



© В. Н. Калаев<sup>1</sup>, Г. Б. Скамрова<sup>2</sup>,  
И. В. Игнатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Воронежский  
государственный университет»;

<sup>2</sup>Севастопольский национальный  
технический университет

**В буккальном эпителии мужчин, больных параноидной шизофренией, на разных стадиях лечения отмечается снижение частоты встречаемости клеток с микроядрами, центральными круговыми насечками ядра, протрузиями типа «разбитое яйцо», повышается частота встречаемости клеток с кариорексисом; изменение частоты встречаемости двуядерных клеток, клеток с кариолизисом, протрузиями типа «язык» и перинуклеарными вакуолями носит нелинейный характер. В процессе лечения в спектре нарушений увеличивается доля клеток с перинуклеарными вакуолями. Среди больных шизофренией выделено 3 группы пациентов с разной реакцией генетического аппарата клеток на проводимое лечение. Повышение стабильности генома больных шизофренией происходит вследствие выраженного антистрессового действия препаратов, применяемых для комплексной терапии.**

✿ **Ключевые слова:** параноидная шизофрения; микроядерный тест; буккальный эпителий; ядерные нарушения.

## ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА В БУККАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проведен ряд исследований, доказывающих влияние нервной системы на наследственный аппарат человека, в том числе индукцию генетической нестабильности. Обсуждаются последствия влияния психоэмоционального стресса на генетическую систему организма (Волкова, Викторова, 2010; Овсянников с соавт., 2008; Соболев с соавт., 2008; Калаев с соавт., 2013 и др.). Однако этот вопрос остается до конца не выясненным. В частности, не установлено влияние девиантных психических состояний на стабильность генетической системы. Удобной моделью для проведения исследований по выявлению влияния психического расстройства на генетический аппарат является шизофрения.

Шизофрения — заболевание, протекающее с психотическими симптомами, которые нарушают поведение больного, изменяют его мышление, эмоциональные реакции и восприятие окружающего (Минутко, 25.12.2014). Несмотря на значительные прилагаемые усилия, до сих пор остается не до конца выясненным вопрос об этиологии данного заболевания. Однозначно доказанным является тот факт, что в возникновении шизофрении участвуют как генетические, так и социально-психологические факторы. Удельный вес этих факторов, однако, по-разному оценивается разными авторами (Вартанян, 1983; Алфимова, 2006).

Шизофрения, как правило, приводит к формированию специфических изменений личности. Возникают замкнутость, эмоциональное обеднение, снижение активности, появление странностей в поведении. Это создает индивидууму сложности адаптации в обществе, снижает его способность к труду. Как правило, требуется госпитализация больного в клинику, где осуществляется подбор необходимой медикаментозной помощи, проводится комплексное лечение (Кирпиченко, 1996).

Несмотря на снижение плодовитости у больных шизофренией, их гены довольно широко распространены в популяции, что обусловлено, по мнению ряда авторов, адаптивными преимуществами их носителей. Считается, что они реже поражаются вирусными инфекциями, онкологическими заболеваниями и т. д. Все это может указывать на влияние психоэмоционального состояния на иммунную систему и генетический аппарат больных шизофренией (Атраментова, Филипцова, 2004). Ранее нами (Калаев с соавт., 2010) было установлено снижение числа клеток с микроядрами у больных шизофренией в ходе лечения. Однако данное исследование учитывало только один тип аномалий и не имело контрольной выборки (психически здоровых людей).

Микроядерный тест в буккальном эпителии появился сравнительно недавно (в 80-х годах XX века (Sarto et al., 1987)) и быстро стал одним из самых широко используемых методов в своей области. Это обусловлено тем, что микроядерный тест клеток слизистой оболочки ротовой полости достаточно быстр, легок, нетравматичен, экономически выгоден, позволяет

Поступила в редакцию 14.01.2015  
Принята к публикации 09.09.2015

проводить прижизненный скрининг обследуемых лиц неограниченное число раз, не требует специального оборудования для культивирования клеток (Калаев, Карпова, 2004; Юрченко, 2005). Кроме того, буккальный эпителий является своеобразным «зеркалом», отображающим состояние всего организма (Гемонов, 1969). Несмотря на появление в последние десятилетия новых молекулярно-генетических методов, микроядерный тест не только не уступает своих позиций, но и продолжает активно использоваться, сфера его применения постоянно расширяется. Многими коллективами ученых ведется работа по исследованию факторов, влияющих на стабильность генетического материала человека, с использованием микроядерного теста в буккальном эпителии (Калаев с соавт., 2014). В настоящее время проводятся активные исследования влияния психофизиологических показателей (например, тревожность) (Соболь с соавт., 2008), высокого психоэмоционального напряжения в результате участия в боевых действиях (Овсянников с соавт., 2008), занятий профессиональным спортом, приводящих к значительному психологическому напряжению (Sharma et al., 2012), темперамента (Ильинских с соавт., 2014), психологического стресса (Федоренко с соавт., 2001), агрессивности и связанных с ней характеристик (Калаев с соавт., 2013; Нечаева с соавт., 2014) на встречаемость нарушений в слущивающихся клетках ротовой полости. Проведенные работы показали взаимосвязь ряда психологических характеристик с частотой абберрантных эпителиоцитов.

В связи с этим нами предпринята попытка определения стабильности генома больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения на разных стадиях лечения на основании встречаемости абберрантных клеток в буккальном эпителии, т.к. это позволит установить эффективность работы иммунных и репаративных систем, нарушения в работе которых приводят к развитию патологических состояний организма (Ильинских с соавт., 2011; Мейер с соавт., 2010 а; Мейер с соавт., 2010 б; Diler, Çelik, 2011; Sellappa et al., 2009; Бяхова с соавт., 2008; Беляева с соавт., 2007).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор материала (буккального эпителия слизистой оболочки ротовой полости) был осуществлен осенью 2014 года у 20 впервые обратившихся в стационар пациентов-мужчин психоневрологического диспансера в возрасте от 20 до 40 лет с параноидной формой шизофрении в начале (при поступлении в стационар), середине (14-й день нахождения в стационаре) и в конце курса лечения (в день, предшествующий выписке); 10 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 20–40 лет составили контрольную группу. Перед началом исследования было получено информированное согласие добровольцев, входящих в контрольную группу, и попечителей больных

на участие в обследовании. Выбор в качестве обследуемых мужчин обусловлен тем, что у женщин происходит значительные изменения гормонального статуса в течение менструального цикла (Физиология человека, 2003), и существует ряд работ (Ильинских с соавт., 2011; Овсянников с соавт., 2008; Тимченко, 1995), которые показали влияние гормонов на частоту встречаемости хромосомных абберраций. Во избежание возможного влияния изменения гормонального статуса в ходе менструального цикла на частоту встречаемости абберрантных клеток буккального эпителия мы исключили из числа обследуемых лиц женского пола.

Материал забирали у лиц, которые подвергались лечению препаратами: амитриптилин (Amitriptylinum), галоперидол (Haloperidolum) — уменьшают агрессивность, являются эффективными средствами для купирования разного рода возбуждения; неупелтил (Periciazinum) — обладает антипсихотической активностью, уменьшает агрессивность; азалептин (Clozapinum) — уменьшает тревогу, агитацию и собственно депрессивные проявления; финлепсин (Carbamazepinum) — оказывает выраженный противосудорожный (противоэпилептическое) и в умеренной степени антидепрессивное (тимолептическое) и нормотимическое действие.

Исследования частоты встречаемости ядерных абберраций (клеток с микроядрами, протрузиями типа «язык» и «разбитое яйцо», ядрами с насечками, перинуклеарными вакуолями) проводили с помощью методов световой микроскопии.

Микроядра представляют собой ацентрические хромосомные фрагменты и отдельные целые хромосомы, потерянные во время митоза (Осипов с соавт., 2002). За микроядра принимали хроматиновое тело округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, размером не более 1/3 ядра, лежащее четко отдельно от ядра, не преломляющее свет, имеющее интенсивность окрашивания и рисунок хроматина, как у основного ядра, и находящееся в одной плоскости с ядром. Показателем генетических нарушений в интерфазных ядрах может быть сумма наблюдаемых протрузий. Протрузия типа «разбитое яйцо» выглядит как микроядро, связанное с ядром мостиком нуклеоплазмы, но мостик может соединять и близкие по размеру структуры. Протрузия типа «язык» представляет собой «яйцо» на двух мостиках нуклеоплазмы (Полиорганный микроядерный тест ..., 2007). Микроядра, протрузии «язык» и «разбитое яйцо» относят к цитогенетическим нарушениям (Мейер с соавт., 2010 а).

Перинуклеарная вакуоль является «впячиванием» кариолеммы (ядерной оболочки) и образованием округлой зоны обесцвеченной цитоплазмы и кариоплазмы в окрашенных клетках, появляется в результате образования вакуоли в перинуклеарном пространстве (Полиорганный микроядерный тест ..., 2007). Данное нарушение относят к признакам ранней деструкции ядра (Мейер с соавт., 2010 а).

Ядра с круговой насечкой имеют центральную или частично смещенную к одному из полюсов борозду, как бы перетягивающую ядро (Полиорганный микроядерный тест ..., 2007). Данная аномалия, по-видимому, образуется в процессе незавершенного митоза в результате повреждения веретена деления; при этом нарушена не только цитотомия, но и кариотомия. Данное нарушение является показателем пролиферации (Мейер с соавт., 2010 а).

Кариорексис — дегенеративное изменение ядра в клетке, сопровождающееся распадом его на отдельные интенсивно окрашенные части с гомогенной структурой, которые после лизиса кариолеммы попадают в цитоплазму и подвергаются рассасыванию. Морфологически кариорексис представляет собой клетку с несколькими крупными или многочисленными мелкими плотными окрашенными фрагментами ядра в цитоплазме (Полиорганный микроядерный тест ..., 2007).

Кариолизис — дегенеративное изменение ядра в клетке, сопровождающееся потерей способности к окрашиванию хроматина с последующим полным его исчезновением. Морфологически представляет собой клетку с гомогенной бледной окраской ядра и нечеткой, разрушающейся кариолеммой (ранняя стадия кариолизиса) или клетку с полным отсутствием окраски ядра, когда на фоне окрашенной цитоплазмы она имеет вид тени (полная стадия кариолизиса) (Полиорганный микроядерный тест ..., 2007).

Забор материалов для исследования, его окрашивание и анализ выполнены согласно рекомендациям, изложенным в статье Калаева с соавт. (2012). Шпателем, предварительно обработанным спиртом, делали соскоб

со слизистой оболочки обеих щек выше линии смыкания зубов. Мазки высушивали на воздухе, а затем окрашивали азур-эозином по Романовскому—Гимза. Для анализа выбирали отдельно лежащие неповрежденные клетки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Stadia». Процедура группировки данных и их статистическая обработка изложены в работе Кулаичева (Кулаичев, 2006). С использованием одно- (Крускал—Уоллиса) и двухфакторного дисперсионного анализа определено влияние (по Снедекору (%)) факторов наличия психического заболевания и проводимого лечения на частоту встречаемости клеток с абберациями. Сравнение дисперсий признаков проводилось с использованием F-критерия Фишера. Сравнение медиан выборок осуществляли с использованием X-критерия рангов Ван-дер-Вардена. Разбиение больных на группы по частоте встречаемости клеток с ядерными абберациями в буккальном эпителии осуществлено с использованием кластерного анализа (метрика — нормированный Эвклид, стратегия группировки данных — группового соседа). В матрицу данных вносили значения частоты встречаемости клеток с нарушениями на разных стадиях лечения. Сравнение частот нарушений в спектре проведено с использованием Z-апроксимации для критерия равенства частот.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Встречаемость абберантных клеток у больных шизофренией в ходе лечения и в контрольной выборке представлены в таблице 1. Установлено влияние этапа

Таблица 1

Частота встречаемости клеток с нарушениями в буккальном эпителии у больных параноидной шизофренией на разных этапах лечения

Тип нарушения, ‰	Больные шизофренией			Контрольная группа
	Начало лечения	Середина лечения	Конец лечения	
Абберантные клетки всех типов	11,1 ± 0,5**	9,1 ± 0,4*** <sup>b</sup>	8,8 ± 0,3*** <sup>b</sup>	3,1 ± 0,5
Микроядра	3,6 ± 0,2***	1,89 ± 0,2*** <sup>3</sup>	1,3 ± 0,1*** <sup>3a</sup>	0,6 ± 0,2
Центральная круговая насечка	2,2 ± 0,3***	1,6 ± 0,1***	1,5 ± 0,2*** <sup>1</sup>	0,2 ± 0,1
Протрузии типа «разбитое яйцо»	0,6 ± 0,1*	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Протрузии типа «язык»	0,4 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,09
Двухядерные клетки	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
Кариорексис	0,099 ± 0,068	0,149 ± 0,082	0,199 ± 0,091	0
Кариолизис	0,2 ± 0,1	0 <sup>1</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>6</sup>	0,1 ± 0,1
Перинуклеарные вакуоли	3,9 ± 0,3**	4,5 ± 0,1**	4,4 ± 0,2**	1,6 ± 0,5
Конденсированный хроматин	0,19 ± 0,09	0,19 ± 0,09	0,25 ± 0,1	0,20 ± 0,1

\* — различия с контролем достоверны (P < 0,05); \*\* — различия с контролем достоверны (P < 0,01); \*\*\* — различия с контролем достоверны (P < 0,001); <sup>1</sup> — различия с началом лечения достоверны (P < 0,05); <sup>3</sup> — различия с началом лечения достоверны (P < 0,001); <sup>6</sup> — различия с серединой лечения достоверны (P < 0,01); <sup>a</sup> — различия с серединой лечения достоверны (P < 0,001)

лечения на общую частоту встречаемости всех клеток с нарушениями (сила влияния — 43,7 % ( $P < 0,001$ )) и на частоту встречаемости клеток с микроядрами в буккальном эпителии (сила влияния — 3,4 % ( $P < 0,001$ )).

Анализ встречаемости клеток с разными типами нарушений (табл. 1) выявил снижение в ходе лечения таких показателей, как общее число аберраций, число клеток с микроядрами, с круговой насечкой, протрузиями типа «разбитое яйцо» и «язык», что согласуется с улучшением психического состояния пациента, установленным лечащим врачом.

Выявленные значения встречаемости клеток с микроядрами (табл. 1) превышают у больных шизофренией таковые значения в контрольной группе (различия достоверны ( $P < 0,001$ )), а также популяционный размах варьирования этого показателя, который составляет от 2 до 5 ‰ (Безруков с соавт., 2002). Лечение снижает встречаемость аберрантных клеток и стабилизирует генетический аппарат, однако довести частоту нарушений до нормы ( $3,1 \pm 0,5$  ‰) не может. Описанные выше данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований частоты встречаемости клеток с микроядрами в буккальном эпителии больных шизофренией (Калаев с соавт., 2010).

Встречаемость клеток с перинуклеарными вакуолями в ходе лечения не изменилась и осталась более высокой по сравнению с контрольной группой (различия достоверны ( $P < 0,01$ )). Перинуклеарные вакуоли являются надежным признаком некроза и встречаются при воспалении, болезнях накопления, а также после воздействия химических веществ и радиации (Полиорганный микроядерный тест ..., 2007).

У больных шизофренией появляются клетки с кариорексисом, который отсутствовал в контроле, т. е. при данном заболевании расширяется спектр нарушений.

В ходе лечения общее число аберрантных клеток и количество клеток с микроядрами, ядрами с центральной круговой насечкой, протрузией типа «разбитое яйцо» снижается, однако не доходит до показателей контрольной группы. Для таких нарушений, как протрузия типа «язык», число клеток с конденсированным хроматином, кариорексисом, перинуклеарными вакуолями и двуядерными клетками не происходит изменения встречаемости при лечении. Количество клеток с кариолизисом достоверно снижается в середине курса лечения ( $P < 0,05$ ) и повышается к концу ( $P < 0,01$ ) (табл. 1).

Таким образом, можно утверждать, что заболевание шизофренией оказывает влияние на стабильность генетического аппарата, вызывая увеличение количества повреждений. У больных шизофренией отмечается повышенная частота встречаемости большинства клеточных аберраций (количество клеток с микроядрами, ядрами

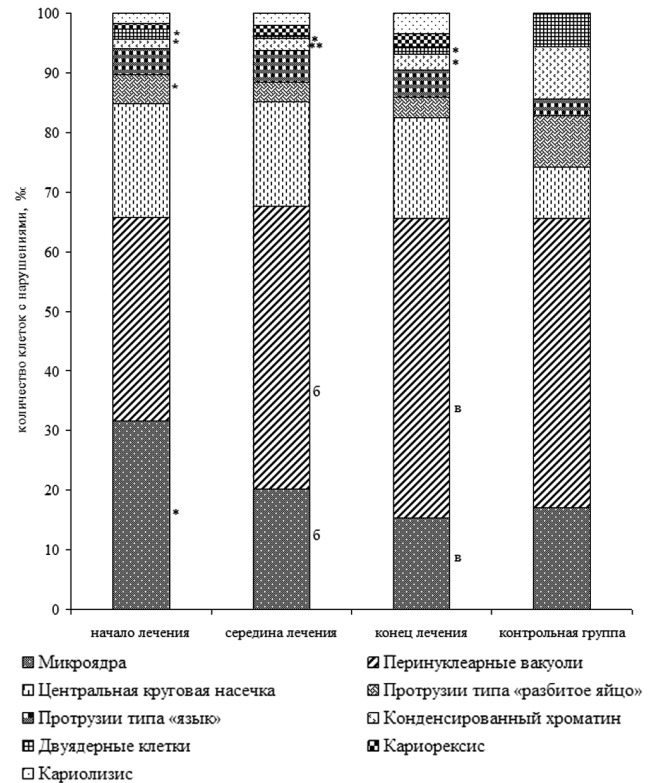


Рис. 1. Спектры нарушений в буккальных эпителиоцитах больных параноидной шизофренией и в контрольной группе. Обозначения: \*\* — различия с контролем достоверны ( $P < 0,01$ ); \* — различия с контролем достоверны ( $P < 0,001$ ); б — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,01$ )

с центральной круговой насечкой, перинуклеарными вакуолями, протрузиями типа «разбитое яйцо» и «язык») в буккальном эпителии по сравнению с контрольной группой. Изменение в ходе лечения числа клеток с аберрациями может быть обусловлено как влиянием лечения, так и изменением образа жизни (питание, режим дня и др.) больных при нахождении в стационаре. Однако тот факт, что число клеток с некоторыми патологиями в ходе лечения не всегда достигало контрольных показателей, свидетельствует о том, что именно наличие психического расстройства оказывает влияние на частоту аберрантных клеток буккального эпителия.

Анализ спектров нарушений показал изменения долей различных типов аномалий в ходе лечения и различия их с контролем (рис. 1). На всех этапах лечения в спектрах преобладали перинуклеарные вакуоли. К концу курса лечения их доля в спектре увеличивалась (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )).

Следующими по частоте встречаемости во всех спектрах являются клетки с микроядрами. Их доля в спектре нарушений в ходе лечения снижалась (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )). Доли клеток с микроядрами в спектрах опытной (конец курса лечения) и контрольной групп не различаются,

Таблица 2

**Дисперсия частоты встречаемости клеток с нарушениями в клетках буккального эпителия у больных параноидной шизофренией**

Тип нарушения	Больные шизофренией			Контрольная группа
	Начало лечения	Середина лечения	Конец лечения	
Аберрантные клетки всех типов	4,58	3,88	1,99*	2,69
Микроядра	1,00	0,62	0,24***	0,48
Центральная круговая насечка	1,61 <sup>a</sup>	0,86	0,88	0,18
Протрузии типа «разбитое яйцо»	0,45	0,32	0,21*	0,23
Протрузии типа «язык»	0,36 <sup>б</sup>	0,46	0,35	0,10
Двухядерные клетки	0,27	0,05***	0,09***	0,10
Кариорексис	0,09 <sup>a</sup>	0,13	0,17	0,00
Кариолизис	0,17	0,00***	0,23	0,10
Перинуклеарные вакуоли	2,02	0,37**	0,47***	3,31
Конденсированный хроматин	0,17	0,17*	0,19	0,18

<sup>a</sup> — различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ ); <sup>б</sup> — различия с контролем достоверны ( $P < 0,01$ ); \*\*\* — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\* — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,01$ ); \* — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,001$ )

поэтому можно сделать вывод, что происходит стабилизация на уровне нормы данного показателя у больных шизофренией.

Проводимое лечение не отразилось на спектре таких аномалий, как центральные круговые насечки ядра, кариорексис, протрузии типа «язык».

Более низкие доли клеток с конденсированным хроматином на всех стадиях лечения по сравнению с контролем (различия достоверны ( $P < 0,05$ )) могут свидетельствовать о повышении экспрессии генетического материала и снижении количества гетерохроматиновых участков (Ченцов, 2004). Возможно предположить, что снижение доли таких клеток в начале курса лечения связано с пуффингом генов, обусловленным психосоматическим состоянием людей при шизофрении. С улучшением самочувствия больного доля клеток с конденсированным хроматином приближается к контрольным показателям.

Для протрузий типа «разбитое яйцо» в ходе лечения отмечается уменьшение их доли в спектре нарушений (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )).

Для клеток с кариолизисом и двухядерных клеток изменение их доли в спектре носит нелинейный характер. В начале и конце курса лечения данный показатель соответствовал контролю (3%), а в середине был достоверно ниже (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )).

Доля двухядерных клеток на всех стадиях лечения не изменялась, но была ниже, чем в контроле (различия с контролем в середине и конце курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )).

Таким образом, на основании анализа спектров нарушений в буккальных эпителиоцитах больных шизофренией на разных этапах лечения и в контрольной группе можно сделать вывод, что для большинства выявленных аномалий отмечается тенденция изменения их доли в спектре в ходе лечения и приближение ее к контрольному значению. Для микроядер, перинуклеарных вакуолей такое изменение носит линейный характер, для конденсированного хроматина, кариолизиса и двухядерных клеток — нелинейный. Доля протрузий типа «разбитое яйцо», практически не изменяется к концу курса лечения и отличается от контрольного значения.

Анализ дисперсий числа клеток с нарушениями в буккальном эпителии больных показал у большинства из них высокие значения в начале курса лечения, которые превышали таковое в конце курса лечения и в контроле (табл. 2). Это свидетельствует о том, что группа больных шизофренией гетерогенна по стабильности генетического материала. При ремиссии происходит выравнивание значений признаков и приближение их к контролю, также к контролю приближается вариабельность признаков. В связи с этим нами была предпринята попытка раз-

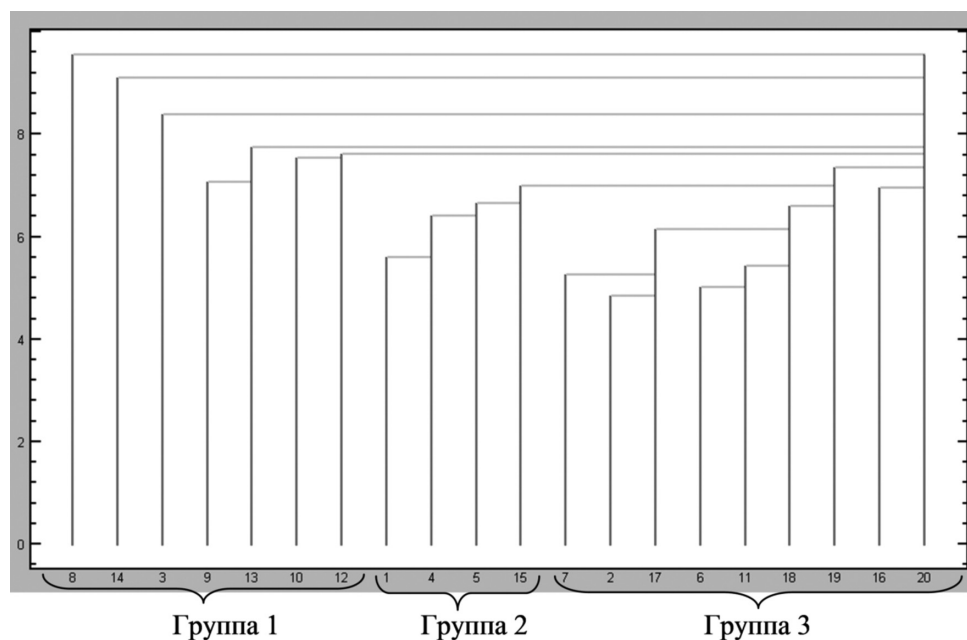


Рис. 2. Дендрограмма кластерных расстояний между больными параноидной шизофренией, построенная по данным микроядерного анализа в буккальном эпителии на различных стадиях лечения

делить обследуемых на группы в зависимости от степени стабильности их генетического материала.

В результате кластерного анализа было выделено 3 группы больных (рис. 2).

Установлено влияние фактора группы на общую встречаемость клеток с аномалиями, частоту встречаемости клеток с микроядрами (сила влияния составила 7 % ( $P < 0,05$ )), центральными круговыми насечками ядра (сила влияния составила 14,3 % ( $P < 0,05$ )), встречаемости протрузии типа «разбитое яйцо» (сила влияния — 14,7 % ( $P < 0,05$ )). Совместное влияние фактора группы и фактора стадии лечения отмечено для кариорексиса (сила влияния — 11,6 % ( $P < 0,05$ )), кариолизиса (сила влияния — 14,3 % ( $P < 0,05$ )).

Изменение исследуемых характеристик в разных группах больных представлено на рисунке 3. Количество клеток с нарушениями в буккальном эпителии во всех выделенных группах снижается в ходе лечения (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )): в первой наблюдается выход на плато после начала лечения, во второй — подъем в конце по сравнению с серединой курса лечения (различия с серединой курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )), в третьей — линейное снижение в ходе всего лечения (различия с началом курса лечения и серединой достоверны ( $P < 0,001$  и  $P < 0,05$  соответственно)). Во всех группах в ходе лечения наблюдается снижение (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )) числа клеток с микроядрами; клетки с кариолизисом исчезают в середине курса лечения и появляются к концу курса лечения.

Во второй группе в ходе лечения отмечается снижение числа клеток с такими нарушениями, как центральная круговая насечка ядра, протрузии типа «разбитое яйцо» и «язык» (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )). В данной группе в начале лечения отсутствуют клетки с кариорексисом и конденсированным хроматином, которые возникают в конце курса лечения, двуядерные клетки исчезают в середине курса лечения. В третьей группе отсутствуют двуядерные клетки, уже в середине курса лечения исчезают клетки с кариорексисом.

Таким образом, мы можем говорить, что среди больных шизофренией в условиях проводимого медикаментозного лечения существуют группы с разной стабильностью генетического материала.

Спектр нарушений у больных шизофренией в выделенных группах отличался от такового в контрольной группе и изменялся в ходе лечения.

В группе 1 в начале курса лечения снижается по сравнению с контролем доля клеток с конденсированным хроматином (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )) и возрастает доля клеток с центральными круговыми насечками ядра (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )), которые являются следствием амитотического деления (Полиорганный микроядерный тест..., 2007; Мейер с соавт., 2010 а). В середине курса лечения снижается по сравнению с контролем доля клеток с конденсированным хроматином (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )). В данной группе на всех стадиях лечения присутствуют не характерные для контроля клетки с кариорексисом. В конце курса лечения в группе 1 отмечается высокая доля насечек ядра (различия с кон-

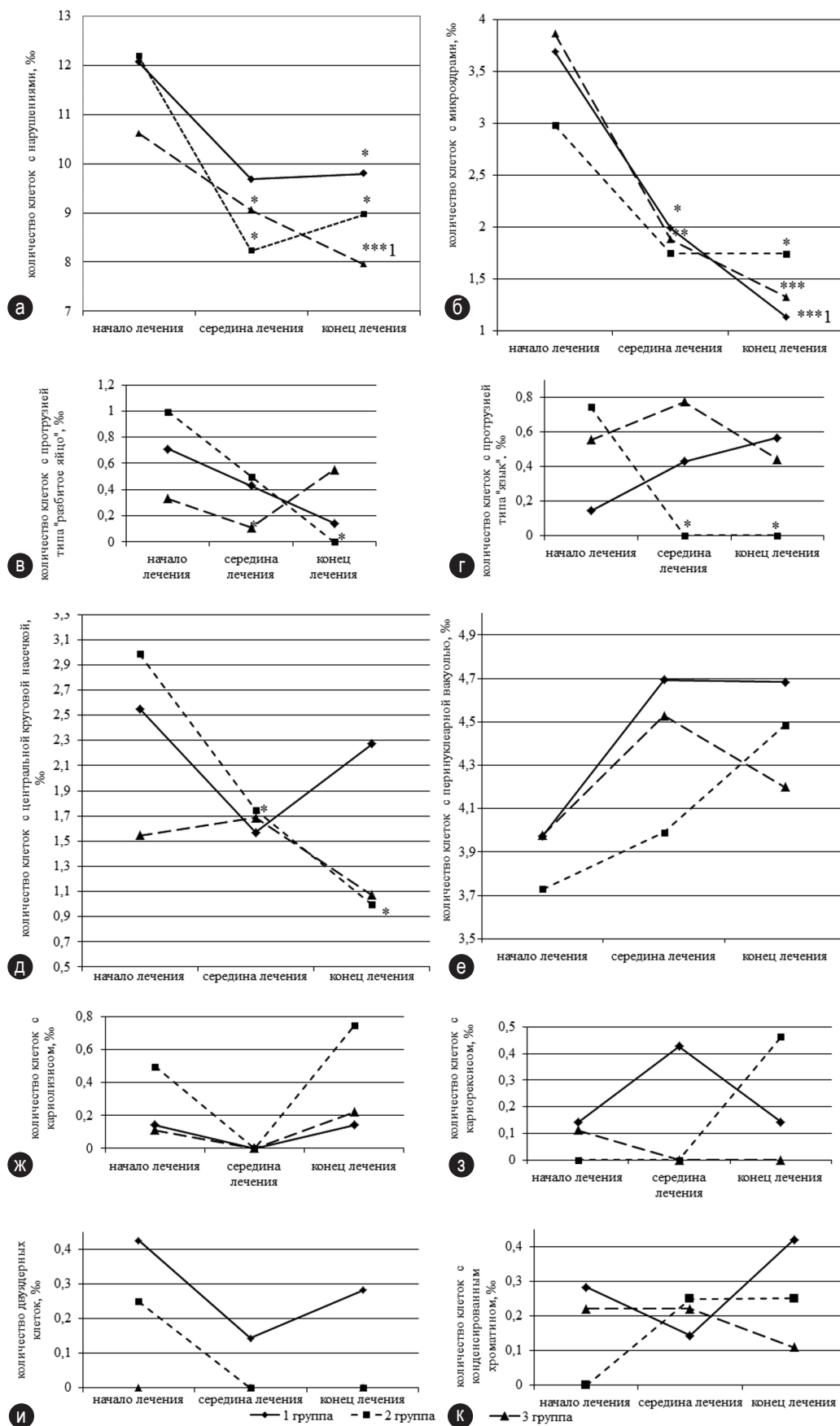


Рис. 3. Изменение частоты встречаемости aberrantных клеток в выделенных группах больных шизофренией. Обозначения: — 1 группа; - - - 2 группа; — · — 3 группа; \*\*\* — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\* — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,01$ ); \* — различия с началом лечения достоверны ( $P < 0,001$ ); <sup>1</sup> — различия с серединой лечения достоверны ( $P < 0,05$ )

тролем достоверны ( $P < 0,05$ ) и становится достоверно ниже доля протрузий типа «разбитое яйцо» (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )).

В группе 1 к концу курса лечения снижается доля клеток с микроядрами (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,01$ )) и увеличивается количество клеток с перинуклеарными вакуолями (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )). В середине курса лечения в спектре нарушений увеличивается доля перинуклеарных вакуолей (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )). В середине курса лечения отсутствуют клетки с кариолизисом, который наблюдается в начале курса лечения, и появляются в конце. Частота встречаемости других патологий остается неизменной в течение лечения.

В группе 2 неизменной по сравнению с контролем в течение курса лечения остается доля клеток с микроядрами. Сразу после начала курса лечения исчезают протрузии типа «язык», «разбитое яйцо». В начале курса лечения отмечается повышенное значение количества клеток с микроядрами и кариолизисом (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )) и отмечается низкая встречаемость клеток с перинуклеарными вакуолями (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )). В начале курса лечения отсутствуют клетки с конденсированным хроматином, которые появляются в середине курса лечения и не исчезают до его конца. В середине курса лечения исчезают двуядерные клетки и клетки с протрузией «язык» и появляются клетки с кариолизисом (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )), которые не характерны для контрольной группы. Во 2-й группе в конце курса лечения отсутствуют клетки с протрузиями «разбитое яйцо» и «язык», двуядерные клетки, но появляются клетки с кариолизисом и кариорексисом (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )). В группе 2 к концу курса лечения исчезают такие нарушения как протрузии типа «разбитое яйцо» (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )) и «язык» (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )), двуядерные клетки; повышается доля клеток с кариорексисом (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,001$ )), перинуклеарными вакуолями (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )) и конденсированным хроматином (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )). К середине курса лечения исчезают протрузии типа «язык» (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )), кариорексис, двуядерные клетки и повышается доля клеток с конденсированным хроматином (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )).

В 3-й группе в начале курса лечения отмечается повышение числа клеток с микроядрами и конденсированным хроматином (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )). На всех стадиях медикаментозного лечения в данной группе отсутствуют двуядерные клетки, которые

характерны для контроля, и отмечается снижение доли клеток с конденсированным хроматином (различия с контролем достоверны ( $P < 0,05$ )). В начале курса лечения присутствуют клетки с кариолизисом и кариорексисом, которые отсутствуют в контрольной группе. В середине курса лечения по сравнению с контролем наблюдается снижение доли клеток с протрузией типа «разбитое яйцо» (различия с контролем достоверны ( $P < 0,01$ )).

Для группы 3 в начале курса лечения отмечается максимальная доля клеток с микроядрами, которая уменьшается к концу курса терапии (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,01$ )). Противоположная тенденция отмечается для доли клеток с перинуклеарными вакуолями: к концу курса лечения их количество возрастает (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )). В середине курса лечения исчезают клетки с кариорексисом (различия с началом курса лечения достоверны ( $P < 0,05$ )), которые к концу курса лечения не появляются.

Таким образом, на основании анализа спектров нарушений можно выявить однонаправленные и разнонаправленные изменения в выделенных группах в ходе курса лечения: во всех группах возрастает доля клеток с перинуклеарными вакуолями по сравнению с началом курса лечения, в первой и в третьей группах происходит снижение доли клеток с микроядрами, во второй — отмечается появление клеток с кариорексисом, конденсированным хроматином и исчезновение клеток с протрузиями. В третьей группе отсутствуют двуядерные клетки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Шизофрения оказывает влияние на стабильность генетического аппарата человека.
2. В ходе курса лечения отмечается снижение частоты встречаемости клеток с микроядрами, центральными круговыми насечками, протрузиями типа «разбитое яйцо» и «язык», появляются клетки с кариорексисом, однако частота их встречаемости не достигает значений в контрольной группе. Число клеток с перинуклеарными вакуолями не изменяется в ходе лечения и остается более высоким по сравнению с контролем. Встречаемость клеток с кариолизисом и двумя ядрами не отличается от контрольной группы.
3. В спектре нарушений в результате лечения происходит снижение доли клеток с микроядрами и повышается доля клеток с перинуклеарными вакуолями.
4. Среди больных шизофренией в ходе лечения можно выделить 3 группы пациентов с разной стабильностью генетического аппарата: в двух группах происходит снижение доли клеток с микроядрами, во второй отмечается появление клеток с кариорексисом, кон-



денсированным хроматином и исчезновение клеток с протрузиями. В третьей группе отсутствуют двуядерные клетки.

5. Повышение стабильности генома больных шизофренией в ходе лечения происходит как на фоне выраженного антистрессового действия препаратов, применяемых для комплексной терапии, так и изменения образа жизни (питание, режим дня и др.) при нахождении в стационаре.

Исследование выполнено в рамках и при поддержке гранта РФФИ № 14-34-50740 мол\_нр «Оценка стабильности генетического материала больных параноидной шизофренией на разных стадиях лечения с использованием микроядерного теста в буккальном эпителии».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М. В. (2006) Наследственные факторы в нарушениях познавательных процессов при шизофрении. Диссертация... д-ра психологических наук. Москва.
2. Атраментова Л. А., Филипцова О. В. (2004) Введение в психогенетику. М.: Флинта: Московский психолого-социальный институт.
3. Безруков В., Моисеенко Е., Рушковский С. с соавт. (2002) Оценка уровня нестабильности генома зивовщиков. Вісник Київського університету. Біологія. Вип. 36–37: С. 19–22.
4. Беляева Н. Н., Сычева Л. П., Коваленко М. А. с соавт. (2007) Применение морфофункциональных и цитогенетических исследований при анализе воздействия факторов окружающей среды. Гигиена и санитария. № 5. С. 63–65.
5. Бяхова М. М., Сычева Л. П., Ревазова Ю. А. с соавт. (2008) Апоптоз и цитогенетические нарушения в эпителии детей, больных бронхиальной астмой. Вестник Российской военно-медицинской академии: матер. конгресса «Экотоксиканты и здоровье человека». Т. 3 (23): С. 35–36.
6. Вартанян М. Е. (1983) Генетические исследования психических заболеваний. В кн.: Руководство по психиатрии в двух томах. М.: Медицина.
7. Волкова А. Т., Викторова Т. В. (2010) Анализ встречаемости аномальных клеток буккального эпителия среди студентов первого курса БГМУ. Научно-методические и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека: матер. объединенного Пленума Научных советов Минздравсоцразвития Российской Федерации и РАМН по экологии человека и гигиене окружающей среды и по медико-экологическим проблемам здоровья работающих. М.: ГУ НИИ ЭЧиГОС им. А. Н. Сысина РАМН: С. 43–44.
8. Гемонов В. В. (1969) Морфология и гистохимия слизистой оболочки полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях в эксперименте. Автореф. дис... докт. мед. наук. Москва.
9. Ильинских Н. Н., Ксенц А. С., Ильинских В. Н. с соавт (2011). Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности. Томск: ТГПУ.
10. Ильинских Н. Н., Янковская А. Е., Ильинских И. Н. с соавт. (2014) Адреналин как детектор темперамента, цитогенетической нестабильности и способности человека адаптироваться к условиям нефтепромыслов Сибири. Современный мир, природа и человек. Т. 4 (1): С. 90–93.
11. Калаев В. Н., Артюхов В. Г., Нечаева М. С. (2014) Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: проблемы, достижения, перспективы. Цитология и генетика. Т. 48 (6): С. 62–80.
12. Калаев В. Н., Артюхов В. Г., Нечаева М. С. (2012) Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания. Цитология. Т. 54, № 1: С. 78–84.
13. Калаев В. Н., Карпова С. С. (2004) Цитогенетический мониторинг: методы оценки загрязнения окружающей среды и состояния генетического аппарата организма. Воронеж: ИПЦ ВГУ.
14. Калаев В. Н., Нечаева М. С., Попова И. Е. (2013) Влияние агрессивности спортсменов на их кариологический статус. Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: сб. науч. статей 2 всерос. заочн. науч.-практ. конференции с международ. участием. Воронеж: Научная книга: С. 57–62.
15. Калаев В. Н., Никитина О. Г., Никитина Т. Ю., Карпова С. С. (2010) Микроядерный тест в буккальном эпителии больных шизофренией на разных стадиях лечения заболевания. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Т. 9 (4): С. 817–821.
16. Кирпиченко А. А. (1996) Психиатрия: уч-к для студентов мед. институтов. Минск: Высш. шк.
17. Кулаицев А. П. (2006) Методы и средства комплексного анализа данных. М.: ФОРУМ: ИНФА-М.
18. Мейер А. В., Дружинин В. Г., Ларионов А. В. (2010 а) Генотоксические и цитотоксические эффекты в буккальных эпителиоцитах детей, проживающих в экологически различающихся районах Кузбасса. Цитология. Т. 52 (4): С. 305–310.
19. Мейер А. В., Лунина А. А., Ларионов А. В. с соавт. (2010 б) Изучение взаимосвязи между частотой микроядер и ядерных протрузий в клетках буккаль-

- ного эпителия человека и полиморфизм генов репарации ДНК на фоне воздействия радона. Цитология. Т. 52(8): С. 673–674.
20. Минутко В.Л. Картина шизофрении (дата обращения 25.12.2014). URL: [http://www.depressia.com/page\\_209.html](http://www.depressia.com/page_209.html).
  21. Нечаева М.С., Калаев В.Н., Попова И.Е. (2014) Связь агрессивности спортсменов, занимающихся армейским рукопашным боем, с их генетическим гомеостазом. Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: сб. науч. статей 3 всерос. заочной науч.-практич. конференции с международным участием. Воронеж: Научная книга: С. 107–113.
  22. Овсянников В.Г., Сапронов С.В., Хусаинова И.С. (2008) Нейроэндокринные нарушения в патогенезе токсической меланодермии. Вестник Санкт-Петербургского университета. Т. 11 (2): С. 54–58.
  23. Осипов А.Н., Елаков А.Л., Пучков П.В. С соавт. (2002) Оценка молекулярных и цитогенетических эффектов хронического воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения у мышей. Общая генетика. Т. 38 (10): С. 1345–1350.
  24. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях (2007). Под ред. Ю.А. Рахманина, Л.П. Сычевой. М.: Гениус.
  25. Соболев М.В., Афанасьева Е.С., Безруков В.Ф. (2008) Частота микроядер и уровень тревожности у школьников. Вісн. Укр. Тов-ва генетиків і селекціонерів. Т. 6 (1): С. 131–136.
  26. Тимченко О.И. (1995) Влияние некоторых гормонов щитовидной железы и гонад на целостность хромосом клеток печени. Цитология и генетика. Т. 29 (1): С. 41–45.
  27. Федоренко Б.С., Снигирева Г.П., Шевченко В.А. с соавт. (2001) Влияние психологического стресса на частоту aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови человека. Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения: С. 525–530.
  28. Физиология человека (2003). Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. М.: Медицина.
  29. Ченцов Ю.С. (2004) Введение в клеточную биологию. М.: Академкнига.
  30. Юрченко В.В. (2005) Цитогенетические нарушения в эпителии щеки человека при экспозиции генотоксикантами. Токсикол. Вестн. № 6: С. 14–21.
  31. Diler S.B., Çelik A. (2011) Cytogenetic Biomonitoring of Carpet Fabric Workers Using Micronucleus Frequency, Nuclear Changes, and the Calculation of Risk Assessment by Repair Index in Exfoliated Mucosa Cells. Cell Biology. V. 30 (10): P. 821–827.
  32. Sarto F., Tomanin R., Giacomelli L. et al. (1990) Evaluation of chromosomal aberrations in lymphocytes and micronuclei in lymphocytes, oral mucosa and hair root cells of patients under antitubercular therapy. Mutat. Res. V. 228 (2): P. 157–169.
  33. Sellappa S., Prathyumnann S., Joseph S. et al. (2009) XRCC1399 and hOGG1326 Polymorphisms and Frequencies of Micronuclei, Comet and Chromosomal Aberrations among Tobacco Chewers: A South Indian Population Study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. V. 10 (6): P. 1057–1062.
  34. Sharma R., Shailey, Gandhi G. (2012) Pre-cancerous (DNA and chromosomal) lesions in professional sports. Journal of Cancer Research and Therapeutics. V. 8 (4): P. 578–585.

**THE EVALUATION OF GENETIC MATERIAL STABILITY OF MALE PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA AT DIFFERENT STAGES OF TREATMENT USING THE MICRONUCLEUS TEST IN BUCCAL EPITHELIUM**

*Kalaev V.N., Skamrova G.B., Ignatova I.V.*

✿ **SUMMARY:** *Background.* It has been studied the genome stability of male patients with paranoid schizophrenia at different stages of treatment by means of micronucleus test in buccal epithelium. *Materials and methods.* Buccal epithelium of the oral mucosa was collected from 20 male patients in age 20–40 years with paranoid schizophrenia at the beginning, middle and end of treatment; 10 healthy male volunteers aged 20–40 years were in the control group. Patients were treated with drugs: amitriptyline (Amitriptylinum), haloperidol (Haloperidolum), neuleptil (Periciazinum), azaleptin (Clozapinum), finlepsin (Carbamazepinum). Cells with micronuclei, protrusions “language” and “broken egg”, notches perinuclear vacuoles were conducted by means of light microscopy method. Statistical data processing was performed using software package «Stadia». *Results.* It has been shown that the disease influences on the stability of human genetic apparatus. It has been detected the decreasing of occurrence frequency of micronuclei, central circular notches, protrusions “broken egg”, the increasing of frequency of cells with karyorhexis, and nonlinear changing of occurrence frequency of binuclear cells, cells with karyolysis, protrusions “language” and perinuclear vacuoles during the treatment. The fraction of cells with micronuclei, binuclear cells, cells with central circular notches, protrusions “broken egg” decreased as a result of treatment. The fraction of cells with perinuclear vacuoles increased during the treatment. Patients with schizophrenia were divided into 3 groups with different responses to treatment. *Conclusion.* Stability of the genome of patients with schizophrenia increased due to expressed anti-stress action of drugs used for combined therapy.

✿ **KEY WORDS:** paranoid schizophrenia; micronucleus test; buccal epithelium; nuclear violations.

✿ **REFERENCES (TRANSLITERATED)**

1. Alfimova M.V. (2006) Nasledstvennyye faktory v narusheniyakh poznavatel'nykh protsessov pri shizofrenii. [Hereditary factors of cognitive processes in schizophrenia]. Dissertatsiya... d-ra psikhologicheskikh nauk. Moskva.

2. Atramentova L. A., Filiptsova O. V. (2004) Vvedenie v psikhogenetiku. [Introduction to psychogenetics]. M.: Flinta: Moskovskiy psikhologo-sotsial'nyy institut.
3. Belyaeva N. N., Sycheva L. P., Kovalenko M. A. s soavt. (2007) Primenenie morfofunktional'nykh i tsitogeneticheskikh issledovaniy pri analize vozdeystviya faktorov okruzhayushchey sredy. [Application of morphological and functional and cytogenetic studies in the analysis of the impact of environmental factors] *Gigiena i sanitariya*. N 5. P. 63–65
4. Bezrukov V., Moiseenko E., Rushkovskiy S. s soavt. (2002) Otsenka urovnya nestabil'nosti genoma zimovshchikov. [Assessing the level of genomic instability wintering]. *Visnik Kiyvskogo universitetu. Biologiya*. Vip. 36–37: P. 19–22.
5. Byakhova M. M., Sycheva L. P., Revazova Yu. A. s soavt. (2008) Apoptoz i tsitogeneticheskie narusheniya v epiteliy detey, bol'nykh bronkhial'noy astmoy. [Apoptosis and cytogenetic abnormalities in the epithelium of children with bronchial asthma] *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii: mater. kongressa «Ekotoksikanty i zdorov'e cheloveka»*. V. 3 (23): P. 35–36.
6. Chentsov Yu. S. (2004) Vvedenie v kletochnyuyu biologiyu [administering to the cell biology]. M.: Akademiya.
7. Diler S. B., Çelik A. (2011) *Cells. Cell Biology*. V. 30 (10): P. 821–827.
8. Fedorenko B. S., Snigireva G. P., Shevchenko V. A. s soavt. (2001) Vliyaniye psikhologicheskogo stressa na chastotu aberratsiy khromosom v limfotsitakh perifericheskoy krovi cheloveka. [Effect of psychological stress on the frequency of chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes] *Model'nyy eksperiment s dlitel'noy izolyatsiyey: problemy i dostizheniya*: P. 525–530.
9. *Fiziologiya cheloveka* (2003). [Physiology of human] Edited by V. M. Pokrovskogo, G. F. Korot'ko. M.: Meditsina.
10. Gemonov V. V. (1969) Morfologiya i gistokhimiya slizistoy obolochki polosti rta v norme i pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh v eksperimente. [Morphology and histochemistry of the oral mucosa in normal and pathological conditions in some experiments]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva.
11. Il'inskikh N. N., Ksents A. S., Il'inskikh V. N. s soavt. (2011). Mikroyadernyy analiz v otsenke tsitogeneticheskoy nestabil'nosti. [Micronucleus assay in the evaluation of cytogenetic instability] Tomsk: TGPU.
12. Il'inskikh N. N., Yankovskaya A. E., Il'inskikh I. N. s soavt. (2014) Adrenalin kak detektor temperamenta, tsitogeneticheskoy nestabil'nosti i sposobnosti cheloveka adaptirovat'sya k usloviyam neftepromyslov Sibiri. [Adrenaline as a detector of temperament, cytogenetic instability and a person's ability to adapt to the oil fields of Siberia] *Sovremennyy mir, priroda i chelovek*. T. 4 (1): P. 90–93.
13. Kalaev V. N., Artyukhov V. G., Nechaeva M. S. (2012) *Tsitologiya*. V. 54 (1): P. 78–84.
14. Kalaev V. N., Artyukhov V. G., Nechaeva M. S. (2014) *Cytology and Genetics*. V. 48 (6): P. 62–80.
15. Kalaev V. N., Karpova S. S. (2004) Tsitogeneticheskiy monitoring: metody otsenki zagryazneniya okruzhayushchey sredy i sostoyaniya geneticheskogo apparata organizma [Cytogenetic monitoring: methods for assessing environmental pollution and the state of the body's genetic system]. Voronezh: IPTs VGU.
16. Kalaev V. N., Nechaeva M. S., Popova I. E. (2013) Vliyaniye agressivnosti sportsmenov na ikh kariologicheskiy status. [Influence of aggression athletes on their status karyological]. *Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoy deyatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni: sb. nauch. statey 2 vseros. zaochn. nauch.-prakt. konferentsii s mezhdunarod. uchastiem*. Voronezh: Nauchnaya kniga: P. 57–62.
17. Kalaev V. N., Nikitina O. G., Nikitina T. Yu., Karpova S. S. (2010) Mikroyadernyy test v bukkal'nom epiteliy bol'nykh shizofreniy na raznykh stadiyakh lecheniya zabolevaniya. [Micronucleus test in buccal epithelium of patients with schizophrenia in different stages of treatment of the disease]. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. V. 9 (4): P. 817–821.
18. Kirpichenko A. A. (1996) *Psikhiatriya: uch-k dlya studentov med. institutov*. [Psychiatry: a textbook for medical students]. Minsk: Vyssh. shk.
19. Kulaichev A. P. (2006) *Metody i sredstva kompleksnogo analiza dannykh*. [Methods and tools for integrated data analysis]. M.: FORUM: INFA-M.
20. Mejer A. V., Druzhinin V. G., Larionov A. V. (2010a) *Tsitologiya*. T. 52 (4): P. 305–310.
21. Mejer A. V., Lunina A. A., Larionov A. V. s soavt. (2010b) *Tsitologiya*. T. 52 (8): P. 673–674.
22. Minutko V. L. *Kartina shizofrenii*. [Picture of schizophrenia]. Date of treatment 25.12.2014. URL: [http://www.depressia.com/page\\_209.html](http://www.depressia.com/page_209.html)
23. Nechaeva M. S., Kalaev V. N., Popova I. E. (2014) Svyaz' agressivnosti sportsmenov, zanimayushchikh-sya armeyskim rukopashnym boem, s ikh geneticheskim gomeostazom. [Communication aggressiveness of athletes involved in melee combat army, with their genetic homeostasis]. *Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoy deyatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni: sb. nauch. statey 3 vseros. zaoch. nauch.-praktich. konf. s mezhdunarod. uchastiem*. Voronezh: Nauchnaya kniga: P. 107–113.
24. Osipov A. N., Elakov A. L., Puchkov P. V. S soavt. (2002) Otsenka molekulyarnykh i tsitogeneticheskikh effektiv khronicheskogo vozdeystviya nizkointen-

- sivnogo gamma-izlucheniya u myshey. [Evaluation of molecular and cytogenetic effects of chronic exposure to low-intensity gamma radiation in mice]. *Obshchaya genetika*. V. 38(10): P. 1345–1350.
25. Ovsyannikov V.G., Saprionov S.V., Khusainova I.S. (2008) Neyroendokrinnye narusheniya v patogeneze toksicheskoy melanodermii. [Neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of toxic melanoderma]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. V. 11 (2): P. 54–58.
  26. Poliorgannyi mikroyadernyy test v ekologo-gigienicheskikh issledovaniyakh (2007). [Multiorgan micronucleus test in ecological and hygienic studies]. Edited by Yu. A. Rakhmanina, L. P. Sychevoy. M.: Genius.
  27. Sarto F., Tomanin R., Giacomelli L. et al. (1990). *Mutat. Res.* V. 228 (2): P. 157–169.
  28. Sellappa S., Prathyumn S., Joseph S. et al. (2009) *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. V. 10 (6): P. 1057–1062.
  29. Sharma R., Shailey, Gandhi G. (2012) *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. V. 8 (4): P. 578–585.
  30. Sobol' M.V., Afanas'eva E.S., Bezrukov V.F. (2008) Chastota mikroyader i uroven' trevozhnosti u shkol'nikov. [The frequency of micronuclei and the level of anxiety in schoolchildren]. *Vestnik ukrainskogo tovarishchestva genetikov i selektsionerov*. V. 6 (1): P. 131–136.
  31. Timchenko O.I. (1995) Vliyaniye nekotorykh gormonov shchitovidnoy zhelezy i gonad na tselostnost' khromosom kletok pecheni [Influence of some thyroid hormones and gonads on the integrity of the chromosomes of liver cells]. *Tsitologiya i genetika*. V. 29 (1): P. 41–45.
  32. Vartanyan M.E. (1983) Geneticheskie issledovaniya psikhicheskikh zabolevaniy [Genetic studies of mental illness]. In book.: *Rukovodstvo po psikhiiatrii v dvukh tomakh*. M.: Meditsina.
  33. Volkova A. T., Viktorova T.V. (2010) Analiz vstrechaemosti anomal'nykh kletok bukkal'nogo epiteliya sredi studentov pervogo kursa BGMU [Analysis of the occurrence of abnormal cells of buccal epithelium among first-year students BSMU]. *Nauchno-metodicheskie i zakonodatel'nye osnovy obespecheniya geneticheskoy bezopasnosti faktorov i ob»ektov okruzhayushchey i proizvodstvennoy sredy v tselyakh sokhraneniya zdorov'ya cheloveka: mater. ob»edinennogo Plenuma Nauchnykh sovetov Minzdravsotsrazvitiya Rossiyskoy Federatsii i RAMN po ekologii cheloveka i gigiene okruzhayushchey sredy i po mediko-ekologicheskim problemam zdorov'ya rabotayushchikh*. M.: GU NII EChIG-OS im. A. N. Sysina RAMN: P. 43–44.
  34. Yurchenko V.V. (2005) Tsitogeneticheskie narusheniya v epiteliy shcheki cheloveka pri ekspozitsii genotoksikantami [Cytogenetic abnormalities in the epithelium of the human cheek upon exposure genotoxicants]. *Toksikol. Vestnik*. 6: P. 14–21.

☞ Информация об авторах

**Калаев Владислав Николаевич** — д. б. н., профессор, кафедра генетики, цитологии и биоинженерии, биолого-почвенный факультет. ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет». 394006, Воронеж, Университетская площадь, д. 1. E-mail: Dr\_Huixs@mail.ru.

**Скамрова Галина Борисовна** — аспирант, кафедра физики. Севастопольский национальный технический университет. 299053, Севастополь, Университетская ул, д. 33; E-mail: galina\_skamrova@mail.ru.

**Игнатова Ирина Викторовна** — инженер, кафедра генетики, цитологии и биоинженерии, биолого-почвенный факультет. ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет». 394006, Воронеж, Университетская площадь, д. 1. E-mail: irina777.84@list.ru.

**Kalaev Vladislav Nikolaevich** — Professor, Doctor of Biological Sciences, Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Biological Faculty. Voronezh State University. 394006, Voronezh, Universitetskaya ploshchad, 1, Russia. E-mail: Dr\_Huixs@mail.ru.

**Skamrova Galina Borisovna** — Postgraduate student, Department of Physics. Sevastopol National Technical University. 199034, Sevastopol, Universitetskaya St., 33, Russia. E-mail: galina\_skamrova@mail.ru.

**Ignatova Irina Viktorovna** — engineer, Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Biological Faculty. Voronezh State University. 394006, Voronezh, Universitetskaya ploshchad, 1, Russia. E-mail: irina777.84@list.ru.