

© ПЕТРАШОВА Д.А., 2019

Петрашова Д.А.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ШКОЛЬНИКОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ВЫСОКИХ И СРЕДНИХ ШИРОТАХ

ФИЦ Кольский научный центр РАН, 184209, Апатиты

Развитие северных регионов РФ связано с добычей и переработкой природных ресурсов, что приводит к загрязнению окружающей среды и делает актуальным задачи санитарно-гигиенического мониторинга. Одним из методов токсикологических исследований популяций человека является хорошо себя зарекомендовавший микроядерный тест на клетках буккального эпителия. Отсутствие исследований по межширотному сравнению результатов цитогенетических исследований затрудняет сопоставление получаемых в АЗРФ результатов с данными из более южных районов. Цель данного исследования состоит в сравнении цитогенетических нарушений в буккальном эпителии у двух групп школьников старшего возраста, проживающих в высоких и средних широтах. Исследование проводилось в г. Апатиты Мурманской области (67°34'03" с. ш., 33°23'36" в. д.) и г. Серпухов Московской области (54° 54' 56» с.ш., 37° 24' 40» в.д.). Всего обследован 61 ребенок: 41 ребенок из г. Апатиты и 20 детей из г. Серпухова (16-18 лет). Микроядерный тест проводился согласно международному протоколу. Показано, что средние значения частоты встречаемости клеток с микроядрами в группах сравнения школьников, проживающих в высоких и средних широтах, достоверно не отличались и не превышали показатели для среднепопуляционной нормы. Частота встречаемости клеток с ядерными почками и двумя ядрами была достоверно выше в группе школьников, проживающих в средних широтах, что, в свою очередь, компенсируется более высокой скоростью элиминации клеток с нарушениями. Следовательно, при сопоставлении данных микроядерного теста на клетках буккального эпителия вполне допустимо не учитывать широту проживания исследуемых групп.

Ключевые слова: микроядра; буккальный эпителий; микроядерный тест; индекс репарации; высокие широты; Арктика.

Для цитирования: Петрашова Д.А. Цитогенетические особенности буккального эпителия у школьников старшего возраста, проживающих в высоких и средних широтах. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (4): 229-233
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-229-233>

Petrashova D.A.

BUCCAL EPITELIUM CYTOGENETIC STATUS IN SCHOOLCHILDREN LIVING IN HIGH AND MIDDLE LATITUDES

Kola Science Centre, Russian Academy of Sciences, Apatity, 184209, Russia, dinapetrashova@mail.ru

The Russian northern regions development is associated with the extraction and processing of natural resources, which leads to environmental pollution and makes the task of sanitary-hygienic monitoring relevant. Buccal micronucleus cytome assay is one of the toxicological methods for human population studies. Studies on the inter-latitudinal comparison of Buccal micronucleus cytome assay are lacking, therefore there are difficulties in comparing the results obtained in the Russian Arctic with data from more southern regions. The aim of this study is to compare cytogenetic abnormalities in the buccal epithelium in two groups of older schoolchildren living in high and middle latitudes. The study was conducted in the city of Apatity (Murmansk region, 67 ° 34'03 " N, 33 ° 23'36 " E) and the city of Serpukhov (Moscow region, 54 ° 54 '56 " N, 37 ° 24 '40 " E). A total of 61 children were examined: 41 children from the Apatity and 20 children from the Serpukhov (16-18 years old). The Buccal micronucleus cytome assay was carried out according to an international protocol. It was shown that the average frequency values of the cells with micronucleus in the comparison groups of schoolchildren living in high and middle latitudes did not significantly differ and did not exceed the values for the average population norm. The frequency of cells with nuclear buds and two nucleus was significantly higher in the group of schoolchildren living in middle latitudes, which, in turn, is compensated by a higher rate of elimination of cells with impaired. Therefore, when comparing Buccal micronucleus cytome assay data, it is quite possible not to take into account the breadth of the studied groups.

Key words: micronucleus; buccal cells; Buccal micronucleus cytome assay; repair index; high latitude; Arctic.

For citation: Petrashova D.A. Buccal epithelium cytogenetic status in schoolchildren living in high and middle latitudes. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (4): 229-233 (in Russ.)
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-229-233>

For correspondence: Petrashova Dina Alexandrovna; e-mail: dinapetrashova@mail.ru

Information about author:

Petrashova D.A., <http://orcid.org/0000-0003-3997-637X>

Conflict of interest. The author declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 25.03.2019
Accepted 29.03.2019

Введение. Согласно эпидемиологическим данным, заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований повышена среди жителей высоких широт Земли. Данный градиент отмечен как в масштабах Европейской части России так и масштабах всей планеты [1–4]. При этом определенный вклад в заболеваемость жителей арктического региона вносят высокоширотные космо- и гелиофизические агенты, ассоциированные с солнечной активностью [5]. Проживание на Севере повышает чувствительность к воздействию высокоширотных факторов среды и сужает адаптационный диапазон.

Вместе с тем, развитие северных регионов РФ в большой степени связано с добычей и переработкой природных ресурсов, что приводит к загрязнению окружающей среды и делает актуальными задачи санитарно-гигиенического мониторинга. Одним из методов токсикологических исследований популяций человека является микроядерный тест на клетках буккального эпителия, который хорошо себя зарекомендовал и получил довольно широкое распространение [6]. В Арктической зоне РФ такой мониторинг проводится на Кольском полуострове и в Ямало-Ненецком автономном округе [7-9]. Однако, в литературе нет исследований по межширотному сравнению, что затрудняет сопоставление получаемых в АЗРФ результатов с данными из более южных районов.

Цель данного исследования состоит в сравнении цитогенетических нарушений в буккальном эпителии у двух групп школьников старшего возраста, проживающих в высоких и средних широтах. Выбор детей старшего школьного возраста для исследования обусловлен следующими причинами: а) дети более чувствительны к генотоксическим агентам, чем взрослые [10]; б) меньше подвержены миграции, чем взрослые; в) легче интервьюируются, чем школьники младшего возраста.

Материал и методы. Выбор исследуемых территорий. Для проведения исследования необходимо было подобрать схожие населенные пункты, расположенные в разных широтах. Критериями отбора являлись схожая транспортная доступность, отсутствие градообразующего предприятия, схожая экологическая обстановка, схожий уровень оказания медицинской помощи, схожий возрастной состав населения, общие сети поступления продуктов питания.

Среди регионов России, находящихся за Полярным кругом, наилучшей транспортной доступностью обладает Мурманская область. Город Апатиты Мурманской области (67°34'03" с. ш., 33°23'36" в. д.) является единственным городом, в котором нет градообразующего предприятия. Транспортная доступность – автомобильная дорога, железная дорога и аэропорт (14 км).

В качестве города-сравнения, расположенного в средних широтах, был выбран г. Серпухов Московской области (54° 54' 56" с.ш., 37° 24' 40" в.д.), поскольку он соответствовал описанным выше критериям. Важным моментом является то, что данные муниципальные образования сопоставимы между собой по качеству оказания медицинской помощи населению, по оснащенности диагностической аппаратурой и по профессиональному медицинскому составу. Имеется сходство и по демографическим показателям [3].

Исследуемые группы. Всего для исследования буккального эпителия был выбран 61 ребенок из г. Апатиты и 20 детей из г. Серпухова. Исследование проводилось в школах среди учеников 10-11 классов

(16–18 лет). Перед началом исследования были получены информированные согласия на участие.

Перед взятием образцов буккального эпителия проводилось интервьюирование по специальному опроснику, который включал в себя вопросы относительно питания, вредных привычек, роста, веса, вакцинации, употребления витаминов и медикаментозных препаратов, хронических и острых заболеваний, прохождения рентгенологических обследований, семейной истории относительно онкологических заболеваний, образа жизни. Также проводилось психологическое тестирование (Тест САН, шкала тревожности Спилберга-Ханнина).

Критерии исключения: онкологические заболевания в семейной истории, наличие хронических заболеваний легких, диабет и ожирение, курение, употребление алкоголя, употребление витаминов в течение месяца, простудные заболевания в течение месяца, прохождения рентгенологических исследований в течение полугодия, использование в питании продуктов с приусадебного хозяйства, вегетарианство, высокий уровень тревожности.

Микроядерный тест на буккальном эпителии. Клетки буккального эпителия собирались путем взятия мазков стерильным деревянным шпателью с внутренней стороны щеки. Перед взятием образцов школьников просили прополоскать рот дистиллированной водой. Шпатель с клетками эпителия ополаскивался в буферном растворе, который затем переливался в пробирки по 10 мл. Образцы промывались, фиксировались на предметном стекле и окрашивались ацетоорсеином. Для каждого образца анализировалось не менее 2000 клеток при увеличении 1000х с использованием масляной иммерсии (АХЮ-STAR PLUS, Karl Zeiss). Микроядра и другие аномалии ядра определяли согласно международному протоколу [11]. В данном исследовании определялись следующие показатели: а) клетки с нарушением ДНК (микроядро, ядерная почка, разбитое яйцо и прочие протрузии); б) клетки с нарушением пролиферации (двуядерные клетки, круговая насечка); в) показатели клеточной смерти (конденсация хроматина, кариорексис, пикноз, кариолизис и клетки с апоптозными телами).

Все полученные данные были внесены в специальную базу данных [12]. Частота микроядер и других аномалий ядра представлены как средняя частота на 1000 клеток с ошибкой. Индекс репарации рассчитывался по формуле:

$$RI = (KL + KR) / (MN + BE),$$

где *KL* — частота встречаемости клеток с кариолизисом, *KR* — частота встречаемости клеток с кариорексисом, *MN* — частота встречаемости клеток с микроядрами, *BE* — частота встречаемости клеток с протрузией по типу «разбитое яйцо» [13]. Достоверность различий между группами определялась согласно критерию Манна-Уитни. Критический уровень для подтверждения нулевой гипотезы принимался в 5% ($p < 0,05$). Статистический анализ был выполнен с использованием пакета Statistica 10.0.

Результаты. Средние значения частоты клеток с микроядрами в исследуемых группах достоверно не отличалось и не превышало показатели для среднепопуляционной нормы в 2-4% [14] (см. таблицу).

У школьников, проживающих в г. Серпухов, достоверно выше частота клеток с ядерными почками, показателями нарушения пролиферации клеток и кариолизисом. А у школьников из г. Апатиты достоверно выше ча-

Частота встречаемости нарушений

Показатель	Высокие широты г. Апатиты (n=41)	Средние широты г. Серпухов (n=20)
Цитогенетические нарушения, ‰		
Частота клеток с микроядрами	4,0±0,51	3,4±0,37
Частота клеток с ядерными почками	2,7±0,90*	4,8±0,81
Частота клеток с протрузией «разбитое яйцо»	0,8±0,17	0,7±0,23
Частота клеток с прочими протрузиями	1,4±0,38	2,3±0,55
Показатели пролиферации, ‰		
Частота клеток с двумя ядрами	2,6±0,49*	4,0±0,64
Частота клеток с круговой насечкой	0,5±0,11*	2,0±0,47
Стадии деструкции ядра, %		
Частота клеток с конденсацией хроматина	4,8±0,54*	2,6±0,52
Частота клеток с кариолизисом	63,1±2,43*	79,7±2,40
Частота клеток с кариорексисом	0,2±0,03	0,1±0,05
Частота клеток с кариопикнозом	0,4±0,07	0,5±0,14
Частота клеток с апоптозными телами	4,1±0,54*	1,6±0,54
RI	19,3±2,61*	25,3±3,08

Примечание. * – различия достоверны ($p \leq 0,05$); n – количество обследуемых.

стота клеток с конденсацией хроматина и апоптозными телами (см. таблицу).

Обсуждение. Буккальный эпителий характеризуется высокой скоростью обновления и, следовательно, более выраженной чувствительностью к мутагенам эндогенной и экзогенной природы. Микроядерный тест на буккальном эпителии позволяет идентифицировать как эффекты, связанные с повреждением генома (образование микроядер и ядерных почечек), так и эффекты, связанные с различными проявлениями вариантов гибели клеток - апоптоз и некроз (конденсированный хроматин в ядро, пикноз ядра, кариорексис и др.) [11, 15, 16].

Микроядра являются признанными биомаркерами генотоксического действия различных факторов. Они представляют собой отдельную часть генетического материала вне основного ядра, которая является либо фрагментом хромосомы, образованной в результате повреждения ДНК, либо одной или несколькими целыми хромосомами, отстающими в анафазе и не включенными в основное ядро [17]. Увеличение частоты клеток с микроядрами в полости рта является наиболее ранним проявлением риска развития рака полости рта [18]. Данное исследование показывает отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости клеток с микроядрами между группами школьников, проживающих в высоких и средних широтах.

Частота встречаемости протрузий, таких как ядерная почка и «разбитое яйцо», также является важным показателем микроядерного теста. Механизм их появления до конца не изучен и все еще остается спорным. Предполагается, что протрузии являются результатом дегенеративных клеточных изменений [19]. Однако ряд авторов объясняют такие ядерные аномалии как результат генотоксических эффектов [20-22], эпигенетических процессов [23] или отделения части ядра во время S-фазы [24]. В то же время ряд исследователей предлагают рассматривать образование протрузий как результат цитогенетических нарушений, поскольку при воздействии мутагенов было показано значительное увеличение их частоты [25-28]. В то же время предполагается, что появление ядерных почечек может быть связано с элиминацией амплифицированной ДНК и процессами репарации ДНК [19, 23, 24, 29].

Для оценки степени нарушения пролиферации клеток буккального эпителия учитываются клетки с двумя и более ядрами и круговой насечкой. Существуют доказательства того, что двуядерные и многоядерные клетки образуются в основном в результате полиплоидизирующего ацитокинетического митоза [30]. Круговая насечка или сдвоенное ядро образуется в процессе неполного митоза в результате повреждения веретена деления, когда нарушается не только цитотомия, но и кариотомия [31]. Происхождение ядер с круговой насечкой не связано с прямым воздействием генотоксиканта на ДНК. Предполагается, что этот эффект возникает на заключительных этапах деления клеток [31].

В данном исследовании частота встречаемости клеток с ядерными почками и двумя ядрами была достоверно выше в группе школьников, проживающих в средних широтах. Предыдущие наши исследования на клетках лимфоцитов показали, что у подростков из Серпуховского района скорость деления клеток выше, чем у школьников из Мурманской области [32]. Возможно, из-за большей скорости деления клеток у школьников, проживающих в средних широтах, больше возникает таких цитогенетических нарушений как наличие ядерных почечек и двуядерных клеток. Однако, нельзя исключить, что при планировании исследования были учтены не все факторы.

Считается, что процесс кластогенеза может переходить в стадию мутагенеза, который в свою очередь может переходить в стадию канцерогенеза. Однако организм человека обладает гомеостазом. В клетках буккального эпителия гомеостаз реализуется за счет устранения поврежденных клеток посредством кариорексиса и кариолиза. Ряд авторов предлагает динамику канцерогенеза в буккальном эпителии отражать посредством индекса репарации (RI) [13, 33]. В нашем исследовании RI был значительно ниже у обследуемых в г. Апатиты, чем в г. Серпухов. Это свидетельствует о более высокой скорости элиминации поврежденных клеток у школьников, проживающих в средних широтах. Следовательно, повышенная частота двуядерных клеток и клеток с ядерными почками у школьников из

г. Серпухова компенсируется более высокой скоростью элиминации.

Заключение. Проведенное исследование показало, что средние значения частоты встречаемости клеток с микроядрами в группах сравнения школьников, проживающих в высоких и средних широтах, достоверно не отличались и не превышали показатели для среднепопуляционной нормы. В тоже время частота встречаемости клеток с ядерными почками и двумя ядрами была достоверно выше в группе школьников, проживающих в средних широтах, что, в свою очередь, компенсируется более высокой скоростью элиминации клеток с нарушениями. Следовательно, при сопоставлении данных микроядерного теста на клетках буккального эпителия вполне допустимо не учитывать широту проживания исследуемых групп.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность ст. научн. сотр., канд.биол.наук Петрову В.Н и научному сотруднику, канд.биол.наук Пожарской В.В. за помощь в организации исследования и взятие образцов буккального эпителия у школьников в г. Серпухов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4, 6, 7, 10,11, 13,14, 16, 18-27, 29,33 см. REFERENCES)

1. Гундаров И.А., Зильберт Н.Л. Изучение региональных различий в заболеваемости и смертности населения с позиций синдрома географической широты. *Вестник АМН СССР*. 1991;11:52-6.
3. Белишева Н.К., Петров В.Н. Проблема здоровья населения в свете реализации стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации. *Труды Кольского научного центра*. 2013; 6 (19):20.
5. Белишева Н. К., Талыкова Л. В., Мельник Н. А. Популяционные эффекты воздействия космических лучей в высоких широтах. Медико-биологические эффекты действия радиации: материалы междунар. конф. (10-11 апреля 2012 г.). М.: ФГУ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; 2012.
8. Шинкарук Е.В., Агбальян Е.В. Цитогенетический статус жителей Гыданского полуострова. *Гигиена и санитария*. 2016;95: 865-8.
9. Шинкарук Е.В., Агбальян Е.В., Сычева Л.П. Цитогенетический статус коренного и пришлого населения в ЯНАО. *Гигиена и санитария*. 2016; 95:140-4.
12. Петрашова Д.А., Бурцев А.В. Разработка базы данных по цитогенетическим показателям на примере исследований, проводимых в Мурманской области. *Вестник Кольского научного центра РАН*. 2016; 2(25): 124-36.
15. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. М.: Гениус Медиа; 2007.
17. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. *Медицинская генетика*. 2007; 6(11): 3-12.
28. Мейер А.В., Толочко Т.А., Литвин А.В., Минина В.И., Кулемин Ю.Е. Кариологический статус буккальных эпителиоцитов шахтеров с профессиональными легочными патологиями. *Гигиена и санитария*. 2018;97(3): 220-5.
30. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия, пролиферация и дифференцировка. М.: Наука; 1981.
31. Юрченко В.В. Цитогенетические нарушения в эпителии щеки человека при экспозиции генотоксикантами. *Токсикологический вестник*. 2005; 6:14-21.
32. Пожарская В.В., Петрашова Д.А. Микроядра в лимфоцитах периферической крови детей и подростков проживающих в сельской местности Мурманской области. *Труды Ферсмановской научной сессии. Труды Кольского научного центра*. 2017; 8:61-6.

REFERENCES

1. Gundarov I.A., Zil'bert N.L. Study of regional differences in the population morbidity and mortality from the standpoint of geographical latitude syndrome. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR*. 1991;11: 52-6. (in Russian)
2. Kelly J.J., Lanier A.P., Alberts S., Wiggins C.L. Differences in cancer incidence among Indians in Alaska and New Mexico and US Whites, 1993-2002. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15:1515-9.
3. Belisheva N.K., Petrov V.N. The Murmansk region's population health when implementing the strategy of the development of the Russian Federation's Arctic zone. *Trudy Kol'skogo nauchnogo tsentra*. 2013;6 (19): 20. (in Russian)
4. Young T.K., Kelly J.J., Friberg J., Soininen L., Wong K.O. Cancer among circumpolar populations: an emerging public health concern. *International Journal of Circumpolar Health*. 2016;75:12.
5. Belisheva N.K., Talykova L.V., Mel'nik N.A. Population effects of cosmic rays in high latitudes. Biomedical effects of radiation (10-11/04/2012). Moscow: FGU FMBC im. A. I. Burnazyana FMBA Rossii; 2012. (in Russian)
6. Bonassi S., Coskun E., Ceppi M., Lando C., Bolognesi C., Burgaz S., et al. The HUMAN Micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*. 2011;728: 88-97.
7. Petrashova D., Martynova A., Megorskiy V. Genetic Damage in Workers from the Rare Metal Ore Production Region. *Minerals*. 2019; 9:14.
8. Shinkaruk E.V., Agbalyan E.V. Cytogenetic status of the residents of the Gydansky Peninsula (Gydan). *Gigiena i sanitariya*. 2016;95: 865-8. (in Russian)
9. Shinkaruk E.V., Agbalyan E.V., Sycheva L.P. Cytogenetic status of indigenous and alien population residing near the oil and gas industrial facilities in Nyda village of Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95:140-4. (in Russian)
10. Neri M., Ceppi M., Knudsen L.E., Merlo D.F., Barale R., Puntoni R., et al. Baseline micronuclei frequency in children: estimates from meta- and pooled analyses. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113:1226-9.
11. Thomas P., Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*. 2009;4: 825-37.
12. Petrashova D.A., Burtsev A.V. Development of a database for the micronucleus test upon human cells. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN*. 2016;2(25):124-36. (in Russian)
13. Ramirez A., Saldanha P.H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. *Genetics and Molecular Research (GMR)*. 2002;1(3): 246-60.
14. Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears - methods development. *Mutation Research*. 1992; 271: 69-77.
15. Poly-organized micro-nuclear test in ecological and hygienic researches. Moscow: Genius Media; 2007. (in Russian)
16. Torres-Bugarin O., Zavala-Cerna M.G., Nava A., Flores-Garcia A., Ramos-Ibarra M.L. Potential Uses, Limitations, and Basic Procedures of Micronuclei and Nuclear Abnormalities in Buccal Cells. *Disease Markers*. 2014.
17. Sycheva L.P. Biological value, scoring criteria and limits of a variation of a full spectrum karyological indexes of exfoliated cells for estimation of human cytogenetic status. *Meditsinskaya genetika*. 2007; 6(11): 3-12. (in Russian)
18. Cardoso R.S, Takahashi-Hyodo S., Peitl P., Ghilardi-Neto T., Sakamoto-Hojo E.T. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*. 2001;21: 431-9.
19. Nersesyan A.K. Nuclear buds in exfoliated human cells. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2005; 588:64-8.
20. Serrano-Garcia L., Montero-Montoya R. Micronuclei and chromatid

- buds are the result of related genotoxic events. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2001; 38: 38-45.
21. Montero R., Serrano L., Davila V., Segura Y., Arrieta A., Fuentes R., et al. Metabolic polymorphisms and the micronucleus frequency in buccal epithelium of adolescents living in an urban environment. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2003;42:216-22.
 22. Zeljezic D., Garaj-Vrhovac V. Chromosomal aberrations, micronuclei and nuclear buds induced in human lymphocytes by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid pesticide formulation. *Toxicology*. 2004;200:39-47.
 23. Fenech M., Crott J.W. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes - evidence for breakage-fusion-bridge cycles in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002;504:131-6.
 24. Shimizu N., Itoh N., Utiyama H., Wahl G.M. Selective entrapment of extrachromosomally amplified DNA by nuclear budding and micronucleation during S phase. *Journal of Cell Biology*. 1998;140:1307-20.
 25. Gadhia P.K., Thumbar R.P., Kevadiya B. Cytome Assay of Buccal Epithelium for Bio-monitoring Genotoxic Assessment of Benzene Exposure among Petrol Pump Attendants. *International Journal of Human Genetics*. 2010;10:239-45.
 26. Celik A., Yildirim S., Ekinci S.Y., Tasdelen B. Bio-monitoring for the genotoxic assessment in road construction workers as determined by the buccal micronucleus cytome assay. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2013;92: 265-70.
 27. Benedetti D., Nunes E., Sarmiento M., Porto C., dos Santos C.E.I., Dias J.F., et al. Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: Evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013;752: 28-33.
 28. Meyer A.V., Tolochko T.A., Litvin A.V., Minina V.I., Kulemin Y.E. Karyological status of buccal epithelial cells of miners with occupational lung pathologies. *Gigiena i sanitariya*. 2018;97(3): 220-5. (in Russian)
 29. Shimizu N., Kamezaki F., Shigematsu S. Tracking of microinjected DNA in live cells reveals the intracellular behavior and elimination of extrachromosomal genetic material. *Nucleic Acids Research*. 2005; 33: 6296-307.
 30. Brodskii V.I., Uryvaeva I.V. Cell polyploidy, proliferation and differentiation. Moscow: Nauka; 1981. (in Russian)
 31. Yurchenko V.V. Cytogenetic disorders in the human cheek epithelium during exposure to genotoxicants. *Toxicologicheskiy vestnik*. 2005;6:14-21. (in Russian)
 32. Pozharskaja V.V., Petrashova D.A. Cytogenetic disturbances frequency in lymphocytes of the children living in Murman and Moscow regions. *Trudy Kol'skogo nauchnogo tsentra*. 2017; 8: 61-6. (in Russian)
 33. Diler S.B., Celik A. Cytogenetic Biomonitoring of Carpet Fabric Workers Using Micronucleus Frequency, Nuclear Changes, and the Calculation of Risk Assessment by Repair Index in Exfoliated Mucosa Cells. *DNA and Cell Biology*. 2011; 30: 821-7.

Поступила 25.03.19

Принята к печати 29.03.19