

© Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., 2018
УДК 575.2:616-092

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ МУТАГЕННОГО ЭФФЕКТА В ДИАДАХ «МАТЬ – РЕБЕНОК» В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕДПРИЯТИЙ АЛЮМИНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА

М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, г. Пермь, 614045, Россия

Актуальным является проведение цитогенетического мониторинга для оценки уровня и динамики частоты клеток с повреждениями генома у родителей и их детей, образующихся в ответ на воздействие алюминия. В диадах «мать – ребенок» определяли содержание алюминия в моче и проводили морфологическую оценку изменений букальных эпителиоцитов. У детей и взрослых, подверженных аэрогенной экспозиции алюминием, концентрация алюминия в моче до 6,8 раза превышала аналогичный показатель в группах сравнения и до 5,5 раза – референтный уровень. Содержание алюминия в моче у детей в 1,3 раза превысило показатель у взрослых (матери детей). Концентрация алюминия в моче (более 0,0065 мг/дм³) обоснована в качестве маркера экспозиции. У детей при концентрации алюминия в моче на уровне 0,032–0,040 мг/дм³ и выше индикаторными показателями генетических нарушений являются: повышение частоты многоядерных клеток (более 0,36%), интегрального показателя цитогенетического действия (более 1,62%) и частоты клеток с кариорексисом (более 3,84%). У взрослых при концентрации алюминия в моче 0,021–0,033 мг/дм³ и выше – повышенная частота микроядерных клеток (более 0,37%), клеток с кариорексисом (более 2,87%). В диадах «мать – ребенок» нарастает спектр и степень выраженности отклонений показателей генетических нарушений у детей (интегральный показатель цитогенетического действия, частота многоядерных клеток и клеток с кариорексисом) относительно показателей у их матерей (частота клеток с микроядрами и кариорексисом).
Ключевые слова: алюминий; мутагенная активность; микроядерный тест; показатели мутагенного эффекта.

M.A. Zemlianova, Yu.V. Kol'dibekova □ **CYTOGENETIC INDICATION OF MUTAGENIC EFFECT OCCURRING IN «MOTHER - CHILD» DYADS INFLUENCED OF ALUMINUM-PRODUCING ENTERPRISES** □ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya str., Perm, 614045, Russia.

It is important to conduct cytogenetic monitoring to assess the level and dynamics of the frequency of cells with genome damage in parents and their children, formed in response to the impact of aluminum. Material and methods. In dyads «mother – child», the content of aluminum in urine was determined and a morphological evaluation of changes in buccal epitheliocytes was carried out. Results. It was found that in children and adults the concentration of aluminum in urine was 6,8 times higher than in the comparison groups and up to 5,5 times the reference level. The content of aluminum in urine in children is 1,3 times higher than in adults. The concentration of aluminum in urine (more than 0,0065 mg/dm³) is justified as an exposure marker. In children with a concentration of aluminum in urine at a level of 0,032–0,040 mg/dm³ and higher, the indicator indicators of genetic disorders are: an increase in the frequency of multinucleated cells, an integral index of cytogenetic action, and the frequency of cells with karyorexis. In adults with an aluminum concentration in urine of 0,021–0,033 mg/dm³ and higher markers of genetic disorders is the increased frequency of micronucleated cells and cells with karyorexis. Conclusion. In the dyads «mother – child», the spectrum and degree of severity of deviations in the indicators of genetic disorders in children relative to those of their mothers is growing.

Key words: aluminum; mutagenic activity; micronucleus test; mutagenic effect indicators.

Интенсивное развитие науки и промышленного производства в Мире обуславливают расширение перечня химических веществ, загрязняющих объекты среды обитания и обладающих различной степенью мутагенной активности и, следовательно, опасностью для здоровья человека. На фоне глобальной урбанизации, индустриализации и технического прогресса неотъемлемой составляющей становится мировая потребность в алюминии, которая ежегодно увеличивается на 5–7%. Лидирующую позицию по производству продукции потребления, в состав которой входит алюминий, занимают государства с высоким валовым внутренним продуктом, такие как США, Япония, страны Европы [3].

Алюминий, по данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (токсикологические профайлы ATSDR,

2008), входит в перечень химических веществ, обладающих мутагенной активностью [19]. Алюминий и его соединения имеют очень высокое сродство к ДНК, РНК клетки, мононуклеотидам и комплексам с ДНК [15]. Исследования зарубежных авторов доказывают риск возникновения сшивок ДНК в гепатоцитах экспериментальных животных [16]. При воздействии алюминия на организм человека обнаружены хромосомные aberrации и формирование микроядер в лимфоцитах периферической крови [14].

Известно, что алюминий способен проникать через плацентарный барьер от матери к плоду и в той или иной степени отрицательно влиять на его развитие, вызывая изменения в хромосомах, что увеличивает риск формирования пороков развития в ante- и пренатальном периодах [2]. В современной научной литера-

туре имеются данные о влиянии предшествующего генотоксического действия большинства мутагенов, воздействующих на родителей, на становление основных физиологических функций организма потомства [4, 13].

В связи с этим, актуальным является проведение цитогенетического мониторинга для оценки уровня и динамики частоты клеток с повреждениями генома, образующихся в ответ на устойчивое воздействие алюминия на индивидуальном, групповом и популяционном уровнях [13]. Особую значимость представляет изучение связи генетических нарушений у родителей, подвергающихся воздействию химических мутагенов, в частности алюминия, с генетическими нарушениями у их детей.

В зарубежной и российской научной литературе постоянно накапливаются данные по изучению мутагенной активности химических веществ, загрязняющих объекты среды обитания, на разных тест-объектах. Наиболее информативны данные, полученные в наблюдениях на человеке (учет частоты хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах), в опытах на млекопитающих, на культивируемых клетках человека [6]. Для определения частоты клеток с ярко выраженными повреждениями генома (микроядра, многоядерность, ядерные протрузии), образующихся в ответ на воздействие факторов риска у отдельных индивидов и в субпопуляции, при молекулярно-эпидемиологических исследованиях, актуальным является использование полиорганного микроядерного теста на буккальных эпителиоцитах [9, 13, 18]. Данный неинвазивный метод позволяет судить о степени нарушения генетического гомеостаза организма, и, следовательно, о степени генотоксичности изучаемого фактора внешней среды. Ядерные аномалии являются дополнительными биомаркерами, которые могут возникать при дифференцировке клеток, указывая на повреждение ДНК, цитотоксичность или гибель клеток [18]. Критериями оценки влияния факторов на геном человека служат наличие и частота встречаемости нарушений ядерного аппарата буккальных эпителиоцитов – клеток с микроядрами, протрузиями, вакуолизацией и другими аномалиями ядра [12, 16].

Цель исследования – установление и оценка показателей мутагенного эффекта в диадах «мать – ребенок», проживающих в зоне влияния предприятий по производству алюминия.

Материалы и методы. Цитогенетическое исследование выполнено на выборках, сформированных по методу рандомизированной кластеризации с использованием стратегии приближенного моделирования. Выборки включали 47 диад «мать – ребенок», проживающих на территории с размещением крупного алюминиевого производства. Возраст детей в диадах составил 3–6 лет (группа наблюдения 1), возраст взрослых (матери детей) – от 22 до 47 лет (группа наблюдения 2). Дети группы наблюдения 1 постоянно проживали и посещали дошкольные образовательные организации, расположенные в жилой застройке в зоне аэрогенного влияния источников выбросов предприятия по производству алюминия. Взрослые группы наблюдения 2 не имели профессионально

обусловленных факторов риска. Для проведения сравнительного анализа обследовано 22 ребенка аналогичного возраста, входящих в состав диад «мать – ребенок» (группа сравнения 1) и 22 человека (матери детей) с отсутствием профессионально обусловленных факторов риска (группа сравнения 2). Группы сравнения 1 и 2 не подвергались аэрогенному воздействию алюминия. Выборки по половозрастному составу, социально-бытовым условиям проживания, среднему уровню материального обеспечения, по частоте и характеру вредных привычек и профессиональных вредностей у родителей, были репрезентативными и сопоставимыми. Дошкольные образовательные организации, выбранные в зоне экспозиции и вне зоны экспозиции алюминием, были сопоставимы по архитектурно-планировочному решению, срокам эксплуатации и ремонта, наполняемости групп и по санитарно-гигиеническим условиям. На момент обследования дети и взрослые не имели острых инфекционных заболеваний не менее чем в течение 4 недель до начала исследования.

Исследования выполнены с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской Декларации 1975 года с дополнениями 1983 года, с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). От каждого ребенка и матери, включенных в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании.

Цитогенетическое исследование выполнено на сухих фиксированных и окрашенных клеточных препаратах эксфолиативных буккальных эпителиоцитов полости рта. Дифференцирование различных форм протрузий и поиск микроядер выполнено с использованием расширенного протокола показателей [8, 9]: 1) цитогенетические показатели (частота клеток с микроядрами, протрузиями); 2) показатели пролиферации (частота клеток с двумя, тремя и сдвоенными ядрами); 3) показатели завершения деструкции ядра (частота клеток с кариопикнозом, кариорексисом, с полным кариолизисом, клеток с апоптозными телами). Образцы буккального эпителия получали из ротовой полости (слизистой оболочки щеки) стерильной цитощеточкой. Цитологические мазки фиксировали этанол : ледяная уксусная кислота в соотношении 3 : 1. Препараты окрашивание по Фельгену [17]. Аномалии ядерного аппарата буккального эпителия идентифицировали под световым микроскопом AXIO Scope.A1 (Германия) при увеличении 1125. На каждом препарате проводили анализ 1 000 клеток, определяли отношение количества клеток с микроядрами и другими признаками ядерной дегенерации к общему числу ядросодержащих клеток (в %). Оценка частоты распространенности микроядер и ядерных аномалий буккальных эпителиоцитов у детей и взрослых групп наблюдения проведена на основании сравнительного анализа с показателями в группах сравнения.

Оценка качества атмосферного воздуха по содержанию алюминия выполнена на территории наблюдения с размещением алюминиевого производства и на территории сравнения, где отсутствуют данные источники выбросов. Ис-

пользованы данные государственной сети мониторинговых наблюдений за состоянием атмосферного воздуха в период 2014–2016 гг. Концентрацию алюминия в атмосферном воздухе сравнивали с референтной концентрацией для хронического ингаляционного воздействия ($RfC_{cr} = 0,005 \text{ мг/м}^3$) в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920–04). Экспозицию алюминия оценивали по расчету суточной дозы при ингаляционном воздействии данного металла с атмосферным воздухом в соответствии с Р 2.1.10.1920–04.

Химико-аналитическое исследование мочи на содержание алюминия выполнено в соответствии с Методикой измерений массовых концентраций алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой СТО М25-2016 на масс-спектрометре *Agilent 7500cx* [5].

Для описания количественных признаков использовали значения среднего (M) и ошибки репрезентативности (m), так как случайные величины анализируемых показателей соответствовали закону нормального распределения. Сравнительную оценку полученных результатов исследований в группах наблюдений проводили относительно данных показателей в группах сравнений по критерию Стьюдента ($t > 2$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$ [1]. Для алюминия в моче дополнительно осуществляли сравнительную оценку с референтным пределом, представленным в аннотируемом источнике научной литературы [10].

Выявление и оценку зависимости концентрации алюминия в моче от дозы алюминия при ингаляционном поступлении выполняли с помощью математической модели, описывающей анализируемую зависимость в условиях низких доз, представляющую собой линейное уравнение вида:

$$x = a + bD$$

x – средняя годовая концентрация исследуемого вещества в моче, мг/дм^3 ;

D – средняя суточная доза, исследуемого вещества, мг/(кг·день) ;

a, b – параметры модели, характеризующие начальный уровень концентрации вещества в моче и скорость абсорбции.

Расчет параметров модели выполняли с использованием пакета прикладных программ *Statistika 6.0* и специальных программных про-

дуктов с приложениями *MS-Office*. Оценку достоверности параметров и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F > 3,96$), коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента ($t > 2$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$ [1]. При построении математических моделей определяли 95%-е доверительные границы. В качестве адекватных моделей выбрали модели, соответствующие статистическому критерию и отвечающие требованию биологического правдоподобия. При установлении адекватной модели, отражающей исследуемую зависимость, повышенную концентрацию вещества в моче принимали в качестве маркера хронической экспозиции.

Выявление и оценку связи показателей цитогенетических нарушений у детей с концентрацией алюминия в моче выполняли на основании расчета показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Критерием наличия достоверной связи «концентрация алюминия в моче – показатель эффекта» являлось $OR \geq 1$ с учетом нижней границы доверительного интервала [11].

Результаты исследования. Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории наблюдения за 2014–2016 гг. показала стабильное присутствие алюминия на уровне до $0,4 RfC_{cr}$. Содержание алюминия в атмосферном воздухе на территории сравнения установлено ниже предела обнаружения ($0,0001 \text{ мг/м}^3$ или $0,2 RfC_{cr}$).

Анализ результатов химико-аналитического исследования содержания алюминия в моче у детей группы наблюдения 1 позволил установить статистически достоверные различия среднего содержания алюминия в моче ($0,036 \pm 0,004 \text{ мг/дм}^3$) детей группы наблюдения 1, превышающие в 4,5 раза аналогичный показатель в моче детей группы сравнения 1 ($0,008 \pm 0,003 \text{ мг/дм}^3$) ($p = 0,0001$) (табл. 1).

Средняя концентрация алюминия в моче детей группы наблюдения 1 также превысила в 5,5 раза референтный уровень данного металла в моче ($0,0065 \pm 0,0035 \text{ мг/дм}^3$) [10] ($p = 0,0001$). У взрослых группы наблюдения 2 выявлены существенные различия в содержании алюминия в моче ($0,027 \pm 0,006 \text{ мг/дм}^3$), что в 4,2–6,8 раза превысило референтный уровень в моче и аналогичный показатель в группе сравнения 2 ($0,004 \pm 0,0001 \text{ мг/дм}^3$) ($p = 0,0001$).

Таблица 1. Содержание алюминия в моче детей и взрослых, проживающих в зоне выбросов алюминиевого производства, мг/дм^3

Table 1. The content of aluminum in the urine of children and adults living in the emission zone of aluminum production, mg/dm^3

Исследуемая группа	Среднее содержание алюминия в моче ($M \pm m$)	Кратность различий средних значений, раз	Достоверность различий ($p \leq 0,05$)
Группа наблюдения 1 ($n = 47$)	$0,036 \pm 0,004$	4,5	0,0001*
Группа сравнения 1 ($n = 22$)	$0,008 \pm 0,003$		
Группа наблюдения 2 ($n = 47$)	$0,027 \pm 0,006$	6,8	0,0001
Группа сравнения 2 ($n = 22$)	$0,004 \pm 0,003$		

Примечание. n – объем выборки; M – выборочное среднее арифметическое значение показателя; m – ошибка выборочного среднего арифметического значения; p – уровень значимости; * показатели в группах наблюдения, достоверно отличающиеся от показателей групп сравнения.

Note. n – the sample size; M – the sample arithmetic mean value of the indicator; m – the error of the sample arithmetic mean; p – the level of significance; * indicators in the observation groups, significantly different from the indicators of the comparison groups.

Следует отметить, что уровень выведения алюминия с мочой у детей в группе наблюдения 1 в диадах «мать – ребенок» в 1,3 раза превысил аналогичный показатель у взрослых (матери детей) группы наблюдения 2 ($p = 0,014$).

Получена адекватная модель зависимости содержания алюминия в моче от дозы алюминия в атмосферном воздухе ($R^2 = 0,26$; $F = 69,5$; $p = 0,0001$), описываемую уравнением вида: $y = -0,016 + 40,67x$.

На основании полученной достоверной зависимости повышенное содержание алюминия в моче относительно референтного уровня обозначено в качестве маркера ингаляционной экспозиции. Уровень значимости маркера экспозиции для алюминия составил от $0,0005 \text{ мг/м}^3$ (или более $0,12 \text{ RfC}_{\text{cr}}$ в атмосферном воздухе).

Оценка морфологических изменений буккальных эпителиоцитов у детей показала, что суммарная частота клеток с цитогенетическими повреждениями в группе наблюдения 1 в 1,2 раза превысила аналогичный показатель у детей группы сравнения 1 ($p = 0,044$) (табл. 2).

Установлено достоверное повышение в 1,7 раза показателя частоты многоядерных клеток в буккальных эпителиоцитах относительно аналогичного показателя в группе сравнения 1 ($p = 0,025$) и показателя частоты клеток с ка-

риорексисом – в 1,3 раза ($p = 0,048$), что свидетельствует об активации процесса пролиферации и апоптоза. Установлена связь частоты многоядерных клеток с уровнем алюминия в моче ($OR = 2,2$; $DI = 1,6-2,7$; $p = 0,0001$).

Оценка мутагенного эффекта показала, что частота клеток буккальных эпителиоцитов с микроядрами повышена в 2,0 раза у взрослых группы наблюдения 2 (матери детей) относительно аналогичного показателя в группе сравнения 2 ($p = 0,029$). Сравнительный анализ признаков деструкции ядра выявил повышенную частоту клеток с кариорексисом (кратность превышения – 1,3 раза, $p = 0,016$).

Интегральный показатель пролиферации и апоптотический индекс у детей и взрослых групп наблюдения не имели достоверных отличий от показателей групп сравнения.

Выводы.

У детей и взрослых, подверженных хронической аэрогенной экспозиции алюминием, установлено содержание алюминия в моче до 6,8 раз превышающее аналогичный показатель в группах сравнения и до 5,5 раз референтный предел алюминия в моче. При этом уровень выведения алюминия с мочой у детей в диадах «мать – ребенок» в 1,3 раза превысил аналогичный показатель у их матерей.

Таблица 2. Частота морфологических изменений буккальных эпителиоцитов у детей и взрослых с повышенным содержанием алюминия в моче

Table 2. The frequency of morphological changes in buccal epithelial cells in children and adults with high aluminum content in urine

Показатель	Группа сравнения 1 ($n = 22$) ($M \pm m$)	Группа наблюдения 1 ($n = 47$)		Группа сравнения 2 ($n = 22$) ($M \pm m$)	Группа наблюдения 2 ($n = 47$)	
		($M \pm m$)	($p \leq 0,05$)		($M \pm m$)	($p \leq 0,05$)
Цитогенетические показатели, ‰						
Частота клеток с микроядрами	$0,56 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,13$	0,218	$0,37 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,13$	0,029*
Частота клеток с протрузиями	$1,07 \pm 0,26$	$1,26 \pm 0,15$	0,225	$1,18 \pm 0,21$	$1,37 \pm 0,22$	0,556
Интегральный показатель цитогенетического действия (сумма клеток с микроядрами и протрузиями)	$1,62 \pm 0,29$	$1,97 \pm 0,18$	0,044	$1,77 \pm 0,44$	$2,11 \pm 0,31$	0,308
Показатели пролиферации, ‰						
Частота клеток с круговой насечкой	$1,71 \pm 0,49$	$1,51 \pm 0,19$	0,460	$2,14 \pm 0,45$	$1,72 \pm 0,32$	0,467
Частота клеток многоядерных (более двух ядер)	$0,36 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,14$	0,025	$0,36 \pm 0,07$	$0,57 \pm 0,11$	0,237
Интегральный показатель пролиферации (сумма клеток с круговыми насечками ядра и двумя ядрами)	$2,07 \pm 0,54$	$2,13 \pm 0,19$	0,836	$2,50 \pm 0,48$	$2,28 \pm 0,34$	0,695
Показатели завершения деструкции ядра (апоптоза), ‰						
Частота клеток с апоптотическими телами	$1,47 \pm 0,26$	$0,73 \pm 0,17$	0,226	$1,46 \pm 0,28$	$0,98 \pm 0,19$	0,217
Частота клеток с полным кариолизисом	$143,02 \pm 6,23$	$145,52 \pm 3,34$	0,493	$151,55 \pm 10,55$	$146,22 \pm 4,99$	0,354
Частота клеток с кариорексисом	$3,84 \pm 0,59$	$3,00 \pm 0,29$	0,048	$2,87 \pm 0,55$	$3,71 \pm 0,44$	0,016
Апоптотический индекс (сумма клеток с кариорексисом, полным кариолизисом, апоптотическими телами)	$148,33 \pm 6,42$	$149,25 \pm 3,39$	0,805	$157,14 \pm 11,29$	$150,0 \pm 4,94$	0,248

Примечание. n – объем выборки; M – выборочное среднее арифметическое значение показателя; m – ошибка выборочного среднего арифметического значения; p – уровень значимости; * – показатели в группах наблюдения, достоверно отличающиеся от показателей групп сравнения, ‰ – промилле.

Note. n – the sample size; M – the sample arithmetic mean value of the indicator; m – the error of the sample arithmetic mean; p – the level of significance; * indicators in the observation groups, significantly different from the indicators of the comparison groups, ‰ – per mille.

Установленная зависимость содержания алюминия в моче от концентрации алюминия в атмосферном воздухе позволила обосновать концентрацию алюминия в моче в качестве маркера экспозиции, а его величина более 0,0005 мг/дм³ в моче (или более 0,12 RfC_{ст.} в атмосферном воздухе) может свидетельствовать о повышенной опасности мутагенного воздействия на человека.

Результаты цитогенетического исследования и доказанная связь между содержанием алюминия в моче и показателями морфологических изменений в букальных эпителиоцитах свидетельствуют о мутагенном действии алюминия на ядерный аппарат клеток взрослых (матери) и их детей, имеющих повышенное содержание алюминия в моче. Сравнительный анализ генетических нарушений в диадах «мать – ребенок» показал нарастание спектра и степени выраженности повреждений генома у детей в виде повышения частоты клеток с микроядрами и протрузиями, многоядерных клеток и клеток с кариорексисом относительно показателей у их матерей, проявляющихся только в виде увеличения частоты клеток с микроядрами и клеток с деструкцией ядра. Выявленные различия подтверждают данные научной литературы о влиянии и усугублении воздействия химических факторов с мутагенной активностью через родителей к последующему поколению, что может проявляться в виде формирования врожденных пороков и аномалий развития [7, 13].

Благодарности

Авторы выражают благодарность отделам химио-аналитических методов исследования (зав. – д-р биол. наук Т.С. Улановой) и математического моделирования систем и процессов (зав. – канд. техн. наук Д.А. Кирьянову) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» за помощь в проведении химио-аналитических исследований и построении математических моделей.

ЛИТЕРАТУРА (п. 12–19 см. References)

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 458 с.
2. Землянова М.А., Алексеев В.Б., Щербина С.Г. Исследование влияния химических факторов риска на состояние репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. № 16. Т. 5(2). С. 710–714.
3. Как устроен Мировой рынок алюминия: [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://aluminiumleader.ru/economics/how_aluminium_market_works/ (дата обращения: 18.05.2018).
4. Ларионов А.В., Дружинин В.Г., Яковлева С.Н. Экологическая генетика: тексто-графические учебные материалы. [Электронный ресурс]. Кемеровский государственный университет. Текстовое электронное издание (Объем 4,9 Мб). Кемерово: КемГУ, 2015. С. 161–169.
5. Методика измерений массовых концентраций алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: СТО М25–2016. Пермь, 2016. 21 с.
6. Методические указания по изучению мутагенной активности химических веществ при обособлении их ПДК в воде (утв. Минздравом СССР 12 июня 1986 г. № 41110-86). М.: Главное санитарно-эпидемиологическое управление, 1986: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200037351> (дата обращения: 18.05.2018).
7. Рахманин Ю.А., Сычева Л.П. Полиорганый микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. М.: Гениус, 2007. 312 с.
8. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Медицинская генетика. 2007. Т. 6. № 11. С. 3–11.
9. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. 2012. № 6. С. 68–72.
10. Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: ЮНИМЕД–пресс, 2003. 960 с.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.

REFERENCES

1. Glants S. Mediko-biologicheskaja statistika. [Medical and Biological Statistics]. Moscow: Praktika Publ., 1998, 458 p. (in Russ.)
2. Zemlyanova M.A., Alekseev V.B., Sherbina S.G. Issledovanie vlijaniya khimicheskikh faktorov riska na sostojanie reproduktivnogo zdorov'ja zhenshhin fertil'nogo vozrasta [Research the influence of chemical factors risk on the reproductive health state at fertile age women]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*, 2014. no. 16. vol. 5(2). pp. 710–714. (in Russ.)
3. Kak ustroen Mirovoy ryok aluminia? [What is the World Aluminum Market?]. 2017. Available at: http://aluminiumleader.ru/economics/how_aluminium_market_works/ (accessed 18 may 2018). (in Russ.)
4. Lariонов A.V., Druzhinin V.G., Jakovleva S.N. Ekologicheskaja genetika: teksto graficheskie uchebnye materialy [Environmental genetics: text-graphic educational materials]. Kemerovo: KemGU Publ., 2015, pp. 161–69. (In Russ.)
5. Metodika izmerenij massovykh koncentracij aluminia v biologicheskikh sredah (krov', mocha) metodom mass-pektrometrii s induktivno svjazzannoj plazmoy: STO M25–2016. [Method of measurement of mass concentrations of aluminum in biological media (blood, urine) by inductively coupled plasma mass spectrometry: STO M25-2016]. Perm, 2016. 21 p. (in Russ.)
6. Metodicheskie ukazaniya po izucheniju mутагенной активности khimicheskikh veshchestv pri obosovanii ih PDK v vode (utv. Minzdravom SSSR Minzdravom SSSR 12 iyunya 1986 g. № 41110-86). Moscow: Glavnoe sanitarno-epidemiologicheskoe upravlenie, 1986. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200037351> (accessed 18.05.2018). (In Russ.)
7. Rakhmanin Yu.A., Sycheva L.P. Poliorganij mикроядерный test v ekologo-gigienicheskikh issledovaniyah [Multi-organ micro-nucleus test in the ecological and hygienic studies]. Moscow: Genius Publ., 2007. 312 p. (in Russ.)
8. Sycheva L.P. Biologicheskoe znachenie, kriterii opredeleniya i predely var'irovaniya polnogo spektra kariologicheskikh pokazatelej pri ocenke citogeneticheskogo statusa cheloveka [Biological value, scoring criteria and limits of a variation of a full spectrum karyological indexes of exfoliated cells for estimation of human cytogenetic status]. *Medicinskaja genetika*, 2007. vol. 6(11), pp. 3–11. (In Russ.)
9. Sycheva L.P. Citogeneticheskij monitoring dlya ocenki bezopasnosti sredy obitaniya cheloveka [Cytogenetic monitoring for assessment of safety of environmental health]. *Gigiena i sanitariya*. 2012. vol. 6. pp. 68–72. (in Russ.)
10. Tits N.U. Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam [Clinical manual of Laboratory Tests]. Moscow: JuNIMED-press Publ., 2003, p. 960. (in Russ.)
11. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaja epidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical Epidemiology: The Basics of Evidence-Based Medicine]. Moscow: Media Cfera Publ., 1998. p. 352. (in Russ.)
12. Bonassi S., Coskun E., Ceppi M. et al. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN XL): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2011. № 728(3). P. 88–97. DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.06.005
13. Holland N., Fucic A., Franco M.D. et al. Micronuclei in neonates and children: effects of environmental, genetic, demographic and disease variables // *Mutagenesis*. 2011. № 26(1). P. 51–56. DOI: 10.1093/mutage/geq064
14. Lima P.D.L., Vasconcellos M.C., Montenegro R.C. et al. Genotoxic effects of aluminum, iron and manganese in human cells and experimental systems: A review of the literature // *Human and Experimental Toxicology*. 2011. № 30(10). P. 1435–1444. DOI: 10.1177/0960327110396531
15. Türkez' H., Geykoglu F. The Anti-Genotoxic Effect of Taurine on Aluminum Sulphate-Induced DNA Damage in Human Peripheral Lymphocytes // *Journal of Biology*. 2010. № 69(1). P. 25–32.
16. Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users // *American Journal of Epidemiology*. 1991. № 134(8). P. 840–850.
17. Thomas P., Holland N., Bolognesi et al. Buccal micronucleus cytome assay // *Nature Protocols*. 2009. Vol. 4. P. 825–837.
18. Torres-Bugarin O., Zavala-Cerna M.G., Nava A. et al. Potential uses, limitations, and basic procedures of micronuclei and nuclear abnormalities in buccal cells disease markers // *Hindawi Publishing Corporation*. 2014. № 1. P. 1–13. DOI: 10.1155/2014/956835
19. Toxicological profile for aluminum. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, 2008. 357 p.

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
e-mail: zem@fcrisk.ru

Contact information:

Zemlyanova Marina, Doctor of Medical Sciences, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance on Customers Rights Protection and Human Wellbeing,
e-mail: zem@fcrisk.ru