

Е.С. АФАНАСЬЕВА¹, В.Ф. БЕЗРУКОВ^{1,2},
Ю.Б. ШЕПЕТА^{1,2}, Е.В. МОИСЕЕНКО²

¹ Киевский университет им. Тараса Шевченко

² Государственное научно-производственное предприятие
«Украинский антарктический центр», Киев

ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ МИКРОЯДЕР УЧАСТНИКОВ ТРАНСАТЛАНТИЧЕСКОГО ПЕРЕХОДА VII УКРАИНСКОЙ АНТАРКТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕДИЦИИ



Проведена оценка индивидуальной изменчивости и групповой динамики частоты микроядер в клетках буккального эпителия участников трансатлантического перехода (Севастополь — Украинская антарктическая станция «Академик Вернадский» — Севастополь) VII Украинской антарктической экспедиции (VII УАЭ). Общее среднее значение частоты микроядер у исследуемой группы людей составило 2,20 ‰. Индивидуальные частоты микроядер колебались в широких пределах. Максимальный коэффициент вариации индивидуальных значений составлял 92,4 %, минимальный — 48,4 %. Индивидуальные средние значения изменялись в пределах от 1,70 до 2,78 ‰. Прослежена связь индивидуальной и групповой динамики частот микроядер с изменением факторов окружающей среды: температурой, атмосферным давлением, волнением моря. Статистически значимой связи частот микроядер с этими параметрами не обнаружено.

© Е.С. АФАНАСЬЕВА, В.Ф. БЕЗРУКОВ, Ю.Б. ШЕПЕТА,
Е.В. МОИСЕЕНКО, 2004

Введение. Микроядра образуются в процессе митоза в результате нарушения веретена деления или структуры самой хромосомы и наблюдаются вне основного ядра. Они представляют собой хроматиновые структуры, которые состоят из хромосомы или ее фрагмента [1].

Частота микроядер является одним из параметров нестабильности генома. Микроядерный тест клеток буккального эпителия достаточно удобный метод для полевых исследований. Его преимущества заключаются в простоте взятия материала в полевых условиях, сравнительно небольших временных и материальных затратах, а следовательно, в возможности обработать достаточно большой массив данных. Этот метод рекомендован ВОЗ для мониторинговых исследований популяций [2–4].

Индивидуальный уровень нестабильности генома не является постоянной величиной. Он зависит от особенностей генотипа, возраста особи и может варьировать под воздействием факторов внешней среды [5, 6]. Повышенная нестабильность генома во многих случаях связана с увеличением риска онкологических заболеваний [7]. Актуальность оценки индивидуальных, генетически обусловленных особенностей нестабильности генома человека становится все более очевидной и вызывает все больший интерес исследователей [8].

Большинство работ по оценке нестабильности генома базируются на поперечных исследованиях и однократном сборе клеток [9, 10]. Подобные работы дают представление о среднепопуляционном уровне нестабильности генома и межпопуляционных различиях исследуемых групп. Вместе с тем они не дают достаточно полного представления об индивидуальной изменчивости уровня нестабильности и о его возможной реакции на действие факторов окружающей среды. Подобные сведения можно получить только в продольных исследованиях, при которых уровень нестабильности генома будет определяться у особей отобранной группы на протяжении определенного промежутка времени. В настоящей работе такой группой были участники VII УАЭ. Эти люди 140 дней пребывали в специфических и быстро изменяющихся условиях окружающей среды. В ходе рейса все участники группы подвергались влиянию одних и тех же факторов, поэтому оценка частоты микроядер, взятых с определенной периодичностью, позволит получить представле-

ние о размахе индивидуальной изменчивости, ее динамике и возможной связи с факторами окружающей среды. Продолжные исследования нестабильности генома у отобранной группы лиц позволят более полно изучить особенности индивидуального ответа генома на действие повреждающих факторов и оценить пределы колебаний индивидуальной генетической нестабильности.

Настоящая работа посвящена определению индивидуальной изменчивости и динамики частоты микроядер в клетках буккального эпителия участников трансатлантического перехода VII УАЭ: Севастополь — Украинская антарктическая станция «Академик Вернадский» — Севастополь.

Материалы и методы. Обследовали группу сотрудников научного отряда VII УАЭ. Было обследовано 12 мужчин возрастом от 30 до 66 лет. Сбор клеток проводили один раз в 10 дней с декабря 2001 г. по май 2002 г. Частота взятия материала обусловлена свойствами эпителиальной ткани: анализируемые клетки находились в состоянии активной пролиферации и жизнедеятельности за 7–14 дней до взятия соскоба (цит. по [11]). Клетки собирали 14 раз (точки сбора 1–14). Точки 1–5 соответствуют переходу Севастополь — УАС «Академик Вернадский»; точки 6–9 — работа на станции и морском полигоне; точки 10–14 соответствуют переходу УАС «Академик Вернадский» — Севастополь.

Буккальные клетки соскабливали шпателем с внутренней поверхности щеки обследуемого до приема пищи после предварительного споласкивания ротовой полости. После соскоба клетки распределяли по предметному стеклу, подсушивали на воздухе и фиксировали в 96%-ном этаноле. Фиксированные препараты хранили в сухом месте до проведения цитогенетического анализа. Препараты окрашивали 2%-ным раствором красителя Гимза и анализировали под световым микроскопом при увеличении 1000×.

Окрашенные хроматиновые структуры считали микроядрами, если они имели округлую форму, одинаковую интенсивность окраски с основным ядром и находились от основного ядра на расстоянии, не превышающем диаметр ядра. При анализе препаратов учитывали только

клетки, имеющие основное ядро правильной формы (с микроядром или без); безъядерные, двуядерные и апоптические клетки не учитывались. Не учитывали клетки, содержащие более трех микроядер, так как в данном случае методически трудно отличить микроядра от апоптических телец [11]. В каждом варианте учитывали не менее 1000 клеток от особи, если обнаруживали менее пяти микроядер, анализировали следующую тысячу и так до 3000 клеток для одного варианта.

Частоту микроядер (ЧМЯ) определяли по формуле

$$\text{ЧМЯ} = (M/K) \cdot 1000,$$

где M — количество микроядер; K — общее количество проанализированных клеток.

Определяли также $X_{\text{инд}}$ — индивидуальное среднее значение частоты микроядер для каждого исследуемого на протяжении рейса; $X_{\text{групп}}$ — среднegrupповое значение частоты микроядер для даты взятия материала; $X_{\text{общ}}$ — общее среднее значение частоты микроядер у исследуемой группы на протяжении рейса.

Изменчивость значений частот микроядер характеризовали их дисперсией (σ^2) относительно соответствующего среднего и коэффициентом вариации (CV).

Изменение частоты микроядер в ходе рейса сопоставляли с динамикой факторов окружающей среды.

Для определения корреляции уровня микроядер и параметров окружающей среды (с помощью критерия Спирмана) подсчитывали среднее значение данного параметра на протяжении 7 дней за неделю до взятия материала, что обусловлено спецификой дифференциации и срока жизни клеток буккального эпителия. Использовали среднедневные показатели температуры, атмосферного давления и волнений моря (собственные измерения и записи судового журнала). Для определения количественных различий между группами использовали z -критерий.

Результаты исследований. На рис. 1 показаны типичные микроядра, обнаруженные нами при анализе клеток буккального эпителия.

В ходе анализа мы учитывали два параметра нестабильности генома — частоту микроядер (ЧМЯ) и частоту клеток с микроядрами (ЧМЯК). Существенных различий между этими

двумя параметрами нами не выявлено, поэтому мы приводим сведения только для ЧМЯ.

Индивидуальная изменчивость частот микроядер. В табл. 1 приведены индивидуальные значения частот микроядер для всех участников на протяжении рейса (точки 1–14). Индивидуальные значения частот микроядер изменялись от 0 ‰ (точка 1 для участника В) до 6 ‰ (точка 2 для А, точка 9 для В, 12, 13 для Н, 5 для J и точка 3 для L). Коэффициент вариации частоты микроядер отдельных особей достигал 92,4 % для В при минимальном значении 48,4 % для С.

Различия между индивидуальными средними значениями ($X_{\text{инд}}$) выражены в меньшей степени: коэффициент вариации $X_{\text{инд}}$ равен 16,2 %. Максимальное значение $X_{\text{инд}}$ составляло 2,78 ‰ для С и минимальное 1,70 ‰ для G при общем среднем значении частоты микроядер ($X_{\text{общ}}$) 2,20 ‰.

Таким образом, как и следовало ожидать, изменчивость индивидуальных значений в ходе рейса выражена гораздо сильнее, чем различия между индивидуальными средними значениями.

Одной из характеристик индивидуальных особенностей нестабильности генома является отклонение индивидуальных средних значений частот микроядер ($X_{\text{инд}}$) от общего среднегруппового значения ($X_{\text{общ}}$). Для участников

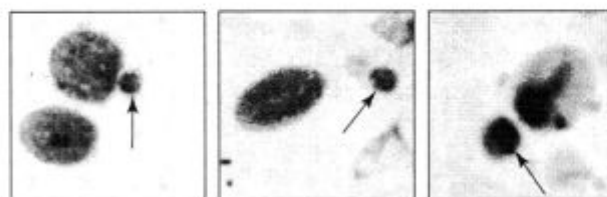


Рис. 1. Фотографии типичных микроядер, обнаруженных в клетках буккального эпителия. Микроядра указаны стрелками

А, С, Е, Н, I среднее значение частоты микроядер превышало $X_{\text{общ}}$, а для участников В, D, F, G, J, K, L оно было ниже, чем $X_{\text{общ}}$. Количественные различия между этими двумя группами не являются статистически значимыми, что было установлено при использовании z-критерия ($m = 5 < m_{\alpha}$, $p = 0,05$). Отклонения индивидуальных средних значений частот микроядер от общего среднегруппового значения также не достигают статистически значимой разницы.

Частота микроядер у отдельных особей в начале и конце рейса изменялась неодинаково. Например, частота микроядер увеличилась у участников В, Н и J; у участников А, F, G, I и L она уменьшилась, а у участников D та K осталась неизменной (табл. 1). Однако ни для одного из участников не обнаружено статистически значимого повышения или понижения уровня нестабильности генома после рейса.

Таблица 1

Индивидуальные значения частот микроядер, ‰

Код особи	Точки сбора буккальных клеток														Характеристики изменчивости		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	$X_{\text{инд}}$	σ	CV
А	2,00	6,00	2,33	1,00	5,00		1,00	5,00	0,67	1,33	1,00	1,33	1,33	1,00	2,23	3,378	82,4
В	0,00	1,00	1,33	3,00	2,50		0,67	1,33	6,00	0,33	0,33	2,5	1,00	3,00	1,77	2,671	92,4
С					5,00	3,00	1,67	2,50	2,00	5,00	3,00	1,00	3,00	1,67	2,78	1,813	48,4
D	1,00	0,67	5,00	1,00	2,00	2,50	2,50	1,00	5,00	2,00	2,50	3,00	1,33	1,00	2,18	1,963	64,3
Е					5,00	1,33	1,33	2,50	1,67	2,50	3,00	5,00	2,50	1,00	2,58	2,04	55,3
F	4,00	0,33	2,50	1,33	5,00		1,67	0,33	1,00	1,00	0,67	1,33	2,50	2,50	1,86	1,987	75,8
G	2,00	0,67	0,67	2,50	2,00	3,00	1,00	0,33	1,00	5,00	1,00	3,00	0,67	1,00	1,70	1,70	76,6
Н	1,00	1,67	3,00	5,00	1,00		1,33	1,33	5,00	1,33	0,33	6,00	6,00	3,00	2,77	4,214	74,1
I	3,00	2,5	1,33	1,33	1,00		2,50	1,00	1,33	1,67	5,00	5,00	3,00	1,00	2,28	1,994	61,9
J	1,00	1,33	5,00	2,50	6,00		2,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67	2,00	3,00	2,15	2,784	77,5
K	1,00	0,67	3,50	1,67	5,00		2,50	5,00	0,67	1,00	1,33	2,50	1,00	1,00	2,06	2,399	75,0
L	2,00	1,33	6,00	2,33	2,00		1,00	0,67	2,50	2,33	1,33	1,33	3,50	1,67	2,15	1,886	63,8

Динамика среднегруппового значения ЧМЯ в ходе рейса ($X_{\text{дат}}$). Индивидуальные значения частоты микроядер в ходе рейса изменялись в широких пределах, о чем свидетельствуют коэффициенты вариации. Причиной этих изменений могут быть как изменения физиологического состояния обследуемых, так и реакция генома на изменение факторов окружающей среды. Поэтому при анализе динамики среднегрупповых значений частот микроядер для даты сбора материала ($X_{\text{дат}}$) можно попытаться обнаружить влияние метеофакторов на стабильность генома.

В табл. 2 приведены данные о среднегрупповом значении частот микроядер для даты взятия материала (точки), а также результаты измерений температуры, атмосферного давления и волнений моря. Отметим еще раз, что в табл. 2 приведены средненедельные значения измерений метеофакторов, выполненных за неделю до взятия клеток буккального эпителия.

Среднее значение частоты микроядер $X_{\text{дат}}$ в начале экспедиции (точка 1) составляло $1,70 \pm 0,35 \text{ ‰}$, в конце экспедиции (точка 14) — $1,74 \pm 0,24 \text{ ‰}$. Таким образом, отличия в исследуемой группе в начале и конце рейса по средней частоте микроядер практически отсутствуют.

Изменчивость $X_{\text{дат}}$ в исследуемой группе была относительно невысокой ($\sigma^2 = 0,32$, $CV = 25,9 \text{ ‰}$). Средний уровень микроядер для всей группы на протяжении рейса находился в пределах от $1,62 \pm 0,50 \text{ ‰}$ (точка 2) до $3,46 \pm 0,51 \text{ ‰}$ (точка 5), что в среднем по всему рейсу составляет $2,20 \pm 0,19 \text{ ‰}$ ($X_{\text{общ}}$).

Можно различить два периода повышения средней частоты микроядер у исследуемой группы особей (рис. 2).

Изменения среднегрупповых значений частот микроядер для конкретной даты ($X_{\text{дат}}$) могут быть удовлетворительно описаны полиномом шестой степени (коэффициент достоверности аппроксимации $R^2 = 0,48$). Повышения сред-

Таблица 2
Динамика среднегрупповых значений частот микроядер (ЧМЯ) $X_{\text{дат}}$, значений температуры (Т), атмосферного давления (Р) и волнений моря (ВМ)

Точка	Дата взятия материала	ЧМЯ, ‰	Т, °С	Р, мм рт. ст.	ВМ, баллы
1	29.12.2001	$1,70 \pm 0,35$	Не измерялась	Не измерялась	Не измерялась
2	8.01.2002	$1,62 \pm 0,50$	13,14	763	2,4
3	18.01.2002	$3,07 \pm 0,54$	25,59	763,8	1,4
4	27.01.2002	$2,17 \pm 0,37$	28,09	763,5	2,8
5	7.02.2002	$3,46 \pm 0,51$	13,29	749,7	1,2
6	17.02.2002	$2,46 \pm 0,34$	5,07	742,3	0,13
7	27.02.2002	$1,64 \pm 0,19$	Не измерялась	Не измерялась	Не измерялась
8	9.03.2002	$1,83 \pm 0,45$	4,69	744,7	Не измерялась
9	19.03.2002	$2,32 \pm 0,53$	2,3	740	Не измерялась
10	29.03.2002	$2,04 \pm 0,42$	2,06	759,6	Не измерялась
11	8.04.2002	$1,71 \pm 0,39$	9,64	760,7	2,3
12	18.04.2002	$2,72 \pm 0,49$	27,49	764,3	1,7
13	28.04.2002	$2,32 \pm 0,41$	23,59	765,6	4,3
14	6.05.2002	$1,74 \pm 0,24$	23,3	767,2	1,3
r_s			0,31	-0,08	-0,48
df			11	11	8
p			0,05	0,05	0,05

Примечание. Приведены средние значения температуры, атмосферного давления и штормовой активности на протяжении семи дней за неделю до взятия материала.

них значений частот микроядер не выходят за пределы 95%-ного доверительного интервала. Исключением является ЧМЯ в точке 5.

Трансатлантический переход VII УАЭ, а также сезонные работы на станции «Академик Вернадский» и на морском полигоне длились с декабря 2001 г. по май 2002 г. На протяжении этого периода среднесуточная температура изменялась от -2°C (район станции «Академик Вернадский») до $30,7^{\circ}\text{C}$ (район экватора), атмосферное давление изменялось от 733,8 до 771 мм рт. ст., волнение моря — от 0 до 10 баллов.

При сопоставлении среднегрупповой динамики частоты микроядер и изменений параметров окружающей среды не было установлено статистически значимой корреляции ни с одним из параметров, указанных в табл. 2. Статистически значимая положительная связь индивидуальных значений частот микроядер с метеофакторами обнаружена для участников Н и F только для температуры (коэффициент корреляции $r_s = 0,56$ для F и $r_s = 0,56$ для H, $p = 0,05$).

Обсуждение полученных данных. Обсуждая представленные в работе данные, необходимо остановиться на трех вопросах: оценка индивидуальной изменчивости частоты микроядер в ходе рейса; характеристика различий между индивидуальными средними значениями частот микроядер ($X_{\text{инд}}$) у исследуемой группы; оценка динамики среднегрупповых значений для дат ($X_{\text{дат}}$) и ее связи с метеофакторами.

Микроядра в норме встречаются с невысокой частотой, которая варьирует в широких пределах в зависимости от исследуемой популяции. Так, по данным Tolbert [11], частота микроядер колебалась в пределах от 0 до 10 ‰. По нашим данным для участников VII УАЭ средняя частота микроядер составила 3,96 ‰ [12]. Наряду с микроядрами при анализе клеток буккального эпителия несколько чаще встречаются другие ядерные аномалии, такие как двоядерные клетки, апоптические и пикнотические ядра и т.п. В нашей работе мы не учитывали эти дополнительные параметры, поскольку они не входят в перечень тестов, рекомендованных ВОЗ для генетического мониторинга [2].

Особенности индивидуального ответа генома на действие повреждающих факторов могут быть различными. Индивидуальная динамика

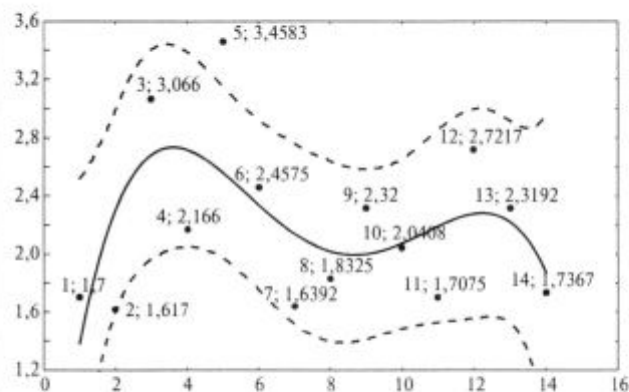


Рис. 2. Динамика среднегруппового значения частоты микроядер ($X_{\text{дат}}$) (по вертикали, ЧМЯ, ‰). Сплошная линия (линия аппроксимации) представляет собой полином 6-й степени. Коэффициент достоверности аппроксимации $R^2 = 0,48$ ($y = 5 \cdot 10^{-5}x^6 - 0,0028x^5 + 0,0525x^4 - 0,4638x^3 + 1,8752x^2 - 2,8203x + 2,9969$). Пунктирными линиями указаны границы 95%-ного доверительного интервала. Цифры возле точек на графике — значения частот микроядер для указанной точки. По горизонтали — точка (дата)

частоты микроядер изученной нами группы колебалась в пределах от 0 до 6 ‰ (табл. 1). Для некоторых индивидов в разных точках отмечено повышение частоты микроядер, выходящее за пределы 95%-ного доверительного интервала относительно индивидуального среднего значения (коды А, В, D, F, G, J, L). Эти повышения частоты микроядер разбросаны на протяжении исследуемого периода (точки 1–14) достаточно случайно. Повышение уровня микроядер для этих обследованных в данных точках может быть обусловлено какими-либо особенностями их физиологического состояния. Следует отметить достаточно большой процент людей с превышением частоты микроядер над среднепопуляционной нормой в точке 5 (прибытие отряда в Антарктиду) и отсутствие — в точках 1, 6, 7, 14, что может указывать как на реакцию организма на специфические условия окружающей среды, так и на особенности физиологического состояния обследованных в данных точках.

Значения $X_{\text{инд}}$ для исследуемой группы находились в пределах среднепопуляционных «норм», которые составляют 3–4 ‰. Общее среднее значение частоты микроядер за весь рейс $X_{\text{общ}}$ у группы исследуемых составляет 2,20 ‰. Это значение меньше, чем средний

уровень частоты микроядер зимовщиков VI УАЭ — 3,96 ‰, о чем мы сообщали ранее [12].

Размах среднегрупповых значений частот микроядер для даты взятия материала ($X_{\text{дат}}$) выражен значительно меньше, чем размах индивидуальных значений частоты микроядер в ходе рейса. Если для участника С коэффициент вариации был минимальным по группе и составлял 48,4 %, то даже это значение превышает значение коэффициента вариации $X_{\text{дат}}$, которое составляет 25,9 %. Это значит, что каждое конкретное значение $X_{\text{дат}}$ несущественно отклоняется от общего среднего значения ($X_{\text{общ}}$), поэтому при исследовании среднего уровня частот микроядер для изучаемой выборки достаточно поперечного анализа (при однократном заборе материала). Высокие значения коэффициентов вариации, которые характеризуют индивидуальную динамику частоты микроядер, свидетельствуют о необходимости проведения продольных исследований для изучения индивидуальных особенностей нестабильности генома.

Анализ динамики среднегрупповой частоты микроядер по датам ($X_{\text{дат}}$) позволяет выявить два периода повышения частоты микроядер в ходе рейса. Первый пик приходится на период с середины января до начала февраля, а второй охватывает апрель. Происходит определенное повышение уровня микроядер на переходе Севастополь — УАС «Академик Вернадский» и на обратном переходе. Так, первый пик повышения частоты микроядер приходится на начало рейса из Украины в Антарктиду, а второй пик частоты микроядер — из Антарктиды в Украину. Понижение уровня микроядер между двумя пиками, возможно, характеризует процесс адаптации организма к условиям Антарктиды, так как в это время участники VII УАЭ пребывали на станции и полигоне в приблизительно одинаковых широтах. Повышение частоты микроядер в указанных сроках не выходит за пределы доверительного интервала ($p = 0,05$).

Уровень нестабильности генома человека зависит от действия на организм многих факторов. Повышение уровня нестабильности генома может быть связано не только с действием на организм различных химических и физических мутагенов, но, возможно, с воздействием

казалось бы незначительных факторов, таких как колебания температуры или атмосферного давления. Связи среднегрупповых значений частот микроядер для даты взятия материала ($X_{\text{дат}}$) с изменением метеофакторов обнаружено не было. При изучении зависимости индивидуальной динамики частот микроядер от изменения метеофакторов положительная корреляция была обнаружена для двух участников рейса (Н и Г) только для температуры. Это может свидетельствовать о повышенной чувствительности геномов этих особей к действию данного фактора, возможно, в сочетании с другими экзогенными и эндогенными факторами.

Выводы. Индивидуальные значения частот микроядер участников трансатлантического перехода VII УАЭ колебались в пределах от 0 до 6 ‰ с максимальным коэффициентом вариации 92,4 % и минимальным — 48,4 %. Индивидуальные средние значения не выходили за пределы среднепопуляционного (3–4 ‰) и изменялись в пределах от 1,70 до 2,78 ‰. Изменчивость среднегрупповых значений частот микроядер для даты взятия материала ($X_{\text{дат}}$) выражена в меньшей степени, чем изменчивость индивидуальных значений частоты микроядер в ходе рейса. Это свидетельствует о необходимости проведения продольных исследований при анализе индивидуальных особенностей нестабильности генома. При оценке среднегруппового уровня частот микроядер достаточно проведения поперечных исследований. Общее среднее значение частоты микроядер у исследуемой группы на протяжении всего рейса составило 2,20 ‰. Существенной зависимости частоты микроядер от параметров окружающей среды не обнаружено.

Авторы выражают благодарность врачам Н.П. Демченко и Р.И. Шабовичу, а также всем участникам трансатлантического перехода VII Украинской антарктической экспедиции за помощь в сборе материала и проведении исследования.

SUMMARY. The estimation of individual variability and group dynamics of micronuclei rate in buccal cells of participants of transatlantic march of the VIIth Ukrainian Antarctic expedition (Sevastopol — UAS «Akademik Vernadsky» — Sevastopol) was carried out. The general aver-

age rate of micronuclei was 2.20 ‰. Individual values of micronuclei frequencies varied in wide limits. The maximum value of CV was 92.4 % and the minimal one was 48.4 %. Individual averages of micronuclei rates varied from 1.70 to 2.78 ‰. Dependence of individual and group dynamics of micronuclei rates on environmental factors (temperature, atmospheric pressure and storm activity) was tested. No significant correlation of these parameters was found.

РЕЗЮМЕ. Проведено оцінку індивідуальної мінливості та групової динаміки частоти мікроядер в клітинах букального епітелію учасників трансатлантичного переходу (Севастополь — УАС «Академік Вернадський» — Севастополь) Української антарктичної експедиції. Загальне середнє значення частоти мікроядер у досліджуваної групи осіб склало 2,20 ‰. Індивідуальні значення частот мікроядер коливались в широких межах. Максимальний коефіцієнт варіації становив 92,4 %, мінімальний — 48,4 %. Індивідуальні середні значення змінювались в межах від 1,70 до 2,78 ‰. Простежено зв'язок індивідуальної та групової динаміки частот мікроядер із зміною факторів оточуючого середовища: температурою, атмосферним тиском, штормовою активністю. Статистично значущого зв'язку частот мікроядер з цими параметрами не виявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Natarajan A.T.* Chromosome aberration: past, present and future // *Mutat. Res.* — 2002. — 504. — P. 3–16.
2. *Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ.* — Женева: ВОЗ, 1989. — 250 с.
3. *Fenech M., Holland N., Chang W.P., Zeiger E., Bonassi S.* The Human MicroNucleus Project — An international collaborative study on the use of the micronuc-

- leus technique for measuring DNA damage in humans // *Mutat. Res.* — 1999. — 428. — P. 271–283.
4. *Salama A.S., Serrana M., Au W.W.* Biomonitoring using accessible human cells for exposure and health risk assessment // *Mutat. Res.* — 1999. — 436. — P. 99–112.
5. *Gomez-Arrouo Sandra, Diaz-Sanchez Yooko Angel Meneses-Perez M. et al.* Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides // *Mutat. Res.* — 2000. — 466. — P. 117–124.
6. *Bezrukov V.F., Lazarenko L.M.* Environmental impact on age-related dynamics of karyotypical instability in plants // *Mutat. Res.* — 2002. — 520. — P. 113–118.
7. *Jackson A.L., Loeb L.A.* The Mutation Rate and Cancer // *Genet. Soc. Amer.* — 1998. — 48. — P. 1483–1491.
8. *Рушковський С.Р., Безруков В.Ф., Барияк І.Р.* Характеристика індивідуальних особливостей нестабільності каріотипу // *Генетика і селекція в Україні на межі тисячоліть.* — Київ: Логос, 2001. — Т. 4. — С. 447–451.
9. *Руденко С.С., Морозова Т.В., Костишин С.С., Безруков В.Ф., Горова А.І.* Мікроядерний індекс в соматичних клітинах населення Чернівецької області та його екологічна обумовленість // *Цитология и генетика.* — 2002. — 36, № 4. — С. 23–29.
10. *Majer B.J., Laky B., Knasmüller S., Kassie F.* Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials // *Mutat. Res.* — 2001. — 489. — P. 147–172.
11. *Tolbert E. P., Shy M. C., Allen W. J.* Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development // *Mutat. Res.* — 1992. — 271. — P. 69–77.
12. *Безруков В.Ф., Моїсєєнко Є.В., Рушковський С.Р., Афанасьєва К.С., Шабович Р.І.* Оцінка рівня нестабільності геному зимівників // *Вісн. Київ. нац. ун-ту. Сер. Біологія.* — 2002. — Вип. 36/37. — С. 19–22.

Поступила 15.10.03