

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 613.6/618.17

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120

Взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства

Е.В. Моргуль, С.Н. Белик, З.Е. Аветисян, А.Р. Квасов,
Ю.Ю. Чеботарева, Е.П. Евдокимова, А.Р. Моргуль

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: выявить взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 36 сотрудниц птицефабрики детородного возраста. Из них 22 работницы основного производства составили первую группу, 14 женщин (административно-управленческий персонал) — контрольную группу. Проводили клинико-статистическое исследование репродуктивного здоровья с одновременным исследованием кариологических показателей буккального эпителия с использованием флуоресцентного микроскопа. На каждом микропрепарате определяли минимум 1000 клеток в монослое. Статистические данные получали при использовании программы Statistica 6,0. **Результаты:** у работниц основного производства отмечено высокое распространение воспалительных гинекологических заболеваний (90,9 % против 57,1 % в контрольной группе), миомы матки (9,1 %, против 7,1 %). Одновременно в этой группе выявлено статистически достоверное увеличение числа клеток с микроядрами в 2,6 раз ($p < 0,05$), с протрузиями — в 1,8 раз ($p < 0,05$), повышение суммарного показателя пролиферации в 2,3 раза ($p < 0,05$), при этом двуядерные клетки представлены в большинстве случаев. Интегральный показатель цитогенетических нарушений женщин I группы также был достоверно выше в 2,0 раза ($p < 0,05$). **Заключение:** определено негативное влияние факторов производственной среды птичников на нарушение стабильности клеточного генома. Выявлена прямо пропорциональная зависимость степени нарушения репродуктивного здоровья от уровня поражения генетического аппарата клеток.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, вредные производственные факторы, работницы птицефабрик, микроядерный тест.

Для цитирования: Моргуль Е.В., Белик С.Н., Аветисян З.Е., Квасов А.Р., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П., Моргуль А.Р. Взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):113-120. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120.

Контактное лицо: Зита Ервандовна Аветисян, avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production

E.V. Morgul, S.N. Belik, Z.E. Avetisyan, A.R. Kvasov,
Yu.Yu. Chebotareva, E.P. Evdokimova, A.R. Morgul

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to determine the relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production. **Materials and methods:** the study involved 36 poultry farm female workers of childbearing age. The first group was made up by 22 workers of the main production. The control group included the other 14 employees who were administrative and managerial personnel. Clinical statistical study of reproductive health was carried out with simultaneous investigation of the cariological indices of buccal epithelium using a fluorescence microscope. At least 1000 cells in a monolayer were analyzed on each micropreparation. Statistical data analysis was made using Statistica 6.0. **Results:** in workers of the main production, there was a high spread of inflammatory gynecological diseases (90.9 % versus 57.1 % in the control group), uterine fibroids (9.1 %, versus 7.1 %). At the same time a statistically significant increase in the number of cells with micronuclei was revealed in this group by 2.6 times ($p < 0.05$), with protrusions by 1.8 times ($p < 0.05$), an increase in the total proliferation index by 2.3 times ($p < 0.05$), and the two-nuclear cells made the greatest contribution to these differences. The integral indicator of cytogenetic disorders of women of the 1st group was also significantly higher by 2.0 times ($p < 0.05$).

Conclusion: negative influence of factors of poultry house production environment on cell genome stability disturbance was revealed. It has been established that the reproductive health disorder degree has a direct proportional dependence on the damage level of cell genetic apparatus.

Key words: reproductive health, harmful production factors, poultry farm female workers, micronucleus test.

For citation: Morgul E.V., Belik S.N., Avetisyan Z.E., Kvasov A.R., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P., Morgul A.R. Relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):113-120. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120.

Corresponding author: Zita E. Avetisyan, avetisyan-rostgmu@yandex.ru..

Введение

На современном состоянии демографической ситуации в России значительно отразилась неблагоприятная социально-экономическая обстановка 90-х гг. В начале 90-х гг. в Российской Федерации отмечали значительное сокращение численности населения из-за отрицательного естественного прироста, что привело к демографическому старению. Оно характеризуется преобладанием людей старших возрастов. Показатель среднего возраста населения в России у мужчин составляет около 33 лет, у женщин — 38 лет, и отмечается его ежегодное повышение. Также данные демографические изменения обусловлены снижением рождаемости среди молодых людей, рожденных в начале 90-х гг. В связи с этим ежегодно уменьшается доля женского населения в возрасте от 18 до 24 лет, что отрицательно сказывается на уровне рождаемости [1]. Обострение демографической проблемы в России обусловлено не только снижением рождаемости, но и ухудшением состояния здоровья населения и ростом смертности.

Репродуктивное здоровье женщин имеет не только медико-социальное, но и общественно-политическое значение, так как от него зависит здоровье будущего поколения. Сохранение репродуктивного здоровья женщин является одним из главных направлений государственной политики. Глава 6 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» рассматривает вопросы сохранения здоровья матери и ребенка, семьи и репродуктивного здоровья. Под репродуктивным здоровьем понимают состояние полного психического, физического и социального благополучия населения.

Состояние репродуктивного здоровья и репродуктивной системы отражается на продолжительности жизни и смертности от различных классов заболеваний. В России осложнения беременности и родов занимают шестое место среди причин смертности населения детородного возраста. От состояния здоровья матери зависит здоровье, качество потомства и перинатальная смертность [2, 3].

Осложнения беременности и родов, повышение заболеваемости детей и подростков связано с ухудшением репродуктивного здоровья населения. В последнее время нормальные роды составляют только 25 – 30 %. Внутриутробная гипоксия, врожденные аномалии и синдром задержки роста плода часто встречаются в перинатальной патологии. Примерно 13 – 15 % репродуктивных потерь составляет невынашивание беременности [2, 4]. Около пятидесяти детей на каждую тысячу новорожденных рождается с врожденными и наследственными заболеваниями. Перинатальная патология регистрируется у 39 % детей в неонатальном периоде [3, 5]. За последнее десятилетие появилась новая большая группа риска по развитию бесплодия у подростков, которые рано начали половую жизнь и употребляют алкоголь, наркотики [6].

Факторы, определяющие состояние репродуктивного здоровья, разделяют на эндогенные и экзогенные. Под эндогенными факторами рассматривают уровень соматического здоровья родителей, репродуктивного здоровья матери и отца, здоровья матери во время беременности, наследственность, инфекции и др. К экзогенным факторам относят условия труда, окружающую среду, социально-экономические показатели жизни, качество медицинского обслуживания и сбалансированность питания.

Воздействию вредных, опасных веществ и неблагоприятных производственных факторов в Российской Федерации подвержены примерно 6 млн человек, из которых больше половины — женщины. Птицеводство — быстро развивающаяся отрасль сельского хозяйства, где большинство работников — женщины. При промышленном производстве птицы женщины сталкиваются со значительным количеством неблагоприятных производственных факторов. К ним относят неудовлетворительный микроклимат: загрязнение воздуха аммиаком, сероводородом, углекислотой, микроорганизмами, органической пылью [7]. Большинство этих факторов обладают мутагенным действием. Несмотря на то, что возникновение нарушений репродуктивного здоровья при влиянии вредных факторов производственной среды доказано экспериментально, пока еще нет научно обоснованной оценки риска этих нарушений.

В последнее время для оценки влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, включая действие химических соединений [8], широко используется микроядерный тест [9, 10]. Он применяется в клинической практике для выявления и прогнозирования течения многих заболеваний [10, 11], а также при экспериментальных исследованиях. Наличие микроядер в клетках может указывать на недостаточную эффективность защитных свойств организма в ответ на воздействие негативных факторов окружающей среды [12]. Микроядерный тест можно рассматривать как косвенный метод оценки хромосомных повреждений. Он является специфичным и высокоинформативным способом идентификации разрывов хромосом [11, 13], а хромосомные aberrации, в свою очередь, имеют положительную корреляцию с рядом гинекологических состояний [14].

Экзофоллиативные клетки ротовой полости, являющиеся пограничным эпителием и находятся под непосредственным воздействием вредных факторов производственной среды. Буккальные эпителиоциты обладают чувствительностью к

многим экзогенным и эндогенным воздействиям, что приводит к функциональным изменениям, отражающим различные нарушения локального и системного гомеостаза, которые оказывают влияние на жизнеспособность этих клеток и сопровождаются образованием в них микроядер. Наличие микроядер является маркером нестабильности функционирования клеток и указывает на активизацию процессов воспаления и апоптоза [15].

Микроядра являются отдельной частью хроматина вне основного ядра. Протрузии представлены похожей структурой, соединенной с хроматином основного ядра. К ним относятся фрагменты хромосом или отставшие при нарушении веретена деления целые хромосомы, окруженные ядерной оболочкой, соединенной с ядерной оболочкой основного ядра. Увеличение числа встречаемости этих структур в популяциях клеток отражает генотоксическое действие исследуемых факторов (кластогенном и анеугенном) [15].

Цель исследования — определение взаимосвязи уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства.

Для достижения цели решали следующие задачи:

- 1) изучить показатели состояния репродуктивного здоровья женщин, находящихся в условиях промышленного экопрессинга;
- 2) оценить степень мутагенной активности вредных факторов производственной среды птицефабрики с помощью микроядерного теста;
- 3) определить взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья птичниц.

Материалы и методы

Базой исследования явилось ЗАО «Ильичевская племятицефабрика» Ростовской области. В исследовании приняли участие 36 сотрудниц птицефабрики детородного возраста, первая группа — 22 женщины основного производства, контрольная группа — 14 работниц, рабочее место которых не связано с прямым неблагоприятным воздействием факторов производственной среды (административно-управленческий персонал).

Клинико-статистическое исследование включало изучение состояния половой сферы у обследуемых работниц, которое осуществляли в женских консультациях, а также по данным профилактических осмотров с применением гинекологических исследований. Изучали течение беременности, родов, состояние новорожденных и их развитие в течение первой недели жизни. При осмотре каждая сотрудница заполняла анкету, которая включала данные общего и специального анамнеза (профессиональный маршрут, характер становления менструального цикла, детородная функция, общая и гинекологическая заболеваемость, и др.), заключение гинекологических осмотров и тестов функциональной диагностики. Проводили целенаправленный опрос для выявления данных о бытовых условиях, о семейном и финансовом положении.

Для определения влияния вредных факторов производственной среды птицефабрики на цитогенетическую стабильность клеток применяли микроядерный тест [9, 16]. Для исследования со слизистой оболочки обеих щёк про-

водили соскоб. Далее использовали осаждение центрифугированием, гипотонизацию и фиксацию эпителиальной суспензии. После нанесения суспензии на сухие охлажденные стёкла проводили окрашивание флуоресцентным красителем DAPI II (Abbott). Кариологическое исследование проводили с использованием флуоресцентного микроскопа и нефлуоресцирующего иммерсионного масла при увеличении в 1000 раз. На каждом микропрепарате определяли минимум 1000 клеток в монослое. Микроядра определяли как округлые маленькие тела с цельной оболочкой, в одном оптическом поле зрения с ядром. Они одинаковые по цвету и по структуре хроматина с ядром, имеют чётко очерченные границы, но при этом полностью отделены от него.

Статистические данные получали при использовании программы Statistica 6,0. Для числовых показателей рассчитывали средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считали данные при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

При анализе анкетного материала определили, что средний возраст женщин-птичниц I группы соответствовал $35,70 \pm 2,03$ годам (27 – 45 лет). Средний возраст сотрудниц административного персонала (контрольная группа) составлял $36,07 \pm 1,09$ лет (31 – 43 лет). На время проведения исследования стаж работы птичниц на птицефабрике составил $12,36 \pm 1,36$ лет (4 – 22 лет), а женщин, работающих в административном управлении — $11,00 \pm 1,17$ лет (5 – 20 лет).

Определяя социально-экономический уровень жизни, установили, что среди сотрудниц I группы всего 13,0 % получили высшее образование, в отличие от контрольной группы (71,0 % женщин). Многие обследованные имеют личное жилье с удовлетворительными условиями проживания. Материальный доход в семьях респондентов I группы в 75,0 % случаев соответствует прожиточному минимуму или ниже, тогда как у 78,0 % женщин контрольной группы доход выше.

Несмотря на одинаковый возраст начала менархе ($13,05 \pm 0,20$ лет у женщин I группы, $13,07 \pm 0,20$ лет у женщин контрольной группы), у женщин I группы нарушения менструального цикла регистрировали чаще, чем у женщин контрольной группы. Нормальный менструальный цикл наблюдался только у 22,0 % женщин I группы, в отличие от женщин контрольной группы (52,0 %). В структуре нарушений менструального цикла птичниц (I группа) часто встречались полименорея (63,6 %) и алыгодисменорея (59,1 %). Сотрудницы контрольной группы очень часто отмечали олигоменорею (42,9 %) и опсоменорею (35,7 %). Выявили, что длительность стажа работы значительно повышает вероятность нарушения менструальной функции.

Определение особенностей половой жизни показало, что первые половые отношения у многих работниц I группы начались в возрасте $18,91 \pm 0,28$ лет, в то время как у женщин административного персонала он был более поздним ($22,36 \pm 0,41$ года). При этом количество половых партнёров на момент анкетирования составил от 1 до 3 человек независимо от группы. Жалобы на наличие дискомфорта во время полового акта чаще отмечали женщины контрольной группы (42,8 %). Самым

распространенным способом предохранения от беременности у всех опрошенных является использование презервативов (72,7 % — в I группе, 71,4 % — в контрольной группе), реже прерванный половой акт (13,6 % и 14,2 %, соответственно) и гормональная контрацепция (13,7 % и 14,4 %, соответственно).

Анализ акушерского анамнеза показал, что первая беременность у большинства женщин I группы наступила в возрасте $19,68 \pm 0,53$ лет, а у женщин контрольной группы — в $23,5 \pm 0,48$ года. На период анкетирования опрошенные I группы отмечали количество беременностей от 3 до 7 ($4,14 \pm 0,29$ беременности), из них среднее число абортот составило $2,23 \pm 0,29$ (от 2 до 5 абортот). У сотрудниц административного персонала число беременностей варьировало от 2 до 4 ($2,21 \pm 0,28$ беременности), а число абортот — $0,57 \pm 0,20$ (0 до 2 абортот). Независимо от группы у большинства опрошенных женщин родами закончились две беременности. Самостоятельное родоразрешение отмечали у большинства опрошенных (90,9 % — в I группе, 92,8% — в контрольной группе).

При анализе распространённости гинекологической патологии практически у половины женщин отмечали сочетание нескольких заболеваний (57,1 % — у птичниц, 43,0 % — у сотрудниц административного персонала). В структуре гинекологической заболеваемости всех опрошенных первое место занимали воспалительные заболева-

ния (90,9 % — в I группы, 57,1% — в контрольной группе), второе место — заболевания шейки матки (45,4 % и 50,0 % соответственно), третье место — эндометриоз (31,8 % и 35,7 % соответственно), четвёртое место — опухоли яичников (13,6 % и 14,3 % соответственно), пятое место — миома матки (9,1 % 7,1 % соответственно). Большинство опрошенных сотрудниц отмечает, что ухудшение репродуктивного здоровья произошло за время работы на птицефабрике.

В результате исследования буккального эпителия микроядерным тестом у работниц основного производства выявили статистически достоверное увеличение числа клеток с микроядрами в 2,6 раз ($p < 0,05$), с протрузиями — в 1,8 раз ($p < 0,05$) при сравнении с результатами женщин административного персонала. У птичниц, на организм которых влияют вредные производственные факторы (I группа), суммарный показатель пролиферации выше в 2,3 раза ($p < 0,05$). Большинство нарушений ядерного аппарата представлены двуядерными клетками. Они встречались у работниц почти в три раза больше, чем у женщин контрольной группы. Интегральный показатель цитогенетических нарушений женщин I группы также был достоверно выше в 2,0 раза ($p < 0,05$). Результаты исследования кариологических показателей приведены в таблице.

Типы некоторых ядерных аномалий буккальных эпителиоцитов, выявленных у сотрудниц птицефабрики, представлены на рисунках 1, 2, 3.

Таблица / Table

**Кариологические показатели буккальных эпителиоцитов
 у работниц птицефабрики ($M \pm m$)**
Cariological indices of buccal epitheliocytes at poultry farm female workers ($M \pm m$)

Показатели <i>Indicators</i>	Доля клеток с исследуемыми показателями <i>Proportion of cells with test indicators</i>	
	I группа <i>I group</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>
Цитогенетические показатели <i>Cytogenetic indicators</i>		
Доля клеток с микроядрами <i>Proportion of cells with micronuclei</i>	2,59±0,21*	0,93±0,20
Доля клеток с протрузиями <i>Proportion of cells with protrusions</i>	3,05±0,20*	1,71±0,19
Доля клеток с межъядерными мостами <i>Proportion of cells with internuclear bridges</i>	0,32±0,10	0,21±0,11
Суммарная доля клеток с цитогенетическими нарушениями <i>Total proportion of cells with cytogenetic disorders</i>	5,95±0,36	2,85±,27
Показатели пролиферации <i>Proliferation indicators</i>		
Доля клеток с двумя ядрами <i>Proportion of cells with two nuclei</i>	6,23±0,32*	2,21±0,28
Доля клеток с тремя и более ядрами <i>Proportion of cells with three or more nuclei</i>	0,82±0,16	0,43±0,14
Доля клеток со сдвоенным ядром <i>Proportion of cells with a dual nucleus</i>	2,64±0,15*	1,43±0,20
Суммарный показатель пролиферации <i>Total proliferation index</i>	9,69±0,46*	4,07±0,49

Примечание: * — значимые отличия от контрольной группы при сравнении данных по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Note: * — significant differences from the control group when comparing data by Student's test ($p < 0,05$).

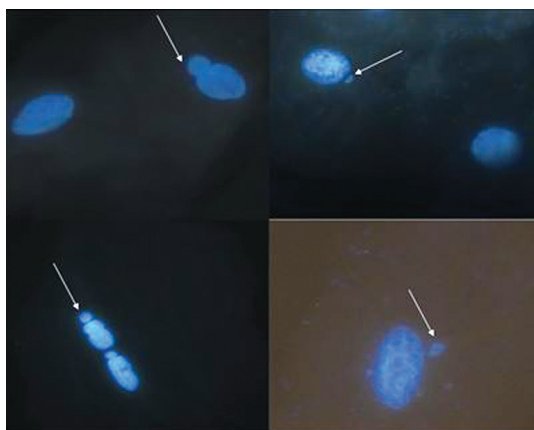


Рисунок 1. Клетки с микроядрами (окр. DAPI, x1000)
Figure 1. Cells with micronuclei (staining DAPI, x1000)

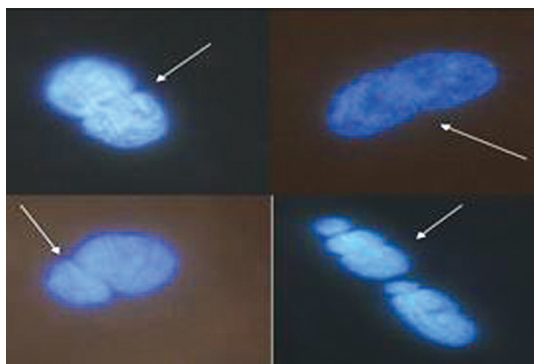


Рисунок 2. Протрузии (окр. DAPI, x1000)
Figure 2. Protrusions (staining DAPI, x1000)

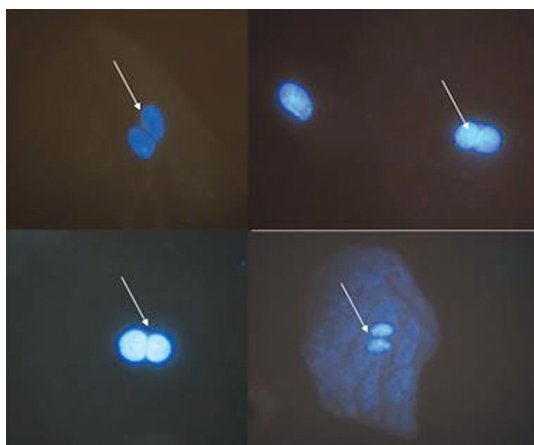


Рисунок 3. Двухъядерные клетки (окр. DAPI, x1000)
Figure 3. Binucleated cells (staining DAPI, x1000)

Обсуждение

Микроядерный тест является одним из лучших валидированных цитогенетических методов оценки хромосомных повреждений у человека, используемых для оценки повреждений ДНК, вызванных воздействием генотоксических агентов (физических, химических и биологических) и генетической нестабильностью [17]. Микроядерный анализ цитома, применяемый в буккальных эксфолиативных

клетках, является наиболее доступным, так как не требует культивирования *ex vivo/in vitro* [18]. Ряд научных исследований свидетельствует о связи между повышенной частотой встречаемости микроядер и раком полости рта, головы и шеи, а также предраковыми заболеваниями полости рта [19]. Кроме этого установлено, что частота появления микроядер в буккальных клетках может отражать хромосомную нестабильность клеток других органов. Имеется зависимость между количеством микроядер и риском развития рака и различных возрастных дегенеративных заболеваний. Результаты оценки клеток у женщин с диагнозом рак молочной железы показали, что доля клеток с микроядрами и протрузиями, число многоядерных клеток и клеток с кариорексисом и кариолизисом достоверно увеличены по сравнению с контролем [20]. Установлено, что встречаемость микроядер у здоровых лиц, чьи родственники первой степени родства имели в анамнезе рак, значимо увеличена ($p < 0,05$), что может быть обусловлено наследственной нестабильностью генома, а не только вредными факторами окружающей среды [21]. Это подтверждается повышенной частотой встречаемости микроядер у пациентов с болезнью Альцгеймера и с синдромом Дауна [19]. Имеются сведения о значимом вкладе химических факторов в формирование микроядер, так исследование буккальных клеток у работников теплиц, подвергшихся воздействию пестицидов, показали, что встречаемость микроядер различных типов была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) [22]. Как правило, генотоксическое действие оценивается по одному фактору, тогда как в условиях производственной среды на организм человека влияют одновременно несколько вредностей. Примером этому служат профессиональные вредности у птичниц, когда одновременно организм нагружен вредным действием физических факторов (вредные микроклиматические условия, низкая освещённость, шум, и т.д.), влиянием химических факторов (наличие остаточных количеств пестицидов, агрохимикатов, антибиотиков, гормонов, витаминов и др.), а также воздействием биологических агентов в составе кормовой пыли и пыли от подстилки, содержащей куриный помёт. В исследованиях Leon-Mejía G. с соавторами [23] показано влияние на кариологические показатели буккального эпителия механиков, подвергшихся хроническому воздействию выхлопных газов дизельных двигателей, содержащих около 200 химических соединений, из которых наиболее токсичны оксиды углерода, азота, углеводороды, в том числе полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен и др.). Выявлена достоверная и положительная корреляция между частотой встречаемости микроядер в буккальных клетках и возрастом, стажем, а также вредными привычками (алкоголь, табак) и потреблением мяса [23]. Подобный комплексный эффект на формирование микроядер в буккальном эпителии подтверждён и в наших исследованиях, при этом особого внимания заслуживает состояние репродуктивного здоровья. В ряде публикаций отмечается, что повышенная частота появления микроядер на ранних сроках беременности проспективно связана с преэклампсией, ограничением внутриутробного роста и выкидышами [24]. Бесплодные пары демонстрируют более высокую частоту встречаемости микроядер в половых клетках, чем фертильные пары [5].

Заключение

На основании полученных результатов исследования выявлено, что начало половой жизни, частота и характер нарушений менструального цикла, количество родов и аборт, гинекологическая патология значительно различаются в обследуемых группах. Данные показатели зависят от влияния производственных репротоксикантов (прямое или не прямое воздействие), тяжести и напряженности труда (физический труд или интеллектуальный), а также социально-экономических факторов (низкий уровень дохода и образования). Определено негативное влия-

ние факторов производственной среды на нарушение стабильности клеточного генома. Выявлена прямо пропорциональная зависимость степени нарушения репродуктивного здоровья от уровня поражения генетического аппарата клеток.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. *The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. *Authors declares no conflict of interest.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергейко И.В., Бубновская А.А. Современные тенденции репродуктивного здоровья женщин. // Клинический опыт Двадцатки. – 2015. – № 2 (26). – С. 25-30. eLIBRARY ID: 23644497.
2. Белик С.Н., Харагургиева И.М., Моргуль Е.В., Кононенко Н.А., Тарануха Н.Н., Липодаева А.Ю. Анализ динамики первичной детской инвалидности в крупном промышленном городе за период с 2010 по 2014 годы. // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2015. – № 27. – С. 45-46. eLIBRARY ID: 23464293.
3. Моргуль Е.В., Колмакова Т.С. Динамика младенческой смертности за период 2000-2011 годов в Ростовской области. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16, № 5-2. – С. 728-731. eLIBRARY ID: 23212468.
4. Дубисская Л.А., Филинов А.Г., Брагина Л.Б. Медико-социальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16. – С. 32-33. eLIBRARY ID: 23441830.
5. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. // *Mutagenesis*. – 2011. – V. 26(1). – P. 63-67. DOI: 10.1093/mutage/geq084
6. Пахомова Ж.В., Пахомов И.В., Пахомова А.И. Состояние здоровья женщин по данным медицинского центра «Репродуктивное здоровье». // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 121-122. eLIBRARY ID: 21677362.
7. Духанина И.В., Хан А.И., Архипов И.В. Анализ влияния вредных производственных факторов в аспекте здоровьесбережения работающего населения. // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 8-2 (17). – С. 17-19. eLIBRARY ID: 27196948.
8. Ладнова Г.Г., Силютин В.В., Гладских М.Н. Использование неинвазивных методов исследования популяционного здоровья как показателя степени генотоксичности окружающей среды. // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – № 3. – С. 118-121. eLIBRARY ID: 23151209.
9. Колмакова Т.С., Белик С.Н., Моргуль Е.В., Севрюков А.В. Использование микроядерного теста для оценки эффективности лечения аллергии у детей: метод. рекомендации. – Ростов-на-Дону: изд-во РостГМУ; 2013.
10. Панина А.И., Севрюков А.В., Моргуль Е.В., Колмакова Т.С. Оценка стабильности генома детей с аллергическими заболеваниями с помощью микроядерного теста. // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2014. – № 33. – С. 85-87. eLIBRARY ID: 21744568.

REFERENCES

1. Sergeiko I.V., Bubnovskaya A.A. Modern trends of women's reproductive health. *Klinicheskiy opyt Dvadsatki*. 2015;2(26):25-30. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23644497.
2. Belik S.N., Kharagurgieva I.M., Morgul E.V., Kononenko N.A., Taranukha N.N., Lipodaeva A.Yu. Analysis of the dynamics of primary child disability in a large industrial city from 2010 to 2014. *Sborniki konferentsii NITs Sotsiosfera*. 2015;27:45-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23464293.
3. Morgul E.V., Kolmakova T.S. Dynamics of infantile mortality during 2000-2011 in Rostov region. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk. Sotsial'nye, humanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*. 2014;16(5-2):728-731. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23212468.
4. Dubisskaya L.A., Filinov A.G., Bragina L.B. Medical and social problems of women's reproductive health. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2011;16:32-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23441830.
5. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. *Mutagenesis*. 2011;26:63-67. DOI: 10.1093/mutage/geq084
6. Pakhomova Zh.V., Pakhomov I.V., Pakhomova A.I. Health status of women according to the "Reproductive health" medical center. *Elektronnyi nauchno-obrazovatel'nyi vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2010;12(2):121-122. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21677362.
7. Dukhanina I.V., Khan A.I., Arkhipov I.V. The analysis of harmful factors in context of working population healthcare. *Evraziiskii soyuz uchenykh*. 2015;8-2(17):17-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27196948.
8. Ladnova G.G., Silyutina V.V., Gladskikh M.N. The use of non-invasive methods of investigating the population health as an indicator of the level of genotoxicity environment. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2014;3:118-121. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23151209.
9. Kolmakova T.S., Belik S.N., Morgul E.V., Sevryukov A.V. *Use of micronucleus test to assess the effectiveness of allergy treatment in children: method. recommendations*. Rostov-na-Donu: izd-vo RostGMU; 2013. (In Russ.).
10. Panina A.I., Sevryukov A.V., Morgul E.V., Kolmakova T.S. Evaluation of the genome stability of children with allergic diseases by means of a micronucleus test. *Sborniki konferentsii NITs Sotsiosfera*. 2014;33:85-87. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21744568.
11. Kucherbaeva Zh.A. The micronucleus test for the estimation of pathological processes in the human body (review). *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii*. 2012;1:108-110. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25645950.

11. Кучербаева Ж.А. Микроядерный тест для оценки патологических процессов в организме человека (обзор). // Наука, новые технологии и инновации. - 2012. - № 1. - С. 108-110. eLIBRARY ID: 25645950.
12. Bonassi S, Ugolini D, Kirsch-Volders M, Strömberg U, Vermeulen R, Tucker JD. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. // *Environ Mol. Mutagen.* - 2005. - V. 45. - P. 258-270. DOI: 10.1002/em.20115.
13. Kirsch-Volders M. Towards a validation of the micronuclei test. // *Mutat. Res.* - 1997. - V. 392, № 1/2. - P. 1-4. DOI: 10.1016/s0165-1218(97)00039-6.
14. Чайка В.К., Говоруха И.Т., Арбузова С.Б., Шведкая Е.В., Акимова И.К. Патоморфологические и цитогенетические аспекты ранних потерь беременности у женщин после преодоленного бесплодия. // Университетська клініка. - 2010. - Т. 6, № 1-2. - С. 16-19. eLIBRARY ID: 20884249.
15. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. // *Mutat. Res.* - 2008. - V. 659. - P. 93-108. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007.
16. Parry J.V, Sors A. The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: the European Community aneuploidy project. // *Mutat. Res.* - 1993. - V. 287, № 2. - P. 3-15. DOI: 10.1016/0027-5107(93)90140-b.
17. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. // *Methods Mol Biol.* - 2019; V. 2031. - P. 147-163. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8.
18. Bolognesi C, Fenech M. Methods Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells. // *Mol Biol.* - 2013. - V. 1044. - P. 191-207. DOI: 10.1007/978-1-62703-529-3_10.
19. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, et al. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. // *Mutat Res Rev Mutat Res.* - 2015. - V.766. - P.20-31. DOI: 1016/j.mrrev.2015.07.002.
20. Flores-Garcia A, Torres-Bugarin O, Salvador Velarde-Félix J, Rangel-Villalobos H, Zepeda-Carrillo E. A., et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in exfoliated buccal mucosa cells of Mexican women with breast cancer. // *J BUON.* - 2014. - V. 19(4). - P. 895-899. PMID: 25536592.
21. Zölzer F, Křížová M, Freitinger Skalická Z, Rössnerová A, Šrám R. Micronucleus frequency and content in healthy relatives of cancer patients. // *Biomarkers.* - 2017. - V. 22(7). - P. 667-673. DOI: 10.1080/1354750x.2016.1276627.
22. Cobanoglu H, Coskun M, Coskun M., Çayır A. Results of buccal micronucleus cytome assay in pesticide-exposed and non-exposed group. // *Environ Sci Pollut Res Int.* - 2019 - V. 26(19). - P. 19676-19683. DOI: 10.1007/s11356-019-05249-0.
23. León-Mejía G., Luna-Rodríguez I., Trindade C., Oliveros-Ortiz L., Anaya-Romero M., et al. Cytotoxic and genotoxic effects in mechanics occupationally exposed to diesel engine exhaust. // *Ecotoxicology and Environmental Safety.* - 2019. - V.171. - P.264-273. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.067.
24. Furness D.L., Dekker G.A., Hague W.M., Khong T.Y., Fenech M.F. Increased lymphocyte micronucleus frequency in early pregnancy is associated prospectively with pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction. // *Mutagenesis.* - 2010. - V. 25(5). - P. 489-98. DOI: 10.1093/mutage/geq032.
12. Bonassi S, Ugolini D, Kirsch-Volders M, Strömberg U, Vermeulen R, Tucker JD. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ Mol Mutagen.* 2005;45(2-3):258-70. doi: 10.1002/em.20115
13. Kirsch-Volders M. Towards a validation of the micronucleus test. *Mutat Res.* 1997;392(1-2):1-4. DOI: 10.1016/s0165-1218(97)00039-6.
14. Chaika V.K., Govorukha I.T., Arbuzova S.B., Shvedkaya E.V., Akimova I.K. Pathomorphologic and citogenic aspects of early pregnancy losses in women after treated infertility. *Universitets'ka klinika.* 2010;6(1-2):16-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20884249.
15. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res.* 2008;659(1-2):93-108. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007
16. Parry JM, Sors A. The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: the European Community Aneuploidy Project. *Mutat Res.* 1993;287(1):3-15. DOI: 10.1016/0027-5107(93)90140-b
17. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol Biol.* 2019;2031:147-163. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8
18. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol.* 2013;1044:191-207. DOI: 10.1007/978-1-62703-529-3_10
19. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, et al. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;766:20-31. DOI: 10.1016/j.mrrev.2015.07.002
20. Flores-Garcia A, Torres-Bugarin O, Salvador Velarde-Félix J, Rangel-Villalobos H, Zepeda-Carrillo EA, et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in exfoliated buccal mucosa cells of Mexican women with breast cancer. *J BUON.* 2014;19(4):895-9. PMID: 25536592.
21. Zölzer F, Křížová M, Freitinger Skalická Z, Rössnerová A, Šrám R. Micronucleus frequency and content in healthy relatives of cancer patients. *Biomarkers.* 2017;22(7):667-673. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1276627
22. Cobanoglu H, Coskun M, Coskun M, Çayır A. Results of buccal micronucleus cytome assay in pesticide-exposed and non-exposed group. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(19):19676-19683. DOI: 10.1007/s11356-019-05249-0
23. León-Mejía G, Luna-Rodríguez I, Trindade C, Oliveros-Ortiz L, Anaya-Romero M, et al. Cytotoxic and genotoxic effects in mechanics occupationally exposed to diesel engine exhaust. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;171:264-273. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.067
24. Furness DL, Dekker GA, Hague WM, Khong TY, Fenech MF. Increased lymphocyte micronucleus frequency in early pregnancy is associated prospectively with pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Mutagenesis.* 2010;25(5):489-98. DOI: 10.1093/mutage/geq032

Информация об авторах

Моргуль Елена Валерьевна, к.б.н., доцент, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6389-8872. E-mail: ozoedu@mail.ru.

Белик Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7743-4144. E-mail: superbelik@mail.ru.

Аветисян Зита Ервандовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2642-9177. E-mail: avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Квасов Алексей Романович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону. E-mail: kwasov2014@yandex.ru.

Чеботарева Юлия Юрьевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Евдокимова Елена Петровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2. Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Моргуль Анна Романовна, студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2637-7485. E-mail: anna_morgul@mail.ru.

Вклад авторов

Е.В. Моргуль, С.Н. Белик — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных;

З.Е. Аветисян — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.Р. Квасов — обзор публикаций по теме статьи;

Ю.Ю. Чеботарева — разработка дизайна исследования;

Е.П. Евдокимова — написание текста рукописи;

А.Р. Моргуль — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Elena V. Morgul, Cand. Sci. (Bio.), associate professor, associate professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6389-8872. E-mail: ozoedu@mail.ru.

Svetlana N. Belik, Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of General Hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7743-4144. E-mail: superbelik@mail.ru.

Zita E. Avetisyan, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2642-9177. E-mail: avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Aleksey R. Kvasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kwasov2014@yandex.ru

Yulia Yu. Chebotareva, Dr. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Elena P. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Anna R. Morgul, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2637-7485. E-mail: anna_morgul@mail.ru.

Authors contribution

Elena V. Morgul, Svetlana N. Belik — research design development, obtaining and analysis of the data;

Zita E. Avetisyan — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Aleksey R. Kvasov — review of publications on the topic of the article;

Yulia Yu. Chebotareva — research design development;

Elena P. Evdokimova — writing the text of the manuscript;

Anna R. Morgul — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 22.09.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020