0,09
2011	88	12230	3,04±0,16	3,42±0,32	2,92±0,18	0,84±0,22	0,99±0,62	0,79±0,22	0,16±0,07	0,27±0,25	0,11±0,05

**Динамика типов хромосомных aberrаций в клетках крови здоровых
взрослых жителей Северной Осетии**

Год	Аберраций (на 100 клеток)			
	Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены
2002-2003	1,60±0,21	0	0,20±0,11	0,27±0,15
2004	1,22±0,22	0,14±0,07	0,54±0,16	0,31±0,14
2005	1,00±0,47	0,22±0,15	0,22±0,15	0,22±0,24
2006	0,82±0,20	0	0,64±0,19	0,14±0,10
2007	0,75±0,31	0,25±0,25	0,63±0,42	0,13±0,13
2008	1,63±0,57	0	0,50±0,19	0,38±0,18
2009	1,53±0,15	0,26±0,08	0,80±0,13	0,86±0,17
2010	1,67±0,24	0,09±0,05	0,74±0,17	0,84±0,20
2011	1,85±0,24	0,36±0,10	0,60±0,15	0,64±0,13

Сопоставление частот хромосомных aberrаций в крови обследованных взрослых жителей Северной Осетии и данных литературы показывает, что средняя частота aberrантных метафаз в исследуемом регионе до 2009 года соответствовала данным других авторов [Болтина, 2007; Любимова, 2007, Sram et al., 2007a; Чеботарев, 2001]. Сравнение спектра хромосомных aberrаций у жителей PCO-A с результатами других исследований выявили отличия, которые зависели от периода исследований. Так, число дицентрических хромосом в крови жителей PCO-A в 2006 году было равно $0,05\pm 0,046$ на 100 клеток, что не превышает данных по спонтанному мутагенезу, характерных для других популяций [Бочков, 2001; Дружинин, 2003б]. Однако уже в 2010 году данный показатель в крови взрослого здорового населения PCO-A существенно увеличился до $0,72\pm 0,18$ на 100 клеток.

Таким образом, результаты цитогенетического обследования в целом показали тенденцию к увеличению числа хромосомных aberrаций в крови здоровых взрослых жителей PCO-A за период с 2002 по 2011гг. Зафиксированная динамика частоты клеток с хромосомными aberrациями связана с числом парных фрагментов и обменных aberrаций, показатели

которых за период наблюдений увеличились в разы. Полученные цитогенетические данные по спонтанному мутагенезу в крови взрослого населения РСО-А зависели от года обследования.

Результаты многолетнего мониторинга за цитогенетическими эффектами в крови взрослого населения РСО-А показали выраженные стабильно воспроизводящиеся кластогенные влияния с четкой тенденцией к увеличению. За изучаемый период максимальных значений цитогенетические биомаркеры достигли в 2009 году и оставались высокими в 2010 и 2011 годах.

3.6.2. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных aberrаций в крови детей

Анализ цитогенетических эффектов среди населения Северной Осетии детского возраста проведенный в период с 2005 по 2011 гг. выявил значительные колебания частоты aberrантных метафаз (табл. 30). Обследование показало тенденцию к увеличению частоты aberrантных метафаз в крови детей с $0,50 \pm 0,25\%$ в 2005 г. до $1,85 \pm 0,20\%$ в 2011 г., максимальный рост данного показателя выявлен в 2010 г. и составил $2,66 \pm 0,44\%$ (рис. 26).

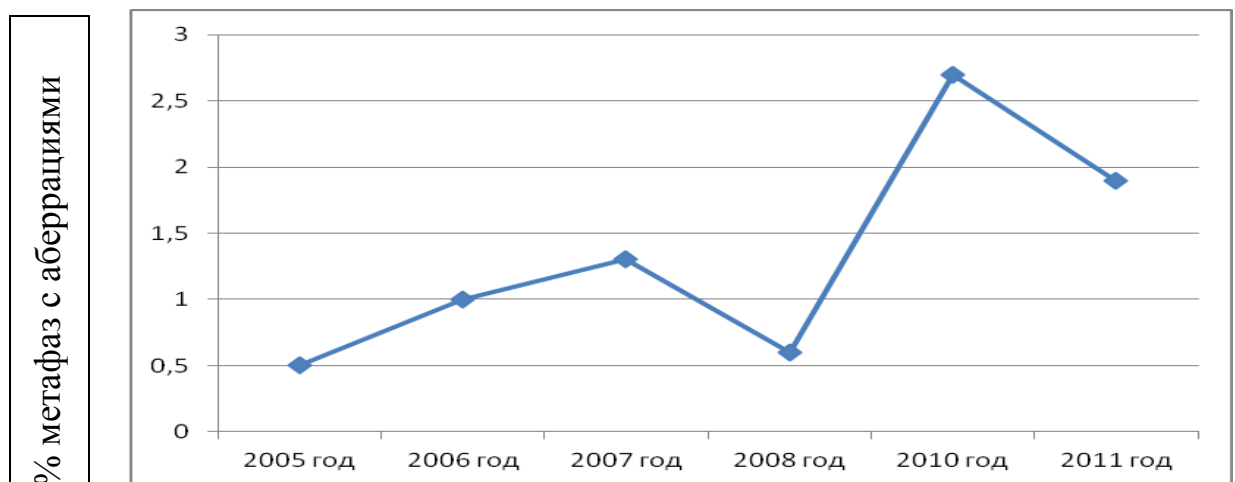


Рис. 26. Изменение во времени частоты хромосомных aberrаций в крови детей из РСО-А

Таблица 30

Динамика частоты хромосомных aberrаций в клетках крови здоровых детей из Северной Осетии

год	Количество обследованных	Проанализировано метафаз	Метафаз с aberrациями (M±m), %			Пробелы (на 100 клеток)			Частота клеток, содержащих более 1 ХА (на 100 клеток)		
			всего	Мальчики	Девочки	всего	Мальчики	Девочки	всего	Мальчики	Девочки
2005	8	800	0,50±0,25	0,50±0,35	0,50±0,35	2,13±0,40	2,25±0,48	2,00±0,71	0	0	0
2006	10	1000	1,00±0,32	0,67±0,33	1,50±0,61	0,40±0,27	0	1,00±0,58	0	0	0
2007	18	1800	1,33±0,27	1,00±0,30	1,86±0,51	0,67±0,31	0,27±0,14	1,29±0,75	0	0	0
2008	38	3800	0,63±0,13	0,71±0,20	0,57±0,16	0,95±0,24	1,06±0,32	0,81±0,36	0	0	0
2010	8	1330	2,66±0,44	3,65±0,77	2,33±0,56	1,50±0,66	1,50±1,50	1,51±0,54	0,30±0,38	0,50±1,50	0,14±0,17
2011	24	4690	1,85±0,20	1,54±0,36	1,97±0,24	0,51±0,27	0,58±0,49	0,49±0,33	0,06±0,09	0	0,09±0,13

Индивидуальные частоты aberrантных метафаз в 2005 и 2006 гг. были от 0% до 2%, в 2007 и 2008 гг. от 0 до 3%, в 2010 году от 0 до 5%, в 2011 г. от 0 до 3%. Тенденция к увеличению хромосомного мутагенеза хорошо видна и при рассмотрении динамики числа не имеющих хромосомных нарушений детей. Так, на начало мониторинга в 2005 г. таковых было 75%, на завершающем этапе - в 2011 г. всего 4%.

За период с 2005 по 2008 гг. клеток содержащих более 1 хромосомной aberrации не выявлено, в 2010 и 2011 годах данный показатель составил на 100 клеток $0,30 \pm 0,38$ и $0,06 \pm 0,09$ соответственно.

Анализ спектра хромосомных нарушений показал увеличение количества aberrаций всех типов в крови детей PCO-A с течением времени, с максимумом всех изучаемых цитогенетических показателей в 2010 году (табл. 31).

Таблица 31

**Динамика типов хромосомных aberrаций в клетках крови
здоровых детей из Северной Осетии**

Год	Aberrации (на 100 клеток)			
	Одиночные фрагменты	Хроматидные обмены	Парные фрагменты	Хромосомные обмены
2005	$0,25 \pm 0,25$	$0,13 \pm 0,13$	$0,13 \pm 0,13$	0
2006	$0,50 \pm 0,27$	0	$0,40 \pm 0,27$	$0,10 \pm 0,11$
2007	$0,56 \pm 0,17$	0	$0,39 \pm 0,12$	$0,39 \pm 0,18$
2008	$0,34 \pm 0,10$	0	$0,24 \pm 0,09$	$0,05 \pm 0,04$
2010	$1,88 \pm 0,90$	$0,30 \pm 0,27$	$0,68 \pm 0,67$	$0,68 \pm 0,67$
2011	$1,22 \pm 0,36$	$0,06 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,12$	$0,26 \pm 0,20$

Из представленных в таблице 31 данных следует, что в 2010 году в культуре лейкоцитов детей зафиксированы хроматидные обмены - $0,30 \pm 0,27$ на 100 клеток, которых в предыдущие годы не наблюдалось, при этом в разы увеличилось количество aberrаций и хроматидного и хромосомного типов. Анализ такого важного биомаркера как число дицентрических хромосом показал сходную динамику: в 2005 и 2006 гг. их не обнаружено в крови

обследованных здоровых детей; пик числа дицентрических хромосом зафиксирован в 2010 г. - $0,53 \pm 0,48\%$ и в 2011 г. вновь наблюдалось снижение данного показателя до $0,21 \pm 0,20\%$. Дицентрические хромосомы с парными фрагментами были обнаружены в крови двух детей в 2010 году.

Сопоставление частот хромосомных aberrаций в крови обследованных детей из Северной Осетии и данных литературы показало, что средние частоты aberrантных метафаз в представленном регионе до 2010 года соответствовали данным других авторов по спонтанному мутагенезу в детской популяции [Волков, Дружинин, 2001; Merlo et al., 2007; Коваленко, 2012].

Таким образом, представленный по результатам многолетнего цитогенетического мониторинга рост aberrантных метафаз в крови населения РСО-А детского возраста можно интерпретировать как показатель усиливавшегося мутагенного влияния на их организм в период с 2005 по 2011 годы с максимумом в 2010 году. Изученная динамика спектра хромосомных aberrаций также свидетельствует о наибольшем мутагенном воздействии на организм обследованных детей в 2010 году.

Представленные в данном разделе результаты за период исследований с 2002 по 2011 гг. свидетельствуют об увеличении хромосомной изменчивости у жителей РСО-А. Выявлены существенные колебания цитогенетических показателей, минимальные значения хромосомного мутагенеза зафиксированы в 2005 и 2006 гг., максимальные - в 2009-2011 гг.

Проведенное цитогенетическое исследование в крови жителей РСО-А свидетельствует об интенсификации мутагенеза в данной популяции и позволяет предположить увеличение давления антропогенных факторов на геном обследованных жителей после аварийных выбросов в 2009 году на металлургическом предприятии.

Полученные результаты по динамике цитогенетических показателей в крови жителей РСО-А с пиком в 2009 году свидетельствуют о существенном

влиянии факторов антропогенного характера. Что согласуется с выводами некоторых исследователей о том, что основным источником экопеллютантов в данном регионе является металлургическое производство [Менчинская, 2004; Скупневский, 2006; Ревич, 2007] и показывает необходимость усиления мер профилактики заболеваемости в изучаемой популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе построения и статистической обработки базы данных были получены основные количественные и качественные характеристики хромосомных aberrаций в крови жителей Северной Осетии за период наблюдений с 2002 по 2011 года. В выборку включены 833 индивида, средняя частота клеток с хромосомными aberrациями по базе данных составила $2,629187 \pm 0,064738\%$, при частоте хроматидных фрагментов $1,5024 \pm 0,000601$ (53,1 %), парных фрагментов - $0,6319 \pm 0,000355$ (22,3%), хроматидных обменов - $0,1892 \pm 0,000186$ (6,7 %), хромосомных обменов - $0,5078 \pm 0,000298$ (17,9 %).

По результатам корреляционного анализа всей базы данных выявлена зависимость исследуемых цитогенетических показателей в лейкоцитах крови жителей РСО-А от возраста. Высокий уровень зависимости показан для переменных: частота aberrантных метафаз, хромосомные обмены и дицентрические хромосомы с коэффициентом корреляции $r = 0,429$, $r=0,303$, $r=0,322$ соответственно, $p < 0,001$, $df=830$.

Выделение из общей базы данных детей способствовало увеличению достоверных отличий в тестируемых группах. В целом по базе данных средние частоты aberrантных метафаз в крови взрослых и детей были равны 3,222% и 1,815%, при $p < 0,001$, $df=831$.

Анализ цитогенетических показателей по половому признаку не выявил существенных отличий. Изучение пристрастия к курению не позволило однозначно интерпретировать результаты.

Базовая контрольная группа включала 391 индивидуума, средняя частота aberrантных метафаз составила $2,3299 \pm 0,08108\%$, при частоте хроматидных фрагментов $1,3836 \pm 0,000694$ (55 %), парных фрагментов - $0,5190 \pm 0,000377$ (21 %), хроматидных обменов - $0,1492 \pm 0,000203$ (6 %), хромосомных обменов - $0,4567 \pm 0,000397$ (18 %).

Цитогенетические показатели в контрольной группе статистически значимо отличались от результатов исследований в группе с воздействием ($p < 0,001$, $df = 831$).

Результаты обследования работников, связанных с вредными веществами профессионально, показали высокий уровень цитогенетических нарушений в их крови ($p < 0,001$). Исследования показали наибольшую подверженность мутагенным эффектам рабочих металлургического предприятия, в крови которых зафиксированы максимальные показатели средних частот хромосомных аберраций - $6,04 \pm 0,47\%$. К категории лиц высокого генетического риска, если таковыми считать индивиды с частотой абберрантных метафаз, превышающей спонтанный уровень более чем в 4 раза, можно отнести 3,7% обследованных работников. Анализ спектра хромосомных аберраций в крови работников свидетельствует о наиболее выраженном увеличении аберраций хромосомного типа в крови рабочих металлургического предприятия, в крови которых средняя частота хромосомных обменов была максимальной из всех тестируемых групп и составила $2,14 \pm 0,60$ на 100 клеток.

Полученные в ходе цитогенетических исследований результаты показали снижения градиента цитогенетических эффектов в ряду: рабочие → административный персонал → население. Что указывает на существование зависимости между частотой цитогенетических нарушений и степенью подверженности организма производственным генотоксикантам. Цитогенетическое обследование лиц, проживающих вблизи от металлургического предприятия, осуществлявшего выбросы токсичных веществ в окружающую среду, зарегистрировало статистически значимые отличия уровней хромосомных нарушений по сравнению с респондентами из отдаленных районов (более 2 км, $p < 0,001$, $df = 390$), все анализируемые цитогенетические биомаркеры за исключением кольцевых хромосом и атипичных моноцентриков статистически значимо отличались. Дицентрические хромосомы с парными фрагментами были обнаружены

лишь в крови респондентов, проживающих вблизи промышленного предприятия ($0,0833 \pm 0,005$, $p < 0,01$). В крови индивидов из отдаленных районов данный биомаркер свидетельствующий о недавнем радиационном воздействии не выявлен.

Исследование содержания свинца и кадмия в крови проживающих вблизи от металлургического завода лиц выявило повышенные концентрации изучаемых показателей по сравнению с данными респондентов из отдаленных районов ($p < 0,05$, $df = 137$).

Проведенное цитогенетическое картографирование Северной Осетии дает возможность суммарной генотоксической оценки параметров среды промышленного региона, анализ биомаркеров по всей республике свидетельствует о наибольшей подверженности влиянию антропогенных факторов населения г. Владикавказ и Пригородного района республики.

Наличие значимых различий между частотами хромосомных aberrаций в группах из разных районов г. Владикавказ не позволяет характеризовать население города как единую популяцию, сформировавшуюся под воздействием генотоксикантов. Население Промышленного округа г. Владикавказ можно выделить как наиболее подверженное давлению токсико-генетических факторов, в группе взрослых и детей из данного округа зафиксирована максимальная средняя частота aberrантных метафаз ($3,87 \pm 0,22\%$ и $2,56 \pm 0,44\%$ соответственно), что статистически значимо отличалось от результатов обследования жителей из других экологических мест ($p < 0,001$).

Среднее содержание тяжелых металлов в крови взрослой и детской популяций населяющих Промышленный округ также было максимальным. В крови респондентов из Промышленного округа г. Владикавказ обнаружено содержание свинца и кадмия более чем в 2 раза превышающее данные Затеречного округа.

Проведенные многолетние исследования выявили существенное увеличение цитогенетических показателей крови обследованных жителей

после аварийных выбросов произошедших в 2009 году на одном из металлургических предприятий г. Владикавказ. Основная доля загрязнений воздушного бассейна г. Владикавказ после аварийных выбросов приходилась на оксид углерода, оксид азота и диоксид серы. Известна способность диоксида серы индуцировать aberrации хромосомного типа и, в частности, дицентрические и кольцевые хромосомы, транслокации [Nordenson et al., 1980; Meng, Zhang, 1990; Yadav, Kaushik, 1996]. Кроме того, в состав выбросов металлургического предприятия ОАО «Электроцинк» входило около 100 различных ингредиентов, в том числе вещества 1 и 2 класса опасности: свинец и его неорганические соединения, оксид кадмия, мышьяк, марганец и его соединения, серная кислота, соляная кислота, сероводород, 1,2-дихлорэтан и многие другие [Гос. доклад, 2009].

Очевидно, определенное влияние на результаты цитогенетического анализа в крови жителей РСО-А оказали тяжелые металлы, входящие в состав выбрасываемых в атмосферу веществ. Известна способность тяжелых металлов влиять на результаты репарации двойных разрывов [Hengstler et al., 2003; Gastaldo et al., 2007; Morales et al., 2016] и усиливать эффекты УФ радиации и прочих мутагенов [Beyersmann, Hartwig, 2008].

Возможными причинами региональной специфики типов хромосомных aberrаций в крови обследованных жителей Северной Осетии могло явиться комплексное влияние факторов антропогенной и естественной природы. Исследуемый регион относится к области, с потенциально повышенной радоновой опасностью, превышение облучения населения за счет природных источников над средними по РФ объясняется вкладом в дозу облучения данных по концентрации радона в жилых помещениях [Гос. доклад о состоянии санитарно-эпидем..., 2012].

В условиях токсико-генетического давления не исключена возможность накопления с годами aberrаций хромосомного типа. Известна возможность увеличения доли носителей хромосомных aberrаций обменного типа среди работников химических предприятий со стажем работы более 5 лет

[Харченко и др., 2014а]. Косвенным свидетельством, подтверждающим данный факт можно рассматривать результаты цитогенетического обследования и анализа содержания свинца и кадмия в плазме крови взрослых и детей из РСО-А, показавшие влияние возрастного фактора. Проведенные исследования выявили статистически значимое повышение содержания свинца и кадмия ($p < 0,05$) в плазме крови взрослых по сравнению с детьми.

Не исключена возможность особенностей генотипа оказывать влияние на полученные в результате цитогенетические параметры в популяции жителей РСО-А. В литературе имеются сведения о значительной вариации частот хромосомных обменов у жителей населенного пункта с повышенным фоновым содержанием в окружающей среде кадмия [Ильинских и др., 2011а].

Представленные результаты, зарегистрировавшие увеличение цитогенетических эффектов и дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ в крови обследованных: беременных женщин, граждан с нарушением репродуктивной функции и больных с инфекционными заболеваниями - подтверждают сведения об уязвимости некоторых групп населения, которые можно отнести к группам риска. В крови 52% беременных женщин с инфекционными заболеваниями, 39% с ОАА, 57% с нарушением репродукции, 58% больных с заболеваниями челюстно-лицевой области, 18% детей с заболеваниями гастродуоденальной области и 34% детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС обнаружен уровень аберрантных метафаз, превышающий общепринятые популяционные нормы (3%). Результаты обследования, продемонстрировавшие увеличение хромосомной изменчивости в группах риска, обосновывают необходимость антимуtagenной профилактики среди них в условиях антропогенной нагрузки.

Проведенный цитогенетический анализ среди лиц промышленного региона, принимавших антимуtagenный лекарственный препарат

«афобазол», показал перспективы применения его с целью профилактики у жителей, подверженных техногенной нагрузке.

Стандартная антибактериальная терапия может обладать генотоксическими свойствами и рассматриваться как потенциально мутагенная. Показано статистически значимое повышение средней частоты абберрантных метафаз после эрадикационной терапии ($p < 0,001$), максимальная частота абберраций наблюдалась у детей после лечения комплексами включающими метронидазол ($p < 0,001$) или фуразолидон ($p < 0,05$).

Показаны перспективы использования антиоксидантных препаратов с целью снижения неблагоприятных эффектов при лечении антибактериальными лекарственными средствами. Результаты цитогенетического обследования детей с гастродуоденальными заболеваниями показали, что включение антиоксидантных препаратов в стандартную схему терапии снижает ожидаемый рост частоты абберрантных клеток в культурах лейкоцитов ($3,1 \pm 0,16\%$ против $1,6 \pm 0,13\%$ соответственно; $p < 0,001$). Наибольший протекторный эффект выявлен для аскорбиновой кислоты, веторона и рекицена-РД.

Таким образом, анализ результатов цитогенетического и биохимического обследований жителей Северной Осетии, а также исследование содержания тяжелых металлов в крови свидетельствуют о неблагоприятной экологической обстановке в регионе, сложившейся за анализируемый период, и значительном ее ухудшении после аварийных выбросов в окружающую среду на металлургическом предприятии в 2009 году. Анализ цитогенетических данных свидетельствует об интенсификации мутагенных эффектов в популяции жителей РСО-А за период с 2002 по 2011 года.

Анализ динамики биомаркеров эффекта (хромосомные абберрации) и биомаркеров воздействия (содержание тяжелых металлов в крови, продуктов ПОЛ, активность АОС) позволяет сделать прогноз о неблагоприятных

биомедицинских последствиях загрязнения среды в Северной Осетии. Результаты исследований обосновывают необходимость контроля над мутационным процессом у жителей промышленного региона и проведения профилактических мероприятий по охране здоровья человека, в условиях возможного не только прямого влияния, но и кумулятивного и пролонгированного эффектов.

Анализ полученных данных свидетельствует о необходимости увеличения внимания к перечисленным выше нозологиям и профилактическим мероприятиям, с целью снижения «мутационного груза» в популяции жителей промышленного региона, перспективы использования антимуtagenов.

Результаты показали актуальность исследований для оценки модифицирующего действия экологических факторов и специфики климатогеографических условий в конкретном промышленном регионе.

ВЫВОДЫ

1) Фоновый уровень клеток с абберациями хромосом в крови жителей РСО-А составляет в среднем $2,3 \pm 0,1\%$. Этот показатель у взрослых за период с 2002 по 2011 года увеличился с $2,1 \pm 0,4\%$ до $3,0 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$); у детей с $0,5 \pm 0,3\%$ в 2005 г. до $1,9 \pm 0,2\%$ в 2011 г. ($p < 0,01$). Максимальные частоты хромосомных нарушений зафиксированы после аварийных выбросов на металлургическом предприятии в 2009 году, пик хромосомных нарушений в группе взрослых зарегистрирован в 2009 году - $3,26 \pm 0,25\%$, в группе детей - в 2010 году - $2,66 \pm 0,44\%$.

2) Цитогенетическое обследование лиц, проживающих вблизи от металлургического предприятия, показало статистически значимое увеличение уровней клеток с абберациями хромосом по сравнению с жителями из отдаленных районов ($3,59 \pm 0,17\%$ против $2,67 \pm 0,14\%$, $p < 0,001$), увеличение ассоциировано с содержанием тяжелых металлов (свинца и кадмия) в крови обследованных лиц.

3) Средние частоты абберантных метафаз в крови взрослых и детей из Промышленного округа г. Владикавказ и Пригородного района республики статистически значимо ($p < 0,001$) выше результатов, полученных при обследовании жителей других районов, увеличение ассоциировано с содержанием тяжелых металлов (свинца и кадмия) в крови лиц этих когорт ($p < 0,05$).

4) Корреляционный анализ в группе базисного контроля выявил высокий уровень зависимости частот абберантных метафаз от возраста, $p < 0,001$. Частоты клеток с хромосомными абберациями в группах детей и взрослых составили $1,2 \pm 0,09\%$ и $2,75 \pm 0,09\%$ соответственно, $p < 0,001$. Статистически значимых отличий между полами не выявлено. Изучение пристрастия к курению не позволило однозначно интерпретировать результаты.

5) В крови лиц, имеющих профессиональные вредности, выявлено статистически значимое увеличение частот клеток с хромосомными aberrациями по сравнению с группой контроля ($5,2 \pm 0,3\%$ и $2,4 \pm 0,3\%$ соответственно, $p < 0,001$). Максимальные показатели данного биомаркера зафиксированы в группе рабочих металлургического предприятия ($6,3 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$). К категории лиц высокого генетического риска можно отнести $3,7\%$ обследованных работников.

6) В крови 52% беременных женщин с инфекционными заболеваниями, 39% беременных с ОАА, 57% лиц с нарушением репродукции, 58% больных с заболеваниями челюстно-лицевой области, 18% детей с заболеваниями гастродуоденальной области и 34% детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС обнаружен уровень aberrантных метафаз, превышающий общепринятые популяционные нормы (3%). Анализ результатов больных и беременных женщин с ОАА показал статистически значимые отличия содержания малонового диальдегида, церулоплазмينا, каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

7) После эрадикационной терапии у детей с гастродуоденальными заболеваниями наблюдали увеличение средней частоты aberrантных метафаз с $1,9 \pm 0,09\%$ до $3,1 \pm 0,16\%$ ($p < 0,001$).

8) Включение антиоксидантных препаратов в стандартную схему терапии детей с гастродуоденальными заболеваниями снижало ожидаемый рост частоты aberrантных метафаз ($3,1 \pm 0,16\%$ против $1,6 \pm 0,13\%$ соответственно, $p < 0,001$). После приема лекарственного средства «афобазол» отмечено снижение средней частоты aberrантных клеток в крови лиц с нарушением репродуктивной функции с $3,77 \pm 0,20\%$ до $2,48 \pm 0,24\%$, при $p < 0,001$ и в когорте жителей промышленного региона с $3,22 \pm 0,27\%$ до $2,21 \pm 0,21\%$, $p < 0,001$.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И НАУЧНЫХ ВЫВОДОВ

- 1) Проведенные исследования обосновывают необходимость экспертной оценки суммарной генотоксичности параметров среды и мониторинга за динамикой хромосомного мутагенеза в промышленном регионе.
- 2) Необходимость выявления групп повышенного генотоксического риска в популяции жителей промышленного региона.
- 3) Результаты позволяют рекомендовать проведение в динамике тестов в группах риска в рамках мероприятий детального обследования (на предприятиях и при профилактических осмотрах):
 1. учет хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов периферической крови.
 2. анализ системы ПОЛ-АОЗ в крови (содержание малонового диальдегида, церулоплазмина, каталазы и супероксиддисмутазы).
 3. анализ содержания тяжелых металлов в крови (свинца и кадмия).
- 4) Выявление граждан с нарушениями цитогенетических и биохимических показателей, с увеличением содержания тяжелых металлов в крови в ходе диспансеризации населения могут служить основой для активизации реабилитационных мероприятий, с целью предотвращения отдаленных цитогенетических эффектов и снижения мутационного груза.
- 5) Возможность контроля и коррекции терапии, эффективности индивидуальных профилактических мероприятий методами анализа уровня хромосомных aberrаций и состояния системы ПОЛ-АОЗ.
- 6) Учитывать потенциальную мутагенную активность некоторых лекарственных средств (метронидазол, фуразалидон), способность подвергаться существенной модификации при комбинированной терапии и перспективы использования препаратов с антимутагенными свойствами (аскорбиновая кислота, веторон, димефосфон, «рекицен-РД», фитококтейль «Биоритм -РС», афобазол) с целью снижения риска для хромосомного аппарата.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список публикаций в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ:

1. Бораева Г.Т., Цветкова Л.Н., Джагаева З.К., Чопикашвили Л.В., **Чшиева Ф.Т.** Сравнительный анализ мутагенного влияния схем эрадикационной терапии у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, и способы их коррекции // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2006. Т.85. №6. С. 37-41.
2. Филиппова Ю.А., Албегова Д.В., Скупневский С.В., **Чшиева Ф.Т.** Хромосомные aberrации и уровень ферментов антиоксидантной защиты у детей с язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* и способы коррекции // **Вестник новых медицинских технологий.** 2008. Т.15. №3. С. 174-176.
3. Чопикашвили Л.В., Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р., Пухаева Е.Г., Бобылева Л.А., **Чшиева Ф.Т.**, Сысоева С.Н., Руруа Ф.К., Березова Д.Т. Коррекция генотоксикантов окружающей среды естественными антимутагенами-фитококтейлями // **Устойчивое развитие горных территорий.** 2009. №1. С. 21-29.
4. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В., Джагаева З.К., Бораева Т.Т., Филиппова Ю. А., Пухаева Е.Г. Анализ уровня кластогенеза у детей с гастродуоденальными заболеваниями // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** 2010. Т.149. №4. С. 415-417.
5. **Чшиева Ф.Т.**, Скупневский С.В., Майсурадзе Л.В., Чопикашвили Л.В. Цитогенетическое и биохимическое обследование беременных женщин с инфекционными заболеваниями // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** 2011. Т. 13. №1(7). С.1660-1663.
6. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В. Многолетняя динамика частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови жителей РСО-А // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.** 2012. №7. С.223-224.

7. **Чшиева Ф.Т.,** Чопикашвили Л.В. Цитогенетическое обследование жителей РСО-А с нарушением репродуктивной функции // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** 2012. Т.14. №5(2). С.498-500.
8. Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., **Чшиева Ф.Г.,** Скупневский С.В., Набокова Л.В. Лекарственные препараты как фактор нестабильности генома человека // **Известия Горского государственного аграрного университета.** 2012. Т.49. №1-2. С. 413-414.
9. **Чшиева Ф.Т.** Цитогенетическое обследование жителей Северной Осетии, контактирующих с вредными факторами // **Экологическая генетика.** 2014. Т.12. №2. С. 68-73.
10. **Чшиева Ф.Т.** Цитогенетическое обследование жителей Северной Осетии, проживающих в экологически различающихся районах // **Экологическая генетика.** 2014. Т.12. № 3. С. 82-89.
11. **Чшиева Ф.Т.,** Бораева Т.Т., Филиппова Ю. А., Джагаева З.К. Влияние антихеликобактерной терапии на частоту хромосомных aberrаций и антиоксидантную систему в крови детей // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2014. Т.93. №6. С. 11-16.
12. **Чшиева Ф.Т.,** Майсурадзе Л.В., Чопикашвили Л.В., Гаглоева Л.Н. Многолетняя динамика частоты хромосомных aberrаций в крови беременных женщин, проживающих в Северной Осетии // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** 2014. Т.16. №5(2). С. 753-755.
13. **Chshiyeva F.T.** Cytogenetic analysis of North Ossetia Exposed to harmful factors // **Russian Journal of Genetics: Applied Research.** 2015. V.5(5). P. 524-527.
14. **Chshiyeva F.T.** The Cytogenetic Analysis of the Population of Ecologically Different Regions of North Ossetia // **Russian Journal of Genetics: Applied Research.** 2016. V.6(2). P. 191–196.

15. **Чшиева Ф.Т.** Антимутагенное влияние афобазола на лейкоциты крови лиц с нарушением репродуктивной функции в условиях антропогенной нагрузки // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** 2016. Т.162. № 8. С. 188-191 (**Chshieva F.T.** Antimutagenic Effect of Afobazole on Blood Leukocytes in Individuals with Reproductive Dysfunction under Conditions of Anthropogenic Load // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** 2016. doi:10.1007/s10517-016-3581-1)

Патент на изобретение:

16. Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р., Филиппова Ю.А., Албегова Дз.В., **Чшиева Ф.Т.**, Созаева З.Ю. патент на изобретение № 2364410 «Способ лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки средней тяжести» (от 20.08.2009).

Список публикаций в других изданиях:

17. Чопикашвили Л.В., Руруа Ф.К., **Чшиева Ф.Т.** Хронопатофизиология и пути рекреации здоровья женщин г. Владикавказа // Сборник научных работ СОГМА, посвященный 60-летию СОГМА. Владикавказ. 1999. С. 57.

18. Чопикашвили Л.В., Руруа Ф.К., **Чшиева Ф.Т.**, Кенкадзе Е.Г. Генетическое здоровье лиц репродуктивного возраста в популяции жителей г. Владикавказа // Материалы X международного симпозиума “Эколого-физиологические проблемы адаптации”. 2001. М. С. 587-588.

19. Кононец В.В., **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В. Использование фитоадаптогенов в коррекции мутагенеза // Владикавказский медико-биологический вестник. 2003. Владикавказ. Т. 3. № 6. С. 87-91.

20. Дзалаева З.А., **Чшиева Ф.Т.**, Фарниева С.Х., Чопикашвили Л.В. Кариотип детей, инфицированных *Helicobacter pylori* // В материалах конференции «Современные проблемы медицины окружающей среды» ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН. 2004. М. С. 254-255.

21. **Чшиева Ф.Т.**, Скупневский С.В., Чопикашвили Л.В. Индукция окислительного стресса *Helicobacter pylori* и его модификация терапией у

детей // Материалы 7 Международной научно-практической конференции РУДН «Здоровье и образование в 21 веке». 2006. М. С. 557.

22. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В. Биологический и лекарственный мутагенез у детей // Материалы 7 Межд. научно-практической конференции РУДН «Здоровье и образование в 21 веке». Москва. 2006. С. 557-558.

23. Филиппова Ю.А., Созаева З.Ю., **Чшиева Ф.Т.** Влияние антихеликобактерной терапии на кариотип детей с хроническими эрозивно-язвенными заболеваниями ВОПТ // Сборник материалов V научной конференции молодых ученых СОГМА. 2006. Владикавказ. С. 27-28.

24. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Джагаева З.К., Бораева Т.Т., Филиппова Ю.А. Уровень хромосомных aberrаций как показатель окислительного стресса у детей с гастродуоденальной патологией // Владикавказский медико-биологический вестник. 2007. Т. VII. № 13. С. 346-349.

25. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В., Бобылева Л.А., Фарниева Ж. Оксидативный стресс у детей, инфицированных *Helicobacter pylori* // Владикавказский медико-биологический вестник. 2007. Т. VII. № 13. С.349-360.

26. Филиппова Ю.А., Албегова Д.В., **Чшиева Ф.Т.** Влияние эрадикационной терапии на состояние хромосом в лимфоцитах периферической крови детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*, и способы коррекции // Владикавказский медико-биологический вестник. 2007. Т. VII. № 13. С. 332-334.

27. Филиппова Ю.А., Созаева З.Ю., **Чшиева Ф.Т.** Влияние АХТ на кариотип детей с хроническими эрозивно-язвенными заболеваниями ВОПТ // Сборник материалов V научной конференции молодых ученых СОГМА. Владикавказ. 2007. С. 332-334.

28. Филиппова Ю.А., Албегова Д.В., **Чшиева Ф.Т.** Влияние эрадикационной терапии на состояние хромосом в лимфоцитах периферической крови детей и способы коррекции // Сборник материалов IV региональной научно-

практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения». Владикавказ. 2007. С. 98-99.

29. Албегова Д.В., Филиппова Ю.А., **Чшиева Ф.Т.** Сравнительная эффективность различных схем эрадикационной терапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Hp* // Сборник материалов научно-практической конференции «Фармакотерапия в педиатрии». 2007. М. С.112.

30. **Чшиева Ф.Т.**, Филиппова Ю.А., Чопикашвили Л.В., Фарниева Ж.Г., Бобылева Л.А. Обследование детей на наличие хеликобактерной инфекции // Материалы всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия». 2008. Владикавказ. С. 190-192.

31. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В., Фарниева Ж.Г., Пухаева Е.Г. Уровень хромосомных аберраций у детей школьного возраста как показатель спонтанного мутанеза // Материалы всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия». Владикавказ. 2008. С. 187-190.

32. **Чшиева Ф.Т.**, Бобылева Л.А., Фарниева Ж.Г. Оценка генетической активности ряда лекарственных препаратов, используемых при лечении детей инфицированных *Helicobacter pylori* // Тезисы докладов VII конференции молодых ученых СОГМА и ИБМИ ВНИЦ РАН. 2008. Владикавказ. С.119-120.

33. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В., Филиппова Ю. А. Влияние гастродуоденальных заболеваний и эрадикационной терапии на уровень кластогенеза и активность ферментов антиоксидантной системы (церулоплазмина и каталазы) у детей // Владикавказский медико-биологический вестник. 2008. Т. VIII. № 14. Владикавказ. С. 73-76.

34. Филиппова Ю.А., Албегова Д.В., **Чшиева Ф.Т.** Сравнительная эффективность и безопасность эрадикационной терапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori*, по критерию учета хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической

крови // Сборник материалов III междисциплинарного конгресса «Ребенок, врач, лекарство». 2008. Санкт-Петербург. С.35-36.

35. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В., Фарниева Ж.Г. Зависимость уровня кластогенеза у детей с гастродуоденальными заболеваниями от применяемой терапии // Материалы всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия». Владикавказ. 2009. С. 261- 263.

36. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах условно здоровых детей // Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков. 2010. Ростов-на-Дону. С. 193-194.

37. Чопикашвили Л.В., Бобылева Л.А., **Чшиева Ф.Т.**, Сысоева С.Н., Руруа Ф.К., Набокова Л.В, Пухаева Л.Г. Учет хромосомных aberrаций как биологический индикатор влияния генотоксикантов окружающей среды на здоровье популяции жителей РСО-А // Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков. 2010. Ростов-на-Дону. С193.

38. Чопикашвили Л.В., Сысоева С.Н., Руруа Ф.К., Фарниева Ж.Г., Пухаева Е.Г., **Чшиева Ф.Т.** Генетическое здоровье населения как биологический индикатор экологической ситуации в РСО-А // Материалы IV Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия России и сопредельных стран». 2010. Владикавказ. С. 283-284.

39. **Чшиева Ф.Т.**, Скупневский С.В., Чопикашвили Л.В. Влияние инфекционных заболеваний на уровень хромосомных aberrаций, содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы у беременных женщин // Материалы XI международного Конгресса «здоровье и образование в XXI веке». “Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни». 2010. М. С. 500-501.

40. Чопикашвили Л.В., Дзалаева З.К., **Чшиева Ф.Т.**, Фарниева С.Х. Кариопатология детей, инфицированных *Helicobacter pylori* // Материалы 5

Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия России и сопредельных стран». 2011. Владикавказ. С. 254-255.

41. **Чшиева Ф.Т.**, Чопикашвили Л.В. Частота хромосомных aberrаций у жителей РСО-А с нарушением репродуктивной функции // Материалы VIII Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные проблемы наук - 2012». Прага. 2012. С.42-45.

42. **Чшиева Ф.Т.** Частота хромосомных aberrаций у жителей РСО-А после аварийных выбросов на металлургическом предприятии // Сборник статей юбилейной международной научно-практической конференции «Факторы окружающей среды и здоровье населения. Современные аспекты». 2014. Владикавказ. С. 60-65.

43. **Чшиева Ф.Т.** Многолетняя динамика цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови жителей Северной Осетии // Медицинская генетика. Тезисы 7 съезда Российского общества медицинских генетиков. 2015. Т. 14. № 4(156) 2015. Санкт-Петербург. С. 40.

44. **Чшиева Ф.Т.** Динамика цитогенетических показателей в крови жителей Северной Осетии // Сборник статей научно-практической конференции «Экологическая безопасность горных территорий и здоровье населения». 2015. Владикавказ. С. 251-254.

45. **Чшиева Ф.Т.**, Чсиев О.Л. Многолетняя динамика спонтанного и индуцированного мутагенеза в крови жителей промышленного региона // Вестник международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЕБ). Санкт-Петербург. 2016. Т. 21. № 3. С 45-50.

46. **Chshieva F.T.** Residents of industrial regions: long term dynamics of spontaneous mutagenesis // Science Evolution. Kemerovo. 2016. V. 1. № 1. P. 80-84.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абазова О.Ю., Реутова Н.В., Сычева Л.П., Чернышева Е.А. Изучение антимуtagenного действия витаминов А и С при обследовании людей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 11. С. 606-610.
2. Абилов С.К., Глазер В.М. Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. 2015. М.; СПб.: Нестор-История. 304 с.
3. Абельдинова Г.Ж., Кулешов Н.П., Святова Г.С. Показатели нестабильности хромосомного аппарата у населения, пострадавшего в результате ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне // Генетика. 2003. Т. 39. № 8. С. 1123-1127.
4. Агаджанян А.В. Изучение трансгенерационного феномена геномной нестабильности у детей-потомков облученных родителей в результате аварии на ЧАЭС: Автореф. дисс... к.б.н. М. 2008. 19 с.
5. Агаджанян А.В., Сусков И.И. Геномная нестабильность у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС (исследования *in vivo* и *in vitro*) // Генетика. 2010. Т. 46. № 6. С. 834-843.
6. Александров С.Е. Частота хромосомных aberrаций у работающих в шинном и резинотехническом производстве // Генетика. 1982. Т. 18. № 1. С. 181-163.
7. Алборов И.Д. Горные территории Северного Кавказа: экология при добыче руд и получении полиметаллов // Устойчивое развитие горных территорий. 2009. № 1. С. 44-48.
8. Алборов И.Д., Тедеева Ф.Г. Экоформирующие факторы при добыче и переработке руд // Устойчивое развитие горных территорий. 2010. № 2(4). С. 39-45.
9. Алборов И. Д., Тезиев Т. М., Елканов А. Б., Теблоев М. М. Результаты специальной оценки условий труда на ОАО «Электроцинк» // Вестник МАНЭБ. 2015. Т. 20. № 3. С. 108-113.
10. Алборов И.Д., Тедеева Ф.Г., Черджемова А.Б. // Деформация

окружающей среды при переработке рудных минералов. 2015. Т. 20. № 1. С. 71-74.

11. Аль-ани И. Г. Свидан. Генеалогическая и цитогенетическая характеристика депрессий у детей и подростков: Дисс... к.б.н. Харьков. 2015. 144 с.

12. Амелина С.С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: Автореф. дис... д.м.н. М. 2006. 43 с.

13. Антонова И. В., Богачева Е. В., Китаева Ю. Ю. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития // Экология человека. 2010. (06). С. 30-35.

14. Арутюнян Р.М. Механизмы действия протекторов при химическом мутагенезе в клетках человека: Автореф. дисс... д.б.н. М. 1981. 40 с.

15. Ахматьянова В.Р. Хромосомные aberrации в лимфоцитах крови у представителей коренного и пришлого населения Кемеровской области в связи с полиморфизмом генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков: Автореф. дисс... к.б.н. Уфа. 2010. 24 с.

16. Бардина Л.М. Исследование цитогенетической нестабильности хромосом при воздействии неблагоприятных внешнесредовых факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2001. № 3. С. 40-42.

17. Белоголовская Е.Г. Изучение антимуtagenной активности комбинации аспартама и бета-каротина в эксперименте: Дисс... к.б.н. М. 2002. 121 с.

18. Биологический контроль окружающей среды: генетический мониторинг, под редакцией С.А. Гераськина и Е.И. Сарапульцевой. 2010. М.: Академия. 208 с.

19. Битарова И.К. Особенности распространенности и структуры тиреоидной патологии в Республике Северная Осетия – Алания: Автореф. дисс... к.м.н. 2008. С-Пб. 24 с.

20. Бобылева Л.А. Модификация аскорбиновой кислотой генотоксических эффектов соединений молибдена в условиях эксперимента и производства:

Автореф. дисс... к.б.н. М. 1992. 22 с.

21. Бобылева Л.А. Оценка генетического груза населения при повышенном влиянии тяжелых металлов // Карельский научный журнал. 2015. № 4(13). С. 76-78.

22. Богданов И.М., Сорокина М.А., Маслюк А.И. Проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения // Бюллетень сибирской медицины. 2005. № 2. С. 145-151.

23. Богомазова А. Н. Изучение стабильных и нестабильных хромосомных aberrаций у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, в отдаленный пострadiaционный период: Дисс... к.б.н. С-Пб. 2000. 128 с.: ил.

24. Болтина И. В. Использование показателя «частота aberrаций хромосом» при формировании групп риска относительно онкологических заболеваний // Цитология и генетика. 2007. Т. 41. № 1. С. 66-74.

25. Бораева Т.Т., Матвеева У.В. Влияние экологической нагрузки на заболеваемость детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Сборник статей юбилейной международной научно-практической конференции «Факторы окружающей среды и здоровье населения. Современные аспекты». 2014. Владикавказ: изд-во «Олимп». С. 8-12.

26. Бочков Н.П. Метод учета хромосомных повреждений как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. М. 1974. 34с.

27. Бочков Н.П., Боговский П.А., Напалков Н.П. Мутагены, тератогены и канцерогены: опасности реальные и возможные // Вестник АМН СССР. 1986. № 9. С.18-25.

28. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. 1989. М.: Медицина. 272 с.

29. Бочков Н.П., Катосова Л.Д. Генетический мониторинг популяций человека при реальных химических и радиационных нагрузках // Вестник РАМН. С. 10-14.

30. Бочков Н.П., Сапачева В.А., Филиппова Т.В. и др. Цитогенетическое

обследование рабочих производства резины // Медицина труда и промышленная экология. 1993. № 5-6. С. 12-14.

31. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Катосова Л.Д. Многофакторный анализ взаимодействия экологических и биологических факторов в развитии врожденных пороков развития у человека // Информационный бюллетень РФФИ. Биология. Медицинская наука. 1997. 5.

32. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. 2001. Т. 37. № 4. С. 549-57.

33. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Экологическая генетика. Т. 1. № 5. 2003. С. 16-21.

34. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика / Под редакцией Н.П. Бочкова. - 4-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 592 с.: ил.

35. Бочков Н.П., Дурнев А.Д. Очевидное и невероятное о представлениях о мутационном процессе у человека // Гигиена и санитария. 2011. № 5. С. 9-10.

36. Букин Ю.В., Драудин-Крыленко В.А. Молекулярно-биологические механизмы гастроканцерогенеза и подходы к профилактике рака желудка // Успехи биологической химии. 2000. Т. 40. С. 329-356.

37. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиационное воздействие на организм - положительные эффекты. 2005. М.: Информ-Атом. С. 246.

38. Бурдзиева О.Г. Динамика трансформации природной среды горного региона под влиянием горнодобывающей деятельности (на примере Республики Северная Осетия-Алания): Автореф. дисс... к.г.н. 2011. 24 с.

39. Бутаев Т.М., Меркулова Н.А., Гиголаева Л.В. и др. Гигиенические аспекты качества питьевой воды // здоровье населения и среда обитания. 2010. № 6. С. 7-9.

40. Валамина И.Е., Пылев Л.Н., Лемишев М.Ф. К вопросу о мутагенной

активности пыли цеолитовых туфов некоторых отечественных месторождений // Гиг. и сан. 1994. № 4. С. 65-67.

41. Васильева И.М., Шагирова Ж.М., Синельщикова Т.А. и др. Защита радиочувствительных клеток человека от воздействия тяжелых металлов антимуtagenами и адаптирующими факторами. Связь с генетическим и белковым полиморфизмом // Генетика. Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр Российской академии наук "Издательство "Наука" (Москва) 2009. Т. 45. № 6. С. 753-757.

42. Волков А.Н., Дружинин В.Г. Многолетняя динамика цитогенетических нарушений у подростков из крупного промышленного города // Генетика. 2001. Т. 37. № 9. С. 1296-1299.

43. Воробцова И.Е., Тимофеева Н.М., Богомазова А.Н., Семенов А.В. Возрастная зависимость частоты стабильных хромосомных aberrаций, определяемых методом FISH, в лимфоцитах здоровых доноров и лиц, подвергшихся неконтролируемому облучению в малых дозах // Успехи герантологии. 2003. Т. 4. № 3. С. 125-127.

44. Воробцова И.Е., Любимова Н.Е., Перова А.А., Семенов А.В. Исследование стабильных хромосомных aberrаций, выявляемых FISH-методом, у ветеранов подразделения особого риска // Экологическая генетика. 2004. Т. II. № 2. С. 35-40.

45. Воробцова И.Е., Колесникова И.С. Исследование радиационно-индуцированного «эффекта свидетеля» на модели адаптивного ответа в совместной культуре лимфоцитов людей разного пола // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47. № 6. С. 645-649.

46. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. № 4. С. 490-493.

47. Воробцова И.Е., Семенов А.В. Возрастная динамика частоты спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций в

лимфоцитах крови человека при естественном и лучевом старении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 3. С. 253-258.

48. Воронина Е.С. Развитие концепции академика Н.П. Бочкова о мутационном процессе у человека // Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии. 2016. С. 36-45.

49. Гаглыева Л.Н. Коррекция нарушений функции фето-плацентарного комплекса у женщин, подверженных воздействию металлополлютантов в условиях проживания // Сборник статей юбилейной международной научно-практической конференции «Факторы окружающей среды и здоровье населения. Современные аспекты». Владикавказ: «Олимп». 2014. С. 30-37.

50. Газалиева М.А. Генотоксические эффекты при воздействии соединений бериллия на организм рабочих // Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 9. С. 32-36.

51. Гайнетдинова Д.Д., Исмагилов М.Ф. Нарушение генетического гомеостаза у больных с различными формами детского церебрального паралича // Неврологический вестник. 2005. Т. 37. № 1-2. С.35-40.

52. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды РФ в 2009 году». 523 с.

53. Гончарова Р.И., Кужир Т.Д. Молекулярные основы применения антимуtagens в качестве антиканцерогенов // Экологическая генетика. 2005. Т. III. № 3. С. 19-32.

54. Григорьева С.А., Никитина В.А., Косякова Н.В. и др. Частота полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков CYP1A1, GSTM1 и GSTT1 у жителей города Москвы // Медицинская генетика. 2007. № 3. С. 38-43.

55. Джамбетова П.М., Молочаева Л.Г., Махтиева А.Б., Сычева Л.П. Оценка влияния загрязнения почв нефтепродуктами на цитогенетический статус и показатели апоптоза в клетках буккального эпителия у детей // Экологическая генетика. 2009. Т. 7. № 4. С. 34-40.

56. Дубинин Н.П., Засухина Г.Д. Защитные механизмы клетки в условиях

загрязнения // Вест. АН СССР. 1975. № 11. С. 76-83.

57. Дубынин П.Т. Влияние гипербарической оксигенации на спонтанный и индуцированный мутагенами уровень хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови человека: Автореф. дисс... к.м.н. М. 1996. 29 с.

58. Дудочкина Н.Е. Цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови людей в отдаленные сроки после острого внешнего облучения: Автореф. дисс... к.м.н. М. 2009. 25 с.

59. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Антиоксиданты как средства защиты генетического аппарата // Химико-фармацевтический журнал. 1990. Т. 24. С. 92-100.

60. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. 1998. М: Медицина. 328 с.

61. Дурнев А.Д. Фармакогенетическое исследование особенностей мутагенных эффектов ксенобиотиков в зависимости от фенотипа антиоксидантной системы используемого тест-объекта // Информационный бюллетень РФФИ, 6 (1998) Биология, медицинская наука.

62. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2001. № 10. С. 70-76.

63. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Комутагенез – новое направление исследований в генотоксикологии // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 135. № 6. С. 604-612.

64. Дурнев А. Д. Профилактика индуцированного мутагенеза // Медицинская генетика. 2005. Т. 4. № 4. С. 181.

65. Дурнев А.Д. Методологические аспекты исследований по модификации химического мутагенеза // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2008. а. № 9. С. 281-287.

66. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2008. б. Том 145. № 1. С. 78-80.

67. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенин С.В.

Антимутагенные и антитератогенные свойства афобазола // Эксперим. и клин. фармакология. 2009. Т. 72. № 1. С. 46-51.

68. Дурнев А.Д., Соломина А.С., Даугель-Дауге Н.О. и др. Исследование генотоксичности и репродуктивной токсичности нанокристаллов кремния // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2010. а. Т. 149. № 4. С. 429-433.

69. Дурнев А.Д., Соломина А.С., Жанатаев А.К. и др. Влияние афобазола на генотоксические эффекты табачного дыма в плаценте и в тканях эмбрионов крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2010. б. № 3. С. 286-289.

70. Дурнев А.Д. Генетическая токсикология // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2011. а. № 9. С.35-43.

71. Дурнев А.Д. Анализ и значение мутаций в зародышевых клетках // Медицинская генетика. 2011. б. № 2. С. 3-11.

72. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенина В.С. Генотоксические поражения и болезни // Молекулярная медицина. 2013. № 3. С. 3-19.

73. Дурнев А.Д. Оценка генотоксичности наночастиц при использовании в медицине // Гигиена и санитария. М: Медицина. 2014.Т. 93. № 2. С. 76-83.

74. Дурнев А.Д. Пище-лекарственные взаимодействия: генотоксикологические аспекты // Фармакогенетика и фармакодинамика. 2016. № 2. С. 4-9.

75. Дружинин В.Г. Экстремальные варианты гетерохроматических районов хромосом человека как маркёры индивидуальной токсико-генетической чувствительности к факторам среды: Автореф. дисс... к.б.н. 1991. М. 18 с.

76. Дружинин В.Г. Сравнительная оценка кластогенного потенциала промышленных предприятий разного профиля // Гигиена и санитария. 2003. а. № 5. С. 33-35.

77. Дружинин В.Г. Хромосомные нарушения у населения крупного промышленного региона: пространственно-временной цитогенетический мониторинг: Дисс... док. биол. наук. 2003. б. М. 206 с.

78. Дружини В.Г., Мокрушина Н.В., Минина В.И., Волков А.Н. Генотоксические эффекты у работников горно-обогатительного производства // Медицина труда и промышленная экология. 2003. № 12. С. 16-20.

79. Дружинин В.Г., Алукер Н.Л., Ахальцева Л.В. и др. Оценка токсико-генетического риска у детей горной Шории // Гигиена и санитария: Издательство "Медицина" (Москва). 2010. № 3. С. 12-18.

80. Дыбский С. С. Особенности цитогенетического эффекта в лимфоцитах периферической крови детей при действии неионизирующего и ионизирующего излучения малой интенсивности: Автореф. к.б.н. Киев. 1992. 22 с.: ил.

81. Елисеева И.М. Цитогенетические эффекты, наблюдаемые у разных контингентов лиц, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дисс... к.б.н. М. 1991. С. 24.

82. Елисеева Н.А., Хуснутдинова Э.К., Камиллов Ф.Х., Садыкова С.Н. Оценка риска патологии молочной железы у жителей города с развитой химической промышленностью // Креативная хирургия и онкология. 2010. № 4. С. 76-78.

83. Жадан И.А. Сравнительный анализ частоты и структуры хромосомных aberrаций в соматических клетках при материнско-плодовой инфекции // Цитология и генетика. 2004. Т. 38. № 2. С. 60-64.

84. Журковым В.С., Александровым С.Е. и Арутюняном Р.М. (1983)

85. Журавлев А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободно-радикальная патология. 2008. М. 272 с.

86. Журков В. С., Сычева Л. П., Ингель Ф. И. и др. Гармонизация с международными подходами методических документов по методам оценки мутагенных свойств химических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. 2013. № 6. С. 49-52.

87. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Алексеев В.Б., Щербина С.Г. Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных

нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида). Пермь: Книжный формат. 2013. 222 с.

88. Зангелиди В.В. Влияние техногенного загрязнения на состояние почв г. Владикавказа: Дисс... канд. биол. наук. 2009. 120 с .

89. Зарипова Р.Г. Патогенетические механизмы нестабильности клеточного генома, их терапевтическая коррекция при стрептококковой ангине: Автореф. дисс... к.м.н. С-Пб. 2008. 25 с.

90. Засеев А.Т., Самородова И.М., Джабиева Н.Дж. Природные сорбенты, перспективы их применения в профилактике интоксикации коров солями тяжелых металлов // Известия Горского Аграрного Университета: Горский государственный аграрный университет (Владикавказ). 2012. Т. 49. № 4-4. С. 159-167.

91. Засухина Г.Д. Репаративные механизмы клеток и проблемы окружающей среды. 1979. М.:Наука. 182 с.

92. Засухина Г.Д., Васильева И.М., Львова Г.Н. и др. Механизмы адаптивного ответа в репарационно-дефективных клетках человека. Информационный бюллетень РФФИ, 3 (1995).

93. Засухина Г.Д. Механизмы защиты клеток человека, связанные с генетическим полиморфизмом // Генетика. 2005. Т. 41. № 4. С. 520-535.

94. Засухина Г. Д. Механизмы устойчивости клеток человека к мутагенам // Успехи современной биологии. 2011. Т. 131. № 3. С. 244-259.

95. Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П. Хромосомы человека. Атлас. М.: Медицина. 1982. С.179–181.

96. Иванов В .П., Трубникова Е.В., Болдинова Е.О. и др. Анализ уровня спонтанного мутагенеза на разных стадиях злокачественных лимфом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 1. С. 76-78.

97. Ильинских Н.Н., Губин Г.Д. Суточный биоритм чувствительности хромосомного аппарата мышечных клеток к мутагенному действию вируса кори //

Цитология и генетика. 1982. № 3. С. 59-62.

98. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. 1984. Новосибирск.: Наука. 256 с.

99. Ильинских Н.Н., Медведев М.А., Бессуднова С.С., Ильинских И.Н. Мутагенез при различных функциональных состояниях организма. 1990. Томск.: Изд-во Национального исследовательского Томского государственного университета. 228 с.

100. Ильинских И.Н. Кариопатологические изменения в иммунокомпетентных клетках человека и животных под влиянием факторов инфекционной природы: Автореф. дисс... д.б.н. 2002. 39 с.

101. Ильинских Н.Н., Семенов А.Г., Романова М.В., Ильинских Е.Н. Биологические факторы мутагенеза // Актуальные проблемы биологии. Сборник научных работ. 2004. Том 3 № 1. С. 218.

102. Ильинских Н.Н. Кластогенный эффект агентов инфекционной природы // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: сб. науч. работ. Новосибирск. 2004. Т. 3. № 1. С. 24-29.

103. Ильинских И.Н., Новицкий В.В., Ильинских Е.Н. и др. Инфекционная кариопатология / под ред. проф. Ильинских Н.Н. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2005. 168 с.: ил.

104. Ильинских Е.Н. Опистархозно-меторхозная инвазия у человека в Западной Сибири (новые аспекты этиологии, патогенеза, клиники и распространения): Автореф. дисс... д. м. н. 2005. Томск. 48 с.

105. Ильинских Н.Н., Кравцов В.Ю., Ильинских И.Н. и др. Генетический полиморфизм чувствительности цитогенетического аппарата лимфоцитов крови у жителей Республики Алтай к мутагенному действию кадмия в окружающей среде // Бюллетень сибирской медицины. 2011. а. № 3. С. 48-54.

106. Ильинских Н.Н., Козлова С.А., Ильинских И.Н., Ильинских Е.Н. Цитогенетические изменения в лимфоцитах крови у населения Республики Алтай, проживающего на территории с повышенным природным содержанием кадмия // В мире научных открытий. 2011. б. Т. 16. № 4. С. 330-

338.

107. Ильинских Н.Н., Язиков Е.Г., Ильинских Е.Н., Ильинских И.Н. Генотоксикология тяжелых металлов и радиоактивных элементов: монография. Томск: Изд-во Томского политехнического университета. 2013. 500 с.

108. Ильинских Н.Н., Чойнзонов Е.Л., Лебедев И.Н. и др. Цитогенетические последствия радиационных и химических воздействий на человека: монография. Томск: Изд-во Томского политехнического университета. 2014. 420 с.

109. Ингель Ф. И. Модификация мутагенных эффектов при сочетанном действии факторов окружающей среды: Автореф. дисс... д.б.н. 1999. М. 45 с.

110. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидативная терапия. 2004. Киев. 160 с.

111. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Мн.: МЕДпресс-информ. 2009. 920 с.

112. Китаева Л.В. Цитогенетические нарушения в слизистой оболочке фундального отдела желудка у пациентов с хроническим гастритом // Экологическая генетика человека. 2010. Т. 8 № 1. С. 36-41.

113. Коваленко В.В. Мутационные спектры у необлученных и облученных детей и потомков облученных родителей (второе поколение) в связи с аварией на ЧАЭС (обзор литературы и собственных исследований) // Наукові праці. Екологія. 2012. Т. 206. № 194. С. 144-148.

114. Колесникова И.С., Воробцова И.Е. Радиационно-индуцированный «эффект свидетеля», выявляемый по адаптивному ответу при совместном культивировании лимфоцитов разнополых доноров // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51. № 5. С. 542-548.

115. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов

и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями // Фундаментальные исследования. 2013. № 9. С. 829-832.

116. Колюбаева С.Н. Хромосомные aberrации, микроядра и апоптоз в лимфоцитах при радиационных воздействиях и других патологических состояниях: Автореф. дисс... д.б.н. 2010. Обнинск. 32 с.

117. Колюбаева С.Н., Сухина И.А., Никитин В.Ю. Иммунофенотипические и цитогенетические особенности опухолевых клеток у больного хроническим лимфоцитарным лейкозом, имевшего длительный контакт с источником радиации // Клиническая онкогематология. 2013. Т. 6. № 3. С. 289-295.

118. Кондакова О.Б., Платонова В.И., Чебоарев А.Н. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах детей с целиакией // Медицинская генетика. 2003. Т. 2. № 3. С. 141-143.

119. Кравченко И.Э., Фазылов В.Х., Семенов В.В. Нестабильность клеточного генома при патологических состояниях инфекционного генеза // Эпидемиология и инфекционные болезни: Медицина. 2010. № 4. С. 47-50.

120. Кравченко И.Э. Патогенетическое обоснование и терапевтическая коррекция нестабильности клеточного генома при ангине как стрептококковой инфекции (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс... д.м.н. 2011. М. 49 с.

121. Кравченко И.Э. Новые аспекты в патогенезе ангины стрептококковой этиологии // Вестник Мордовского университета. 2013 № 1-2. С.168-172.

122. Крюков В.И. Генетические эффекты электромагнитных полей // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7. № 2. С. 8-13.

123. Кучумов В.В., Ляпкало А.А., Николаевич М.С. Анализ смертности детей до одного года жизни от врожденных аномалий и пороков развития на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2010. Т. 3. № 4. С. 22-26.

124. Лакин П.Ф. Биометрия. М. 1980. 126-130 С.

125. Лекавичюс Р.К. Специфичность химического мутагенеза и оценка действия мутагенов при региональном мониторинге загрязнения окружающей среды: Автореф. дисс... д.б.н. М. 1984. 41с.

126. Лисицына Т.А., Васильева И.М., Дурнев А.Д. и др. Свободные радикалы и восстановление повреждений ДНК в репаративно-дефективных клетках человека // Доклады академии наук. 1999. Т. 365. № 2. С 263-266.

127. Лукаш Л.Л. Регуляция изменчивости генома соматических клеток млекопитающих под влиянием экзогенных биологических факторов // Біополімери і клітина. 2004. Т. 20. № 1-2. С. 93-105.

128. Любимова Н.Е. Влияние низкодозового радиационного воздействия на возрастную динамику частоты спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных аберраций в лимфоцитах человека: Автореф. дисс... к.б.н. М.: МГУ. 2007. 21 с.

129. Любимова Н.Е., Воробцова И.Е. Влияние возраста и низкодозового облучения на частоту хромосомных аберраций в лимфоцитах человека // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47. № 1. С. 80-85.

130. Мадонова Ю.Б. Цитогенетические нарушения и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у человека при хроническом воздействии ионизирующей радиации в малых дозах: Дисс... к.б.н. Саранск. 2010. 118 с.: ил.

131. Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В., Попова Л.С., Тедеева Д.А. Роль факторов окружающей среды в возникновении бактериального вагиноза у беременных // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №5. (140). С. 190-193.

132. Мазник Н.А., Винников В.А. Зависимость «время-эффект» для уровня нестабильных хромосомных обменов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Цитология и генетика. 2004. № 4. С. 14-22.

133. Мазник Н.А. Роль факторов нерадиационной природы в формировании цитогенетических эффектов у эвакуантов из 30-км зоны ЧАЭС // Цитология и генетика. 2004. Т. 38. № 6. С. 33-44.

134. Малышева Е.В., Гулин А.В. Исследование состояния напряженности организма металлургов под влиянием профессиональной нагрузки // Вестник ТГУ. 2011. Т. 16. № 3. С. 870-875.

135. Мовсисян Э.С. Антикластогенный эффект интерферона в культурах лимфоцитов здоровых доноров и больных бронхиальной астмой. Автореферат дисс...к.б.н. Ереван, 1990. 21с.

136. Мулдагалиев Т.Ж. Оценка сопряженности цитогенетических нарушений с формированием различных патологических состояний среди населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне // Радиация и риск. 2013. Т. 22. № 1. С. 15-25.

137. Менчинская О.В. Эколого-геохимические аспекты техногенного загрязнения металлургических центров (на примере Владикавказа): Дисс...канд. геол.-минерал. наук. М. 2004. 135 с.

138. Минаева В.И., Дружинин В.Г., Глушков А.Н. и др., Генетические эффекты комплексного воздействия радона и тяжелых металлов на организм человека в зависимости от полиморфизма генов ферментов монооксидазной системы // Экологическая генетика. 2009. а. Т. II. № 3. С. 53-62.

139. Минаева В.И., Дружинин В.Г., Глушков А.Н. и др. Количественные характеристики частоты хромосомных aberrаций у жителей районов с различным уровнем онкологической заболеваемости // Генетика. 2009. б. Т. 45. № 2. С. 239- 246.

140. Минаева В.И. Комплексный анализ мутагенных и канцерогенных эффектов загрязнения окружающей среды в популяциях человека // Экология человека. 2011. а. № 3. С. 21-30.

141. Минаева В.И. Спонтанные и индуцированные химическими мутагенами хромосомные aberrации и генетический полиморфизм // Медицинская генетика. 2011. б. № 9. С. 11-19.

142. Минаева В.И., Дружинин В.Г., Тимофеева А.А. и др. Хромосомные aberrации, индуцированные воздействием сверхнормативных доз радона, у

детей и подростков в связи с полиморфизмом генов эксцизионной репарации нуклеотидов // Медицинская генетика. 2012. № 8. С. 32-37.

143. Минина В.И. Генетический полиморфизм и хромосомные aberrации, индуцированные радиацией // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 5-7.

144. Минина В.И. Система оценки регионального фонового уровня хромосомных aberrаций // Известия Самарского научного центра Российской Академии наук. 2013. Т. 15. №3(6) С. 1871-1873.

145. Михайлова Г.Ф. Анализ результатов цитогенетических исследований населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях после Чернобыльской аварии: Дисс... д.б.н. Обнинск. 2007. 203 с.: ил.

146. Нагиба В.И. Отдаленные последствия действия бета-излучения трития на геном человека: Автореф. дисс... к.б.н. М. 2009. 23 с.

147. Никитина В.А., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А. и др. Исследование влияния регулярного приема витаминно-минерального комплекса на спонтанный и индуцированный кластогенез у человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 9. С. 295-299.

148. Никонорова Е.А. Репаративный синтез ДНК и цитогенетические эффекты в клетках периферической крови профессионалов-атомщиков в отдаленные сроки: Дисс... к.б.н. Саров. 2006. 113 с.

149. Новицкий В. В., Жукова О. Б., Рязанцева Н. В., Лепехин А. В. и др. Цитогенетика лимфоцитов периферической крови у пациентов с персистенцией вируса клещевого энцефалита // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 4. (110) С. 66-70.

150. Нугис В. Ю. Цитогенетические критерии оценки дозы и равномерности острого внешнего гамма-облучения организма человека по результатам исследования культивируемых лимфоцитов: Дисс... д.б.н. М. 2003. 305 с.: ил.

151. Осикина Р.В., Беляева А.Е. Экологические проблемы совместимости создания туристско-рекреационных зон и свинцово-цинкового производства

в регионе // Вестник МАНЭБ. 2010. Т. 15. № 4 (дополнительный выпуск) С. 32-34.

152. Омельчук Н.И., Татаринцева Р.Я., Стаситите-Бунявичене Д.С. Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови рабочих, занятых в процессах металлообработки // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2014. № 8. С. 47-50.

153. Омелянчук Л.В., Гурова О.А., Окотруб А.В. Генотоксическое действие неорганических наночастиц на клетку // Российские нанотехнологии. 2014. Т. 9. № 3–4. С. 90-98.

154. Ониашвили Н. Изучение хромосомных нарушений при действии тяжелых металлов с применением метода FISH: Автореф. дисс... к.б.н. Тбилиси. 2002. 48 с.

155. Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2008. 183 с.

156. Отарбаева М.Б., Аманбекова А.У., Гребенева О.В. и др. Влияние некоторых факторов окружающей среды урбанизированных территорий на состояние здоровья населения (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. 2011. № 6. С. 4-10.

157. Панкова Е.Е., Матулевич С.А., Голихина Т.А., Клипа М.В. Мониторинг врожденных пороков развития в системе оценки эффективности пренатальной диагностики в краснодарском крае // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 8 (122). С. 150-154.

158. Пелевина И. И., Алещенко А. В., Антошина М. М. и др. Адаптивный ответ в разных митотических циклах после облучения // Цитология. 2009. Т. 51. № 1. С. 78-83.

159. Перминова И.Н., Синельщикова Т.А., Алехина Н.И. и др. Индивидуальная чувствительность к генотоксическому действию никеля и антимуtagenной активности аскорбиновой кислоты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 4. С. 437-441.

160. Пикалова Л.В. Применение цитогенетических методов исследования хромосом в радиологии // Молекулярная биология. 2008. Т. 9. № 1. С. 160-168.

161. Пилинская М.А. Частота aberrаций хромосом у работников теплиц и чувствительность их лимфоцитов *in vitro* к цитогенетическому действию диматифа // Цитология и генетика. 1985. Т. 19. № 2. С. 124-127.

162. Погосян А.С. Изучение мутагенной активности некоторых химических факторов производства молибдена: Автореф. дисс... к.б.н. Ереван. 1986. 25 с.

163. Пономарева А.В. Цитогенетическое исследование популяций коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого АО в контексте мониторинга экологической обстановки: Дисс... к.б.н. Новосибирск. 2004. 109 с.

164. Попова Ю.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и липидного обмена сыворотки крови беременных, больных хронической герпес-вирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2003. № 14. С.19-21.

165. Попова Н.А., Назаренко Л.П., Назаренко С.А. Мультиабберрантные клетки при внутреннем облучении источниками плотно- ионизирующего излучения // Генетика. 2004. Т. 40. № 12. С. 1709-1713.

166. Попова Т.Н., Пашков А.Н., Семенихина А.В., Попов С.С., Рахманова Т.И. Свободнорадикальные процессы в биосистемах. Изд. ИПК «Кирилица» 2008. 192 с.

167. Попова Л.С. Биоритмологические аспекты осложнений беременности в условиях техногенного загрязнения // Сборник статей юбилейной международной научно-практической конференции «Факторы окружающей среды и здоровье населения. Современные аспекты». Владикавказ: изд. Олимп. 2014. С. 14-21.

168. Порошенко Г.Г., Абилев С.К. Антропогенные мутагены и природные антимуагены // Итоги науки и техники. Сер. «Общая генетика». 1988. Т. 12.

М.: ВИНТИ. 208 с.

169. Природные ресурсы Республики Северная Осетия – Алания: В 18-ти т. / Комитет природных ресурсов по РСО-А; Отв. ред. В.С. Вагин. Владикавказ: Проект-Пресс, 1998. Климат / Отв. ред. Л.Б. Валиева. 2002. 224с.

170. Природные ресурсы Республики Северная Осетия- Алания. Производственный потенциал / Отв. ред. В.С. Вагин; Комитет природных ресурсов и охраны окружающей среды РСО- Алания. Владикавказ: Проект-пресс. 2005. 352 с.

171. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.:МЕД пресс-информ, 2002. 127с.

172. Пряничникова Е.В. Эколого-геохимическая оценка горнорудного района (на примере Садоно-Унальской котловины, республика Северная Осетия-Алания): Автореф. дисс... кандидата геолого-минералогических наук. 2005. М. 27 с.

173. Ревазова Ю.А., Журков В.С. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 10. С. 77.

174. Ревазова Ю.А., Журков В.С., Жученко Н.А. и др. Диоксины и медико-генетические показатели здоровья населения города Чапаевска // Гигиена и санитария. 2001. № 6. С. 11-16.

175. Ревазова Ю.А., Чеботарев А.Н., Хрипач Л.В. и др. Генетический полиморфизм и частота спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей Москвы // Медицинская генетика. 2009. № 4. С. 26-35.

176. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / под редакцией В.М. Захарова. 2007. М.: Акрополь, Общественная палата РФ. 192 с.

177. Реутова Н.В. Изучение мутагенного и токсического влияния

соединений серебра и свинца на растительных тест-системах: Автореф. дисс... к.б.н. М. 1991. 23с.

178. Репин М.В. Стабильные и нестабильные хромосомные aberrации в лимфоцитах крови человека, индуцируемые излучениями с разными ЛПЭ: Автореф. дисс... к.б.н. Обнинск. 2000. 20 с.

179. Репина Л.А. Цитогенетические изменения в лимфоцитах крови человека после воздействия ускоренными тяжелыми ионами, протонами и γ -излучением ^{60}Co в низких дозах *in vitro*: Дисс... к.б.н. М. 2007. 134 с.

180. Рупошев А.Р. Цитогенетический эффект ионов тяжелых металлов на семена *Crepis capillaries L.* // Генетика. 1976. Т. 12. № 3. С. 37-43.

181. Рупошев А.Р., Гарина К.П. Мутагенное действие солей кадмия // Цитология и генетика. 1976. Т. 10. № 5. С. 32-36.

182. Рупошев А.Р. Мутагенное действие ионов тяжелых металлов и модификация ими цитогенетического эффекта этиленimina: Автореф. дисс... ученой степени к.б.н. М. 1986. 25 с.

183. Рыбкин В.С., Чуйков Ю.С. Микроэлементозы как возможные и реальные экологически обусловленные заболевания в Астраханском регионе // Астраханский медицинский журнал. Издательство: Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань) 2012. Т. 7. № 1. С. 8-15.

184. Рыбкин В.С., Богданов А.Н., Чуйков Ю.С., Теплая Г.А. Тяжелые металлы как фактор возможных экологически обусловленных заболеваний в Астраханском регионе // Гиг. и сан. 2014 № 2. С. 27-31.

185. Рычков С.Ю., Кондратьева И.Е., Морозова И.Ю. Генотоксичность огнестрельных ранений: возможные причины и механизмы // Мед. генетика. 2012. № 2. С. 16-23.

186. Рябченко Н.И., Антощина М.М., Насонова В.А., Фесенко Э.В. Анализ aberrаций хромосом и микроядер в потомках клеток китайского хомячка, облученных при различных дозах и интенсивностях γ -излучения // Радиация и риск. 2006. Т. 15. № 1-2.

187. Савченко Я.А., Дружинин В.Г., Минина В.И. и др. Цитогенетический анализ генотоксических эффектов у работников теплоэнергетического производства // Генетика. 2008. Т. 44. № 6. С. 857-862.

188. Савченко Я.А., Минина В.И., Баканова М.Л. и др. Изучение генов биотрансформации ксенобиотиков и хромосомных aberrаций у работников предприятия теплоэнергетики // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9. № 1. С. 85-92.

189. Сальникова Е.В., Сизенцов А.Н. Оценка загрязненности оренбургской области свинцом и кадмием и перспективы использования пробиотиков для снижения ксенобиотической нагрузки // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25188>.

190. Саид А.Д., Иванов В.П., Трубникова Е.В., Комкова Г.В. Анализ уровня спонтанного мутагенеза у работников завода по производству пластика г. Тайз Йеменской республики // Современные проблемы науки и образования. 2012. а. № 6. С. 581.

191. Саид А.Д., Иванов В.П., Трубникова Е.В., Абрамов А.А. Анализ уровня спонтанного мутагенеза у работников завода по производству цемента г. Баджилль Йеменской республики // Фундаментальные исследования. Биологические науки. 2012. б. № 11. С. 1337-1340.

192. Саид А.Д. Оценка уровня спонтанного мутагенеза на химических предприятиях Йеменской Республики: Автореф. дисс... к.б.н. М. 2013. 20 с.

193. Свидан А.И.Г. Генеалогическая и цитогенетическая характеристика депрессий у детей и подростков. Дисс. ученой степени к.б.н. Харьков. 2015. 144 с.

194. Севаньяев А.В., Потетня О.И., Михайлова Г.Ф. и др. Частота цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови у жителей орловской области, проживающих на загрязненных радионуклеидами территорий после Чернобыльской аварии // Радиация и

риск. 2003. № 51. С. 87-95.

195. Севанькаев А.В., Паршин В.С., Михайлова Г.Ф. и др. Сравнительный анализ цитогенетических показателей с морфофункциональным состоянием щитовидной железы у детей и подростков, проживающих с момента аварии на Чернобыльской АЭС на загрязненных радионуклидами территориях Орловской и Калужской областей // Радиация и Риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. 2006. Т. 15. № 1-2. С.134-145.

196. Семёнов В.В., Кошпаева Е.С. Нестабильность генома человека при вирусных заболеваниях и вакцинациях // Казанский медицинский журнал. 2008. Т. 89. № 6. С. 815-820.

197. Семенов А.В., Воробцова И.Е., Жаринов Г.М. Изучение дозовой зависимости выхода нестабильных хромосомных обменов у онкологических пациентов при общем фракционированном воздействии γ -излучения до суммарной дозы 1,15 гр // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 2. С. 142-147.

198. Серебряный А.М., Аклеев А.В., Алещенко А.В. и др. Распределение индивидуумов по спонтанной частоте лимфоцитов с микроядрами. Особенности и следствия // Цитология. 2011. Т. 51. № 1. С. 5-9.

199. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. М.: ВИНТИ.1992. 161 с.

200. Сиднева Е.С., Катосова Л.Д., Платонова В.И. и др. Оценка спонтанного и химически индуцированного мутагенеза в клетках человека в зависимости от витаминной обеспеченности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 2. С. 199-203.

201. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45. № 3. С. 263-272.

202. Сокаев К.Е. Оценка средств химизации и атмосферных осадков как

источников токсикантов в почве // Агрехимический вестник: Редакция "Химия в сельском хозяйстве" (Москва). 2008. № 5. С. 2-3.

203. Сокаев К.Е. Эколого-агрехимическая оценка почв предгорий Центрального Кавказа при их длительном сельскохозяйственном использовании и применении удобрений: Автореф. дисс... д.б.н. Владикавказ. 2010. 61с.

204. Сотник Н.В., Азизова Т.В. Идентификация маркеров профессионального сочетанного облучения молекулярно-цитогенетическим методом mFISH. Радиация и риск. 2016. Т. 25. № 3. С. 104-113.

205. Скупневский С.В. Анализ состояния биоресурсов в условиях антропогенного загрязнения окружающей среды с использованием крыс в качестве тест-системы: Автореф. дисс... к.б.н. 2006. Владикавказ. 26 с.

206. Снигирева Г.П. Последствия воздействий ионизирующих излучений: цитогенетические изменения в лимфоцитах крови человека: Дисс... к.б.н. 2009. М. 284 с.: ил.

207. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л.А. Даниловой. С.-Пб.: Питер. 2003. 736 с.

208. Статистический ежегодник РСО-Алания: Статистический сборник. Северная Осетиястат. 2012. Владикавказ. 518 с.

209. Стукалов С.А., Кузин С.М., Филиппова Т. В. Индукция хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека при действии циклофосаида *in vivo* и *in vitro* // Генетика. 1985. Т. 21. №4. С. 664-669.

210. Сусков И.И., Сазонова Л.А. Мутагенные эффекты химических соединений у человека // Успехи соврем. Генетики. 1983. Т. 11. С. 93-132.

211. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. и др. Индивидуальные особенности трансгенерационной геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (цитогенетические и иммуногенетические показатели) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 3. С. 278-286.

212. Сычова Л.П. Оценка мутагенных свойств наноматериалов // Гигиена

и санитария. 2008. № 6. С. 26-28.

213. Сычева Л.П., Журков В.С. Оценка генетической безопасности наноматериалов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 9. С. 72-76.

214. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. 2012. № 6. С.68-72.123.

215. Сычева Л.П., Журков В.С., Рахманин Ю.А. Актуальные проблемы генетической токсикологии // Генетика. 2013. а Т. 49. № 3. С. 293–302.

216. Сычева Л.П., Журков В.С., Ревазова Ю.А. Генетическая токсикология в гигиене на современном этапе // 4 съезд токсикологов России. 2013. в С. 33-35.

217. Тавокина Л.В. Мужское бесплодие. Генетические аспекты // Почки. 2014. №2(08) С. 9-13.

218. Талан О.О. Цитогенетические показатели крови детей, проживающих в разных регионах Украины // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2012. Т. 6. № 114. С. 73-79.

219. Таносова А.С., Зайцев И.В. Влияние антропогенного загрязнения вод металлами на здоровье населения индустриально-нагруженного региона // Тенденции науки и образования в современной науке. 2016. № 14-3. С. 40-42.

220. Тобоев Г.В. Клинико-морфологические характеристики регенераторной активности мягких тканей в лечении больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: Автореф. дисс... к.м.н. Волгоград. 2010. 47 с.

221. Трофимов В.А., Мадонова Ю.Б. Цитогенетические нарушения и изменения в прооксидантно-антиоксидантной системе крови у людей при хроническом воздействии загрязненной радионуклеидами среды // Медицинская генетика. 2012. Т. 11. № 3(117). С. 33-37.

212. Трощак Л.А. Геоэкология индустриально развитого региона и совершенствование методов контроля за состоянием окружающей среды: На

примере города Владикавказа: Дисс... кандидата геолого-минералогических наук. Владикавказ. 2002. 138 с.

223. Трубникова Е.В., Иванов В.П., Стабровская Н.В., Барков А.Н. Оценка уровня спонтанного мутагенеза у работников ГОК // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2007. №1. С.74-79.

224. Туаева Н.К. Коррекция тиреоидных дисфункций у беременных, проживающих в условиях йодной недостаточности: Автореф. дисс... к.м.н. Ростов-на-Дону. 2006. 22 с.

225. Фазулина Р.А., Абдулина Е.В. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии // Практическая медицина. 2011. Т. 1. № 49. Р. 74-78.

226. Харченко Т.В., Арджавкина Л.Г., Синячкин Д.А., Язенок А.В. Зависимость цитогенетических изменений у персонала предприятий повышенной химической опасности от стажа работы // Гигиена и санитария. 2014. а. Т. 93. № 5. С. 107-112.

227. Харченко Т.В., Арджавкина Л.Г., Синячкин Д.А., Язенок А.В., Крючкова А.С. Курение как фактор риска у персонала химически опасных производств // Гигиена и санитария. 2014. б. Т. 93. № 1. С. 77-80.

228. Хвостунов И.К. Роль стохастических факторов в процессе формирования первичных повреждений ДНК и их хромосомных aberrаций при воздействии радиации на соматические клетки млекопитающих *in vitro* и *in vivo*: Дисс... д.б.н. Обнинск. 2011. 287с.

229. Хвостунов И.К., Пятенко В.С., Шепель Н.Н. и др. Анализ хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих при воздействии различных видов ионизирующего излучения // Радиация и риск. 2013. Т. 22. № 4. С. 43-58.

230. Хрипач Л.В. Оксидантный статус организма и его роль в чувствительности генома к повреждающим факторам окружающей среды:

Дисс... д.б.н. М. 2003. 303 с.: ил.

231. Чеботарев А. Н., Пахомов В. И., Дубынин П. Т. и др. Снижение частоты хромосомных aberrаций после курса гипербарической оксигенации // Бюллетень exper. биол. и мед. 1991. Т. 5. С. 532 – 534.

232. Чеботарев А.Н., Бочков Н.П., Катосова Л.Д., Платонова В.И. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. 2001. Т. 37. № 6. С. 848-853.

233. Чеботарев А.Н. Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека // Вестник РАМН. 2001. № 10. С. 64-69.

234. Чеботарев А.Н., Бочков Н.П., Ораевский В.Н. и др. Влияние изменения магнитного поля Земли на частоту спонтанных хромосомных aberrаций в соматических клетках человека // Доклады Академии Наук. 2002. Т. 384. №4. С. 566-569.

235. Чередниченко О.Г., Губицкая Е.Г., Байгушикова Г.М. Изучение структурно-функциональных нарушений в лимфоцитах ликвидаторов ЧАЭС казахстанской популяции www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p198-d.htm.

236. Чопикашвили Л.В. Генетико-гигиенические аспекты воздействия тяжелых металлов (Cd, Co, Mo) на организм человека и животных: Дисс... д.б.н. М. 1993. 407 с.

237. Чопикашвили Л.В., Бобылева Л.А., Золоторева Г.Н. Генотоксические эффекты тяжелых металлов и их солей в эксперименте на дрозофиле и млекопитающих // Цитология и генетика. 1989. № 3. С. 35-38.

238. Чуйков Ю.С., Шендо Г. Л., Рябикин В.Р., Далечин Н.Б. Анализ заболеваемости населения Астраханской области и экологическая обстановка в регионе в 2006-2012гг. сообщение первое // Астраханский вестник экологического образования. 2013. № 4(26). С. 143-159.

239. Шабалдин А.В., Глебова Л.А., Бачина А.В. и др. Сравнительная характеристика встречаемости различных пороков развития плода с позиции

оценки экологической опасности в крупном промышленном центре // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014. № 4(59). С. 19-24.

240. Шевченко В.А., Снигирева Г. П. Значимость цитогенетического обследования для оценки последствий Чернобыльской катастрофы // *Альманах клинической медицины*. 2006. № 10. С. 165-176.

241. Шепель Н.Н. Сравнительная оценка ретроспективной биологической дозиметрии на основе анализа стабильных и нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека: Автореф. дисс... к.б.н. Обнинск. 2008. 18 с.: ил.

242. Шредер О.В., Смольникова Н.М., Дурнев А.Д., Середенин С.В. Влияние афобазола на тератогенные эффекты циклофосамида у крыс. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2008. № 4. С. 414-417.

243. Шушкевич Н.И. Влияние свинцового производства на популяцию населения промышленного города: Автореф. Дисс... д.б.н. М. 2008. 41 с.

244. Цаллагова Л.В., Попова Л.С., Майсурадзе Л.В. и др. Экологические риски нарушений репродуктивной функции. Владикавказ. Изд. «Перо и кисть» 2009. 136 с.

245. Юрченко В.В., Сычева Л.П., Ревазова Ю.А. и др. Анализ частоты микроядер и ядерных аномалий в эпителиальных клетках слизистой щеки у женщин, контактирующих с диоксинами // *Токсикологический вестник*. 2000. № 3. С. 2-6.

246. Яковлева Ю.С. Частота и спектр хромосомных нарушений у работников ядерно-химического производства и населения сопредельных территорий: Дисс... к.б.н. Томск. 2000. 123 с.

247. Abe Y., Miura T., Yoshida M.A. Analysis of chromosome translocation frequency after a single CT scan in adults // *J. Radiat. Res.* 2016. V. 57. № 3. P. 220-226.

248. Alarifi S.A., Alkahtani S., Tarboush F.M., Al-Qahtani A. Effect of DNA hypomethylation on genotoxicity and apoptogenicity of sodium arsenite in laboratory mice // *Pak. J. Biol. Sci.* 2009. V. 12. № 7. P. 554-64.

249. Albertini R.J., Anderson D., Douglas G.R. et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in human // *Mutat. Res.* 2000. V. 463. P. 111–172.

250. Alessio L., Apostoli P., Forni A., Toffoletto F. Biological monitoring of cadmium exposure - an Italian experience // *Scand. J. Work Environ. Health.* 1993. V. 19 № 1. P. 27-33.

251. Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature // *Int J Radiat Biol.* 2009. V. 85. № 1. P. 57-69.

252. Ames B.N. Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors // *Environ. Mol. Mutagen.* 1989. V. 14. № 16. P. 66-77.

253. Anand S., Nath B., Saraswathy R. Diabetes-increased risk for cancers through chromosomal aberrations? // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2014. V. 15. № 11. P. 4571-4573.

254. Anderson D., Francis A.J., Godbert P. et. al. Chromosome aberrations (CA), sister-chromatid exchanges (SCE) and mitogen-induced blastogenesis in cultured peripheral lymphocytes from 48 control individuals sampled 8 times over 2 years // *Mutat. Res.* 1991. V. 250. № 1-2. P. 467-76.

255. Anderson D. Factors contributing to biomarker responses in exposed workers // *Mutat. Res.* 1999. V. 428. № 1-2. P. 197-202.

256. Anderson D. Factors that contribute to biomarker responses in humans including a study in individuals taking Vitamin C supplementation // *Mutat. Res.* 2001. № 480-481. P. 337-47.

257. Angelini S., Bermejo J.L., Ravegnini G. et al. Application of the lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay to populations exposed to petroleum and its derivatives: Results from a systematic review and meta-analysis. *Mutat. Res.* 2016. V. 770(Pt A). P. 58-72.

258. Annangi B., Bonassi S., Marcos R., Hernandez A. Biomonitoring of humans exposed to arsenic, chromium, nickel, vanadium, and complex mixtures of metals by using the micronucleus test in lymphocytes // *Mutation Research.* 2016. V. 770. P. 140–161.

259. Anand S., Nath B., Saraswathy R. Diabetes - increased risk for cancers through chromosomal aberrations? // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. V. 15. № 11. P. 4571-4573.

260. Antunes L.M., Takahashi C.S. Effects of high doses of vitamins C and E against doxorubicin-induced chromosomal damage in Wistar rat bone marrow cells // Mutat Res. 1998. V. 419. № 1-3. P. 137-43.

261. Antunes L.M., Darin J.D., Bianchi M.D. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study // Pharmacol. Res. 2000. V. 41. № 4. P. 405-11.

262. Anwar W.A., Gabal M.S. Cytogenetic study in workers occupationally exposed to mercury fulminate // Mutagenesis. 1991. V. 6. № 3. P. 189-92.

263. Anwar W.A. Cytogenetic Monitoring of Human Populations at Risk in Egypt: Role of Cytogenetic Data in Cancer Risk Assessment // Environmental Health Perspectives. 1991. V. 96. P. 91-95.

264. Anwar W.A. Monitoring of Human Populations at Risk by Different Cytogenetic End Points // Environ. Health Perspect. 1994. V. 102. № 4. P. 131-134.

265. Arabski M., Klupinska G., Chojnacki J. et al. DNA damage and repair in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa cells // Mutation Research. 2005. V. 570. P. 129–135.

266. Aseeva, E.A., Snigireva, G.P., Neverova, A.L. et al. Multiaberrant cells in groups of people exposed to radiation in different situations and their possible biological role // Biophysics. 2010. V. 55. P. 496–503.

267. Ashby J., Richardson C.R. Tabulation and assessment of 113 human surveillance cytogenetic studies conducted between 1965 and 1984 // Mutat. Res. 1985. V. 154. P. 113–133.

268. Attademo L., Bernardini F., Garinella R., Compton M.T. Environmental pollution and risk of psychotic disorders: A review of the science to date // Schizophr Res. 2016. V. S0920-9964. № 16. P. 30446-7.

269. Awa A.A., Neel J.V. Cytogenetic "rogue" cells: what is their frequency,

origin, and evolutionary significance? // Proc Natl Acad Sci U S A. 1986. V. 83. № 4. P. 1021-5.

270. Azizian-Farsani F., Rafiei G., Saadat M. Impact of sodium arsenite on chromosomal aberrations with respect to polymorphisms of detoxification and DNA repair genes // Int. J. Toxicol. 2014. V. 33. № 6. P. 518-22.

271. Balamuralikrishnan B., Balachandar V., Kumar S.S. et al. Evaluation of chromosomal alteration in electrical workers occupationally exposed to low frequency of electromagnetic field (EMFs) in Coimbatore population, India // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. V. 13. № 6. P. 2961-2966.

273. Balkhair K.S. and Ashraf M.A. Field accumulation risks of heavy metals in soil and vegetable crop irrigated with sewage water in western region of Saudi Arabia // Saudi J. Biol. Sci. 2016. V. 23. № 1. P. S32–S44.

274. Barrett J.C., Lamb P.W., Wang T.C., Lee T.C. Mechanisms of arsenic-induced cell transformation // Biol. Trace Elem. Res. 1989. V. 21. P. 421-9.

275. Basu A., Mahata J., Gupta S., Giri A.K. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic: a review // Mutation Research. 2001. V. 488. P. 171–194.

276. Battershill J. M., Burnett K. and Bull S. Factors affecting the incidence of genotoxicity biomarkers in peripheral blood lymphocytes: impact on design of biomonitoring studies // Mutagenesis. 2008. P. 1-15.

277. Bauchinger M., Hauf R., Schmid E., Dresch J. Analysis of structural chromosome changes and SCE after occupational long-term exposure to electric and magnetic fields from 380 kV-systems // Radiat. Environ. Biophys. 1981. V. 19. № 4. P. 235-8.

278. Bender M.A., Preston R.J., Leonard R.C. et al. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. II. Extension of age range // Mutat. Res. 1989. V. 212. № 2. P. 149-154.

279. Benditt E.P. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques // Beitr. Pathol. 1976. V. 158. № 4. P. 405-16.

280. Benditt E. P. The origin of atherosclerosis // *Sci. Amer.* 1977. V. 236. P. 74-85.

281. Benoff S., Hauser R., Marmar J.L. et al. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers) // *Mol. Med.* 2009. V. 15. № 7-8. P. 248-262.

282. Benz R.D., Carsten A.L. Effects on dominant lethal mutations, multigeneration prosperity and bone marrow sister chromatid exchanges and cell cycle time by 60 Hz, 50 KV/m- 10 Gauss electric/magnetic fields in two strains of mice // *Environ. Mutagen.* 1986. V. 8. № 6. P. 10-11.

283. Bersimbaev R. I. and Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan // *Genes Environ.* 2015. V. 37. № 18. P. 1-10.

284. Beyersmann D. Interactions in metal carcinogenicity // *Toxicol. Lett.* 1994. V. 72. № 1-3. P. 333-8.

285. Beyersmann D., Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms // *Arch. Toxicol.* 2008. V. 82. № 8. P. 493-512.

286. Bishun N.P. The Role of Cytogenetic Tests in Detection and Prevention of Cancer // *Journal of Surgical Oncology.* 1981. V. 18. P. 287-304.

287. Bilban M., Vaupoti J. Chromosome aberrations study of pupils in high radon level elementary school // *Health Phys.* 2001. V. 80. № 2. P. 157-63.

288. Bilban M., Bilban-Jakopin C., Vrhovec S. Incidence of chromosomal aberrations and micronuclei in cave tour guides // *Neoplasma.* 2001. V. 48. № 4. P. 278-84.

289. Bilban M., Jakopin C.B. Incidence of cytogenetic damage in lead-zinc mine workers exposed to radon // *Mutagenesis.* 2005. V. 20. № 3. P. 187-91.

290. Binkova B., Cerna M., Pastorkova A. et al. Biological activities of organic compounds adsorbed onto ambient air particles: comparison between the cities of Teplice and Prague during the summer and winter seasons 2000-2001 // *Mutat.*

Res. 2003. V. 525. № 1-2. P. 43-59.

291. Bhatti P., Yong L. C., Doody M. M., Preston D. L., et al. Diagnostic X-ray examinations and increased chromosome translocations: evidence from three studies // *Radiat Environ Biophys.* 2010. V. 49. № 4. P. 685-692.

292. Bochkov N.P., Filippova T.V., Kuzin S.M., Stucalov S.V. Cytogenetic effects of cyclophosphamide on human lymphocytes in vivo and in vitro // *Mutat. Res.* 1986. V. 159. № 1. P. 103-107.

293. Bocian E., Laverick M., Nias A.H. The mode of action of cis dichloro-bis (isopropylamine) trans dihydroxy platinum IV (CHIP) studied by the analysis of chromosome aberration production // *Br. J. Cancer.* 1983. V. 47. № 4. P. 503-9.

294. Bocskay K.A., Tang D., Orjuela M.A. et al. Chromosomal aberrations in cord blood are associated with prenatal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. V. 4. № 2. P. 506-11.

295. Boffetta P. and Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk // *British Medical Bulletin.* 2003. V. 68. P. 71-94.

296. Bolognesi C., Abbondandolo A., Barale R. et al. Age-related Increase of Baseline Frequencies of Sister Chromatid Exchanges, Chromosome Aberrations, and Micronuclei in Human Lymphocytes // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1997. V. 6. P. 249-256.

297. Bolognesi C., Lando C., Forni A. Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes // *Age Ageing.* 1999. V. 28. № 4. P. 393-397.

298. Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies // *Mutat. Res.* 2003. V. 543. № 3. P. 251-72.

299. Bolognesi C., Moretto A. Genotoxic risk in rubber manufacturing industry: a systematic review // *Toxicol. Lett.* 2014. V. 230. № 2. P. 345-355.

300. Bolognesi C., Holland N. The use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for monitoring pesticide-exposed populations // *Mutat. Res.* 2016. V. 770(Pt A). P. 183-203.

301. Bolognesi C., Bruzzone M., Ceppi M., Kirsch-Volders M. The lymphocyte cytokinesis block micronucleus test in human populations occupationally exposed to vinyl chloride: A systematic review and meta-analysis // *Mutat. Res.* 2017. V. 774. P. 1-11.

302. Bonassi S., Bolognesi C., Abbondandolo A. et al. Influence of sex on cytogenetic end points: evidence from a large human sample and review of the literature // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1995. V. 4. № 6. P. 671-9.

303. Bonassi S., Hagman L., Stromberg U. et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health // *Cancer Research.* 2000. V. 60. P. 1619-1625.

304. Bonassi S., Neri M., Puntoni R. Validation of biomarkers as early predictors of disease // *Mutat. Res.* 2001. V. 480-481. P. 349-58.

305. Bonassi S. and Au W. W. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction // *Mutat. Res.* 2002. V. 511. P. 73–86.

306. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M. et al. Human population studies with cytogenetic biomarkers: Review of the literature and future perspectives // *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 2005. V. 45. № 2-3. P. 258–270.

307. Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries // *Carcinogenesis.* 2008. V. 29. № 6. P.1178–1183.

308. Bonassi S., Milić M., Neri M. Frequency of micronuclei and other biomarkers of DNA damage in populations exposed to dusts, asbestos and other fibers. A systematic review // *Mutat Res.* 2016. V. 770(Pt A). P. 106-118.

309. Borska L., Andrys C., Krejsek J. et al. Oxidative damage to nucleic acids and benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts and chromosomal aberration in children with psoriasis repeatedly exposed to crude coal tar ointment and UV radiation // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014:302528.

310. Budnik L.T., Adam B., Albin M. et al. Diagnosis, monitoring and prevention of exposure-related non-communicable diseases in the living and

working environment: DiMoPEX-project is designed to determine the impacts of environmental exposure on human health // *J. Occup. Med. Toxicol.* 2018. V. 5. P. 13:6.

311. Bull S., Fletcher K., Boobis A.R., Battershill J.M. Evidence for genotoxicity of pesticides in pesticide applicators: a review // *Mutagenesis*. 2006. V. 21. № 2. P. 93-103.

312. Catalán J., Järventaus H., Vippola M. et al. Induction of chromosomal aberrations by carbon nanotubes and titanium dioxide nanoparticles in human lymphocytes in vitro // *Nanotoxicology*. 2012. V. 6. P. 825-36.

313. Cardoso R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P.Jr. et al. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 2001. V. 21. № 6. P. 431-9.

314. Chakraborty T., De M. Clastogenic effects of inorganic arsenic salts on human chromosomes in vitro // *Drug Chem. Toxicol.* 2009. V. 32. № 2. P. 169-73.

315. Chaturvedi R., Asim M., Romero-Gallo J. et al. Spermine Oxidase Mediates the Gastric Cancer Risk Associated with *Helicobacter pylori* CagA // *Gastroenterology*. 2011. V. 141. № 5. P. 1696-1708.

316. Chervona Y., Arita A. and Costa M. Carcinogenic Metals and the Epigenome: Understanding the effect of Nickel, Arsenic, and Chromium // *Metallomics*. 2012. V. 4. № 7. P. 619-27.

317. Chen T., Yan J., Li Y. Genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles // *J. Food Drug Anal.* 2014. V. 22. № 1. P. 95-104.

318. Chen H., Teng Y., Lu S. et al. Contamination features and health risk of soil heavy metals in China // *Sci. Total Environ.* 2015. № 512-513. P. 143-53.

319. Chen P., Miah M.R., Aschner M. Metals and Neurodegeneration // *F1000 Res.* 2016. V. 5. P. 1-12.

320. Cebulska-Wasilewska A., Panek A., Zabiński Z., Moszczyński P. Influence of mercury vapors on lymphocytes in vivo and on their susceptibility to UV-C and X-rays, and repair efficiency in vitro // *Med. Pr.* 2005. V. 56. № 4. P.

303-10.

321. Cerná M., Spěváčková V., Batáriová A. et al. Human biomonitoring system in the Czech Republic // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2007. V. 210. № 3-4. P. 495-9.

322. Claus H.B, Coull B.A., Wright R.O. Chemical mixtures and children's health // *Curr. Opin. Pediatr*. 2014. V. 26. № 2. P. 223-9.

323. Coelho P., Garcia-Lestynb J., Costaa S. et al. Genotoxic effect of exposure to metal(loid)s. A molecular epidemiology survey of populations living and working in Panasqueira mine area, Portugal // *Environment International*. 2013. V. 60. P.163–170.

324. Cohen M.M., Kunska A., Astemborski J.A. et al. Effect of low-level 60-Hz electromagnetic fields on human lymphoid cells. I. Mitotic rate and chromosome breakage in human peripheral lymphocytes // *Bioelectromagnetics*. 1986. V. № 7. P. 415-423.

325. Counter C.M., Avilion A.A., LeFeuvre C.E. et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity // *EMBO J*. 1992. V. 11. № 5. P. 1921–1929.

326. Conner M.K., Wald N. Chromosomal methods in population studies // *Environ Health Perspect*. 1981. V. 42. P. 107-13.

327. Costa S., Carvalho S., Costa C. et al. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde // *Mutagenesis*. 2015. P. 1–11.

328. Cottliar A., Fundia A., Boerr L. et al. High frequencies of telomeres associations, chromosome aberrations, and sister chromatid exchanges in ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol*. 2000. a. V. 95. № 9. P. 2301-7.

329. Cottliar A.S., Fundia A.F., Morán C. et al. Evidence of chromosome instability in chronic pancreatitis // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2000.б. V. 19. № 4. P. 513-7.

330. Counter C.M., Avilion A.A., LeFeuvre C.E., et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express

telomerase activity // *EMBO J.* 1992. V. 11. № 5. P. 1921–1929.

331. Das N., Giri A., Chakraborty S., Bhattacharjee P. Association of single nucleotide polymorphism with arsenic-induced skin lesions and genetic damage in exposed population of West Bengal, India // *Mutat Res.* 2016. V. 809. P. 50-56.

332. De Chaudhuri S., Kundu M., Banerjee M. et al. Arsenic-induced health effects and genetic damage in keratotic individuals: involvement of p53 arginine variant and chromosomal aberrations in arsenic susceptibility // *Mutat. Res.* 2008. V. 659. № 1-2. P. 118-25.

333. Deknudt Gh., Deminatti M. Chromosome studies in human lymphocytes after in vivo exposure to metal salts // *Toxicology.* 1978. V. 10. P. 67-76.

334. Di Giorgio M.L., Bucchianico S.D., Ragnelli A.M. et al. Effects of single and multi-walled carbon nanotubes on macrophages: cyto and genotoxicity and electron microscopy // *Mutat. Res.* 2011. V. 722. № 1. P. 20–31.

335. Druzhinin V.G., Sinitsky M.Y., Larionov A.V. et al. Assessing the level of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes in long-term resident children under conditions of high exposure to radon and its decay products // *Mutagenesis.* 2015. P. 1-7.

336. Druzhinin V., Bakanova M., Fucic A. et al. Lymphocytes with multiple chromosomal damages in a large cohort of West Siberia residents: results of long-term monitoring. *Mutation Research // Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2016. V. 784. P. 1–7.

337. Durnev A.D. Mutagens and antimutagens in food // *Russian journal of genetics.* 1997. V. 33. № 2. P. 117-127.

338. Dusinská M., Collins A., Kazimírová A. et al. Genotoxic effects of asbestos in humans // *Mutat. Res.* 2004. V. 553. № 1-2. P. 91–102.

339. Edwards A.A., Virsik-Peuckert P., Bryant P. Mechanisms of radiation-induced chromosome aberrations // *Mutat Res.* 1996. V. 366. № 2. P. 117-28.

340. Elias Z., Mur J.M., Pierre F. et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis // *J. Occup. Med.* 1989. V. 31. № 5. P. 477-83.

341. Ergene S., Celik A., Cavaş T., Kaya F. Genotoxic biomonitoring study of population residing in pesticide contaminated regions in Göksu Delta: micronucleus, chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges // *Environ. Int.* 2007. V. 33. № 7. P. 877-85.
342. Faita F., Cori L., Bianchi F., Andreassi M.G. Arsenic-Induced Genotoxicity and Genetic Susceptibility to Arsenic-Related Pathologies // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013. V. 10. № 4. P. 1527–1546.
343. Fenech M. Chromosomal damage rate, aging, and diet // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998.V. 20. № 854. P. 23-36.
244. Fenech M., Nersesyan A., Knasmueller S.A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes // *Mutat. Res.* 2016. V. 770(Pt A). P. 46-57.
345. Ferguson L. R., Pearson A.E. The clinical use of mutagenic anticancer drugs // *Mutat. Res.* 1996. V. 355. P. 1-12.
346. Ferreira A.C., Isomoto H., Moriyama M. et al. Helicobacter and Gastric Malignancies // *Helicobacter.* 2008. V. 13. № 1. P. 28–34.
347. Fierens S., Rebolledo J., Versporten A. et al. Human biomonitoring of heavy metals in the vicinity of non-ferrous metal plants in Ath, Belgium // *Arch. Public. Health.* 2016. V. 74. № 42. P. 1-11.
348. Fomenko V.N., Gluschenko V.I., Katssova L.D. et al. Mutagenic and gonadotrophic effect of lead // *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1982. V. 10. № 38-41.
349. Forni A., Sciame' A., Bertazzi P.A., Alessio L. Chromosome and biochemical studies in women occupationally exposed to lead // *Arch. Environ. Health.* 1980. V. 35. № 3. P. 139-46.
350. Forni A. Chromosomal effects of lead: A critical review // *Rev. Environ. Health.* 1980. V. 3. № 2. P. 113-29.
351. Fracasso M.E., Doria D., Bartolucci G.B. et al. Low air levels of benzene: correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects // *Toxicol. Lett.* 2010. V. 192. № 1. P. 22-8.

352. Francés A., Hildur K., Barberà J.A. et al. Persistence of Breakage in Specific Chromosome Bands 6 Years after Acute Exposure to Oil // PLoS One. 2016; 11(8): e0159404.

353. Franchi E., Loprieno G., Ballardini M. et al. Cytogenetic monitoring of fishermen with environmental mercury exposure // Mutat. Res. 1994. V. 320. № 1-2. P. 23-9.

354. Fu J.Y., Huang X.S., Zhu X.Q. Study on peripheral blood lymphocytes chromosome abnormality of people exposed to cadmium in environment // Biomed. Environ. Sci. 1999. V. 12. № 1. P. 15-9.

355. Fucic A., Znoar A., Strnad M. et al. Chromosome damage and cancer risk in the workplace: the example of cytogenetic surveillance in Croatia // Toxicol. Lett. 2007. V. 172. № 1-2. P. 4-11.

356. Fucic A., Aghajanyan A., Druzhinin V. et al. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident // Arch. Toxicol. 2016. V. 90. № 9. P. 2147-59.

357. Gangulu B.B. Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age // Mutation Research. 1993. a. V. 295. P. 135-148.

358. Gangulu B.B. Cell division, chromosomal aberration, and micronuclei formation in human peripheral blood lymphocytes. Effect of stannic chloride on donor's age // Biol. Trace Elem. Res. 1993. 6. V. 38. № 1. P. 55-62.

359. Garaj-Vrhovac V., Horvat D. and Koren Z. The relationship between colony-forming ability, chromosome aberrations and incidence of micronuclei in V79 chinese hamster cells exposed to microwave radiation // Mutation Res. 1991. V. 263. P. 143-149.

360. Garaj-Vrhovac V., Zeljezic D. Assessment of genome damage in a population of Croatian workers employed in pesticide production by chromosomal aberration analysis, micronucleus assay and Comet assay // J. Appl. Toxicol. 2002. V. 22. № 4. P. 249-55.

361. Gastaldo J., Viau M., Bencokova Z. et al. Lead contamination results in

late and slowly repairable DNA double-strand breaks and impacts upon the ATM-dependent signaling pathways // *Toxicol Lett.* 2007. V. 173. № 3. P. 201-14.

362. Gateva S., Jovtchev G., Stergios M. Citotoxic and clastogenic activity of CdCl₂ in human lymphocytes from different donors // *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2013. V. 36. №1. P. 223-230.

363. Ghosh P., Banerjee M., De Chaudhuri S. et al. Increased chromosome aberration frequencies in the Bowen's patients compared to non-cancerous skin lesions individuals exposed to arsenic // *Mutat. Res.* 2007. V. 632. № 1-2. P. 104-10.

364. Ghosh R., Rossner P., Honkova K. et al. Air pollution and childhood bronchitis: Interaction with xenobiotic, immune regulatory and DNA repair genes // *Environ. Int.* 2016. V. 87. P. 94-100.

365. Ghosh M., Godderis L. Genotoxicity of ethylene oxide: A review of micronucleus assay results in human population // *Mutat. Res.* 2016. V. 770(Pt A). P. 84-91.

366. Gebel T.W. Genotoxicity of arsenical compounds // *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 2001. V. 203. I. 3. P. 249–262.

367. Gehring U., Casas M., Brunekreef B. et al. Environmental exposure assessment in European birth cohorts: results from the ENRIECO project // *Environ Health.* 2013. P. 12- 8.

368. Godderis L., De Boeck M., Haufroid V. Influence of genetic polymorphisms on biomarkers of exposure and genotoxic effects in styrene-exposed workers // *Environ. Mol. Mutagen.* 2004. V. 44. C. 293–303.

369. Golbamaki N., Rasulev B., Cassano A. et al. Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms // *Nanoscale.* 2015. V. 7. № 6. P. 2154-98.

370. Golfier S., Jost G., Pietsch H. et al. Dicentric chromosomes and gamma-H2AX foci formation in lymphocytes of human blood samples exposed to a CT scanner: a direct comparison of dose response relationships // *Radiat Prot Dosimetry.* 2009. V. 134. № 1. P. 55-61.

371. Gonsebatt M.E., Vega L., Salazar A.M. Cytogenetic effects in human exposure to arsenic // *Mutat. Res.* 1997. V. 386. № 3. P. 219-28.
372. Gorbunova V., Seluanov A. DNA double strand break repair, aging and the chromatin connection // *Mutat. Res.* 2016. V. 788. C. 2-6.
373. Gricienė B., Slapšytė G., Mierauskienė J. Cytogenetic monitoring of nuclear workers occupationally exposed to ionising radiation // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2014. V. 159. № 1-4. P. 10-9.
374. Grover P., Rekhadevi P.V., Danadevi K. et al. Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2010. V. 213. № 2. P. 99-106.
375. Gümüş D., Berber A.A., Ada K., Aksoy H. In vitro genotoxic effects of ZnO nanomaterials in human peripheral lymphocytes // *Cytotechnology.* 2014. V. 66. № 2. P. 317-25.
376. Guz J., Dziaman T., Szpila A. Do antioxidant vitamins influence carcinogenesis? // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2007. V. 61. P. 185-98.
377. Gwinn M.R., Johns D.O., Bateson T.F., Guyton K.Z. A review of the genotoxicity of 1,2-dichloroethane (EDC) // *Mutat. Res.* 2011. V. 727. № 1-2. P. 42-53.
378. Gymez-Meda B.C., Zamora-Perez A.L., Muñoz-Magallanes T. et al. Nuclear abnormalities in buccal mucosa cells of patients with type I and II diabetes treated with folic acid // *Mutation Research.* 2016. V. 797. P. 1–8.
379. Hagmar L. et al and the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. Chromosomal Aberrations in Lymphocytes Predict Human Cancer: A Report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) // *Cancer Research.* 1998. V. 58. P. 4117-4121.
380. Hagmar L., Stromberg U., Bonassi S. Impact of Types of Lymphocyte Chromosomal Aberrations on Human Cancer Risk. Results from Nordic and Italian Cohorts // *Cancer Res.* 2004. a. V. 64. P. 2258-2263.
381. Hagmar L., Strömberg U., Tinnerberg H., Mikoczy Z. Epidemiological evaluation of cytogenetic biomarkers as potential surrogate end-points for cancer

// IARC Sci Publ. 2004. 6. V. 157. P. 207-215.

382. Halasova E., Matakova T., Musak L. et al. Evaluating chromosomal damage in workers exposed to hexavalent chromium and the modulating role of polymorphisms of DNA repair genes // International Archives of Occupational and Environmental Health. 2012. V. 85. I. 5. P. 473-481.

383. Hamza V. Z., Mohankumar M. N. Cytogenetic damage in human blood lymphocytes exposed in vitro to radon // Mutat. Res. 2009. V. 661. P. 1-9.

384. Hardbower D.M., de Sablet T., Chaturvedi R., Wilson K.T. Chronic inflammation and oxidative stress: The smoking gun for Helicobacter pylori-induced gastric cancer? // Gut Microbes. 2013. V. 4. № 6. P. 1-7.

385. Harmanescu M., Alda L.M., Bordean D.M. et al. Heavy metals health risk assessment for population via consumption of vegetables grown in old mining area; a case study: Banat County, Romania // Chem. Cent. J. 2011. V. 5. № 64. P. 1-10.

386. Hartwig A. Current aspects in metal genotoxicity // Biometals. 1995. V. 8. № 1. P. 3-11.

387. Hayata I., Wang C., Zhang W. et al. Effect of high-level natural radiation on chromosomes of residents in southern China // Cytogenet Genome Res. 2004. V. 104. № 1-4. P. 237-9.

388. Hedner K., Högstedt B., Kolnig A.M. et al. Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in relation to age and sex // Hum. Genet. 1982. V. 62. № 4. P. 305-9.

389. Hengstler J.G., Bolm-Audorff U., Faldum A. et al. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected // Carcinogenesis. 2003. V. 24. № 1. P. 63-73.

390. Herrera L.A., Rodríguez U., Gebhart E., Ostrosky-Wegman P. Increased translocation frequency of chromosomes 7, 11 and 14 in lymphocytes from patients with neurocysticercosis // Mutagenesis. 2001. V. 16. № 6. P. 495-7.

391. Hildur K., Templado C., Zock J.P. et al. Follow-Up Genotoxic Study:

Chromosome Damage Two and Six Years after Exposure to the Prestige Oil Spill // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 7:e0132413.

392. Hoffmann G. R., Sayer A. M., Joiner E. E. et al. Analysis by FISH of the spectrum of chromosome aberrations induced by X-rays in G₀ human lymphocytes and their fate through mitotic divisions in culture // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1999. V. 33. № 2. P. 94–110.

393. Holecková B., Piesová E., Sivikova K., Dianovský J. Chromosomal aberrations in humans induced by benzene // *Ann. Agric. Environ. Med*. 2004. V. 11. № 2. P. 175-9.

394. Holland N., Fucic A., Merlo D.F., Sram R., Kirsch-Volders M. Micronuclei in neonates and children: effects of environmental, genetic, demographic and disease variables // *Mutagenesis*. 2011. V. 26. № 1. P. 51-6.

395. Ilyinskikh N.N. Genome instability as a consequence of DNA-repair and immune system abnormalities // *Acta Biol. Hung*. 1990. V. 41. № 1-3. P. 101-108.

396. Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N., Ilyinskikh E.N. Chromosome breakage at sites of oncogenes in a population accidentally exposed to radioactive chemical pollution // *Mutagenesis*. 1999. V. 14. № 1. P. 83-6.

397. Ingel F., Platonova V., Katosova L. Human emotional stress, dioxin blood content and genetic damage in Chapaevsk town // *Chemosphere*. 2001. V 43. № 4-7. P. 989-98.

398. Ingel' F.I., Prikhozhan A.M. Relationship between emotional stress in female residents of the city of Chapaevsk and toxicological and genetic values // *Gig Sanit*. 2002. № 1. P. 13-19.

399. International Atomic Energy Agency. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. 2011. IAEA. VIENNA: IAEA-EPR. 247 p.

400. Itoh S., Shimada H. Micronucleus induction by metallothionein inducer // *Mutat. Res*. 1996. V. 367. P. 233-236.

401. Iwasaki T., Takashima Y., Suzuki T. et al. The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low-dose

γ rays // *Radiat Res.* 2011. V. 175. № 2. P. 208-13.

402. Jadhav S.H., Sarkar S.N., Tripathit H.C. Cytogenetic effects of a mixture of selected metals following sub chronic exposure through drinking water in male rats // *Indian J. Exp. Biol.* 2006. V. 44. № 12. P. 997-1005.

403. Järup L. Hazards of heavy metal contamination // *Br. Med. Bull.* 2003. V. 68. P. 167-82.

404. Jones K.H., York T.P., Juusola J. et al. Genetic and environmental influences on spontaneous micronuclei frequencies in children and adults: a twin study // *Mutagenesis.* 2011. V. 26. № 6. P. 745–752.

405. Jostes R.F. Genetic, cytogenetic, and carcinogenic effects of radon: a review. *Mutat. Res.* 1996. V. 340. № 2-3. P. 125-39.

406. Kalina I., Srám R.J., Konečná H., Ondrusseková A. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers occupationally exposed to polychlorinated biphenyls // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1991. V. 11. № 2. P. 77-82.

407. Kapka-Skrzypczak L., Cyranka M., Skrzypczak M., Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure - state of the art // *Ann Agric Environ Med.* 2011. V. 18. № 2. P. 294-303.

408. Kazimírová A., Barancoková M., Dzapinková Z. et al. Micronuclei and chromosomal aberrations, important markers of ageing: possible association with XPC and XPD polymorphisms // *Mutat. Res.* 2009. V. 661. № 1-2. P. 35-40.

409. Khalil A.M. and Qassem W. Cytogenetic effects of pulsing electromagnetic field on human lymphocytes in vitro: chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and cell kinetics // *Mutation Res.* 1991. V. 247. P. 141-146.

410. Khalil A.M. Chromosome aberrations in blood lymphocytes from petroleum refinery workers // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology.* 1995. V. 28. I. 2. P. 236-239.

411. Khan Z.I., Ahmad K., Rehman S. et al. Health risk assessment of heavy metals in wheat using different water qualities: implication for human health //

Environ Sci Pollut Res Int. 2017. V. 24. № 1. P. 947-955.

412. Kesari V.P., Kumar A., Khan P.K. Genotoxic potential of arsenic at its reference dose // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2012. V. 80. P. 126-31.

413. Kier L.D. Review of genotoxicity biomonitoring studies of glyphosate-based formulations // *Crit. Rev. Toxicol.* 2015. V. 45. № 3. P. 209-18.

414. Kocaman A.Y., Rencüzoğulları E., Topaktaş M. In vitro investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of thiachloprid in cultured human peripheral blood lymphocytes // *Environ Toxicol.* 2014. V. 29. № 6. P. 631-41.

415. Kochhar T. S., Howard W., Hoffman S., Brammer-Carleton L. Effect of trivalent and pentavalent arsenic in causing chromosomal alterations in cultured Chinese hamster ovary cells // *Toxicol. Lett.* 1996. V. 84. P. 37– 42.

416. Kopjar N., Zeljezić D., Garaj-Vrhovac V. Evaluation of DNA damage in white blood cells of healthy human volunteers using the alkaline comet assay and the chromosome aberration test // *Acta Biochim. Pol.* 2006. V. 53. № 2. P. 321-36.

417. Kopjar N., Garaj-Vrhovac V., Kasuba V. et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009. V. 212. № 4. P. 414-31.

418. Kopjar N., Zeljezić D., Kasuba V., Rozgaj R. Antineoplastic drugs as a potential risk factor in occupational settings: mechanisms of action at the celllevel, genotoxic effects, and their detection using different biomarkers // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2010. V. 61. № 1. P. 121-46.

419. Knudsen L.E., Norppa H., Gamborg M.O. et al. Chromosomal aberrations in humans induced by urban air pollution: influence of DNA repair and polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and N-acetyltransferase 2 // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999. V. 8. № 4(1). P. 303-10.

420. Kuhn E.M., Therman E. Cytogenetics of Bloom's syndrome // *Cancer Genet. Cytogenet.* 1986. V. 22. № 1. P. 1-18.

421. Kukura F., Korinkova L. Monitoring genotoxicity in the environment using cytogenetic methods such as chromosome analysis of peripheral

lymphocytes, sister-chromatid exchange and the micronucleus test // Bratisl. Lek. Listy. 1994. V. 95. № 4. P. 163-167.

422. Kumar A., Yadav A., Giri S.K. et al. Effect of genetic polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genotypes on cytogenetic biomarkers among coal tar workers // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2011. V. 32. № 2. P. 128-35.

423. Kumar A.K., Balachandar V., Arun M. et al. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2013. V. 64. № 4. P. 652-658.

424. Kundu M., Ghosh P., Mitra S. et al. Precancerous and non-cancer disease endpoints of chronic arsenic exposure: the level of chromosomal damage and XRCC3 T241M polymorphism // Mutat. Res. 2011. V. 706. № 1-2. P. 7-12.

425. Landrigan P.J., Kimmel C.A., Correa A., Eskenazi B. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment // Environ. Health Perspect. 2004. V. 112. P. 257-265.

426. Larsson S.C., Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies // Int. J. Epidemiol. 2016. V. 45 № 3. P. 782-91.

427. Lazutka J.R., Lekevičius R., Dedonyte V. et al. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in Lithuanian populations: effects of occupational and environmental exposures // Mutation Research. 1999. V. 445. № 2. P. 225-39.

428. Lee T.C., Oshimura M., Barrett J.C. Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture // Carcinogenesis. 1985. V. 6. № 10. P. 1421-6.

429. Léonard A., Rueff J., Gerber G.B., Léonard E.D. et al. Usefulness and limits of biological dosimetry based on cytogenetic methods // Radiat. Prot. Dosimetry. 2005. V. 115. № 1-4. P. 448-54.

430. Lezhava T., Monaselidze J., Jokhadze T. et al. Remodeling of heterochromatin induced by heavy metals in extreme old age // AGE. 2011. V. 33. I. 3. P. 433-438.

431. Liu Q., Cao J., Li K.Q. et al. Chromosomal aberrations and DNA damage in human populations exposed to the processing of electronics waste // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2009. V. 16. № 3. P. 329-38.

432. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al. Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays // *Int. J. Radiat. Biol.* 1992. V. 61. № 3. P.335-43.

433. Machida K., Liu J.-C., McNamara G. et al. Hepatitis C Virus Causes Uncoupling of Mitotic Checkpoint and Chromosomal Polyploidy through the Rb Pathway // *J. Virol.* 2009. V. 83. № 23. P. 12590–12600.

434. MacGregor J.T. Dietary factors affecting spontaneous chromosomal damage in man // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1990. V. 347. P. 139-53.

435. Madeddu R., Tolu P., Asara Y. et al. Blood biomonitoring of metals in subjects living near abandoned mining and active industrial areas // *Environ. Monit. Assess.* 2013. V. 185. № 7. P. 5837-46.

436. Maffei F., Angelini S., Forti G.C. Spectrum of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation // *Mutat. Res.* 2004. V. 22. № 547(1-2). P. 91-9.

437. Mahata J., Basu A., Ghoshal S. et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India // *Mutat. Res.* 2003. V. 534. № 1-2. P. 133-43.

438. Mahata J., Chaki M., Ghosh P. et al. Chromosomal aberrations in arsenic-exposed human populations: a review with special reference to a comprehensive study in West Bengal, India // *Cytogenet. Genome Res.* 2004. V. 104. № 1-4. P. 359-64.

439. Mäki-Paakkanen J., Kurttio P., Paldy A., Pekkanen J. Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water // *Environ. Mol. Mutagen.* 1998. V. 32. № 4. P. 301-13.

440. Marchiset-Ferlay N., Savanovitch C., Sauvart-Rochat M.P. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? // *Environ. Int.* 2012. V. 39. № 1. P. 150-71.

441. Mateuca R., Lombaert N., Aka P.V. et al. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring // *Biochimie*. 2006. V. 88. № 11. P. 1515-1531.

442. Mattei M.G., Ayme S., Mattei J.F. et al. Distribution of spontaneous chromosome breaks in man // *Cytogenet. Cell Genet*. 1979. V. 23. № 1-2. P. 95-102.

443. Mehta M., Hundal S.S. Assessment of genotoxic potential of arsenic in female albino rats at permissible dose levels // *Toxicol. Int*. 2014. V. 21. № 1. P. 24-8.

444. Meng Z., Zhang L. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to sulfur dioxide // *Mutat. Res*. 1990. V. 241. P. 15–20.

445. Meng Z., Zhang L. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei induced in human lymphocytes by sodium bisulfite (sulfur dioxide) // *Yi Chuan Xue Bao*. 1994. V. 21. № 1. P. 1-6.

446. Merlo D.F., Ceppi M., Stagi E. et al. Baseline chromosome aberrations in children // *Toxicol. Lett*. 2007. V. 172. № 1-2. P. 60-67.

447. Mesic A., Nefic H. Assessment of the genotoxicity and cytotoxicity in environmentally exposed human populations to heavy metals using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay // *Environ. Toxicol*. 2015. V. 30(11). P. 1331-42.

448. Milacic S. Chromosomal aberrations after exposure to low doses of ionizing radiation // *J BUON*. 2009. V. 14. № 4. P. 641-6.

449. Morales M.E., Derbes R.S., Ade C.M. et al. Heavy Metal Exposure Influences Double Strand Break DNA Repair Outcomes // *PLoS ONE*. 2016. V. 11. № 3. P. 1-21.

450. Moridi M., Ziaei S. and Kazemnejad A. Exposure to ambient air pollutants and spontaneous abortion // *J. of Obstetrics and Gynecology research*. 2014. V. 40. № 3. P. 743–748.

451. Musak L., Soucek P., Vodickova L. et al. Chromosomal aberrations in tire

plant workers and interaction with polymorphisms of biotransformation and DNA repair genes // *Mutat. Res.* 2008. V. 641. № 1-2. P. 36-42.

452. Nakamuro K., Sayato Y. Comparative studies of chromosomal aberrations induced by trivalent and pentavalent arsenic // *Mutat. Res.* 1981. V. 88. P. 73– 80.

453. Natarajan A.T., Berni A., Marimuthu K.M., Palitti F. The type and yield of ionising radiation induced chromosomal aberrations depend on the efficiency of different DSB repair pathways in mammalian cells // *Mutat Res.* 2008. V. 642. № 1-2. P. 80-5.

454. Natarajan A.T., Palitti F. DNA repair and chromosomal alterations // *Mutat. Res.* 2008. V. 657. № 1. P. 3-7.

455. Nawrot T.S., Staessen J.A., Roels H.A. et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention // *Biometals.* 2010. V. 23. № 5. P. 769-82.

456. Neel J.V., Major E.O., Awa A.A. et al. Hypothesis: "Rogue cell"-type chromosomal damage in lymphocytes is associated with infection with the JC human polyoma virus and has implications for oncogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. № 7. P. 2690–2695.

457. Neel J.V. An association, in adult Japanese, between the occurrence of rogue cells among cultured lymphocytes (JC virus activity) and the frequency of "simple" chromosomal damage among the lymphocytes of persons exhibiting these rogue cells // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. № 2. P. 489-97.

458. Neri M., Ceppi M., Knudsen L.E. et al. Baseline Micronuclei Frequency in Children: Estimates from Meta- and Pooled Analyses // *Environ. Health Perspect.* 2005. V. 113. № 9. P. 1226–1229.

459. Neri M., Bonassi S., Knudsen L.E. et al. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage I. Overview and critical issues // *Mutation Research.* 2006. a. V. 612. P. 1–13.

460. Neri M., Ugolini D., Bonassi S. et al. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis // *Mutat. Res.* 2006. б. V. 612. № 1. P. 14-39.

461. Nersesyan A., Fenech M., Bolognesi C. Use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay in occupational biomonitoring of genome damage caused by in vivo exposure to chemical genotoxins: Past, present and future // *Mutation Research*. 2016. V. 770. P. 1–11.

462. Nordenson I., Beckman G., Beckman L. et al. Is exposure to sulphur dioxide clastogenic? Chromosomal aberrations among workers at a sulphite pulp factory // *Hereditas*. 1980. V. 93. P. 161-164.

463. Nordenson I., Sweins A., Beckman L. Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic // *Scand. J. Work Environ. Health*. 1981. V. 7. № 4. P. 277-281.

464. Nordenson I., Mild K.H., Nordström S. et al. Clastogenic effects in human lymphocytes of power frequency electric fields: in vivo and in vitro studies // *Radiat. Environ. Biophys.* 1984. V. 23. № 3. P. 191-201.

465. Nordenson I., Mild K.H., Ostman U., Ljungberg H. Chromosomal effects in lymphocytes of 400 kV-substation workers // *Radiat. Environ. Biophys.* 1988. V. 27. № 1. P. 39-47.

466. Norppa H. Cytogenetic Markers of Susceptibility: Influence of Polymorphic Carcinogen metabolizing Enzymes // *Environmental Health Perspectives*. 1997. V. 105. № 4. P. 829-835.

467. Norppa H. Genetic polymorphisms and chromosome damage // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2001. V. 204. № 1. P. 31-8.

468. Norppa H. Genetic susceptibility, biomarker responses, and cancer // *Mutation Research*. 2003. V. 544. № 2-3. P. 339–348.

469. Norppa H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms // *Toxicol. Lett.* 2004. a. V. 49. № 1-3. P. 309-34.

470. Norppa H. Cytogenetic biomarkers // *IARC Sci Publ.* 2004. 6. V. 157. P. 179-205.

471. Norppa H., Bonassi S., Hansteen I.L. et al. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk // *Mutation Research*. 2006. V. 600. P. 37-45.

472. Nuta O., Moquet J., Bouffler S. et al. Impact of long-term exposure to

sodium arsenite on cytogenetic radiation damage // *Mutagenesis*. 2014. V. 29. № 2. P. 123-9.

473. Nymark P., Catalán J., Suhonen S. et al. Genotoxicity of polyvinylpyrrolidone-coated silver nanoparticles in BEAS 2B cells // *Toxicology*. 2013. V. 8. № 313(1). P. 38-48.

474. Obe G., Jandrig B., Marchant G.E. et al. Cancer Risk Evaluation: Methods and Trends. Part Four // *Genotoxicity Studies*. 2011. P. 139-161.

475. Odin A.P. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action // *Mutat. Res*. 1997. V. 386. № 1. P. 39-67.

476. Oestreicher U., Braselmann H., Stephan G. Cytogenetic analyses in peripheral lymphocytes of concentration of person living in houses with increased levels of indoor radon concentrations // *Cytogenet. Genome Res*. 2004. V. 104. № 1-4. P. 232-236.

477. Okladnikova N.D., Scott B.R., Tokarskaya Z.B. et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes of peripheral blood among Mayak facility workers who inhaled insoluble forms of ²³⁹Pu // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2005. V. 113. № 1. P. 3-13.

478. Orisakwe O.E. The role of lead and cadmium in psychiatry // *N. Am. J. Med. Sci*. 2014. V. 6. № 8. P. 370-376.

479. Orjuela M.A., Liu X., Warburton D. et al. Prenatal PAH exposure is associated with chromosome-specific aberrations in cord blood // *Mutat. Res*. 2010. V. 703. № 2. P. 108-14.

480. Palus J., Rydzynski K., Dziubaltowska E. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium // *Mutation Research*. 2003. V. 540. P. 19-28.

481. Patlolla A., Hussain S.M., Schlager J.J. et al. Comparative study of the clastogenicity of functionalized and nonfunctionalized multiwalled carbon nanotubes in bone marrow cells of Swiss-Webster mice // *Environ. Toxicol*. 2010. V. 25. № 6. P. 608-21.

482. Patlolla A.K., Patra P.K., Flountan M., Tchounwou P.B. Cytogenetic

evaluation of functionalized single-walled carbon nanotube in mice bone marrow cells // *Environ. Toxicol.* 2016. V. 31. № 9. P. 1091-102.

483. Paz-Y-Miño C., Cumbal N., Sánchez M.E. Genotoxicity studies performed in the ecuadorian population // *Mol. Biol. Int.* 2012:598984.

484. Pinto D., Ceballos J.M., Garcia G. et al. Increased cytogenetic damage in outdoor painters // *Mutat. Res.* 2000. V. 467. P. 105–111.

485. Poplawski T., Chojnacki C., Czubatka A. et al. Helicobacter pylori infection and antioxidants can modulate the genotoxic effects of heterocyclic amines in gastric mucosa cells // *Mol. Biol. Rep.* 2013. V. 40. P. 5205–5212.

486. Pottier G., Viau M., Ricoul M. et al. Lead Exposure Induces Telomere Instability in Human Cells // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 6.:e67501.

487. Qiu Y.L., Sun P., Wang W. et al. Messenger RNA expression and genetic polymorphisms of cell cycle control genes and chromosomal aberrations in Chinese vinyl chloride monomer-exposed workers // *J. Occup. Environ. Med.* 2011. V. 53. № 12. P. 1442-1446.

488. Ramsey M.J., Moore D.H., Briner J.F. et al. The effects of age and lifestyle factors on the accumulation of cytogenetic damage as measured by chromosome painting // *Mutat. Res.* 1995. V. 338. № 1-6. P. 95-106.

489. Revazova J., Yurchenko V., Katosova L. et al. Cytogenetic investigation of women exposed to different levels of dioxins in Chapaevsk town // *Chemosphere.* 2001. V. 43. № 4-7. P. 999-1004.

490. Rosin M.P., Anwar W.A., Ward A.J. Inflammation, chromosomal instability, and cancer: the schistosomiasis model // *Cancer Res.* 1994. V. 54. № 7. P. 1929-1933.

491. Rössner P., Srám R.J., Bavorová H. et al. Spontaneous level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of control individuals of the Czech Republic population // *Toxicol. Lett.* 1998. V. 96-97. P. 137-42.

492. Rössner P., Bavorova H., Ocadlikova D. et al. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of children as biomarkers of environmental exposure and life style // *Toxicol. Lett.* 2002. V. 134. № 1-3. P. 79-85.

493. Rossner P., Boffetta P., Ceppi M. et al. Chromosomal Aberrations in Lymphocytes of Healthy Subjects and Risk of Cancer // *Environ. Health Perspect.* 2005. V. 113. № 5. P. 517–520.

494. Rossner P.Jr., Rossnerova A., Sram R.J. Oxidative stress and chromosomal aberrations in an environmentally Exposed population // *Mutation Research.* 2011. V. 707. P. 34–41.

495. Rossi A.M., Hansteen I.L., Skjelbred C.F. et al. Association between Frequency of Chromosomal Aberrations and Cancer Risk Is Not Influenced by Genetic Polymorphisms in GSTM1 and GSTT1 // *Environ. Health Perspect.* 2009. V. 117. № 2. P. 203–208.

496. Roy A. K., Talukder G. and Sharma A. Effects of aluminium sulphate on human leukocyte chromosomes in vitro // *Mutation Research.* 1990. V. 244. P. 179-183.

497. Rozgaj R., Kasuba V., Fucić A. Genotoxicity of cadmium chloride in human lymphocytes evaluated by the comet assay and cytogenetic tests // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002. V. 16. № 3. P. 187-92.

498. Ryzhkova A.V., Minina V.I., Golovina T.A. et al. The quantity of cells necessary for the analysis of chromosomal aberrations at residents of Kuzbass patients with cancer of lung // *Science Evolution.* 2016. V. 1. № 1. Kemerovo. P. 113-119.

499. Saksoong P., Campiranon Am. Genotoxicity of heavy metals, I. Zinc. 1983. *Abst Proc XV Int. Congress Genetics.* New Delhi. P. 324.

500. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. V. 21. № 1. P. 28-44.

501. Sanders A.P., Claus H.B, Wright R.O. Perinatal and Childhood Exposure to Cadmium, Manganese, and Metal Mixtures and Effects on Cognition and Behavior: A Review of Recent Literature // *Curr. Environ. Health Rep.* 2015. V. 2. № 3. P. 284-94.

502. Santana V.P., Salles É.S., Correa D.E. Long-term effects of perinatal

exposure to low doses of cadmium on the prostate of adult male rats // *Int J Exp Pathol.* 2016. V. 97. № 4. P. 310-316.

503. Sargent L.M., Shvedova A.A., Hubbs A.F. et al. Induction of aneuploidy by single-walled carbon nanotubes // *Environ. Mol. Mutagen.* 2009. V. 50. № 8. P. 708–17.

504. Sargent L.M., Reynolds S.H., Castranova V. Potential pulmonary effects of engineered carbon nanotubes: in vitro genotoxic effects // *Nanotoxicology.* 2010. V. 4. P. 396–408.

505. Sargent L.M., Hubbs A.F., Young S.H. et al. Single-walled carbon nanotube-induced mitotic disruption // *Mutat. Res.* 2012. V. 745. № 1-2. P. 28–37.

506. Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2002. V. 35. P. 429–447.

507. Sepulveda A.R. Helicobacter, Inflammation, and Gastric Cancer// *Curr. Pathobiol. Rep.* 2013. V. 1. № 1. P. 9-18.

508. Shamy M.Y., El-Gazzar R.M., Taleb A.N. et al. Somatic cell mutation in workers occupationally exposed to mercury vapors // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1995. V. 14. № 3-4. P. 165-171.

509. Sharma A. and Talukder G. Effects of metals on chromosomes of higher organisms // *Environmental Mutagenesis.* 1987. V. 9. № 2. P. 191–226.

510. Sharma V.K., Siskova K.M., Zboril R., Gardea-Torresdey J.L. Organic-coated silver nanoparticles in biological and environmental conditions: fate, stability and toxicity // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2014. V. 204. P. 15-34.

511. Shamberger R. J. The genotoxicity of selenium // *Mutat. Res.* 1985. V. 154. P. 29-48.

512. Shimizu T., Marusawa H., Endo Y. Chiba Inflammation-mediated genomic instability: roles of activation-induced cytidine deaminase in carcinogenesis // *Cancer Science.* 2012. V. 103. № 7. P. 1201-1206.

513. Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. et al. International study of factors affecting human chromosome translocations // *Mutation Research.* 2008. V. 652.

№ 2. P. 112–121.

514. Silva J. DNA damage induced by occupational and environmental exposure to miscellaneous chemicals // *Mutat. Res.* 2016. V. 770 (ΠΤ A). P. 170-182.

515. Singh Z., Chadha P. and Sharma S. Evaluation of Oxidative Stress and Genotoxicity in Battery Manufacturing Workers Occupationally Exposed to Lead // *Toxicol Int.* 2013. V. 20. № 1. P. 95-100.

516. Šmerhovsy Z., Landa K., Rossner P. et al. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations // *Environ. Health Perspect.* 2001. V. 109. P. 41–45.

517. Smerhovsky Z., Landa K., Rossner P. et al. Increased risk of cancer in radon-exposed miners with elevated frequency of chromosomal aberrations // *Mutation Research.* 2002. V. 514. P. 165–176.

518. Sorsa M., Hedman B.K., Jarventaus H. No effect of sulfur dioxide exposure, in aluminium industry, on chromosomal aberrations or sister chromatid exchanges // *Hereditas.* 1982. V. 95. P. 159-161.

519. Sorsa M., Ojajaervi A.S., Salomaa S. Cytogenetic surveillance of workers exposed to genotoxic chemicals: Preliminary experiences from a prospective cancer study in a cytogenetic cohort // *Journal: Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis.* 1990. V. 10. № 3. P. 215-221.

520. Sorsa M., Wilbourn J., Vanio H. Human cytogenetic damage as a predictor of cancer risk. / In: *Mechanisms of Carcinogenesis in risk identification.* (Eds.: Vanio H., Magee P.N., McGregor D., McMichael A.J.) // *IARC Scientific Publications.* 1992. № 116. P. 543-554.

521. Srám R.J., Binková B., Rössner P. et al. Adverse reproductive outcomes from exposure to environmental mutagens // *Mutat Res.* 1999. V. 428. № 1-2. P. 203-15.

522. Sram R.J., Rossner P., Smerhovsky Z. Cytogenetic analysis and occupational health in the Czech Republic // *Mutation Research.* 2004. V. 566. P. 21-48.

523. Sram R.J., Rössner P., Beskid O. et al. Chromosomal aberration frequencies determined by conventional methods: Parallel increases over time in the region of a petrochemical industry and throughout the Czech Republic // Chem. Biol. Interact. 2007. a. V. 166. № 1-3. P. 239-244.

524. Sram R.J., Beskida O., Binkova B., Chvatalova I. Chromosomal aberrations in environmentally exposed population in relation to metabolic and DNA repair genes polymorphisms // Mutation Research. 2007. б. V. 620. № 1-2. P. 22–33.

525. Sram R.J., Svecova V., Rossnerova A. Systematic review of the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay to measure DNA damage induced by exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons // Mutat. Res. 2016. V. 770(Pt A). P. 162-169.

526. Srb V., Kubzová E. Genetic risk in microbiological laboratory work // Cas. Lek. Cesk. 1985. V. 124. № 22. P. 686-9.

527. Srb V., Vancurová R., Kubzová E. Cytogenetic analysis of the effects of selected 2d generation cytostatics (iproplatin and oxoplatin) on human peripheral lymphocytes in vitro // Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove Suppl. 1989. V. 32. № 4. P. 319-351.

528. Stronati L., Farris A., Pacchierotti F. Evaluation of chromosome painting to assess the induction and persistence of chromosome aberrations in bone marrow cells of mice treated with benzene // Mutat. Res. 2004. V. 545. P. 1-9.

529. Surowy H., Rinckleb A., Luedeke M. et al. Heritability of baseline and induced micronucleus frequencies // Mutagenesis. 2011. V. 26 № 1. P. 111–117.

530. Suspiro A., Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview // Toxicol. Lett. 2011. V. 207. № 1. P. 42-52.

531. Suzuki R., Shiota S., Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori* // Infect Genet Evol. 2012. V. 12. № 2. P. 203-213.

532. Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Iurchenko V.V. et al. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six

organs of mice in vivo // *Mut. Res.* 2011. V. 726. № 1. С. 8-14.

533. Szkup-Jabłońska M., Karakiewicz B., Grochans E. et al. Effects of blood lead and cadmium levels on the functioning of children with behaviour disorders in the family environment // *Ann Agric Environ Med.* 2012. M. 19. № 2. P. 241-6.

534. Taghizadeh S., Najmabadi H., Kamali K., Behjati F. Evaluation of chromosomal aberrations caused by air pollutants in some taxi drivers from two polluted districts of urban Tehran and its comparison with drivers from rural areas of Lahijan: a pilot study // *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2014. V. 12. № 144. P. 1-6.

535. Талан О.О., Шеметун О.В. Частота аберацій хромосом у осіб різного віку, які проживають у Києві // *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2010. №11. С. 148-152.

536. Tan I.B., Isabel Ng., Tai W.M., Tan P. Understanding the genetic basis of gastric cancer: recent advances // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. V. 6. № 3. P. 335–341.

537. Tawn E.J., Whitehouse C.A. Frequencies of chromosome aberrations in a control population determined by G banding // *Mutat. Res.* 2001. V. 490. № 2. P. 171-7.

538. Toller I.M., Neelsen K.J., Steger M. et al., Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells // *Microbiology.* 2011. V. 108. № 36. P. 14944-14949.

539. Tsezou A., Kitsiou-Tzeli S., Galla A. et al. High nitrate content in drinking water: cytogenetic effects in exposed children // *Arch. Environ. Health.* 1996. V. 51. № 6. P. 458-61.

540. Tucker J.D., Moore D.H. The importance of age and smoking in evaluating adverse cytogenetic effects of exposure to environmental agents // *Environ. Health Perspect.* 1996. V. 104. № 3. P. 489-92.

541. Tucker J.D., Cofield J., Matsumoto K. et al. Persistence of chromosome aberrations following acute radiation: I, PAINT translocations, dicentrics, rings, fragments, and insertions // *Environ. Mol. Mut.* 2005. a. V. 45. № 2-3. P. 229-48.

542. Tucker J.D., Cofield J., Matsumoto K. et al. Persistence of chromosome

aberrations following acute radiation: II, does it matter how translocations are scored? // *Environ Mol Mutagen*. 2005. 6. V. 45. № 2-3. P. 249-57.

543. Tuteja N., Tuteja R. Unraveling DNA repair in human: molecular mechanisms and consequences of repair defect // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2001. V. 36. № 3. P. 261-90.

544. UNEP. Interim review of scientific information on lead-Version of March 2006. United Nations Environment Programme. 2006 <http://www.unep.org/chemicalsandwaste/LeadCadmium/ScientificReviews/LeadPb/tabid/29843/Default.aspx>.

545. UNEP. Final review of scientific information on cadmium –Version of December 2010. United Nations Environment Programme. 2010 <http://www.unep.org/chemicalsandwaste/LeadCadmium/ScientificReviews/CadmiumCd/tabid/29844/Default.aspx>.

546. Urushibara A., Kodama S., Yokoya A. Induction of genetic instability by transfer of a UV-A-irradiated chromosome // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2014. V. 15. № 766. P. 29-34.

547. Vainio H., Sorsa M. Chromosome aberrations and their relevance to metal carcinogenesis // *Environ. Health Perspect*. 1981. V. 40. P. 173-80.

548. van Berlo D., Clift M.J., Albrecht C., Schins R.P. Carbon nanotubes: an insight into the mechanisms of their potential genotoxicity // *Swiss Med. Weekly*. 2012. 142:w13698.

549. Villarini M., Gianfredi V., Levorato S. et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis // *Mutat. Res*. 2016. V. 770(Pt A). P. 35-45.

550. Vellingiri B., Shanmugam S., Subramaniam M.D. et al. Cytogenetic endpoints and Xenobiotic gene polymorphism in lymphocytes of hospital workers chronically exposed to ionizing radiation in Cardiology, Radiology and Orthopedic Laboratories // *Ecotoxicol. Environ. Saf*. 2014. V. 100. P. 266-74.

551. Vijayalaxmi, Obe G. Controversial cytogenetic observations in mammalian

somatic cells exposed to extremely low frequency electromagnetic radiation: a review and future research recommendations // *Bioelectromagnetics*. 2005. V. 26. № 5. P. 412-30.

552. Vodicka P., Polivkova Z., Sytarova S. et al. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls // *Carcinogenesis*. 2010. V. 31 №7. P.1238-1241.

353. Vodicka P., Musak L., Fiorito G. et al. DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anaesthetic gases assessed by the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay. A critical review // *Mutat. Res*. 2016. V. 770(Pt A). P. 26-34.

554. Voronina E.S., Durnev A.D., Zhanataev A.K. et al. Protective Effect of Vitamins in Induced Mutagenesis // *Micronutrients and Health Research*. New York.: Nova Science Publishers. 2008. Ch. X. P. 279-291.

555. Vozenílková H., Tmějová M., Srb V. et al. Environmental monitoring and biological monitoring of young people exposed to nonoccupational levels of formaldehyde, toluene and other hydrocarbons // *Sb. Ved. Pr. Lek. Fak. Karlovy Univerzity Hradci Kralove Suppl*. 1991. V. 34. № 4. P. 407-76.

556. Wan B., Christian R.T., Soukup S.W. Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells in vitro // *Environ. Mutagen*. 1982. V. 4. № 4. P. 493-8.

557. Wang Y., Yang H., Li L. et al. Biomarkers of chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes induced by polycyclic aromatic hydrocarbons: a meta-analysis // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2012. V. 85(1). P. 13-25.

558. Wang J., Xu X., Wang Q. et al. Effects of polymorphisms in XRCC1 and APE1 on vinyl chloride-induced chromosome damage // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2014. V. 32. № 5. P. 321-326.

559. Wang A., Padula A., Sirota M., Woodruff T.J. Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures // *Fertil Steril*. 2016. V. 106. № 4. P. 905-29.

560. Wigle D.T., Arbuckle T.E., Turner M.C. et al. Epidemiologic evidence of

relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants // *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* 2008. V. 11. № 5-6. P. 373-517.

561. Wild CP, Kleinjans J. Children and increased susceptibility to environmental carcinogens: evidence or empathy? // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003. V. 12. P. 1389–1394.

562. Winder C., Bonin T. The genotoxicity of lead // *Mutat. Res.* 1993. V. 285. № 1. P. 117-24.

563. Wojda A., Witt M. Manifestations of ageing at the cytogenetic level // *J. Appl. Genet.* 2003. V. 44. № 3. P. 383-99.

564. Wojda A., Zietkiewicz E., Mossakowska M. et al. Correlation between the level of cytogenetic aberrations in cultured human lymphocytes and the age and gender of donors // *J. Gerontol. A Biol. Sci. and Med. Sci.* 2006. V. 61. № 8. P. 763-72.

565. Wojda A., Zietkiewicz E., Witt M. Effects of age and gender on micronucleus and chromosome nondisjunction frequencies in centenarians and younger subjects // *Mutagenesis.* 2007. V. 22. № 3. P. 195-200.

566. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_fullpdf 2009.

567. Wu S., Jin C., Lu X. et al. Bystander effect induced by UVC radiation in Chinese hamster V 79 cells // *Photochem. Photobiol.* 2014. V. 90. № 4. P. 837-44.

568. Wultsch G., Nersesyan A., Kundi M. Impact of exposure to wood dust on genotoxicity and cytotoxicity in exfoliated buccal and nasal cells // *Mutagenesis.* 2015. V. 30. P. 701–709.

569. Yadav J.S., Kaushik V.K. Effects of sulphur dioxide exposure on human chromosomes // *Mutat. Res.* 1996. V. 359. P. 25–29.

570. Yamada H., Miyahara T., Kozuka H. et al. Potentiating effects of organomercuries on clastogen-induced chromosome aberrations in cultured

Chinese hamster cells // *Mutat. Res.* 1993. a. V. 290. № 2. P. 281-91.

571. Yamada H., Miyahara T., Sasaki Y.F. Inorganic cadmium increases the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured mammalian cells // *Mutat. Res.* 1993. б. V. 302. № 3. P. 137-45.

572. Yardley-Jones A., Anderson D., Lovel D.P., Jenkinson P.C. Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene // *J. Occupational and Environmental Medicine.* 1990. V. 47. №. 1. P. 48-51.

573. Yeter D., Portman M.A., Aschner M. et. all. Ethnic Kawasaki Disease Risk Associated with Blood Mercury and Cadmium in U.S. Children // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016. V. 13. № 1. pii: E101.

574. Yuan W., Yang N., Li X. Advances in Understanding How Heavy Metal Pollution Triggers Gastric Cancer // *Biomed Res Int.* 2016:7825432.

575. Zakeri F., Assaei R.G. Cytogenetic monitoring of personnel working in angiocardiology laboratories in Iran hospitals // *Mutat. Res.* 2004. V. 8. № 562(1-2). P. 1-9.

576. Zeljezic D., Garaj-Vrhovac V. Chromosomal aberration and single cell gel electrophoresis (Comet assay) in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticide // *Mutagenesis* 2001. V. 16. P. 359-63.

577. Zhang T., Wang L., Chen Q., Chen C. Cytotoxic potential of silver nanoparticles // *Yonsei Med. J.* 2014. V. 55. № 2. P. 283-91.

578. Zhuang P., Lu H., Li Z. et al. Multiple Exposure and Effects Assessment of Heavy Metals in the Population near Mining Area in South China // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 4.: e94484.

579. Zhang L.L., Lu L., Pan Y.J. et al. Baseline blood levels of manganese, lead, cadmium, copper, and zinc in residents of Beijing suburb // *Environ Res.* 2015. V. 140. P. 10-17.

580. Xie G., Wang Q., Wang A. et al. Effects of CdTe QDs on chromosome aberration of CHL cells in vitro // *Wei Sheng Yan Jiu.* 2013. V. 42. № 3. P. 415-423.