



Хрипач Л.В.<sup>1</sup>, Князева Т.Д.<sup>1</sup>, Ингель Ф.И.<sup>1</sup>, Ахальцева Л.В.<sup>1</sup>, Юрцева Н.А.<sup>1</sup>,  
Никитина Т.А.<sup>1</sup>, Кедрова А.Г.<sup>2</sup>

## Анализ взаимосвязи показателей окислительного стресса с цитогенетическими показателями нестабильности генома в пробах крови жителей Москвы

<sup>1</sup>ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»  
Федерального медико-биологического агентства России, 119121, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России, 115682, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** В увеличение риска онкологических патологий у жителей экологически неблагоприятных регионов вносят свой вклад как мутагены, так и немутагенные химические соединения, способные создавать условия для длительного сдвига окислительного равновесия организма.

**Цель исследования** — изучить характер взаимосвязи показателей окислительного статуса и нестабильности генома в микроядерном тесте на примере выборки жителей Москвы.

**Материалы и методы.** В лизатах цельной крови жителей Москвы (69 мужчин трудоспособного возраста, 44 года [38; 58]) определяли активность супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GPx) и содержание малонового диальдегида (MDA); в плазме крови — содержание 8-ОНдГ. Показатели нестабильности генома определяли в культурах лимфоцитов периферической крови с цитохалазиновым блоком.

**Результаты.** Установлено, что скорость ФГА-стимулированной пролиферации лимфоцитов зависит от соотношения активности GPx и SOD в лизатах крови: GPx ускоряет пролиферацию, SOD замедляет, оптимальный маркер — GPx/SOD ( $R = 0,418$ ;  $p = 0,00035$  для индекса пролиферации). Найденные закономерности совпадают с полученными ранее на стабилизированных линиях спонтанно делящихся клеток. Отсутствие влияния CAT установлено впервые. Частота нуклеоплазменных мостов (НПМ) в двуядерных, полиядерных и делящихся клетках (но не микроядер, поврежденных типа «разбитое яйцо» и протрузий) имела достоверные положительные связи с активностью CAT и GPx (аддитивный эффект с близкими значениями частных коэффициентов корреляции;  $z = 16,4x + 0,17y - 5,38$  при  $R = 0,464$ ;  $p = 0,0004$  для доли делящихся клеток с НПМ). Для объяснения этих данных нужны дальнейшие исследования. Не найдено связи между результатами цитомного анализа и интегральными маркерами окислительного стресса (MDA, 8-ОНдГ).

**Ограничения исследования.** Возможно, в экологически неблагоприятных регионах будут получены иные закономерности.

**Заключение.** Параллельное изучение свободнорадикальных и цитогенетических показателей с анализом их взаимосвязи будет способствовать выбору оптимальных маркеров для мониторинга здоровья населения в регионах с повышенными уровнями радиации или проокислительных химических веществ.

**Ключевые слова:** супероксиддисмутаза; каталаза; глутатионпероксидаза; малоновый диальдегид; 8-ОНдГ; микроядерный тест с цитокинетическим блоком; микроядра; нуклеоплазменные мосты

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование соответствовало установленным требованиям. Все обследуемые лица заполнили бланки информированного согласия на участие в исследовании и деперсонализированную обработку данных (заключение этического комитета Федерального научно-клинического центра ФМБА России № 4 от 13.04.2021 г.).

**Для цитирования:** Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Ингель Ф.И., Ахальцева Л.В., Юрцева Н.А., Никитина Т.А., Кедрова А.Г. Анализ взаимосвязи показателей окислительного стресса с цитогенетическими показателями нестабильности генома в пробах крови жителей Москвы. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(10): 1222–1229. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-10-1222-1229> <https://elibrary.ru/pgtea>

**Для корреспонденции:** Хрипач Людмила Васильевна, e-mail: LKhripach@cspfmmba.ru

**Участие авторов:** Хрипач Л.В. — концепция и дизайн исследования, определение показателей окислительного стресса, математический анализ, написание текста статьи; Князева Т.Д. — определение показателей окислительного стресса; Ингель Ф.И. — концепция и дизайн исследования, цитогенетический анализ, редактирование текста; Ахальцева Л.В., Юрцева Н.А., Никитина Т.А. — цитогенетический анализ; Кедрова А.Г. — концепция и дизайн исследования, организация обследования, редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках выполнения Госзадания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Поступила: 12.07.2024 / Принята к печати: 02.10.2024 / Опубликовано: 19.11.2024

Lyudmila V. Khripach<sup>1</sup>, Tatiana D. Knyazeva<sup>1</sup>, Faina I. Ingel<sup>1</sup>, Lyudmila V. Akhaltseva<sup>1</sup>,  
Nadezhda A. Yurtseva<sup>1</sup>, Tatiana A. Nikitina<sup>1</sup>, Anna G. Kedrova<sup>2</sup>

## Analysis of the interrelationship of indices of oxidative stress with cytogenetic indicators of genome instability in blood samples of Moscow residents

<sup>1</sup>Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation;

<sup>2</sup>Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal medical biological agency, 115682, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** Both mutagens and non-mutagenic chemical compounds, that can create conditions for a long-term shift in the oxidative balance in the body, contribute to increase of cancer risk in polluted regions.

**The aim of the study.** To assess the nature of relationships between indices of oxidant status and indicators of genome instability in micronuclear test using a sample of Moscow residents.

**Materials and methods.** The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and malondialdehyde (MDA) content were determined in blood lysates of sixty nine Moscow residents (men of working age, 44 [38;58] years old), as well as 8-OHdG plasma content. Indicators of genome instability were determined in cytokinesis-block micronucleus assay of blood lymphocytes.

**Results.** The rate of PHA-stimulated lymphocyte proliferation was shown to depend on the ratio of GPx and SOD activities in blood lysates: GPx accelerates proliferation, SOD slows down, and the optimal marker is GPx/SOD ( $R=0.418$ ;  $p=0.00035$  for proliferation index). The effects observed coincide with those obtained earlier on stabilized lines of spontaneously dividing cells; the absence of CAT influence was established for the first time. The frequencies of nucleoplasmic bridges (NPM) in 2-nuclear, polynuclear, and dividing cells but not of micronuclei, "broken eggs" and protrusions were associated positively with CAT and GPx activities (additive effect with close values of partial correlation coefficients;  $z=16.4x+0.17y-5.38$  at  $R=0.464$ ;  $p=0.0004$  for the proportion of dividing cells with NPM). Further research is needed to explain these findings. No relationship was found between the results of cytome analysis and integral markers of oxidative stress (MDA, 8-OHdG).

**Limitations.** It is possible that modified patterns will be obtained in polluted regions.

**Conclusion.** Parallel study of free radical and cytogenetic indicators with their relationship will contribute to the selection of optimal markers for human health monitoring in regions with elevated levels of radiation or pro-oxidant chemicals.

**Keywords:** superoxide dismutase; catalase; glutathione peroxidase; malondialdehyde; 8-OHdG; cytokinesis-block micronucleus assay; micronuclei; nucleoplasmic bridges

**Compliance with ethical standards.** The management of the survey complied with the established ethical requirements, including informed consent of the subjects to participation and depersonalized data processing (conclusion of the ethical committee of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal medical and biological agency of Russia No. 4 dated April 13, 2021).

**For citation:** Khripach L.V., Knyazeva T.D., Ingel F.I., Akhaltseva L.V., Yurtseva N.A., Nikitina T.A., Kedrova A.G. Analysis of the interrelationship of indices of oxidative stress with cytogenetic indicators of genome instability in blood samples of Moscow residents. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2024; 103(10): 1222–1229. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-10-122-1229> <https://elibrary.ru/pgtea> (In Russ.)

**For correspondence:** Ludmila V. Khripach, e-mail: LKhripach@cspfmba.ru

**Contributions:** Khripach L.V. – research concept and design, oxidative stress assay, mathematical analysis, writing the article; Knyazeva T.D. – oxidative stress assay; Ingel F.I. – research concept and design, cytogenetic analysis, text editing; Akhaltseva L.V., Yurtseva N.A., Nikitina T.A. – cytogenetic analysis; Kedrova A.G. – research concept and design, survey organization, text editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

**Acknowledgement.** The study was conducted within the framework of the State Assignment of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency.

Received: July 16, 2024 / Accepted: October 2, 2024 / Published: November 19, 2024

## Введение

Окислительный стресс и антиоксиданты — едва ли не самые частые ключевые слова в научной литературе второй половины XX века. Длительное время роль системы оксидантного равновесия в организме человека описывалась формулой, сходной с фигурирующей в романе Оруэлла «Скотный двор» («Четыре ноги — хорошо, а две — плохо»), то есть активный кислород рассматривался исключительно как эндогенный повреждающий фактор, а антиоксиданты — как защитная система, мощность которой должна быть как можно более высокой. Отрезвление наступило только в 90-х годах прошлого века после проведения в ряде стран широкомасштабных исследований, направленных на снижение онкологической заболеваемости населения путём длительного профилактического приёма антиоксидантов. В двух из этих проектов (АТВС в Финляндии и CARET в США) с многотысячными выборками и двойным слепым контролем ежедневный приём антиоксидантных витаминов в течение 4–6 лет привёл к достоверному увеличению

онкологической заболеваемости на 18–46% [1, 2]. В результате были переосмыслены данные многих экспериментов, установлена роль физиологических концентраций активных форм кислорода в регуляции жизнедеятельности клетки и её своевременного выхода в апоптоз [3–7], обосновано значение конечных продуктов метаболизма (мочевой кислоты, билирубина) как эндогенных антиоксидантов и маркёров ранних стадий кардио- и нефропатологии [8–11] и создан более реалистичный портрет земных организмов, эволюционно адаптированных к существованию в аэробной среде.

Тем не менее, несмотря на важную роль активных форм кислорода в регуляции метаболизма, они обладают и несомненным повреждающим действием. ДНК, как и все макромолекулы клетки, может быть мишенью избытка активного кислорода с образованием гидроксильных азотистых оснований, разрывов сахарофосфатной цепи и сшивок между нитями ДНК или между ДНК и гистонами [12–14]. Поэтому в увеличение риска злокачественных новообразований у жителей экологически неблагополучных регионов свой

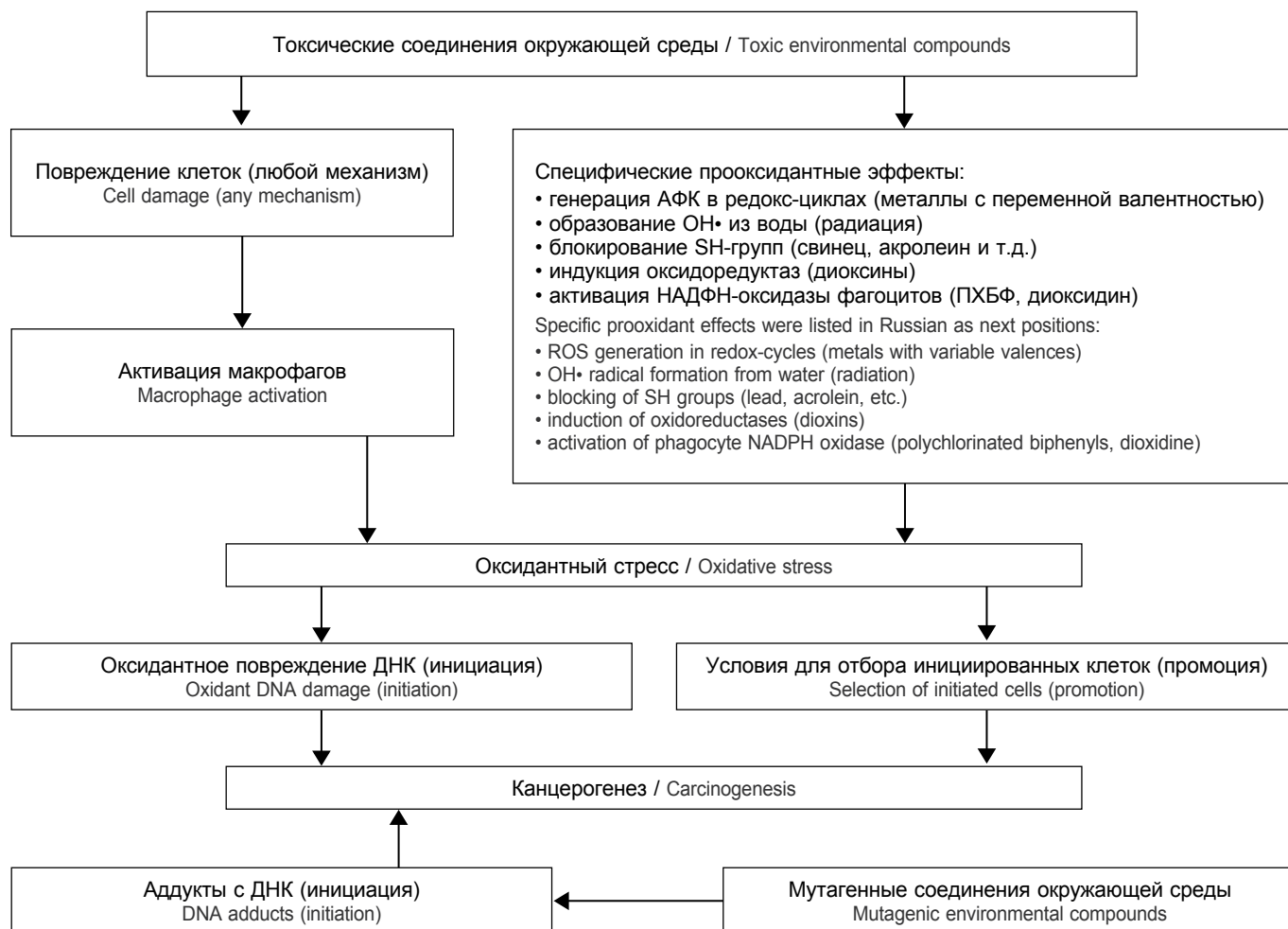


Рис. 1. Механизмы увеличения онкологической заболеваемости населения антропогенными факторами окружающей среды [15].

Fig. 1. Mechanisms of cancer morbidity increasing by anthropogenic environmental factors [15].

вклад вносят как мутагены, так и немутагенные химические соединения, способные создавать условия для длительного сдвига окислительного равновесия организма (рис. 1). К повреждающим факторам с высоким проокислительным компонентом в механизме действия относятся радиация, полихлорированные диоксины и фураны, тяжёлые металлы, некоторые лекарственные препараты, а также хронические инфекционные и неинфекционные болезни, сопровождающиеся активацией фагоцитов — одного из наиболее мощных источников активного кислорода в организме. С этой точки зрения выигрышным вариантом гигиенических обследований населения является параллельное изучение свободно-радикальных и цитогенетических показателей, включающее анализ их взаимосвязи.

Ранее мы провели ряд исследований в этом направлении и обнаружили, что как в контрольных, так и в экспонированных выборках населения показатели окислительного стресса и частота aberrантных метафаз в тесте на индукцию хромосомных aberrаций связаны между собой полиномиальной связью с широким центральным максимумом и дополнительным узким на левом фланге [15]. Несмотря на необычный характер, противоречащий общепринятым представлениям *more ROS, more DNA damage*, эта связь оказалась воспроизводимой и позволила нам, в частности, объяснить расхождения цитогенетических данных в загрязнённых диоксинами регионах (с рекомендацией не использовать очень высокие экспозиции) [16], построить модель, объясняющую двухфазный характер зависимости стандар-

тизованных показателей онкологической смертности от расчётных уровней экспозиции ТХДД в объединённых когортах NIOSH, Hamburg и BASF [17] и дать предположительное объяснение вышеописанному росту онкологической заболеваемости, обусловленному антиоксидантными витаминами, поскольку в наших исследованиях краткосрочный приём антиоксидантов сопровождался относительно небольшим снижением центрального максимума и резким увеличением левофлангового [15].

За прошедшие годы классический метод учёта хромосомных aberrаций в клетках крови людей стал постепенно вытесняться более быстрым и удобным микроядерным тестом [18–22]. В обоих методах деление лимфоцитов запускается добавлением фитогемагглютинаина (ФГА), но в микроядерном тесте в культуру клеток крови вносят также цитохалазин В — микотоксин, предотвращающий деление цитоплазмы клеток (но не деление ядра). Соответственно различаются и видимые под микроскопом цитогенетические повреждения: вместо фрагментов и обменов хромосом в метафазе регистрируют микроядра, нуклеоплазматические мосты и другие повреждения на любой стадии клеточного цикла (и при этом в клетках с разным количеством ядер, отражающим скорость их пролиферации).

В данном исследовании мы впервые сделали попытку оценить характер взаимосвязи показателей окислительного статуса с уровнем цитогенетических повреждений, регистрируемых в микроядерном тесте, на примере выборки жителей Москвы трудоспособного возраста.

Таблица 1 / Table 1

**Достоверные коэффициенты корреляции Спирмена между показателями окислительного стресса и показателями скорости пролиферации лимфоцитов в культурах крови жителей Москвы ( $n = 69$ ; граница уровня значимости 0,05)**

**Significant Spearman correlations between indices of oxidative stress and indicators of lymphocyte proliferation in blood cultures of Moscow residents ( $n = 69$ ; significance limit 0.05)**

Биохимические и цитогенетические показатели Biochemical and cytogenetic indices		<i>R</i>	<i>p</i>
SOD	Доля четырёхъядерных клеток в спектре / Four nucleated cells in the spectrum	−0.246	0.042
	Индекс пролиферации / Proliferation index	−0.276	0.022
	Индекс репликации / Replication index	−0.271	0.024
CAT	$p > 0,05$ для всех маркеров / $p > 0.05$ for all markers		
GPx	Доля одноядерных клеток в спектре / Single nuclear cells in the spectrum	−0.391	0.0009
	Доля двуядерных клеток в спектре / Binuclear cells in the spectrum	0.293	0.015
	Доля четырёхъядерных клеток в спектре / Four nuclear cells in the spectrum	0.299	0.012
	Доля полиядерных клеток в спектре / Polynuclear cells in the spectrum	0.319	0.0076
	Доля делящихся клеток / Dividing cells	0.391	0.0009
	Пролиферативный пул / Proliferative pool	0.392	0.0009
	Доля ускоренно делящихся клеток от всех делящихся / Proportion of rapidly dividing cells to dividing cells	0.258	0.032
	Индекс пролиферации / Proliferation index	0.364	0.002
	Индекс репликации / Replication index	0.337	0.005
GPx/SOD	Доля четырёхъядерных клеток в спектре / Four nuclear cells in the spectrum	0.380	0.0013
	Индекс пролиферации / Proliferation index	0.418	0.00035
	Индекс репликации / Replication index	0.406	0.0005
MDA	$p > 0,05$ для всех маркёров / $p > 0.05$ for all markers		
8-OHdG	$p > 0,05$ для всех маркёров / $p > 0.05$ for all markers		

## Материалы и методы

Обследование выполняли в ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России в соответствии с установленными требованиями. Все обследуемые лица заполнили бланки информированного согласия на участие в исследовании и деперсонализированную обработку данных (закключение этического комитета Федерального научно-клинического центра ФМБА России № 4 от 13.04.2021 г.). Были обследованы 94 жителя Москвы мужского пола в трудоспособном возрасте (от 30 до 65 лет), у 69 из которых (возраст 44 года [38; 58,5]) в пробах крови определяли и показатели окислительного статуса, и цитогенетические показатели.

Пробы венозной крови отбирали в вакутейнеры с антикоагулянтном (гепарином лития). В лизатах цельной крови определяли следующие биохимические показатели (в пересчёте на грамм гемоглобина): содержание малонового диальдегида (MDA) по образованию окрашенного комплекса с тиобарбитуровой кислотой [23]; активность супероксиддисмутазы (SOD) по ингибированию реакции аутоокисления адреналина [24, 25]; активность каталазы (CAT) по ингибированию образования окрашенного комплекса перекиси водорода с молибденовокислым аммонием [26]; активность глутатионпероксидазы (GPx) по скорости восстановления гидроперекиси трет-бутила восстановленным глутатионом [27].

Содержание 8-гидроксиде-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа конкурентного типа с использованием тест-наборов производства Cloud-Clone Corp. (USA), кат. номер CEA660Ge. Для построения калибровочной кривой и расчёта концентраций 8-OHdG по значениям оптической плотности использовали 4PL-логистический макрос ELISA Logit (<https://ednieuw.home.xs4all.nl/Calibration/Logit/Logit.htm>).

Цитогенетические показатели определяли в культурах ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической кро-

ви с цитокинетическим блоком при стандартной постановке метода [18, 19]. Цитогенетические препараты окрашивали азуран-эозином по Гимзе — Романовскому и шифровали. Микроскопический анализ каждого препарата проводили в два этапа: сначала при подсчёте 500 клеток определяли спектр клеточных популяций, отмечая в протоколе количество клеток в стадии митоза и апоптоза, число клеток с одним, двумя, тремя, четырьмя и более ядрами, долю всех этих клеток с различными повреждениями ядра — микро-ядрами (МЯ), повреждениями типа «разбитое яйцо» (РЯ), нуклеоплазменными мостами (НПМ) и протрузиями. Затем на других участках стекла анализировали содержание этих повреждений только в двуядерных клетках, доводя их суммарное количество до 1000. Кроме того, рассчитывали индексы пролиферации, репликации и объём пролиферативного пула [20, 21].

Математический анализ полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica (StatSoft) v. 7.0. Наряду со стандартным корреляционно-регрессионным анализом связей между биохимическими и цитогенетическими показателями для всех изучавшихся пар переменных просматривали двумерные графики рассеяния (scatterplots) на предмет наличия выпадающих точек и более сложных закономерностей, нежели простая линейная зависимость.

## Результаты

**Связь показателей окислительного стресса с маркерами скорости пролиферации лимфоцитов.** В табл. 1, 2 приведены только те пары биохимических и цитогенетических показателей, для которых были найдены достоверные коэффициенты корреляции при общепринятой границе уровня значимости 0,05. Из табл. 1 следует, что такие связи были выявлены преимущественно для активности GPx, которая коррелировала с долей двуядерных клеток ( $p = 0,015$ ), долей четырёхъядерных клеток ( $p = 0,012$ ), долей полиядерных кле-

Таблица 2 / Table 2

Достоверные коэффициенты корреляции Спирмена между показателями окислительного стресса и цитогенетическими показателями повреждения хромосом в культурах крови жителей Москвы ( $n = 69$ ; граница уровня значимости 0,05)

Significant Spearman correlations between indices of oxidative stress and cytogenetic indicators of nuclear damage in blood cultures in Moscow residents ( $n = 69$ ; significance limit 0.05)

Биохимические и цитогенетические показатели Biochemical and cytogenetic indices		R	p
SOD	% двуядерных клеток с повреждениями ядер* / Binuclear cells with nuclear damage, %*	0.240	0.047
CAT	% одноядерных клеток с РЯ / Single nuclear cells with “broken eggs”	0.280	0.020
	% двуядерных клеток с НПМ / Binuclear cells with NPB, %	0.289	0.016
	% делящихся клеток с НПМ / Dividing cells with NBP, %	0.321	0.007
	% делящихся клеток с повреждениями ядра* / Dividing cells with nuclear damage, %*	0.292	0.015
GPx	% одноядерных клеток с НПМ / Single nuclear cells with NPB, %	0.266	0.027
	% полиядерных клеток с НПМ / Polynuclear cells with NPB, %	0.307	0.014
	% полиядерных клеток с повреждениями ядра* / Polynuclear cells with nuclear damage, %*	0.259	0.038
	% делящихся клеток с НПМ / Dividing cells with NPB, %	0.301	0.012
	% ускоренно делящихся клеток с НПМ / Rapidly dividing cells with NPB, %	0.395	0.0008
	% ускоренно делящихся клеток с повреждениями ядра* / Rapidly dividing cells with nuclear damage*	0.403	0.0006
MDA	$p > 0,05$ для всех маркёров / $p > 0,05$ for all markers		
8-OHdG	% четырёхядерных клеток с НПМ / Four nuclear cells with NPB	-0.243	0.046

Примечание. \* суммарный уровень следующих цитогенетических повреждений: МЯ, РЯ, НПМ. Протрузии типа «пузырёк» и «ниппель» в этот суммарный уровень не включались, но входили в корреляционную матрицу как отдельные переменные.

Note: \* total level of the following cytogenetic types: micronuclei (MN), РЯ “broken eggs”, nucleoplasmic bridges (NPB). Protrusions of the “bubble” and “nipple” types were not included in this summary level, but were included in the correlation matrix as separate variables.

ток ( $p = 0,008$ ), долей делящихся клеток ( $p = 0,0009$ ), пролиферативным пулом ( $p = 0,0009$ ), индексами пролиферации и репликации ( $p = 0,002$  и  $p = 0,005$ ). Все вышеперечисленные связи были положительными: чем выше активность GPx в пробах крови данного донора, тем быстрее размножались его лимфоциты в краткосрочных культурах в ответ на добавление ФГА. Соответственно с долей одноядерных клеток связь активности GPx выявлялась как достоверная отрицательная ( $p = 0,0009$ ). Некоторые графики рассеяния приведены на рис. 2 (см. на вклейке).

Активность SOD коррелировала с тремя показателями скорости пролиферации лимфоцитов – долей четырёхядерных клеток в спектре ( $p = 0,042$ ), индексами пролиферации ( $p = 0,022$ ) и репликации ( $p = 0,024$ ). Все эти корреляционные связи имели противоположное направление (чем выше активность SOD в гемолизатах, тем ниже скорость пролиферации лимфоцитов в культурах крови) и были намного слабее, чем у GPx, формально подпадая под поправку Бонферрони. Однако расчёт соотношения GPx/SOD показывает, что эти слабые связи не являются артефактными, поскольку новая переменная имела более прочные ассоциации со скоростью пролиферации лимфоцитов, нежели GPx или SOD сами по себе (см. табл. 1). Как показано на трёхмерном графике (рис. 3, см. на вклейке), скорость пролиферации лимфоцитов в краткосрочных культурах увеличена у доноров, сочетающих повышенную активность GPx с пониженной активностью SOD. Судя по стандартизованным частным коэффициентам уравнения множественной регрессии, основным предиктором скорости пролиферации является GPx, но и SOD вносит свой достоверный вклад. При этом мы не нашли связи между активностью этих двух антиоксидантных ферментов в лизатах крови обследованных лиц ( $R = 0,078$ ;  $p = 0,522$ ), следовательно, каждый из них действовал на зависимые переменные самостоятельно и, возможно, механизмы были различными.

**Связь показателей окислительного стресса с цитогенетическими показателями повреждения хромосом.** Иная картина наблюдалась при анализе корреляционных связей между

показателями окислительного стресса и цитогенетическими показателями повреждения хромосом в культурах крови обследованных лиц (см. табл. 2).

Лидером по-прежнему остаётся активность GPx, имеющая шесть достоверных связей с цитогенетическими показателями при значениях  $p$  от 0,038 до 0,0006 (рис. 4, см. на вклейке, см. табл. 2). Различия в активности CAT, никак не влиявшие на скорость пролиферации лимфоцитов, занимают второе место: четыре достоверные связи с цитогенетическими показателями при значениях  $p$  от 0,02 до 0,007. Все эти коэффициенты корреляции положительные – чем выше активность GPx или CAT у донора, тем больше ассоциированных с ними цитогенетических повреждений выявляется в культуре лимфоцитов (рис. 5, см. на вклейке). При этом активность и GPx, и CAT оказалась ассоциированной только с частотой клеток, несущих нуклеоплазмные мосты, и суммарной частотой клеток с повреждениями (МЯ + РЯ + НПМ). Второй тип ассоциаций (рис. 6, см. на вклейке) с большой вероятностью объяснялся высоким вкладом НПМ в этот суммарный уровень, особенно в четырёхядерных и полиядерных клетках. Доля клеток со всеми остальными повреждениями, взятыми по отдельности (МЯ, РЯ и протрузиями), не коррелировала с активностью GPx и CAT.

Обсуждение

**Разнонаправленное влияние активности GPx и SOD на скорость пролиферации лимфоцитов в культурах клеток крови.** Эта часть полученных нами результатов хорошо согласуется с литературными данными. В последние годы неоднократно отмечалась роль экспрессии глутатионпероксидаз GPx1, GPx2 и GPx4 как факторов, увеличивающих скорость пролиферации клеток в обычных культурах, где клетки делятся спонтанно, а не под воздействием добавляемого митогена, в частности в культурах клеток глиомы [28, 29], гепатоклеточной карциномы [30], карцином желудка [31] и простаты [32], а также стабилизированных линий фибробластов кожи [33]. Механизм обсуждается и, по-видимому, связан не только

с антиоксидантным действием GPx, но и с её участием в функционировании регуляторной системы восстановленно-го/окисленного глутатиона.

Наибольший интерес представляют для нас две из вышеперечисленных работ, поскольку в них параллельно с GPx изучалась и роль экспрессии SOD. В совместном исследовании университетов Айовы и Висконсина в культуру клеток глиомы человека с гиперэкспрессией митохондриального изофермента MnSOD встроили дополнительный ген, кодирующий GPx1. В результате клетки глиомы с гиперэкспрессией MnSOD размножались примерно на 25% медленнее, чем исходный «дикий» штамм P U118, а двойные трансфектанты с гиперэкспрессией MnSOD и GPx отличались от него незначительно [29]. Таким образом, SOD и GPx находились на этой модели в тех же реципрокных взаимоотношениях, что и в наших экспериментах: SOD замедляла пролиферацию клеток глиомы, а GPx ускоряла.

Авторы связывают наблюдавшиеся различия с особенностями антиоксидантной защитной системы, где GPx и каталаза во всех ситуациях обладают антиоксидантным действием, а SOD, заменяющая одну активную форму кислорода (супероксид) на другую (перекись водорода), требует уравнивания своей активности нижележащим звеном CAT — GPx, иначе её роль может оказаться и прооксидантной. Однако 4–5-кратные различия по внутриклеточному содержанию АФК в сравниваемых линиях глиомы слишком велики по сравнению с относительно небольшими различиями в скорости пролиферации и наводят на мысль, что данная система чем-то демпфируется. Этим демпфером и может быть участие супероксид-анион-радикала и соотношения GSH/GSSG в разветвлённых регуляторных сетях, где конечный результат зависит от большого числа предикторов.

В пользу такой интерпретации свидетельствуют и полученные нами данные об отсутствии влияния каталазы на скорость пролиферации лимфоцитов в микроядерном тесте. Если бы проблема с ингибирующим влиянием SOD заключалась только в избытке образующейся перекиси водорода, CAT и GPx оказались бы в табл. 1 взаимозаменяемыми предикторами, однако в ней только два реальных игрока — SOD и GPx.

Авторы второй работы [33] сравнивали скорость пролиферации стабилизированных линий фибробластов из кожи здоровых людей и кожи пациентов с синдромом Дауна. Люди с синдромом Дауна являются натурным вариантом гиперэкспрессии Cu, Zn-SOD, поскольку они имеют три копии 21-й хромосомы, на которой расположен ген *SOD-1*, при неизменном количестве копий генов, кодирующих изоферменты GPx. Независимо от происхождения культуры (здоровый донор или донор с синдромом Дауна), количество циклов удвоения клеточной популяции до наступления репликативного старения в изучавшихся десяти культурах было связано прямой корреляционной связью с активностью GPx ( $R = 0,784$ ;  $p = 0,007$ ). При этом фибробласты пациентов с синдромом Дауна делились медленнее, особенно в первых двух-трёх пассажах, и в объединённой выборке штаммов обнаружилась обратная связь между активностью SOD и скоростью репликативного укорочения теломера ( $R = -0,744$ ;  $p = 0,013$ ). Таким образом, и в этой работе GPx и SOD влияли на скорость пролиферации клеток противоположным образом.

**Достоверные положительные связи между активностью GPx/CAT и частотой лимфоцитов периферической крови, несущих НПМ.** Как это следует из представленных данных, мы получили свидетельства избирательного влияния различий между донорами по активности антиоксидантных ферментов GPx и CAT на частоту лимфоцитов в культурах периферической крови, несущих НПМ, но не другие повреждения ядер (МЯ, РЯ, протрузии). При этом найденные ассоциативные связи оказались положительными: чем выше активность GPx или CAT у донора (с независимым аддитивным вкладом), тем больше лимфоцитов с НПМ выявляется в культуре клеток крови при постановке микроядерного теста. С одной стороны, такой узконаправленный эффект в клетках

с разным количеством ядер свидетельствует о том, что эти достоверные связи не случайны и не являются следствием проблемы Бонферрони, иначе они были бы относительно равномерно разбросаны по матрице. С другой стороны, в настоящий момент неизвестно практически ничего, что однозначно объяснило бы нашу необычную находку.

В отличие от предыдущей части обсуждения, где у нас была возможность сравнить полученные результаты с влиянием экспрессии антиоксидантных ферментов на скорость пролиферации стабилизированных клеточных линий в исследованиях других авторов, нам не удалось найти литературных данных о влиянии активности антиоксидантных ферментов на цитогенетические показатели повреждения хромосом.

Согласно современным представлениям, НПМ образуются из дицентрических и центрических кольцевых хромосом, тогда как МЯ — из хромосомных фрагментов [18, 34]. Они могут иметь разные дозовые зависимости при радиационном воздействии *in vitro* с большим опережением индукции НПМ [35], но могут иметь и одинаковые [36]; частота лимфоцитов с НПМ у пациентов с опухолями гипофиза в 2,3 раза выше, чем у здоровых людей, а уровень МЯ — всего на 30%, но при этом с диаметром опухолей и уровнем пролактина в крови коррелирует, хотя и слабо, только вторая величина [37]. Однако ни один из этих фактов, как и поиск по ключевым словам «ROS — НРВ», «GPx — НРВ» и т. п., не объясняют полученных нами избирательных ассоциативных связей GPx и CAT с образованием НПМ. При этом мы легко могли бы объяснить положительные знаки этих связей (чем выше активность защитных антиоксидантных ферментов у донора, тем больше клеток с повреждениями ядра выживет и будет доступно для цитогенетического анализа), если бы они наблюдались для всех зарегистрированных типов повреждений. Таким образом, эту часть полученных данных (неожиданную и поэтому тем более интересную) в настоящий момент нельзя удовлетворительно объяснить, необходимы дальнейшие исследования. На данном этапе можно только высказать предположение, что роль активного кислорода в механизме образования НПМ выше, чем в механизмах образования других цитогенетических повреждений.

Следует отметить, что в табл. 1 и 2 практически отсутствуют достоверные связи между изучавшимися цитогенетическими показателями и интегральными показателями окислительного стресса — содержанием МДА в лизатах крови и содержанием 8-OHdG в плазме крови обследованных лиц. МДА в табл. 1 и 2 присутствует с пометкой « $p > 0,05$  для всех маркёров», а для содержания 8-OHdG найдена одна слабая отрицательная связь с долей четырёхядерных клеток с НПМ при пограничном значении достоверности ( $p = 0,046$ ). Не было найдено и каких-либо более сложных зависимостей, включая полиномиальные, между уровнем МЯ и содержанием МДА — аналога интегральных показателей окислительного стресса, использовавшихся в наших прежних работах (интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции плазмы крови и величины перекисного гемолиза). В то же время нельзя исключить, что мы обнаружили их, пусть и в несколько изменённом виде, при обследовании населения в экологически неблагополучных регионах, поскольку в группах сравнения полиномиальная зависимость между показателями окислительного стресса и уровнем хромосомных aberrаций в лимфоцитах выявлялась, но была сглаженной.

## Заключение

В рамках проведённого пилотного исследования:

1. Авторы впервые изучили ассоциативную связь между активностью антиоксидантных ферментов и скоростью ФГА-зависимой пролиферации лимфоцитов в культурах крови человека и нашли в этой специфической системе те же основные закономерности, которые были показаны другими учёными на стабилизированных линиях спонтанно

делящихся клеток (активность SOD тормозит пролиферацию, активность GPx ускоряет). Кроме того, впервые показано, что активность САТ не ассоциирована со скоростью пролиферации, и, следовательно, сторонники регуляторного механизма участия GPx и SOD в процессе деления клеток получили некоторое дополнительное преимущество над сторонниками концепции сохранения оксидантного равновесия.

2. Впервые изучен характер связи между показателями оксидантного статуса и цитогенетическими показателями повреждения хромосом в микроядерном тесте. Получен неожиданный и в настоящий момент необъяснимый результат — свидетельство избирательного влияния различий между донорами по активностям антиоксидантных ферментов GPx

и САТ на частоту лимфоцитов в культурах периферической крови, несущих НПМ. Для объяснения этого эффекта и его возможного использования в практических целях нужны дальнейшие исследования.

3. Не было найдено достоверных линейных или каких-либо более сложных зависимостей, включая полиномиальные, между уровнем МЯ и содержанием МДА — аналога интегральных показателей окислительного стресса, использовавшихся в наших прежних работах, в которых цитогенетические изменения оценивали с помощью теста на индукцию хромосомных aberrаций. Возможно, мы найдём больше сходства между применявшимися тест-системами при обследовании населения в экологически неблагополучных регионах.

## Литература

(п.п. 1–3, 5–7, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 23, 24, 28–37 см. References)

- Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций. *Биохимия*. 2007; 72(2): 158–74. <https://elibrary.ru/hzxbml>
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(5): 143–52. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007> <https://elibrary.ru/zpgrop>
- Галунска Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двухликий Янус биохимии: мочевая кислота — оксидант или антиоксидант? *Нефрология*. 2004; 8(4): 25–31. <https://elibrary.ru/juenbr>
- Дурнев А.Д., Середенин С.Б. *Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий)*. М.; 1998. <https://elibrary.ru/wetonh>
- Хрипач Л.В. *Оксидантный статус организма и его роль в чувствительности генома к повреждающим факторам окружающей среды*: Автореф. дисс. ... д-р биол. наук. М.; 2003. <https://elibrary.ru/qdvuyt>
- Хрипач Л.В., Журков В.С., Ревазова Ю.А., Рахманин Ю.А. Проблемы оценки канцерогенной опасности диоксинов. *Гигиена и санитария*. 2005; 84(6): 24–7. <https://elibrary.ru/ojnmrmj>
- Ингель Ф.И., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А., Антипанова Н.А., Легостаева Т.Б. Нестабильность и чувствительность генома здоровых детей в Магнитогорске. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(3): 20–7. <https://elibrary.ru/qiqprxv>
- Кривцова Е.К., Ингель Ф.И., Ахальцева Л.В. Цитомный анализ: современный универсальный инструмент медико-биологических и эколого-гигиенических исследований (обзор литературы). Часть 2. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1333–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1333-1338> <https://elibrary.ru/linnde>
- Дружинин В.Г., Минина В.И., Баранова Е.Д., Головина Т.А., Мейер А.В., Михайлова А.О. и др. Базовый уровень цитогенетических повреждений в лимфоцитах и буккальных эпителиоцитах больных раком легкого. *Генетика*. 2019; 55(10): 1189–97. <https://doi.org/10.1134/S0016675819100047> <https://elibrary.ru/yxrbqh>
- Сирота Т.П. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений. Патент РФ № 2144674 С1; 2000. <https://elibrary.ru/nlhoig>
- Королюк М.А., Иванова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; (1): 16–9. <https://elibrary.ru/sicxej>
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма*. СПб.: Фолиант; 2000. <https://elibrary.ru/yimiv>
- Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(18): 1150–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605023341802>
- Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330(15): 1029–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM199404143301501>
- Salganik R.I. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20(5 Suppl.): 464S–75S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719185>
- Oktyabrsky O.N., Smirnova G.V. Redox regulation of cellular functions. *Biokhimiya*. 2007; 72(2): 158–74. <https://doi.org/10.1134/S0006297907020022> <https://elibrary.ru/lkoryn> (in Russian)
- Lennicke C., Cochemé H.M. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol. Cell.* 2021; 81(18): 3691–707. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.018>
- Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020; 21(7): 363–83. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
- Sharma A.K., Taneja G., Khanna D., Rajput S.K. Reactive oxygen species: friend or foe? *RSC Advances*. 2015; 5(71): 57267–76. <https://doi.org/10.1039/c5ra07927f>
- Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20(5): 143–52. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007> <https://elibrary.ru/zpgrop> (in Russian)
- Galunskaya B., Paskalev D., Yankova T., Chankova P. The biochemical Janus: uric acid — oxidant or antioxidant? *Nefrologiya*. 2004; 8(4): 25–31. <https://elibrary.ru/juenbr> (in Russian)
- Yu W., Cheng J.D. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 582680. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>
- DiNicolantonio J.J., McCarty M.F., O'Keefe J.H. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. *Open Heart*. 2018; 5(2): e000914. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000914>
- Durnev A.D., Seredenin S.B. *Mutagens (Screening and Pharmacological Prevention of Exposures) [Mutageny (skrininy i farmakologicheskaya profilaktika vozdetsviy)]*. Moscow; 1998. <https://elibrary.ru/wetonh> (in Russian)
- Srinivas U.S., Tan B.W.Q., Vellayappan B.A., Jeyasekharan A.D. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox. Biol.* 2019; 25: 101084. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>
- Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>
- Khripach L.V. *Oxidant status of the organism and its role in the sensitivity of the genome to damaging environmental factors*: Diss. Moscow; 2003. <https://elibrary.ru/qdvuyt> (in Russian)
- Khripach L.V., Zhurkov V.S., Revazova J.A., Revich B.A. High oxidative component in the mechanisms of PCDD/F action can lead to its seeming non-mutagenicity for humans. *Organohalogen Compounds*. 1999; 42: 445–8. <https://elibrary.ru/wigvjd>
- Khripach L.V., Zhurkov V.S., Revazova Yu.A., Rakhmanin Yu.A. Problems in the assessment of carcinogenic risk of dioxins. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2005; 84(6): 24–7. <https://elibrary.ru/ojnmrmj> (in Russian)
- Fenech M., Chang W.P., Kirsch-Volders M., Holland N., Bonassi S., Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.* 2003; 534(1–2): 65–75. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00249-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00249-8)
- Kirsch-Volders M., Bonassi S., Knasmueller S., Holland N., Bolognesi C., Fenech M.F. Commentary: critical questions, misconceptions and a road map for improving the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic chemicals—a HUMN project perspective. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2014; 759: 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.12.001>
- Ingel F., Krivtsova E., Urtseva N., Antipanova N., Legostaeva T. Volatility and sensitivity of the genome of healthy children in Magnitogorsk. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2013; 92(3): 20–7. <https://elibrary.ru/qiqprxv> (in Russian)
- Krivtsova E.K., Ingel F.I., Akhaltseva L.V. Cytomic analysis: a modern universal tool for biomedical and ecological and hygienic research (literature

- review). Part 2. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1333–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1333-1338> <https://elibrary.ru/linnde> (in Russian)
22. Druzhinin V.G., Baranova E.D., Golovina T.A., Meyer A.V., Mikhaylova A.O., Tolochko T.A., et al. The baseline level of cytogenetic damage in lymphocytes and buccal epitheliocytes of lung cancer patients. *Genetika*. 2019; 55(10): 1189–97. <https://doi.org/10.1134/S1022795419100041> <https://elibrary.ru/wyksai> (in Russian)
  23. Stocks J., Dormandy T.L. A direct thiobarbituric acid-reacting chromogen in human red blood cells. *Clin. Chim. Acta*. 1970; 27(1): 117–20. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(70\)90383-9](https://doi.org/10.1016/0009-8981(70)90383-9)
  24. Sun M., Zigman S. An improved spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on epinephrine autooxidation. *Anal. Biochem*. 1978; 90(1): 81–9. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90010-6)
  25. Sirota T.P. Method of assessing antioxidant activity of superoxidodismutase and chemical compounds. Patent RF № 2144674 C1; 2000. <https://elibrary.ru/nlhoio> (in Russian)
  26. Korolyuk M.A., Ivanova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; (1): 16–9. <https://elibrary.ru/sicxej> (in Russian)
  27. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Methods for Assessing Free Radical Oxidation and the Antioxidant System of the Organism [Metody otsenki svobodnoradikal'nogo oksisleniya i antioksidantnoi sistemy organizma]*. St. Petersburg: Foliant; 2000. <https://elibrary.ru/ymiuvn> (In Russian)
  28. Zhao H., Ji B., Chen J., Huang Q., Lu X. Gpx 4 is involved in the proliferation, migration and apoptosis of glioma cells. *Pathol. Res. Pract.* 2017; 213(6): 626–33. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.025>
  29. Li S., Yan T., Yang J.Q., Oberley T.D., Oberley L.W. The role of cellular glutathione peroxidase redox regulation in the suppression of tumor cell growth by manganese superoxide dismutase. *Cancer Res*. 2000; 60(14): 3927–39.
  30. Rohr-Udilova N., Bauer E., Timelthaler G., Eferl R., Stolze K., Pinter M., et al. Impact of glutathione peroxidase 4 on cell proliferation, angiogenesis and cytokine production in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2018; 9(11): 10054–68. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24300>
  31. Sugezawa K., Morimoto M., Yamamoto M., Matsumi Y., Nakayama Y., Hara K., et al. GPX4 regulates tumor cell proliferation via suppressing ferroptosis and exhibits prognostic significance in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2022; 42(12): 5719–29. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16079>
  32. Naiki T., Naiki-Ito A., Asamoto M., Kawai N., Tozawa K., Etani T., et al. GPX2 overexpression is involved in cell proliferation and prognosis of castration-resistant prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2014; 35(9): 1962–7. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu048>
  33. Kimura M., Cao X., Skurnick J., Cody M., Soteropoulos P., Aviv A. Proliferation dynamics in cultured skin fibroblasts from Down syndrome subjects. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 39(3): 374–80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.023>
  34. Thomas P., Umegaki K., Fenech M. Nucleoplasmic bridges are a sensitive measure of chromosome rearrangement in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis*. 2003; 18(2): 187–94. <https://doi.org/10.1093/mutage/18.2.187>
  35. Meenakshi C., Sivasubramanian K., Venkatraman B. Nucleoplasmic bridges as a biomarker of DNA damage exposed to radon. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2017; 814: 22–8. <https://doi.org/10.1016/j.mrgtox.2016.12.004>
  36. Zhao H., Lu X., Li S., Chen D.Q., Liu Q.J. Characteristics of nucleoplasmic bridges induced by 60Co  $\gamma$ -rays in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2014; 29(1): 49–51. <https://doi.org/10.1093/mutage/get062>
  37. Bitgen N., Donmez-Altuntas H., Bayram F., Cakir I., Hamurcu Z., Diri H., et al. Increased micronucleus, nucleoplasmic bridge, nuclear bud frequency and oxidative DNA damage associated with prolactin levels and pituitary adenoma diameters in patients with prolactinoma. *Biotech. Histochem.* 2016; 91(2): 128–36. <https://doi.org/10.3109/10520295.2015.1101163>

## Сведения об авторах

**Хрипач Людмила Васильевна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ ЦСП ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: LKhrpach@cspfmba.ru

**Князева Татьяна Дмитриевна**, канд. биол. наук, вед. биолог. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ ЦСП ФМБА России, 119121, Москва, Россия

**Ингель Фаина Исааковна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ ЦСП ФМБА России, 119121, Москва, Россия

**Ахальцева Людмила Вячеславовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ ЦСП ФМБА России, 119121, Москва, Россия

**Юрцева Надежда Александровна**, лаборант отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ ЦСП ФМБА России, 119121, Москва, Россия

**Никитина Татьяна Александровна**, биолог отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ ЦСП ФМБА России, 119121, Москва, Россия

**Кедрова Анна Генриховна**, доктор мед. наук, зав. отделением ФНКЦ ФМБА России, 115682, Москва, Россия

## Information about the authors

**Lyudmila V. Khripach**, DSc (Biology), leading researcher of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085> E-mail: LKhrpach@cspfmba.ru

**Tatiana D. Knyazeva**, PhD (Biology), leading biologist of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018>

**Faina I. Ingel**, DSc (Biology), leading researcher of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2262-6800>

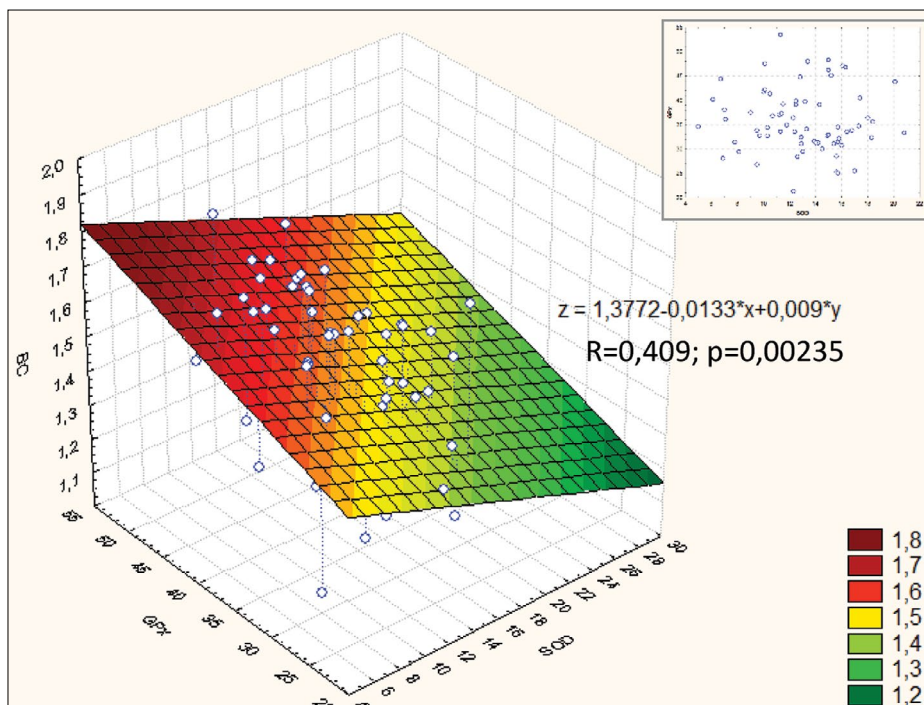
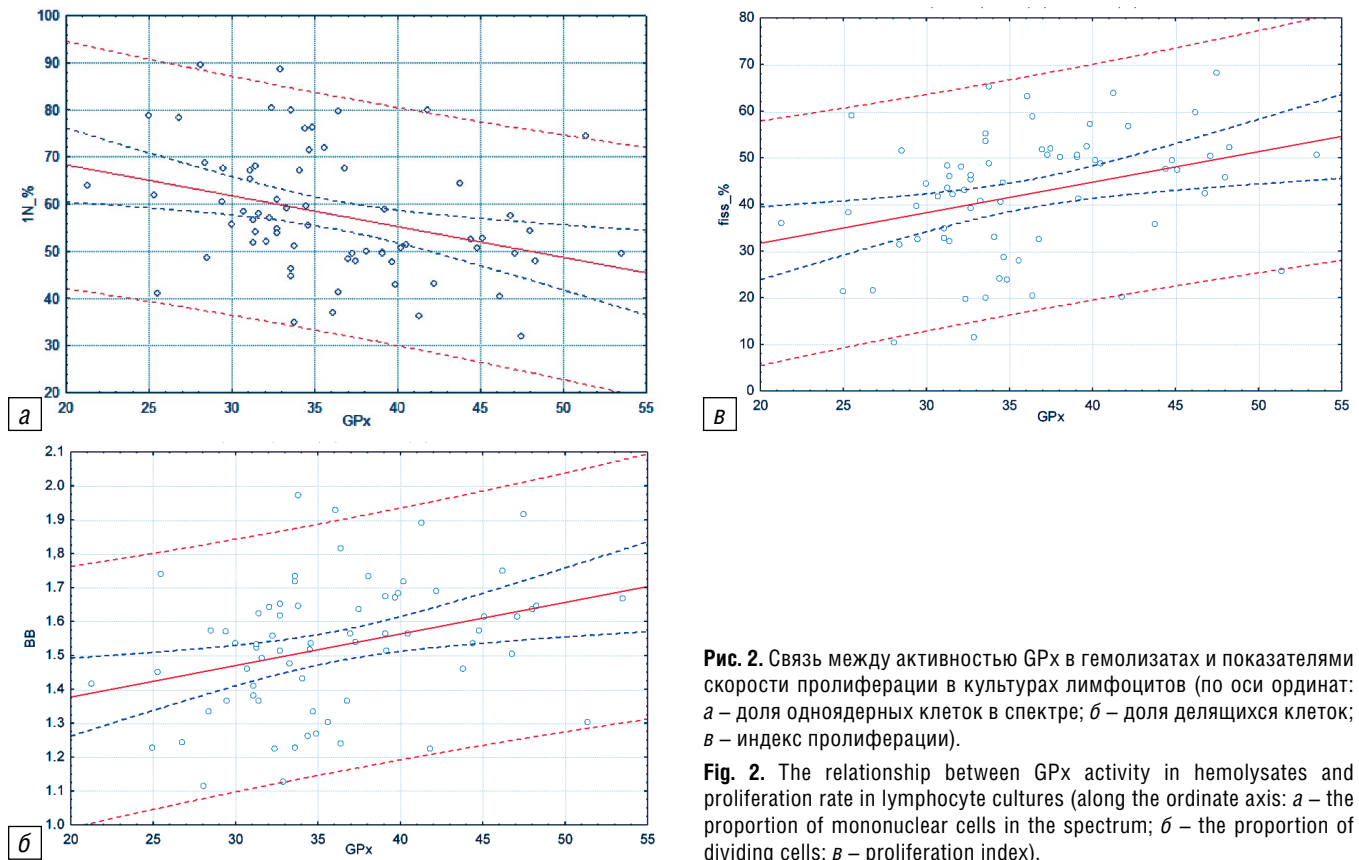
**Lyudmila V. Akhaltseva**, PhD (Biology), senior researcher of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3619-3858>

**Nadezhda A. Yurtseva**, laboratory assistant of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5031-2916>

**Tatiana A. Nikitina**, biologist of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0866-5990>

**Anna G. Kedrova**, DSc (Medicine), Head of the Department of the Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, 115682, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

К статье Л.В. Хрипач и соавт.  
To the article by Lyudmila V. Khripach et al.

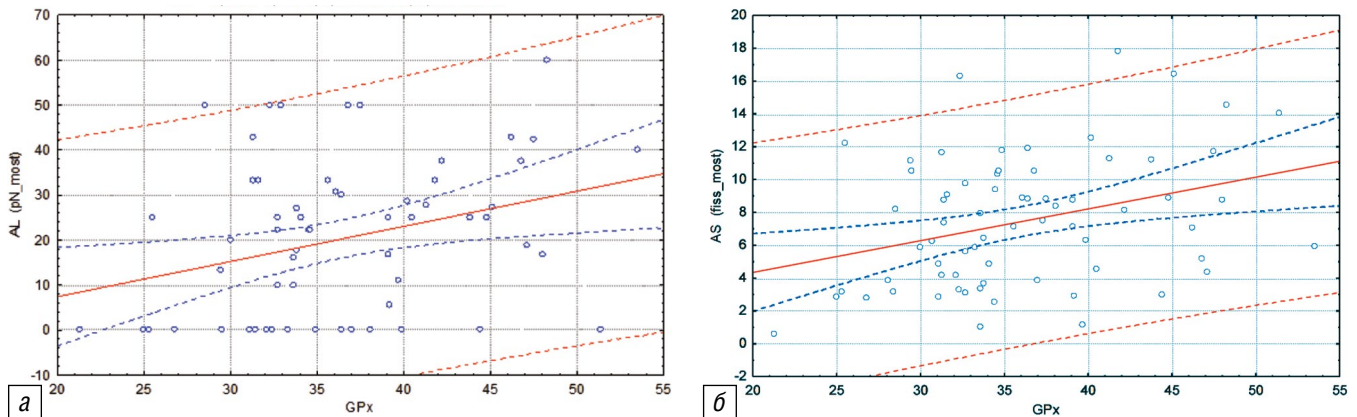


**Рис. 3.** Зависимость индекса репликации в ФГА-стимулированных лимфоцитах периферической крови обследованных лиц от активностей GPx и SOD в лизатах крови. На врезке показано, что эти предикторы не связаны между собой и влияют на скорость пролиферации независимо.

**Fig. 3.** Dependence of the replication index in PHA-stimulated peripheral blood lymphocytes in the examined individuals on GPx and SOD activities in blood lysates. The inset shows that these predictors are unrelated and affect the rate of proliferation independently.

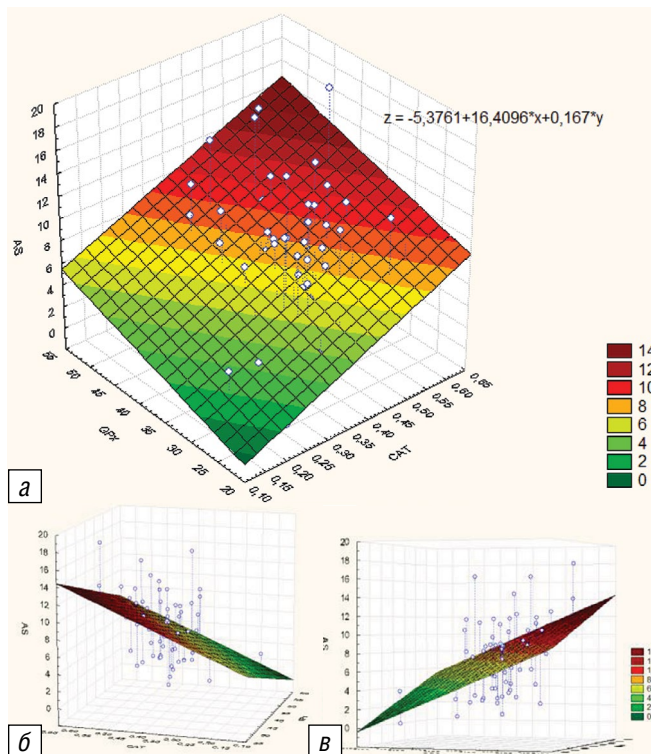
	Beta ± SE	B ± SE	p-level
Intercept		1.377	0
GPx	0.325 ± 0.113	0.009 ± 0.003	0.0053
SOD	-0.276 ± 0.113	-0.013 ± 0.005	0.0170

К статье Л.В. Хрипач и соавт.  
To the article by Lyudmila V. Khripach et al.



**Рис. 4.** Связь между активностью GPx в гемолизатах и показателями повреждения хромосом в микроядерном тесте; по оси ординат – доля полиядерных (а) и делящихся (б) клеток с НПМ (%). На графике а удалены два выброса.

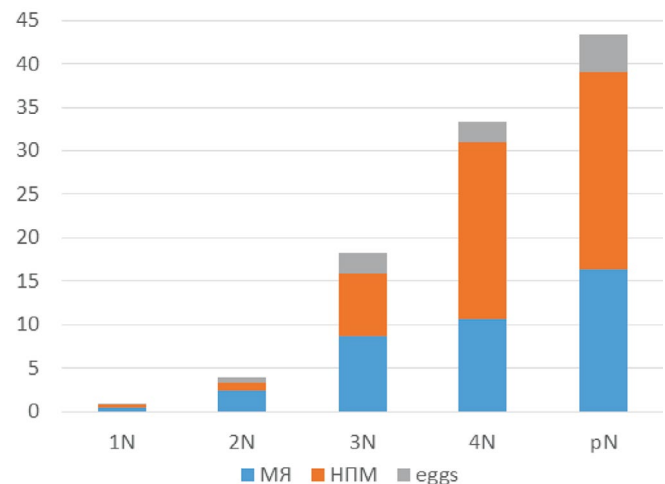
**Fig. 4.** The relationship between GPx activity in hemolysates and indicators of chromosome damage in the micronucleus test; along the ordinate axis is the proportion of polynuclear (a) and dividing (b) cells with NPB (%). 2 outliers have been removed in graph a.



	Beta ± SE	B ± SE	p-level
Intercept		-5.376	0.085
GPx	0.330 ± 0.111	16.41 ± 5.52	0.004
SOD	0.285 ± 0.111	0.167 ± 0.065	0.012

**Рис. 5.** Зависимость доли делящихся клеток с НПМ (%) в ФГА-стимулированных лимфоцитах периферической крови жителей Москвы от активности CAT и GPx в лизатах крови: а – обычная проекция; б – вид со стороны оси CAT; в – вид со стороны оси GPx.

**Fig. 5.** Dependence of the proportion of dividing cells with NPM (%) in PHA-stimulated peripheral blood lymphocytes of Moscow residents on the activity of CAT and GPx in blood lysates: a is a normal projection; b is a view from the CAT axis; v is a view from the GPx axis.



**Рис. 6.** Вклады МЯ, НПМ и РЯ (%) в суммарный уровень этих повреждений в клетках с разным количеством ядер.

**Fig. 6.** The contributions of MN, NPB, and “broken eggs” (%) to the total level of these indicators in cells with different numbers of nuclei.