

УДК 575.224:613.6

## ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В КЛЕТКАХ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Степанов Е.Г.<sup>1,4</sup>, Целоусова О.С.<sup>2</sup>, Гималетдинов Э.Г.<sup>3</sup>, Овсянникова Л.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>3</sup>Управление Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, Уфа, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», Уфа, Россия

*В рамках эколого-гигиенического мониторинга здоровья населения промышленных регионов, в настоящее время широко внедряются методы молекулярной биологии и цитогенетики. Микроядерный тест в эксфолиативных клетках буккального эпителия является информативным методом биомониторинга для оценки генетического гомеостаза организма.*

**Цели и задачи исследования:** анализ уровня генетической нестабильности у условно здоровых индивидов, проживающих в сельской местности.

**Материалы и методы.** Образцы эксфолиативных клеток буккального эпителия были получены от 167 клинически здоровых студентов (52,10% (87) – женского пола, 47,90% (80) – мужского пола), среднего возраста -  $18,54 \pm 1,07$  лет. Для оценки уровня генетической нестабильности нами использованы методы микроядерного теста и кариологического анализа ядерных аномалий в эксфолиативных клетках буккального эпителия.

**Результаты.** Средняя частота микроядер в клетках буккального эпителия у обследованных лиц составила  $1,11 \pm 1,09\%$ . Клетки с двумя ядрами выявлялись чаще, чем остальные ядерные аномалии клеточной пролиферации, их частота была на уровне  $1,75 \pm 1,98\%$ . Клеток с тремя и более ядрами насчитывалось на уровне  $0,17 \pm 0,53\%$ . Частота клеток с вакуолизацией ядра составляла  $158,31 \pm 212,35\%$ . Частота клеток с конденсацией хроматина была на уровне  $200,50 \pm 153,90\%$ . Выявленное увеличение доли клеток с показателями апоптоза свидетельствует о

хроническом экзогенном генотоксическом воздействии на организм обследованных лиц.

**Ключевые слова:** микроядерный тест, буккальный эпителий, студенты, экологический мониторинг, микроядра.

**Для цитирования:** Степанов Е.Г., Целоусова О.С., Гималетдинов Э.Г., Овсянникова Л.Б. Оценка генетической нестабильности в клетках буккального эпителия у условно здоровых сельских жителей Республики Башкортостан. Медицина труда и экология человека. 2021;4:249-261

**Для корреспонденции:** Целоусова Ольга Сергеевна, к.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», e-mail: olga.tselousova@gmail.com

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10416>

#### ASSESSMENT OF GENETIC INSTABILITY IN BUCCAL EPITHELIAL CELLS IN CONDITIONALLY HEALTHY RURAL RESIDENTS OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Stepanov E.G.<sup>1,4</sup>, Tselousova O.S.<sup>2</sup>, Khimaletdinov E.G.<sup>3</sup>, Ovsyannikova L.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

<sup>2</sup>Bashkirian State Medical University of the Russian Health Ministry, Ufa, Russia

<sup>3</sup>Respotrebnadzor Administration for the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

<sup>4</sup>Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, Russia

*Within the framework of ecological and hygienic monitoring of the population health of industrial regions, methods of molecular biology and cytogenetics are currently being widely implemented. The micronucleus test in exfoliative buccal epithelial cells is an informative biomonitoring method for assessing the genetic homeostasis of the organism.*

*Aims and objectives of the study: analysis of the level of genetic instability in conditionally healthy individuals living in rural areas.*

*Materials and methods. Samples of exfoliative buccal epithelial cells were obtained from 167 clinically healthy students (52.10% (87) - female, 47.90% (80) – male), average age 18.54± 1.07 years. To assess the level of genetic instability, we used the methods of micronuclear test and karyological analysis of nuclear anomalies in exfoliative cells of the buccal epithelium.*

*Results. The average frequency of micronuclei in buccal epithelial cells in the examined individuals was 1.11±1.09%. Cells with two nuclei were detected more often than other nuclear abnormalities of cell proliferation, their frequency was at the level of 1.75 ± 1.98%. Cells with three or more nuclei were counted at the level of 0.17±0.53%. The frequency of cells with vacuolization of the nucleus was 158.31±212.35%. The frequency of cells with chromatin condensation was at the level of 200.50±153.90%. The revealed increase in the proportion of cells with indicators of apoptosis indicates a chronic exogenous genotoxic effect on the body of the examined individuals.*

**Keywords:** micronucleus test, buccal epithelium, students, environmental monitoring, micronuclei.

**Citation:** Stepanov E.G., Tselousova O.S., Khimaletdinov E.G. <sup>3</sup>, Ovsyannikova L.B. *Occupational health and human ecology.* 2021;4:249-261

**Correspondence:** Olga S. Tselousova, Cand.Sc. (Biology), Associate Professor, «Bashkirian State Medical University», e-mail: olga.tselousova@gmail.com

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financing:** The study had no financial support.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10416>

В рамках эколого-гигиенического мониторинга здоровья населения промышленных регионов в настоящее время широко внедряются методы молекулярной биологии и цитогенетики для оценки уровня генетической нестабильности, выделения групп риска, разработки и внедрения профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья населения [1-3]. Хорошо известно, что повреждение генома вызывается воздействием генотоксических агентов в окружающей среде, радиацией, дефицитом микроэлементов и витаминов в пище, факторами образа жизни,

связанными с употреблением алкоголя, курения, наркотиками, постоянным стрессом. Кроме этого, генетическая нестабильность может быть обусловлена индивидуальной чувствительностью организма, особенно у лиц с полиморфными вариантами генов системы детоксикации ксенобиотиков и/или репарации ДНК [1-3].

Микроядерный тест в эксфолиативных клетках буккального эпителия является информативным методом биомониторинга для оценки генетического гомеостаза организма. Буккальный эпителий, находясь на границе между внешней и внутренней средой организма, является первой мишенью для воздействия генотоксических агентов, поступающих в организм с воздухом или пищей [4, 8]. Эпителий ротовой полости поддерживает целостность ткани за счет непрерывного обновления клеток, новые клетки, образующиеся митозом из стволовых клеток базального слоя, мигрируют на поверхностный слой, заменяя собой эксфолиативные, слущенные эпителиоциты. Микроядерный тест в эксфолиативных клетках буккального эпителия позволяет выявить ранние генотоксические события, еще до формирования эколого-обусловленных заболеваний. Генетическая нестабильность в клетках буккального эпителия может проявляться наличием микроядер и разнообразных ядерных аномалий [5, 6, 9, 10]. Микроядра представляют собой фрагменты или целые хромосомы, отставшие от веретена деления, или отделившуюся часть ДНК в результате реорганизации хроматина, избыточной репликации ДНК и хромотрипсиса [10, 11]. Микроядра являются биомаркерами цитотоксических и цитостатических эффектов. Помимо микроядер в слущенных клетках, Tolbert *et al.* описали другие ядерные аномалии, указывающие на повреждение ДНК [10]. Эти аномалии можно отличить от нормальных клеток на основе характерных изменений в морфологии ядра (двуядерные клетки, кариопикноз, протрузии ядра, кариорексис, аномально конденсированный хроматин, кариолиз), являющихся биомаркерами генетической нестабильности и клеточной гибели [3, 12, 13].

**Цели и задачи исследования** – анализ уровня генетической нестабильности у условно здоровых индивидов, проживающих в сельской местности.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись студенты Дуванского многопрофильного колледжа (с. Дуван, Дуванский район, Республика Башкортостан). От всех обследуемых было получено

информированное добровольное согласие на использование биологического материала в данном исследовании. Критерием включения в группу изучения являлось отсутствие хронических заболеваний и аутоиммунной патологии. Верификация состояния здоровья проводилась квалифицированными врачами при прохождении медицинского осмотра по форме 086У. Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета и соответствует Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г.

Для оценки уровня генетической нестабильности нами использованы методы микроядерного теста и кариологического анализа ядерных аномалий в эксфолиативных клетках буккального эпителия согласно критериям Tolbert *et al.* [10] и в соответствии с рекомендациями Л.П.Сычевой [3, 12]. Образцы буккального эпителия собирали деревянным шпателем со слизистой оболочки щеки и наносили на предметное стекло. Зашифрованные препараты фиксировали этанолом и уксусной кислотой в соотношении 3:1. Хроматин окрашивали 2,5% раствором ацетоорсеина (orcein Merck), окраску цитоплазмы клеток проводили 1% раствором светлого зеленого (lightgreen, ICN Biomedicals Inc). От каждого обследуемого анализировали по 1000 отдельно лежащих эпителиоцитов [7]. При кариологическом анализе ядерных аномалий на готовых препаратах учитывали цитогенетические показатели, показатели пролиферации, показатели ранней и поздней деструкции ядра.

Данная работа представляет собой дескриптивное исследование генетической нестабильности у условно здоровых лиц, с использованием статистической обработки в Microsoft Excel, 2010. Применялись методы описательной статистики с расчетом  $m$  – среднего и  $SD$  – стандартного отклонения. Частоты клеток с ядерными аномалиями выражали в промилле (‰).

**Результаты.** Образцы эксфолиативных клеток буккального эпителия были получены от 167 клинически здоровых студентов (52,10% (87) – женского пола, 47,90% (80) – мужского пола) среднего возраста  $18,54 \pm 1,07$  лет. Выбор данной возрастной группы обусловлен становлением гормонального фона и отсутствием хронических заболеваний у обследованных. При кариологическом анализе ядерных аномалий нами учитывались цитогенетические показатели, включающие доли клеток с микроядрами, протрузиями, ядерными мостами и ядрами атипичной формы. Результаты анализа уровня генетической

нестабильности в клетках буккального эпителия у здоровых студентов, обучающихся в сельских образовательных учреждениях среднего профессионального образования, представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Частоты клеток с микроядрами и аномалиями ядра в буккальном эпителии у студентов, проживающих на территории Дуванского района Республики Башкортостан, ‰**

Кариологический показатель	Экспериментальная группа, $m \pm SD$
Клеток с микроядрами	1,11 $\pm$ 1,09
Клеток с протрузиями	0,46 $\pm$ 0,88
Клеток с двумя ядрами	1,75 $\pm$ 1,98
Клеток с насечкой ядра	0,74 $\pm$ 1,29
Клеток с тремя и более ядрами	0,17 $\pm$ 0,53
Клеток с перинуклеарной вакуолью	22,21 $\pm$ 25,75
Клеток с конденсацией хроматина	200,50 $\pm$ 153,90
Клеток с вакуолизацией ядра	158,31 $\pm$ 212,35
Клеток с карипикнозом	8,34 $\pm$ 10,57
Клеток с кариорексисом	3,23 $\pm$ 6,46
Клеток с кариолизисом	15,63 $\pm$ 17,86
Клеток с апоптозными телами	1,93 $\pm$ 3,10

Примечание: m – среднее, SD – стандартное отклонение.

Выявлено, что средняя частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами у обследованных лиц составила 1,11 $\pm$ 1,09‰. За микроядро принимали отдельно лежащие в цитоплазме округлые хроматиновые тела с непрерывным гладким краем, размером не более одной трети от диаметра ядра клетки. Доля клеток с протрузиями, включающая такие аномалии ядра,

как разбитое яйцо и ядерные мосты, составляла  $0,46 \pm 0,88\%$ . Ядерные протрузии представляют собой ДНК-содержащие образования шаровидной, нитевидной или иной формы, соединяющиеся с ядром одной (разбитое яйцо) или двумя (ядерными мостами) перемычками нуклеоплазмы. При оценке интегрального показателя пролиферации клеток учитывались клетки с двумя, тремя и более ядрами, а также клетки с насечкой ядра. Клетки с двумя ядрами выявлялись чаще, чем остальные ядерные аномалии клеточной пролиферации, их частота была на уровне  $1,75 \pm 1,98\%$ . Клеток с тремя и более ядрами насчитывалось на уровне  $0,17 \pm 0,53\%$ . Увеличение частоты таких полиплоидных клеток в тканях может служить биомаркером токсического действия. Двухядерные клетки образуются преимущественно в результате полиплоидизирующего незавершенного ацитокINETического митоза [7, 12]. Частота клеток с насечкой ядра, отражающая процесс незавершенного митоза в результате повреждения веретена деления, составляла  $0,74 \pm 1,29\%$ . Кариологические показатели деструкции ядра клетки позволяют выявить генотоксическое воздействие фактора, приводящее к повреждению и гибели клетки. Так, при оценке показателей ранней деструкции ядра анализировались частоты клеток с вакуолизацией ядра и конденсацией хроматина. Данные цитогенетические показатели были значительно повышены у всех обследованных лиц. Частота клеток с вакуолизацией ядра составляла  $158,31 \pm 212,35\%$ , с конденсацией хроматина – на уровне  $200,50 \pm 153,90\%$ . Конденсация хроматина свидетельствует о прохождении клеткой процессов апоптоза. Под действием ядерных эндонуклеаз хроматин в местах связывания отдельных нуклеосом расщепляется на фрагменты по 180-200 пар оснований. К показателям поздней деструкции ядра относили клетки с кариорексисом, кариопикнозом и кариолизисом. Клетки с кариопикнозом выявлялись с частотой  $8,34 \pm 10,57\%$ . Частота клеток с кариорексисом, дегенеративными изменениями ядра, сопровождающиеся распадом ядра на отдельные фрагменты, составляла  $3,23 \pm 6,46\%$ . Клетки с полным кариолизисом ядра обнаруживались с частотой  $15,63 \pm 17,86\%$ . Помимо клеток с признаками деструкции ядра, нами микроскопировались клетки с нормальным ядром и фагоцитированными фрагментами хроматина в цитоплазме. Вероятно, эти фрагменты были фагоцитированы соседними клетками после гибели клетки вследствие некроза. Данные фрагменты мы обозначали как апоптозные тельца и выявляли с частотой  $1,93 \pm 3,10\%$  у обследованных лиц.

**Обсуждение.** В литературных источниках достаточно широко изучено влияние антропогенного загрязнения окружающей среды на формирование микроядер и аномалий ядра в различных клетках и тканях [3-13]. Имеются данные о значительном варьировании фонового уровня частот микроядер в буккальных эпителиоцитах условно здоровых, экспонированных когорт населения. Частота микроядер выявляется на уровне от 0,05 до 11,5‰ с большинством значений в диапазоне от 0,5 до 2,5‰ [13], что согласуется с результатами нашего исследования. У жителей экологически неблагоприятных районов Карагандинской области спонтанные частоты встречаемости буккальных эпителиоцитов с ядерными аномалиями обнаруживаются на довольно высоком уровне, так частота клеток с микроядрами достигала  $1,9 \pm 0,12\%$ , конденсированный хроматин определялся на уровне  $250,3 \pm 34,5\%$ , доля клеток с кариолизисом составила  $190,6 \pm 23,7\%$ , что свидетельствует о влиянии экзогенных негативных факторов [14]. Обнаруженные нами повышенные показатели частот эпителиоцитов с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра свидетельствуют об интенсификации процессов апоптоза у обследованных лиц, поскольку данные показатели являются индикаторами токсического воздействия на организм человека [7, 9, 12]. Дуванский район Республики Башкортостан считается относительно экологически благополучным регионом, так как на его территории отсутствуют крупные предприятия нефтехимической переработки и выбросы от передвижных источников загрязнения атмосферного воздуха. Нестабильность генома у обследованных студентов, вероятно, обусловлена влиянием образа жизни. При изучении качества жизни обучающихся в сельских образовательных учреждениях среднего профессионального образования на основе анкетирования установлено, что почти третья часть обучающихся (29,5%) регулярно курят, 48,5% студентов употребляют алкогольные напитки на первом году обучения. К четвертому году обучения вредные привычки имеют уже 82,8% студентов [15]. В литературе имеются противоречивые сведения о влиянии вредных привычек на цитогенетический статус. Большинство исследователей отмечают увеличение доли клеток с микроядрами в буккальном эпителии при курении, в том числе пассивном [9, 16-21]. Однако имеются работы, в которых не было отмечено влияния курения на цитогенетические показатели, вследствие малочисленности выборки обследованных [16]. При употреблении алкоголя показано увеличение доли



клеток с микроядрами [17]. Результаты исследований цитогенетического статуса при употреблении жвачных смесей показали завышение частоты микроядер в буккальных эпителиоцитах, вследствие прямого воздействия компонентов смеси на эпителий полости рта и дегенерацией ядер. В эксфолиативных клетках эпителия обнаруживаются включения, требующие точной дифференцировки от микроядер в жизнеспособных эпителиальных клетках, обусловленных повреждениями генома [13]. Помимо увеличения доли клеток с микроядрами у лиц, имеющих вредные привычки, исследователи отмечают повышение показателей апоптоза, таких как кариопикноз, кариорексис и кариолизис, что согласуется с результатами данного исследования [18, 19]. Генотоксическое повреждение при курении связано с высокой продукцией супероксид-ионов и оксидативным стрессом. Супероксид-ионы способны усиливать перекисное окисление липидов и фрагментацию ДНК, запуская процессы апоптоза в клетках слизистой оболочки полости рта [20].

**Заключение.** Таким образом, при анализе уровня генетической нестабильности у условно здоровых лиц, проживающих в сельской местности Республики Башкортостан, выявлено увеличение доли клеток с показателями апоптоза, что свидетельствует о хроническом экзогенном генотоксическом воздействии на организм обследованных лиц.

#### **Список литературы:**

1. Зайцева Н.В., Май И.В., Кирьянов Д.А., Бабина С.В., Камалтдинов М.Р. Санитарно-эпидемиологический надзор: новый этап развития в условиях цифровизации и правовых изменений. Анализ риска здоровью. 2021; (2): 4-16.
2. Щербинская Е.С., Сычик С.И., Косова А.С., Ключенович В.И. Социально-гигиенический мониторинг и его роль в реализации целей устойчивого развития. Медицина труда и экология человека. 2020;4 (24):141–6.
3. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека. Гигиена и санитария 2012; 6: 68-72.
4. Прошин А.Г., Дурнова Н.А., Сальников В.Н., Курчатова М.Н., Сальников Н.В. Буккальный эпителий как отражение физиологических и патофизиологических процессов. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019; 1 (37):74-78.

5. Fenech M, Knasmueller S, Bolognesi C, Bonassi S, Holland N, Migliore L, Palitti F, Natarajan AT, Kirsch-Volders M. Molecular mechanisms by which in vivo exposure to exogenous chemical genotoxic agents can lead to micronucleus formation in lymphocytes in vivo and ex vivo in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2016; 770:12–25. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.04.008.
6. Ингель Ф.И. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть 1. Пролиферация клеток. *Экологическая Генетика*. 2006;4(3):7–19.
7. Калаев В. Н., Артюхов В.Г., Нечаева М.С. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: проблемы, достижения, перспективы. *Цитология и генетика* 2014; 48(6): 62-80.
8. Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А., Ингель Ф.И. Микроядерный тест на клетках буккального эпителия и культуре крови человека: сравнение эффективности. *Гигиена и санитария*. 2018;97(12):1244–8. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1244-1248.
9. Мейер А.В., Толочко Т.А., Минина В.И., Тимофеева А.А., Ларионов А.В. Комплексный подход к оценке генотоксичности производственных факторов угольных шахт. *Генетика*. 2020;56:584–591. doi: 10.31857/S0016675820050100.
10. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. *Am J Epidemiol*. 1991 Oct 15;134(8):840-50. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116159. PMID: 1951279.
11. Ye CJ, Sharpe Z, Alemara S, Mackenzie S, Liu G, Abdallah B, Horne S, Regan S, Heng HH. Micronuclei and Genome Chaos: Changing the System Inheritance. *Genes (Basel)*. 2019 May 13;10(5):366. doi: 10.3390/genes10050366. PMID: 31086101; PMCID: PMC6562739.
12. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. *Медицинская генетика* 2007; 11: 3-11.
13. Kashyap B, Reddy PS. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: Means to assess the nuclear abnormalities in different diseases. *J Can Res Ther* 2012;8:184-91.

14. Култанов Б.Ж., Есильбаева Б.Т., Джангильдинова С.А., Татина Е.С., Калиева Г.Т. Анализ цитогенетических изменений в соматических клетках у лиц репродуктивного возраста, проживающих в Караганде. *Международный журнал экспериментального образования* 2013; 4: 81-83.
15. Гималетдинов Э.Г., Овсянникова Л.Б., Степанов Е.Г., Целоусова О.С., Агафонов А.И. Гигиеническая характеристика питания современных студентов, обучающихся в сельских образовательных учреждениях среднего профессионального образования. *Санитарный Врач*. 2019;(12):36–42.
16. Naik, Kantharaj & Prasanna, Lokadolalu & Souza, Anne. Effect of Smoking on Human Buccal Mucosal Cells: A Micronucleus Assay. *Advanced Science Letters*. 2017; 23: 1930-1932. 10.1166/asl.2017.8550.
17. Rocha R dos S, Meireles JRC, Cerqueira E de MM. Chromosomal damage and apoptosis analysis in exfoliated oral epithelial cells from mouthwash and alcohol users. *Genet Mol Biol*. 2014;37:702–707. doi: 10.1590/S1415-47572014005000022.
18. Silva VHP, de Luna Antonio R, Pompeia S, et al. Cytogenetic biomonitoring in buccal mucosa cells from young smokers. *Acta Cytol*. 2015; 59(6): 474-8. PubMed PMID: 26844552.
19. Chandirasekar R, Kumar BL, Sasikala K, et al. Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk in smoking and smokeless tobacco users. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014; 767: 21-7. PubMed PMID: 24769293.
20. Andrade RB, Campos NA. Comparison of micronuclei frequency between smokers and non-smokers: a systematic review. *J Bras Patol Med Lab*. 2020;56:1–6. doi: 10.5935/1676-2444.20200022.
21. Dash KC, Nishat R, Kumar H, Mishra S, Raghuvanshi M, Bajoria A. Comparative Study of Micronuclei Count in Patients with Different Tobacco-related Habits using Exfoliated Buccal Epithelial Cells: A Tool for Assessment of Genotoxicity. *J Contemp Dent Pract*. 2018 Sep 1;19(9):1076-1081. PMID: 30287707.

### Referenses:

1. Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A., Babina S.V., Kamaltdinov M.R. Sanitary and epidemiological surveillance: a new stage of development in the conditions of digitalization and legal changes. *Health risk analysis*. 2021; (2): 4-16.

2. Shcherbinskaya E.U., Sychik S.I, Kosova A.S., Klyuchenovich V.I. Socio-hygienic monitoring and its role in the implementation of the Sustainable Development Goals. Occupational health and human ecology.2020;4 (24):141-6.
3. Sycheva L.P. Cytogenetic monitoring to assess the safety of the human habitat. Hygiene and Sanitation 2012; 6: 68-72.
4. Proshin A.G., Durnova N.A., Salnikov V.N., Kurchatova M.N., Salnikov N.V. Buccal epithelium as a reflection of physiological and pathophysiological processes. Bulletin of the medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health. 2019; 1 (37):74-78.
5. Fenech M, Knassmuller S, Bolognesi S, Bonassi S, Holland N, Migliore L, Palitti F, Natarajan AT, Kirsch-Volders M. Molecular mechanisms by which exposure to exogenous chemical genotoxic agents in vivo can lead to the formation of micronuclei in lymphocytes in vivo and ex vivo in humans. Mutation research/Reviews in mutation research.2016; 770:12-25.doi: 10.1016/j.mrrev.2016.04.008.
6. Ingel F.I. Prospects of using a micronuclear test on human blood lymphocytes cultured under cytokinetic block conditions. Part 1. Cell proliferation. Ecological Genetics. 2006;4(3):7-19.
7. Kalaev V. N., Artyukhov V.G., Nechaeva M.S. Micronuclear test of buccal epithelium of the human oral cavity: problems, achievements, prospects. Cytology and Genetics 2014; 48(6): 62-80.
8. Yurchenko V.V., Krivtsova E.K., Yurtseva N.A., Ingel F.I. Micronuclear test on buccal epithelial cells and human blood culture: comparison of effectiveness. Hygiene and sanitation. 2018;97(12):1244-8. doi identifier: 10.18821/0016-9900-2018-97-1244-1248.
9. Meyer A.V., Tolochko T.A., Minina V.I., Timofeeva A.A., Larionov A.V. An integrated approach to the assessment of genotoxicity of occupational factors of coal mines. Genetics. 2020;56:584–591. doi: 10.31857/S0016675820050100.
10. Tolbert PE, Shy SM, Allen J. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. Am J Epidemiol. 1991, October 15; 134(8):840-50. doi: 10.1093/oxford journals.aje.a116159. PMID: 1951279.
11. Ye CJ, Sharp Z, Alemara S, Mackenzie S, Liu G, Abdallah B, Horn S, Regan S, Heng H.H. Microkernels and Genome Chaos: Changing systemic Inheritance. Genes (Basel). 2019 May 13;10(5):366. doi: 10.3390/genes10050366. PMID: 31086101; PMCID: PMC6562739.
12. Sycheva L.P. Biological significance, criteria for determining and limits of variation of the full spectrum of karyological indicators in assessing the cytogenetic status of a person. Medical Genetics 2007; 11: 3-11.
13. Kashyap B., Reddy P.S. Analysis of micronuclei of exfoliated oral cavity cells: A means for assessing nuclear anomalies in various diseases. J Can go back to 2012; 8:184-91.

14. Kultanov B.Zh., Yesilbaeva B.T., Dzhangildinova S.A., Tatina E.S., Kalieva G.T. Analysis of cytogenetic changes in somatic cells in persons of reproductive age living in Karaganda. *International Journal of Experimental Education* 2013; 4: 81-83.
15. Khimaletdinov E.G., Ovsyannikova .L.B., Stepanov E.G., Tselousova O.S., Agafonov A.I. Hygienic characteristics of nutrition of modern students studying in rural educational institutions of secondary vocational education. *The Sanitary Doctor*. 2019;(12):36–42.
16. Naik, Kantharaj and Prasanna, Lokadolalu and Souza, Ann. The effect of smoking on the cells of the mucous membrane of the human cheek: Micronucleus analysis. *Letters about advanced sciences*. 2017; 23: 1930-1932. 10.1166/asl.2017.8550.
17. Rocha R dos S, Meireles JRC, Cerqueira E de MM. Analysis of chromosomal damage and apoptosis in exfoliated epithelial cells of the oral cavity in consumers of mouthwash and alcohol. *Genetic Mole Biol*. 2014;37:702-707. doi: 10.1590/S1415-47572014005000022.
18. Silva V.P., de Luna Antonio R., Pompeii S., et al. Cytogenetic biomonitoring of cheek mucosa cells in young smokers. *Actacytol*. 2015; 59(6): 474-8. PubMed PMID: 26844552.
19. Chandirasekar R., Kumar B.L., Sasikala K., et al. Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk in smokers and smokeless tobacco users. *Mutant Genetic Toxicol, an environmental Mutagen*. 2014; 767: 21-7. PubMed PMID: 24769293.
20. Andrade R.B., Campos O.N. Comparison of micronucleus frequency between smokers and non-smokers: a systematic review. *Medical laboratory J Bras Patol*. 2020;56:1-6. doi: 10.5935/1676-2444.20200022.
21. Dash, K. S., Nishat R., Kumar, H., Mishra S., Raghuwanshi M., Bajoria A. A Comparative study of the number of micronuclei in patients with different habits associated with tobacco, using shelled bocalini epithelial cells: a Tool for assessing genotoxicity. *J Modern practice*. 2018 September 1; 19(9): 1076-1081. PMID: 30287707.

Поступила/Received: 09.11.2021

Принята в печать/Accepted: 18.11.2021