

УДК 576.08;616.43

ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА В БУККАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ

Калаев В.Н., Красножон К.Б., Игнатова И.В.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж, e-mail: Dr_Huixs@mail.ru

Проведена оценка уровня генетического гомеостаза организма подростков, больных сахарным диабетом I типа, с использованием микроядерного теста в буккальном эпителии ротовой полости. Установлено влияние пола и лечения на концентрацию глюкозы в крови подростков с сахарным диабетом I типа. Отмечаются половые различия в уровне нарушений: у мальчиков частота встречаемости почти всех типов aberrаций ниже, чем у девочек; отсутствуют насечки, после лечения инсулином отмечается увеличение клеток с протрузиями типа «разбитое яйцо» и снижение клеток с перинуклеарными вакуолями. У девочек после лечения происходит снижение клеток с протрузиями типа «язык» и насечками. Выявлена положительная связь концентрации глюкозы в крови с протрузией типа «язык» при сахарном диабете I типа. У девочек до лечения отмечаются связи между показателями уровня глюкозы в крови с общим количеством aberrантных клеток и перинуклеарными вакуолями, после лечения отсутствуют зависимости между изученными показателями уровня глюкозы и цитологическими нарушениями. У мальчиков до и после лечения присутствует корреляция уровня глюкозы в крови с общим количеством нарушений в буккальном эпителии, насечками и протрузией типа «язык», также после лечения добавляется связь концентрации глюкозы в крови с протрузией типа «разбитое яйцо». При проведении микроядерного теста в буккальном эпителии необходимо учитывать концентрацию глюкозы в крови, так как это может отразиться на его результатах.

Ключевые слова: микроядерный тест, буккальный эпителий, сахарный диабет I типа

EVALUATION OF PATIENTS WITH GENOME STABILITY OF TYPE I DIABETES USING MICRONUCLEUS TEST NUCLEI OF BUCCAL EPITHELIUM

Kalaev V.N., Krasnozhon K.B., Ignatova I.V.

FGBOU VPO «Voronezh State University», Voronezh, e-mail: Dr_Huixs@mail.ru

The estimation of the level of genetic homeostasis in adolescents with type I diabetes using the micronucleus test in buccal epithelium of the oral cavity. The influence of sex and treatment on the concentration of glucose in the blood of adolescents with type I diabetes. Observed sex differences in the level of violations: frequency of occurrence in males of almost all types of aberrations are lower than in girls, there are no incisions, after treatment with insulin, there is an increase of cells with protrusions of the «broken egg» and the reduction of cells with perinuclear vacuoles. In girls, there is a decrease after treatment of cells with protrusions such as «language» and notches. The positive relationship of blood glucose concentration with protrusion of the «language» in diabetes mellitus type-I. In girls, pre-treatment rate observed between blood glucose levels with the total number of aberrant cells and perinuclear vacuoles, after treatment, no relationship between the studied parameters of glucose and cytological disturbances. In boys, before and after treatment are present correlation of blood sugar levels with the total number of violations in the buccal epithelium, incisions, and protrusion of the «language», and after the treatment is added to link the concentration of glucose in the blood to the protrusion of the «broken egg». In carrying out micronucleus test in buccal epithelium is necessary to consider the concentration of sugar in the blood, as this may affect the results.

Keywords: micronucleus test, buccal epithelium, type I diabetes

Микроядерный тест с успехом используется при проведении клинических исследований. Регистрация структурно-функциональных изменений, при которых в клетках выявляется наличие микроядер, представляет собой высокоинформативный и вместе с тем простой в техническом отношении метод оценки влияния на организм различного рода факторов [7]. Некоторые исследователи рекомендуют применение метода учета клеток с микроядрами для массового скрининга лиц, предрасположенных к нестабильности генома, с целью их последующей диспансеризации [8].

В настоящий момент широко распростран микроядерный тест в эпителиоцистах слизистой оболочки ротовой полости человека в связи с отсутствием необходимости в специальном лабораторном оборудовании, сравнительной простотой, быстро-

той и дешевизной этого анализа. Следует также отметить, что буккальный эпителий является своеобразным «зеркалом», отражающим состояние всего организма в целом [3]. Поэтому результаты микроядерного теста в клетках данного типа могут служить показателем действия на организм эндо- и экзогенных факторов, вызывающих численные и структурные aberrации хромосом и приводящие к образованию микроядер [19, 20]. Повышенный уровень микроядер в клетках слизистой эпителии полости рта может служить своеобразным сигналом различных патологических состояний организма (аллергозы, паразитарные инвазии, некоторые генетические болезни), косвенно указывая на нарушения в работе иммунной системы организма [18].

Выполнены работы по определению частоты буккальных клеток с микроядра-

ми у пациентов с пигментной ксеродермой [29], у опухолевых больных [10], у больных оральной и фарингиальной карциномой, алкоголиков [28], у детей, страдающих хроническим тонзиллитом [30], и больных гастродуоденитом [15], при различных инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, дизентерия и др.) [8], у больных клещевым энцефалитом [9], у больных шизофренией с непрерывным типом течения [12], при пародонтите [12], у больных системной красной волчанкой [26], при аллергических состояниях [1], у часто болеющих (более 4 раз в год) острыми респираторными заболеваниями детей [27]. Однако не изучено влияние патологических состояний, обусловленных сахарным диабетом I типа, на уровень клеток с цитологическими нарушениями у подростков.

Сахарный диабет занимает третье место по распространенности в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и представляет важнейшую проблему для современной медицины вследствие частой встречаемости, высокой ранней инвалидизации, смертности по причине развития поздних сосудистых осложнений, значительных экономических затрат общества на лечение. Эпидемиологические исследования в разных странах свидетельствуют об увеличении количества случаев возникновения сахарного диабета I типа у детей и подростков. Именно в этом возрасте данная болезнь представляет собой тяжелое страдание, которое меняет весь жизненный уклад семьи, требует пристального внимания, больших физических и эмоциональных усилий, экономических затрат со стороны ребенка и родителей, работников органов здравоохранения и общества в целом [6].

При сахарном диабете I типа в крови больных уменьшается количество общего белка, повышается концентрация креатинина и мочевины, уровень холестерина и триглицеридов превышает нормы [25], отмечается снижение общего состояния здоровья, ролевого физического, социального и эмоционального функционирования [4], что может отразиться на стабильности генома больных.

В связи с вышесказанным целью работы стало установление стабильности генетического аппарата организма подростков, больных сахарным диабетом I типа, с использованием микроядерного теста в буккальном эпителии ротовой полости.

Материал и методы исследования

Было обследовано 24 подростка (9 девушек и 15 юношей) в возрасте 12–14 лет, больных сахарным диабетом I типа, находящихся на стационарном

лечении в БУЗ «Воронежская областная детская больница №1».

Лечение проводили инсулином ультракороткого действия НовоРapid в дозах от 5 до 12 ед. При поступлении и выписке у больных определяли концентрацию глюкозы в крови глюкозоксидазным методом на анализаторе «Humalizer» (Германия).

Сбор материала (при поступлении больных в стационар и выписке), приготовление временных препаратов буккального эпителия слизистой ротовой полости, их анализ осуществляли по разработанной ранее методике [11].

Для анализа микроядер отбирали отдельные лежащие клетки с непрерывным гладким краем ядра. Микроядро идентифицировали как хроматиновое тело округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, размером не более 1/3 ядра, лежащее четко отдельно от него, не преломляющее свет, имеющее интенсивность окрашивания и рисунок хроматина как у основного ядра и находящееся в одной плоскости с ядром [23]. Также проводили анализ других типов аберраций (протрузии типа «язык», «разбитое яйцо», насечки, перинуклеарные вакуоли), согласно рекомендациям Юрченко [24].

Для каждого обследуемого вычисляли частоту встречаемости клеток с микроядрами, перинуклеарными вакуолями, насечками, протрузиями типа «разбитое яйцо» и «язык» как отношение числа клеток с той или иной аберрацией к общему числу проанализированных клеток (в %), частоту аберраций всех типов – как отношение суммы клеток с перечисленными нарушениями к общему числу проанализированных клеток (в %). Определяли спектр нарушений как отношение числа клеток с той или иной аберрацией к общему числу клеток с нарушениями морфологии ядра (в %).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистической программы Stadia. Процедура группировки данных и их обработка изложены в работе Кулаичева [17]. Сравнивали частоту встречаемости буккальных эпителиоцитов с аномалиями у больных с использованием непараметрических X–критерия Ван–дер–Вардена и Вилкоксона, так как распределение частот встречаемости аберрантных клеток не подчиняется нормальному закону. Для выявления влияния пола и лечения на частоту клеточных патологий и концентрацию глюкозы в крови использовали двухфакторный дисперсионный анализ. Силу влияния фактора определяли по Снедекору (в %). Сравнение частот нарушений в спектре проводили с использованием Z-апроксимации для критерия равенства частот. Корреляционные связи между показателями вычисляли с использованием параметрического коэффициента корреляции (*r*).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено влияние пола и лечения на уровень глюкозы в крови обследуемых лиц (сила влияния 8,2% ($P < 0,001$) и 7,8% ($P < 0,001$) соответственно).

Концентрация глюкозы в крови подростков при сахарном диабете I типа до лечения колебалась от 6,7 до 14,5 ммоль/л при среднем значении $9,8 \pm 0,4$ ммоль/л, после

лечения – от 5,2 до 14,5 ммоль/л (различия достоверны ($P < 0,05$)) при средней величине данного показателя $8,7 \pm 0,5$ ммоль/л (табл. 1), что характерно для людей с сахарным диабетом после приема пищи [5].

Исследуемый показатель у юношей выше (как до, так и после лечения (10,3 ммоль/л и 9,5 ммоль/л соответственно)), чем у девушек (9,0 и 7,5 ммоль/л соответственно) (различия достоверны ($P < 0,05$)).

Таблица 1

Концентрация глюкозы в крови больных сахарным диабетом I типа до и после лечения

Номер пациента	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л			
	Девушки		Юноши	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	9,8	7,1	10,5	7,9
2	11,3	6,9	14,5	8,3
3	6,7	5,2	12	9,3
4	10	5,7	10,2	8,2
5	7,3	9,5	10,7	14,5
6	8,2	5,9	10,6	8,1
7	11	9,2	9,1	10,5
8	8,7	10,2	8,1	12,1
9	7,8	8	9,2	6,7
10			10,2	8,7
11			9,8	12,6
12			8	6,5
13			11,6	9,8
14			11,7	6,5
15			8,7	12,5

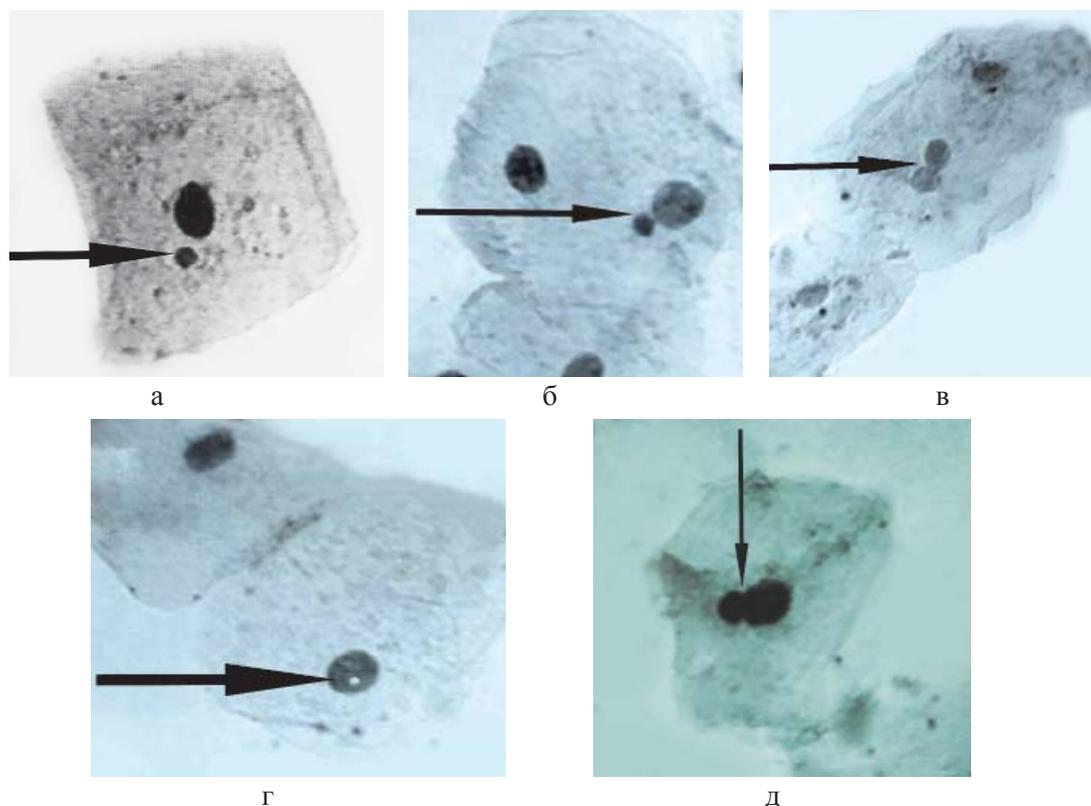


Рис. 1. Цитологические нарушения в клетках буккального эпителия больных сахарным диабетом I типа: а – микроядра; б – протрузия типа «разбитое яйцо»; в – протрузия типа «язык»; г – перинуклеарные вакуоли; д – насечки

В результате проведенных исследований в буккальных эпителиоцитах больных сахарным диабетом I типа обнаружены следующие цитологические нарушения: микроядра (рис. 1а), протрузии (типа «разбитое яйцо» (рис. 1б) и типа «язык» (рис. 1в)), перинуклеарные вакуоли (рис. 1г) и насечки (рис. 1д).

Частота встречаемости aberrантных клеток в буккальном эпителии больных представлена в табл. 2.

В результате исследований выявлено влияние пола, лечения и их совместное действие на частоту встречаемости разных типов aberrаций в буккальном эпителии больных сахарным диабетом I типа (табл. 3).

Таблица 2

Частота встречаемости aberrантных клеток (в %) в буккальном эпителии больных сахарным диабетом I типа

Тип aberrации	До лечения			После лечения		
	Девушки	Юноши	Девушки + юноши	Девушки	Юноши	Девушки + юноши
Насечка	0,4 ± 0,2	0	0,1 ± 0,1	0	0	0
Перинуклеарная вакуоль	3,9 ± 0,5	2,7 ± 0,5*	3,1 ± 0,4	3,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3***	2,2 ± 0,3 ¹
Протрузия типа «разбитое яйцо»	1,7 ± 0,4	0,7 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,5	0,2 ± 0,2*	1,2 ± 0,2
Протрузия типа «язык»	0,6 ± 0,5	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0	0	0
Микроядра	1,9 ± 0,4	0,9 ± 0,2*	1,3 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,7 ± 0,2*	1,0 ± 0,2
Общее количество aberrаций	8,1 ± 1,2	4,4 ± 0,6**	5,8 ± 0,7	6,3 ± 0,7	3,3 ± 0,3***	4,5 ± 0,4

Примечание: * – различия с показателем у девушек достоверны ($P < 0,05$), ** – различия с показателем у юношей достоверны ($P < 0,01$), *** – различия с показателем у юношей достоверны ($P < 0,001$), ¹ – различия с показателем до лечения достоверны ($P < 0,05$).

Таблица 3

Влияние факторов лечения и пола на частоту aberrаций в буккальном эпителии больных сахарным диабетом I типа

Тип aberrации	Сила влияния (по Снедекору, %)		
	пол	лечение	пол + лечение
Насечка	8,0***	8,0***	8,0***
Перинуклеарная вакуоль	8,2**	6,6***	-
Протрузия типа «разбитое яйцо»	-	8,3**	8,2*
Протрузия типа «язык»	8,3**	-	-
Микроядра	-	7,7***	-
Общее количество aberrаций	8,2***	4,5***	-

Примечание: * – влияние фактора достоверно ($P < 0,05$); ** – влияние фактора достоверно ($P < 0,01$); *** – влияние фактора достоверно ($P < 0,001$).

Общее число цитологических нарушений до лечения и после ниже величины, установленной у спортсменов ($12,3 \pm 0,6\%$) [11], что может свидетельствовать о влиянии заболевания на генетический гомеостаз организма.

Общее число aberrаций у юношей до и после лечения ниже ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно), чем у девушек.

Уровень клеток с микроядрами до и после лечения ниже величины данного показателя, установленного другими авторами в популяции здоровых людей: $2,5 \pm 0,1\%$ [22] и $6,0 \pm 0,4\%$ [11].

Ранее было показано, что у людей, больных шизофренией, уровень клеток с микро-

ядрами составил $2,3 \pm 0,2\%$ [13], при пародонтите – $0,2 \pm 0,01\%$ [12].

Полученные нами данные свидетельствуют о незначительном влиянии заболевания на генетическую стабильность организма.

Частота встречаемости клеток с микроядрами в буккальном эпителии ротовой полости подростков с сахарным диабетом I типа как до, так и после лечения у юношей ниже, чем у девушек (различия достоверны ($P < 0,05$)), что можно объяснить особенностями метаболизма и различной активностью антиоксидантной системы в период полового созревания [18].

Маймуловым с соавт. [18] показано, что девочки, как дошкольники, так и подрост-

ки, в экологически неблагоприятных районах имели очень высокие уровни клеток с микроядрами по сравнению с мальчиками. Через сутки после однократного контакта с формальдегидом у женщин выявлена более высокая частота индуцированных микроядер, чем у мужчин [14]. Буториной с соавт. [2] было установлено, что различия между полами по частоте микроядер в клетках буккального эпителия достигают значимых уровней в детском возрасте. Ранее не было установлено различий между полами по частоте встречаемости микроядер при пародонтите, хотя их уровень существенно возрастал по сравнению с контрольной группой [12].

До лечения выявлены различия между полами по уровню клеток с протрузиями типа «разбитое яйцо» и перинуклеарными вакуолями (различия достоверны ($P < 0,05$)); после лечения – с перинуклеарными вакуолями (различия достоверны ($P < 0,001$)).

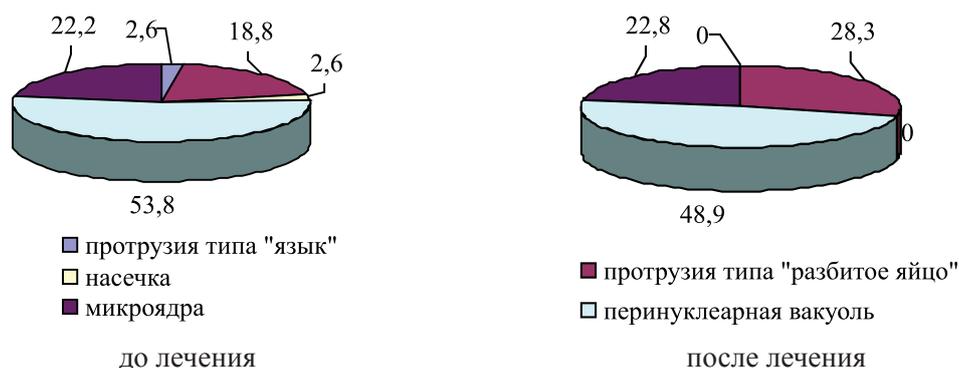


Рис. 2. Спектр нарушений в клетках буккального эпителия больных сахарным диабетом I типа до и после лечения

После лечения инсулином происходит снижение частоты встречаемости перинуклеарных вакуолей, протрузий типа «язык» и насечек (различия достоверны ($P < 0,05$)), что, возможно, обусловлено нормализацией биохимических показателей крови (концентрации глюкозы).

Анализ спектра цитологических нарушений у девушек и юношей до и после лечения представлен на рис. 3. Характерной особенностью буккального эпителия юношей является отсутствие клеток с насечками до лечения, после лечения происходит увеличение числа клеток с протрузиями типа «разбитое яйцо» (различия достоверны ($P < 0,05$)) и снижение количества клеток с перинуклеарными вакуолями (различия достоверны ($P < 0,001$)). У девушек после лечения исчезают клетки с насечками и протрузиями типа «язык».

У юношей с сахарным диабетом I типа до и после лечения частота встречаемости многих нарушений (клеток с перинуклеарными вакуолями, насечками, протрузией «язык» и микроядрами) ниже, чем у юношей, занимающихся спортивными единоборствами [11]. Это обстоятельство свидетельствует о большей стабильности генома при данном заболевании. В то же время уровень клеток с протрузией «разбитое яйцо» выше при сахарном диабете.

В спектре нарушений ядра преобладают перинуклеарные вакуоли (53,8% – до лечения и 48,9% – после лечения) (рис. 2), которые являются показателем некроза клеток [23]. Однако ранее в исследованиях на спортсменах было выявлено, что в буккальном эпителии ведущим типом aberrаций являются микроядра [11]. Таким образом, наибольшее число клеток с перинуклеарными вакуолями может служить характерной особенностью буккального эпителия подростков при сахарном диабете I типа.

Увеличение уровня глюкозы в крови приводит к увеличению числа клеток с протрузией типа «язык» ($r = 0,4$, $P < 0,05$) до лечения и количества клеток с насечками и протрузией типа «язык» после лечения ($r = 0,5$, $P < 0,01$; $r = 0,5$, $P < 0,01$ соответственно), которые служат показателями увеличения разорванных хромосомных мостов и количественных нарушений хромосом [16, 21] (рис. 4).

У девушек до лечения выявлена связь показателя уровня глюкозы в крови с общим количеством aberrантных клеток ($r = 0,7$, $P < 0,05$) и клеток с перинуклеарными вакуолями ($r = 0,7$, $P < 0,05$), наличие которых свидетельствует об увеличении некротических процессов и общей дегенерации ДНК при повышенной концентрации глюкозы в крови. После курса лечения отсутствует связь между исследуемыми пока-

зателями, что может свидетельствовать об улучшении общего состояния организма.

У юношей до лечения отмечается корреляция уровня глюкозы в крови с общим количеством нарушений в буккальном эпителии ($r = 0,5, P < 0,05$), насечками ($r = 0,5,$

$P < 0,05$), числом клеток с протрузиями типа «язык» ($r = 0,5, P < 0,05$). После лечения к перечисленным корреляциям добавляется связь с частотой встречаемости протрузии типа «разбитое яйцо» ($r = 0,6, P < 0,01$).

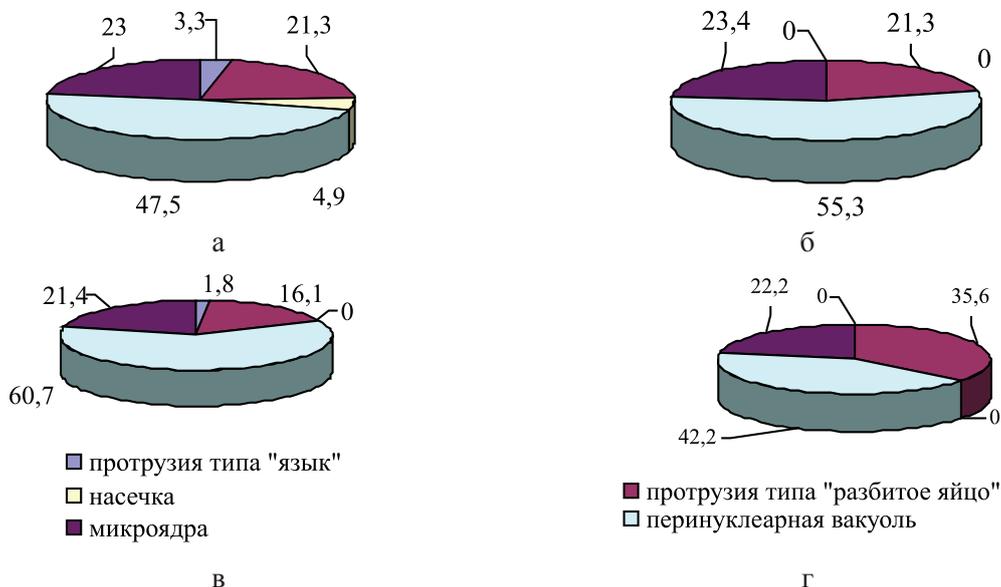


Рис. 3. Спектр цитологических нарушений в клетках буккального эпителия девушек (а, б) и юношей (в, г) с сахарным диабетом I типа до (а, в) и после лечения (б, г)

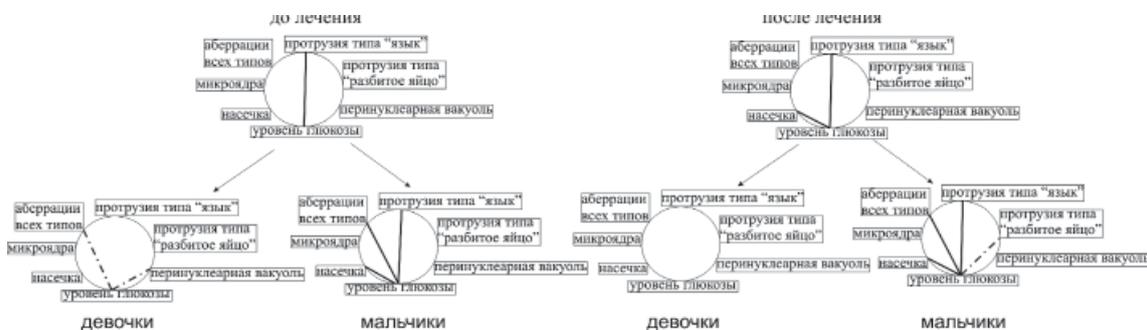


Рис. 4. Корреляционные связи между уровнем глюкозы в крови и цитологическими нарушениями разных типов в клетках буккального эпителия подростков, больных сахарным диабетом I типа.

Обозначения: — — — — — коэффициент корреляции от 0,3 до 0,59, — — — — — коэффициент корреляции от 0,6 до 0,99

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Установлено влияние пола и инсулинотерапии на концентрацию глюкозы в крови подростков с сахарным диабетом I типа.

2. Отмечаются половые различия в уровне нарушений: у юношей частота встречаемости почти всех типов абберраций ниже, чем у девушек; отсутствуют насечки, после лечения инсулином отмечается увеличение числа клеток с протрузиями типа «разбитое яйцо» и снижение количества клеток с перинуклеарными вакуолями. У девушек после лечения происходит сни-

жение уровня клеток с протрузиями типа «язык» и насечками.

3. Выявлена положительная корреляционная связь концентрации глюкозы в крови с частотой встречаемости протрузии типа «язык» при сахарном диабете I типа. У девушек до лечения отмечаются корреляционные связи между показателями уровня глюкозы в крови с общим количеством абберрантных клеток и клеток с перинуклеарными вакуолями, после лечения отсутствуют зависимости между изученными показателями. У юношей до и после лечения обнаруживается корреляция уровня глюкозы в крови с общим количеством наруше-

ний в буккальном эпителии, клеток с насечками и протрузией типа «язык», также после лечения добавляется корреляционная связь концентрации глюкозы в крови с частотой протрузии типа «разбитое яйцо».

4. При проведении микроядерного теста в буккальном эпителии необходимо учитывать концентрацию глюкозы в крови, так как это может отразиться на его результатах.

Список литературы

1. Айриян А.П., Оганесян А.А., Арутюнян Р.М. Оценка уровня микроядер слизистой ротовой полости больных аллергозами и здоровых лиц, проживающих в сельской местности // Биол. ж. Армении. – 1990. – Т. 43, № 6. – С. 528–529.
2. Буторина А.К., Калаев В.Н., Карпова С.С. Цитогенетические эффекты антропогенного загрязнения у детей, проживающих в различных районах г. Воронежа // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. – 2000. – № 1. – С. 91–93.
3. Гемонов В.В. Морфология и гистохимия слизистой оболочки полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях в эксперименте: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1969. – 39 с.
4. Давыдова И.А., Русаленко М.Г. Психосоциальное состояние и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 2 (6). – С. 65–73.
5. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. – М.: Эндокринологический научный центр РАМН, 2003. – 101 с.
6. Евтухова О.В. Методы коррекции обучения и стабилизации компенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в школе самоконтроля: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 21 с.
7. Ильин Д.А. Аспекты формирования микроядер (обзор литературы) // Естественное и гуманизм: сб. науч. работ. – Томск, 2006. – Т. 3, № 4. – С. 20–22.
8. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск: Наука, 1986. – 246 с.
9. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских, И.Н. Ильинских, В.В. Новицкий, Н.Н. Ванчугова. – Томск: Изд-во Томского университета, 1992. – 272 с.
10. Йлдири И.Х., Йесилада Е, Йологлу С. Частота микроядер в лимфоцитах периферической крови и клетках слизистой оболочки ротовой полости у больных раком, не подвергавшихся лечению / Генетика. – 2006. – Т. 42, № 5. – С. 705–710.
11. Калаев В.Н., Артюхов В.Г., Нечаева М.С. Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 78–84.
12. Частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами у лиц, страдающих пародонтитом / В.Н. Калаев, И.В. Игнатова, С.С. Карпова, О.В. Артемова // Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. – 2010. – № 1. – С. 82–85.
13. Микроядерный тест в буккальном эпителии больных шизофренией на разных стадиях лечения заболевания / В.Н. Калаев, О.Г. Никитина, Т.Ю. Никитина, С.С. Карпова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 817–821.
14. Китаева Л.В. Генотоксический эффект формальдегида у млекопитающих и человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 1996. – 18 с.
15. Цитогенетическое обследование детей, больных гастродуоденитом / Л.В. Китаева, Н.М. Качурина, Е.А. Михеева, А.В. Иванов // Тез. докл. II Съезда Вавиловского об-ва генетиков и селекционеров (1-5 февр. 2000 г., СПб.) – СПб., 2000. – Т. 2. – С. 159–160.
16. Кузватов С.Н., Кравцов С.Н., Вахтин Ю.Б. Межъядерные хромосомные мосты и ядра с протрузиями в клеточных популяциях рабдомиосаркомы ра-23 крыс // Цитология. – 2000. – Т. 42, № 11. – С. 1097–1102.
17. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. – М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2006. – 512 с.
18. Цитогенетические нарушения в соматических клетках у детей, проживающих в районах с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды / В.Г. Маймулов, Л.В. Китаева, Верещагина Т.В., Михеева Е.А. // Цитология. – 1998. – Т. 40, № 7. – С. 686–689.
19. Нерсесян А.К. Микроядерный тест в экзофолиативных клетках человека как метод изучения действия мутагенов/канцерогенов // Цитология и генетика. – 1996. – Т. 30, № 5. – С. 91–96.
20. Анализ микроядер в слизистой ротовой полости онкологических больных для оценки кластогенного эффекта химиопрепаратов / Ар.К. Нерсесян, В.А. Зильфиян, В.А. Кумкумаджян, Ан.К. Нерсесян // Цитология и генетика. – 1993. – Т. 27, № 1. – С. 77–81.
21. Радиационная биология / А.М. Никифоров, Р.Ф. Федорцева, Е.К. Моносова, Н.М. Ярцева, В.Ю. Кравцов // Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, Вып. 3. – С. 299–304.
22. Соболев М.В., Безруков В.Ф. Частота микроядер в клетках буккального эпителия у школьников Украины разного возраста и пола // Цитология и генетика. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 56–58.
23. Юрченко В.В. Микроядерный тест на гепатоцитах // Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. – М.: Гениус, 2007. – С. 43–87.
24. Юрченко В.В., Подольская М.А., Ингель Ф.И. Микроядерный тест на буккальных эпителиоцитах человека // Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. – М.: Гениус, 2007. – С. 220–267.
25. Яригина И.А., Башун Н.З. Характеристика показателей биохимического анализа крови больных сахарным диабетом (на примере УЗ «Зельвенская центральная районная больница») // Актуальные проблемы экологии: материалы 7 междунар. науч.-практ. конф. (Гродно, 26–28 окт. 2011 г.). – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 181–182.
26. Aceves A.F.J., Esquivel N.G.A., Gallegos A.M.P., Gómez M.B., Zúñiga G.G., Ramos-Remus C. // J. Rheumatol. – 2004. – V. 31, № 7. – P. 1335–1339.
27. Gagoshidze M.V., Antelava M.O., Zedginidze A.G., Mandzhavidze N.Sh. Dependence of child health on the ecology // Georgian Med. News. – 2005. – V. 118. – P. 49–52.
28. Ramirez A., Saldanha P.H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas // Genetics and Molecular Res. – 2002. – V. 1, № 3. – P. 246–260.
29. Rosin M.P., Ragab N.F., Anwar W., Salama S.I.W. Localized induction of micronuclei in the oral mucosa of xeroderma pigmentosum patients // Cancer Lett. – 1994. – V. 81, № 1. – P. 39–44.
30. Unal M., Celik A., Ateş N.A., Micozkadioglu D., Dericci E., Pata Y.S., Akbaş Y. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2005. – V. 69, № 11. – P. 1483–1488.

References

1. Ajrijan A.P., Oganessian A.A., Arutjunjan R.M. Ocenka urovnja mikrojader slizистой rotovoj polosti bol'nyh allergozami i zdorovyh lic, prozhivajuivih v sel'skoj mestnosti. *Biol. zh. Armenii*, 1990, T. 43, no. 6, pp. 528–529.
2. Butorina A.K., Kalaev V.N., Karpova S.S. Citogeneticheskie jeffekty antropogennogo zagrjaznenija u detej, prozhivajuivih v razlichnyh rajonah g. Voronezha. *Vestnik VGU. Serija: Himija. Biologija*, 2000, no. 1, pp. 91–93.

3. Gemonov V.V. Morfoloģija i gistohimija slizistoj obolochki polosti rta v norme i pri nekotoryh patologičeskikh sostojanijah v jeksperimente: avtoref. dis. ... dokt. med. Nauk. M., 1969, 39 p.
4. Davydova I.A., Rusalenko M.G. Psihojemocional'noe sostojanie i kachestvo zhizni pacientov s saħarnym diabetom I tipa. *Mediko-biologičeskie problemy žiznedejatel'nosti*, 2011, no. 2 (6), pp. 65–73.
5. Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Insulioterapija saħarnogo diabeta I tipa u detej i podrostkov. M.: Jendokrinologičeskij nauchnyj centra RAMN, 2003, 101 p.
6. Evtuhova O.V. Metody korrekcii obučeniya i stabilizacii kompensacii saħarnogo diabeta I tipa u detej i podrostkov v shkole samokontrolja: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezh, 2009, 21 p.
7. Il'in D.A. Aspekty formirovaniya mikrojaderv (obzor literatury). Estestvoznanie i gumanizm: sb. nauch. Rabot. Tomsk, 2006, T. 3, no. 4, pp. 20–22.
8. Il'inskih N.N., Il'inskih I.N., Bocharov E.F. Citogenetičeskij gomeostaz i immunitet. Novosibirsk: Nauka, 1986, 246 p.
9. Il'inskih N.N., Il'inskih I.N., Novickij V.V., Vanchugova N.N. Mikrojadernyj analiz i citogenetičeskaja nestabil'nost'. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta, 1992, 272 p.
10. Jldirim I.H., Jesilada E., Jologlu S. Chastota mikrojaderv v limfocitah periferičeskoj krovi i kletkah slizistoj obolochki rotovoj polosti u bol'nyh rakom, ne podvergavšihsj lečeniju. *Genetika*, 2006, T. 42, no. 5, pp. 705–710.
11. Kalaev V.N., Artjuhov V.G., Nechaeva M.S. Chastota vstrečaemosti kletok s morfoloģičeski anomal'nymi jadrami v bukkal'nom jepitelii čeloveka pri raznyh sposobah okrašivaniya. *Citologija*, 2012, T. 54, no. 1, pp. 78–84.
12. Kalaev V.N., Ignatova I.V., Karpova S.S., Artemova O.V. Chastota bukkal'nyh jepitelocitov s mikrojadrami u lic, stradajuvih parodontitom. *Vestnik VGU. Serija himija, biologija, farmacija*, 2010, no. 1, pp. 82–85.
13. Kalaev V.N., Nikitina O.G., Nikitina T.Ju., Karpova S.S. Mikrojadernyj test v bukkal'nom jepitelii bol'nyh shizofreniej na raznyh stadijah lečenija zabelevaniya. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*, 2010, T. 9, no. 4, pp. 817–821.
14. Kitaeva L.V. Genotoksičeskij jeffekt formal'degida u mlekopitajuvih i čeloveka: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. SPb., 1996, 18 p.
15. Kitaeva L.V., Kachurina N.M., Miheeva E.A., Ivanov A.B. Citogenetičeskoe obsledovanie detej, bol'nyh gastroduodenitom. Tez. dokl. 2 S'ezda Vavilovskogo ob-va genetikov i selekcionerov (2 Congress of the Vavilov society of geneticists and breeders) (1–5 fevr. 2000 g., SPb.). SPb., 2000, T. 2, pp. 159–160.
16. Kuzovtov S.N., Kravcov S.N., Vahtin Ju.B. Mezħ'jadernye hromosomnye mosty i jadra s protruzijami v kletočnyh populjacijah raddomiosarkomy ra-23 krysa. *Citologija*, 2000, T. 42, no. 11, pp. 1097–1102.
17. Kulaičev A.P. Metody i sredstva kompleksnogo analiza dannyh. M.: FORUM: INFA-M, 2006, 512 p.
18. Majmulov V.G., Kitaeva L.V., Verewagina T.V., Miheeva E.A. Citogenetičeskie narušeniya v somatičeskikh kletkah u detej, proživajuvih v rajonah s različnoj intensivnost'ju zagražnenija okružajuvej sredy. *Citologija*, 1998, T. 40, no. 7, pp. 686–689.
19. Nersesjan A.K. Mikrojadernyj test v jeksfoliativnyh kletkah čeloveka kak metod izučeniya dejstvija mutagenov/kancerogenov. *Citologija i genetika*, 1996, T. 30, no. 5, pp. 91–96.
20. Nersesjan A.K., Zil'fjan V.A., Kumkumadžhjan V.A., Nersesjan An.K. Analiz mikrojaderv v slizistoj rotovoj polosti onkologičeskikh bol'nyh dlja ocenki klastogenno jeffekta himiopreparatov. *Citologija i genetika*, 1993, T. 27, no. 1, pp. 77–81.
21. Nikiforov A.M., Fedorceva R.F., Monosova E.K., Jarceva N.M., Kravcov V.Ju. *Radiacionnaja biologija. Radioje-kologija*, 2000, T. 40, vyp. 3, pp. 299–304.
22. Sobol' M.V., Bezrukov V.F. Chastota mikrojaderv v kletkah bukkal'nogo jepitelija u škol'nikov Ukrainy raznogo vozrasta i pola. *Citologija i genetika*, 2007, T. 41, no. 4, pp. 56–58.
23. Jurčenko V.V. Mikrojadernyj test na gepatocitah. Poliorgannyj mikrojadernyj test v jekologo-gigieničeskikh issledovanijah. M.: Genius, 2007, pp. 43–87.
24. Jurčenko V.V., Podol'skaja M.A., Ingel' F.I. Mikrojadernyj test na bukkal'nyh jepitelocitah čeloveka. Poliorgannyj test v jekologo-gigieničeskikh issledovanijah. M.: Genius, 2007, pp. 220–267.
25. Jarigina I.A., Bashun N.Z. Harakteristika pokazatelej biohimičeskogo analiza krovi bol'nyh saħarnym diabetom (na primere UZ «Zel'venskaja central'naja rajonnaja bol'nica»). *Aktual'nye problemy jekologii: mat. 7 mezħdunar. nauch.-prakt. konf. (7th International Scientific Conference of Ecology actual problems)* (Grodno, 26 – 28 okt. 2011 g.). Grodno: GrGMU, 2011, pp. 181–182.
26. Aceves A.F.J., Esquivel N.G.A., Gallegos A.M.P., Gómez M.B., Zúñiga G.G., Ramos-Remus C. *J. Rheumatol*, 2004, Vol. 31, no. 7, pp. 1335–1339.
27. Gagoshidze M.V., Antelava M.O., Zedginidze A.G., Mandzhavidze N.Sh. Dependence of child health on the ecology. *Georgian Med. News*, 2005, Vol. 118, pp. 49–52.
28. Ramirez A., Saldanha R.N. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. *Genetics and Molecular Res*, 2002, Vol. 1, no. 3, pp. 246–260.
29. Rosin M.P., Ragab N.F., Anwar W., Salama S.I.W. Localized induction of micronuclei in the oral mucosa of xeroderma pigmentosum patients. *Sanser Lett*, 1994, Vol. 81, no. 1, pp. 39–44.
30. Unal M., Celik A., Ateş N.A., Micozkadioglu D., Dericci E., Pata Y.S., Akbaş Y. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 2005, Vol. 69, no. 11, pp. 1483–1488.

Рецензенты:

Дурнова Н.А., д.б.н., доцент, зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Саратов;

Кашин А.С., д.б.н., профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.