

*Кучербаева Ж.А.*

**МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ  
В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА (обзор)**

*Кучербаева Ж.А.*

**АДАМДЫН ДЕНЕСИНДЕГИ ООРУЛАРДЫН КЕЛИП ЧЫГЫШЫНА  
МИКРОЯДЕРДИК ТЕСТИН ТИЙИЗГЕН ТААСИРИНЕ БАА БЕРҮҮ**

*Zh.A. Kucherbaeva*

**THE MICRONUCLEAR TEST FOR THE ESTIMATION OF PATHOLOGICAL  
PROCESSES IN THE HUMAN BODY (review)**

УДК: 616-002-004.451.88(047)

*В работе представлены данные о формировании микроядер в различных клетках организма человека при воспалении, действии тератогенных и мутагенных факторов.*

**Ключевые слова:** микроядра, хромосомы, цитокины, клетки, буккальный эпителий, воспаление.

*The summary: In work data about formation of micronucleuses in various cells of a human body at inflammation, action of teratogenic and mutagen factors are presented.*

**Key words:** micronucleuses, chromosomes, cytokines, cells, buccal epithelium, inflammation.

Актуальность исследований, включающих идеентификацию и регистрацию клеток, имеющих в своем составе микроядра (МЯ), объясняется тем, что данные структуры часто встречаются при различных заболеваниях (2, 16). Выявление МЯ в клетках широко используется при различного рода цитологических (22) и гистологических (26,29) исследованиях. Это исследование является информативным методом индикации влияния неблагоприятных факторов окружающей среды (10), включая действие химических соединений (6) и радиации (18). МЯ тест с успехом используется в клинической практике для выявления и прогнозирования течения ряда заболеваний, а также при проведении экспериментальных исследований (27).

Было показано, что уровень повышения концентрации цитокинов и степень активности макрофагов коррелировал с увеличением показателя количества клеток, содержащих МЯ (11). Это, возможно, объясняет появление подобных клеток при воспалении. Клетки в воспалительных инфильтратах продуцируют цитокины, которые как индуцируют, так и ингибируют апоптоз (23). Согласно литературным данным, регуляция иммунных процессов тесно связана с феноменом апоптоза иммунокомпетентных клеток (9), включая макрофаги (13) и лимфоциты (7). Участие апоптоза в воспалительном процессе считается доказанным (3), а его значение в лимитировании выраженности реакции воспаления на ранних сроках наблюдения не вызывает сомнения. Однако образование МЯ свидетельствует

не только об активации апоптоза, но и о наличии повреждения хромосом (14).

МЯ тест можно считать косвенным методом оценки наличия хромосомных повреждений. Например, определение МЯ в лейкоцитах зарекомендовало себя в качестве специфичного и высокоинформативного способа идентификации разрывов хромосом. Повреждение хромосом и формирование МЯ часто наблюдается при новообразованиях, что дает возможность применения МЯ теста для прогнозирования онкологических заболеваний (16). Клетки, содержащие МЯ, часто образуются в результате воздействия токсических веществ (5, 22) и влияния физических факторов (18).

Многие виды излучения, включая рентгеновское (12), гамма-излучение (18), облучение фотонами и нейтронами (4), ультрафиолетовое (8), тепловое излучение (24), а также световое (20), индуцируют формирование МЯ в клетках. Поскольку фототоксический эффект обусловлен действием свободных радикалов, то ультрафиолетовое излучение может индуцировать процесс образования МЯ (25).

Воздействие света видимого диапазона может при определенных обстоятельствах (в условиях повышенной инсоляции) приводить к образованию МЯ в клетках дермы вследствие окислительного повреждения (21). Возможный механизм влияния света на клетку связан с тем, что фотоны взаимодействуют с акцепторами световой энергии, которыми являются ферменты, участвующие в окислительно-восстановительных процессах. Активация ферментов, изменение заряда белков оказывают воздействие на транспорт различных веществ в клетках (1,28).

Численность клеток с МЯ возрастает при воздействии радиации (18, 19). Появление МЯ может быть индуцировано действием радионуклеотидов, причем выяснено, что в клетках различного типа отмечается разная интенсивность формирования МЯ в ответ на воздействие радионуклеотидов (29). Поскольку радиоактивное излучение индуцирует появление клеток, содержащих МЯ, то МЯ тест может быть с успехом использован для контроля эффективности

радио-протекторов, особенно в экспериментальной практике (19).

Использование МЯ теста весьма информативно для контроля влияния факторов окружающей среды на организм человека (22). Установлен факт увеличения числа клеток с МЯ в мокроте и буквальном эпителии лиц, проживающих в крупных городах. Неслучайный характер таких результатов связан, в том числе, с непосредственным воздействием загрязненного воздуха на клетки респираторного тракта и ротовой полости.

Регистрация МЯ в альвеолярных макрофагах представляет собой простой и в то же время эффективный метод оценки воздействия газообразных веществ, попадающих в организм ингаляционным путем (14). Экспериментально доказано, что токсические вещества, содержащиеся в табачном дыме, индуцируют формирование МЯ в клетках красного костного мозга, лейкоцитах крови и клетках бронхоальвеолярного лаважа(5).

Поскольку МЯ тест достаточно информативен в плане определения влияния мутагенов на эпителиальные клетки, непосредственно контактирующие с факторами окружающей среды, то его целесообразно использовать для определения степени риска развития заболеваний у контингента, работающего во вредных условиях (6). При этом изменение количества клеток с МЯ полезно учитывать при исследованиях эффективности воздействия протекторов, защищающих организм от влияния токсических веществ (17). Соотношение количества активно пролиферирующих клеток, имеющих в своем составе МЯ, целесообразно применять при тестировании различных химических соединений (27).

Таким образом, анализ литературных источников ясно показывает, что формирование крупных МЯ является следствием патологии митотического деления клеток, в процессе которого происходит отставание некоторых хромосом в метафазе и в анафазе. Структурные aberrации хромосом влекут за собой образование мелких МЯ. В то же время при апоптозе могут встречаться МЯ различного размера, что связано с фрагментацией ядра клетки, подверженной этому процессу.

Исходя из этого, нетрудно предположить, что крупные МЯ будут образовываться при действиях на организм различных мутагенов, а мелкие, в то же время, - свидетельствовать о наличии хромосомных aberrаций, например, при старении организма, и указывать на снижение потенциальных возможностей клеток к регенерации и репарации. Связь между образованием МЯ и апоптозом наглядно демонстрирует их появление при воспалении и отражает начало смены клеточных элементов при данном процессе. Не менее важным следует считать феномен формирования МЯ при малигнизации клеток, вызванные повреждением хромосом. Многие патологические процессы, лежащие в основе

достаточно большого количества заболеваний, сопровождаются формированием МЯ. Кроме того, экспериментальная практика, начиная от разработки моделей ряда заболеваний и заканчивая тестированием фармакологических препаратов и других химических соединений, не обходится без МЯ анализа.

Регистрация клеток, имеющих в своем составе МЯ является практически значимым и высокоинформативным диагностическим показателем многих заболеваний, позволяющим с достаточной вероятностью прогнозировать их течение и дающим возможность осуществлять контроль их коррекции. Экспериментальная практика считается еще одной областью применения МЯ теста для определения эффективности действия факторов, используемых с лечебной целью. Решение фундаментальных вопросов, касающихся образования МЯ, вероятно, позволит более точно определить место индуцирующих их процессов в возникновении целого ряда заболеваний.

#### Литература:

1. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека [Текст] / Ю.А.Владимиров // Эфферентная медицина. М.: ИБМХ РАМН. - 1994. - С. 51-57.
2. Катаев В.Н. Частота встречаемости клеток с микроядрами в плоском эпителии, полученном из соскобов с шейки матки женщин детородного возраста при различных физиологических состояниях, в норме и при воспалении [Текст] /З.Л.Калаев, А.К.Буторина, О.Л.Кудрявцева // Естественное и гуманизм. - 2006. - Т. 3. - № 2. - С. 22-23.
3. Фильченков А.А. Апоптоз в патогенезе заболеваний человека [Текст] / А.А.Фильченков, И.В.Абраменко. - К.: ДНА, 2001.-324 с.
4. Akudugu J.M. Changes in 61 -phase populations in human glioblastoma and neuroblastoma cell lines influence p.66[Text] /Akudugu, A.Binder, A.Serafim et al. // Be neutron-induced -ncronucleus yield. - 2004. - V. 75. - № 5. - P. 623-632.
5. Balansky R.B. Protection by N-acetylcysteine of iistopathological and cytogenetical damage produced by exposure of rats to cigarette smoke [Text] / R.B. Balansky, F. Agostini, S.De Flora// Carcinogenesis. - 1999. - ' 8. - P. 1491-1497.
6. Benites C.I. Micronucleus test on gas station attendants [Text] / C.I.Benites, I.I. Amado, R. A. Vanna, Mda. G. Maitino-Roth Genet. Mol. Res. - 2006. - V. 5. - № 1. - P. 45-54.
7. Bommhardt U. Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis [Text] / U.Bommhardt, K.S.Chang, P.E.Swanson et al. // J. Immunol. - 2004. - V. 172. - P. 7583-7591.
8. Brendler-Scwaat S. Photochemical genotoxicity: principles md test methods. Report of a GUM task force [Text] / S.Brendler- Scwaat, A.Czich, B.Epe et al. // Mutal. Res. - 2004. - V. 566. -P. 65-91.
9. Brodbeck W.G. Interleukin-4 inhibits tumor necrosis factor alpha - induced and spontaneous apoptosis of biomaterial - adherent macrophages [Text] / W.G.Brodbeck, M.S.Shive, E.Colton et al. // J. Lab. Clin. Med. - 2002. - V. 139. - №2. - P. 90-100.

10. Canimoglu S. The cytogenetic effects of food sweetener maltitol in human peripheral lymphocytes [Text] / S.Canimoglu, E.Rencuzosullari // Drug. Chem. Toxicol. - 2000. - V. 29. - №3. -P. 269-278.
11. Calveley V.L. Partial volume rat lung irradiation temporal fluctuations of in-field and out-of-infield DNA damage and inflammatory cytokines following irradiation [Text] / V.L.Calveley, M.A.Khan, I.W.Yeung et al. // Int. V. Radiat. Biol. - 2005. - V. 81.-12.-P. 887-899.
12. Cergueira E.M. Genetic damage in exfoliated cells from oral mucosa of individuals exposed to x-rays during panoramic dental radiographics [Text] E.M.Cergurria, I.S.Gomes-Filho, S.Trindade et al. // Mutat. Res. - 2004. - V. 2004. - № 1-2. - P. 111-117.
13. Chang C.S. Inhibition of Fas / Fas Functional capacity [Text] / C.S.Chang, G.Y.Song, J.M.Lomas et al. // J. Leukoc. Biol. - 2004/- V. 74. - №3. - P. 344-351.
14. Das R.K. Induction of chromosome aberrations and micronuclei in pulmonary alveolar macrophages of rats following inhalation of mosquito coil smoke [Text] R.K.Das, K.Sahu, B.C.Dash // Mutat. Res. - 1994. - V. 320. - №4. - P. 285-292.
15. Dockrell D.H. Alveolar macrophage apoptosis contributes to pneumococcal clearance in a resolving model of pulmonary infection [Text] / D.H.Dockrell, H.M.Marriot, I.R.Prince et al. // J. Immunol. - 2003. - V. 171. - № 10. - P. 5380- 5388.
16. El-Zein R.A. Cytokines blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk [Text] R.A.El-Zein, M.B.Shabath, C. J.Etzel et al. // Cancer. Res. - 2006. - V. 66. - №12.-P. 6449-6456.
17. Fabre T. Polymorphonuclear cell apoptosis in exudates generated by polymers [Text] / T.Fabre, F.Belloc, B.Dupuy et al. // J. Biomed. Mater. Res. - 1999. - V. 44. - №4. - P. 429-435.
18. Godderis L. Dosedependent influence of genetic polymorphisms on DNA damage induced by styrene oxide, ethylene oxide and gamma-radiation [Text] / L.Godderis, P. Aka, R.Mateuca et al. // Toxicology. - 2006. - V. 219. - №1 -3. - P. 220- 229.
19. Goel H.C. Immunomodulatory and cytoprotective role of RP-1 in gamma-irradiation mice [Text] / H.C.Goel, P.K. Agrawala, V.Pathania et al. // Mol. Cell. Biochem. - 2003. - V. 254. - №1-2. - P. 73-91.
20. Gupta S. Cellular uptake, localization and photodynamic effects of haematoporphyrin derivative in human glioma and squamous carcinoma cell lines [Text] / S.Gupta, B.S.Dwarakanath, K.Muralidhar, V.Jain // J.Photochem. Photobiol B. - 2003. - V. 69, - № 2.-P. 107-120.
21. Hoffman-Dorr S. Visible Light (> 395 nm) causes micronuclei formation in mammalian cells without generation of cyclobutane pyrimidine dimers [Text] / S.Hoffman-Dorr, R.Greinert, B.Volkmer, B.Epe // Mutat. Res. - 2005. - V. 572. - № 12.-P. 142-149.
22. Lahiri T. Air pollution in Calcutta elicits adverse pulmonary reaction in children [Text] / T.Lahiri, S.Roy, C.Basu et al. // Indian. J. Med. Res. - 2000. - V. 112. - P. 21 -26.
23. Matsuki Y. Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA expressing macrophages in human inflamed gingival and IL-1 activity in gingival crevicular fluid [Text] / Y.Matsuki, T. Yamamoto, K.Hara // J. Periodontal Res. - 1993. - P. 28-35.
24. Masunaga S.I. Usefulness of tirapazamine as a mild temperature: reference to the effect on intratumor quiescent cells [Text] / S.I.Masunaga, K.Ono, M.Suzuki et al. // Jpn. L. Cancer. Res. - 2000. - V. 91. - №91. - P. 566-582.
25. Moller M. Cytotoxicity and genotoxicity induced by the photochemical alkoxy radical source N-tertbutoxy-pyridine-2-" thione in L5178 mouse lymphoma cells under UVA irradiation [Text] / M.Moller, S.Marquardt et al. // Free. Radic. Biol. Med. - 2005/- V. 39. - № 4. - P. 473-482.
26. Moore F.R. An in vivo / in vitro method for assessing micronucleus and chromosome aberration induction in rat bone marrow and spleen. I. Studies with cyclophosphamide [Text] / F.R.Moore, G.A.Urda, G.Krishna, L.C.Theiss // Mutat. Res. - 1995.-V. 335.- № 2.-P. 191-199.
27. Nishikawa A. Trans-4-hydroxy-2-nonenal, an aldehydic lipid peroxidation product, lacks genotoxicity in lacI transgenic mice [Text] / A.Nishikawa, F.Fuzukawa, K.Kasohara et al. // Cancer Lett. - 2000. - V. 148. - № 1. - P. 81-86.
28. Stoka M. Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths [Text] / M.Stoka, P.M.Schaffer, E.Duhmke, R.Baumgatter // Laser Surg. Med. - 1999. - V. 25. - № 3. - P. 263-271.
29. Voitovich A.M. The level of organism [Text] / A.M.Voitovich, V.Y.Afonin, E.V.Krupnova // Tsitol. Genet. - 2003.-V. 37. -№4.-P. 10-15.

Рецензент: д.м.н., профессор Мусуралиев М.С.