

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Орловский государственный аграрный Университет им. Н.В. Парахина»
Инновационный научно-исследовательский испытательный
центр коллективного пользования

В.И. КРЮКОВ

**АНАЛИЗ МИКРОЯДЕР И ЯДЕРНЫХ АНОМАЛИЙ
В ЭРИТРОЦИТАХ РЫБ, АМФИБИЙ, РЕПТИЛИЙ И ПТИЦ:
КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ТИПИРОВАНИЯ**

.....
НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

НАУЧНО-ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР
КРАСНОЯРСК, 2023

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Орловский государственный аграрный Университет им. Н.В. Парахина»
Инновационный научно-исследовательский испытательный
центр коллективного пользования

В.И. КРЮКОВ

**АНАЛИЗ МИКРОЯДЕР И ЯДЕРНЫХ АНОМАЛИЙ
В ЭРИТРОЦИТАХ РЫБ, АМФИБИЙ, РЕПТИЛИЙ И ПТИЦ:
КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ТИПИРОВАНИЯ**

Научно-методическое пособие

Красноярск 2023

УДК 57.084 : 574.2 : 575.224

ББК 28.64 Генетика животных
28.65 Цитология животных
28.680 Экология животных

Рецензенты:

Гранкин Н.Н., доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры зоологии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева» Минобрнауки России;

Пахомов С.П., доктор биологических наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ;

Шендаков А.И., доктор сельскохозяйственных наук, профессор, заведующий кафедрой частной зоотехнии и разведения сельскохозяйственных животных ФГБОУ ВО «Орловский государственный аграрный университет им. Н.В. Парахина» Минобрнауки России

Крюков, Владимир Иванович.

К85 Анализ микроядер и ядерных аномалий в эритроцитах рыб, амфибий, рептилий и птиц: критерии выявления и типирования. Научно-методическое пособие. – Красноярск: Научно-инновационный центр, 2023. – 94 с., 37 илл. Библиогр.: 369 назв.

ISBN 978-5-907608-05-4

DOI: 10.12731/978-5-907608-05-4

В научно-методическом пособии приведена краткая история развития методики тестирования микроядер и ядерных аномалий в эритроцитах рыб, амфибий, пресмыкающихся и птиц. Описаны морфологические характеристики 2 типов микроядер и 23 типов и подтипов аномалий ядер, обнаруживаемых при спонтанном и индуцированном мутагенезе. Рассмотренные аномалии проиллюстрированы микрофотографиями и схематическими рисунками. Приведён алгоритм выявления аномалий и шаблон для их протоколирования при микроскопическом анализе.

Научно-методическое пособие предназначено для аспирантов и научных сотрудников, исследующих влияние различных факторов на стабильность генома немлекопитающих позвоночных животных.

ISBN 978-5-907608-05-4

© В.И. Крюков, 2023

1. Введение

Важной особенностью живых организмов является стабильность генома, т.е. способность сохранять и передавать потомкам в неизменном виде генетический материал, обеспечивающий их видовую индивидуальность. Стабильность генома обеспечивает закономерные изменения активности генов в онтогенезе каждой особи и корректную адаптивную реакцию популяций организмов на изменения окружающей среды. Спонтанные нарушения стабильности генома (мутации) в естественных природных условиях могут происходить с определёнными, обычно очень низкими частотами, которые при большой численности особей в популяциях обеспечивают изменчивость и эволюционное развитие популяций. Антропогенное загрязнение биосферы существенно влияет на частоту возникновения и распространения мутаций в биосистемах на всех уровнях их организации – от молекулярного и субклеточного до популяционного и видового. За более чем вековую историю развития мутационной теории разработано множество методов учёта мутаций. Одним из них является метод анализа частот возникновения в клетках микроядер (микроядерный тест).

В цитогенетике микроядром (далее сокращённо – МЯ) называют обособленный фрагмент хроматина эукариотической клетки, не включённый в состав основного клеточного ядра. Установлены два пути образования МЯ: 1) за счёт возникновения ацентрических хромосомных фрагментов (кластогенез) и 2) как результат нарушения митотического аппарата и образования отстающих хромосом (анеугенез). Кроме того, МЯ могут быть следствием амплификации ДНК, наблюдаемой при онкогенезе, в результате которой возникают так называемые двойные минутные хромосомы, которые затем удаляются из клетки [126]. Помимо МЯ в клетках могут быть обнаружены ядра с морфологическими нарушениями – ядерные аномалии (далее сокращённо – ЯА). Они будут рассмотрены ниже.

В гематологии МЯ известны с конца XIX века. Они были открыты американским учёным Уильямом Хауэллом [219] и французским исследователем Джастином Джолли [234] у млекопитающих в предшественниках эритроцитов. В честь этих первооткрывателей МЯ в эритроцитах млекопитающих гематологи до сих пор именуют тельцами Хауэлла-Джолли и рассматривают их как остатки ядер красных кровяных телец, циркулирующих в органах с патологическими нарушениями [325].

Подсчёт МЯ в клетках как метод исследования мутагенных свойств факторов впервые был использован британским радиобиологом Джоном Эвансом в 1959 г. при изучении действия ионизирующей радиации на клетки кончиков корней вики [185]. Несколькими годами позже Т. Шрёдер [323, 324] исследовал частоту МЯ в клетках человека. В 1970 г. было

опубликовано описание анализа частоты МЯ в эритроидных клетках костного мозга и периферической крови китайского хомячка, возникающих под влиянием сильного химического мутагена [145]. В первой половине 70-х годов прошлого столетия для исследований клеток млекопитающих были разработаны несколько вариантов этого метода [209, 273, 320, 321]. Последующие исследования показали, что на частоту возникновения МЯ может влиять широкий спектр различных факторов: ионизирующая радиация [26, 27, 28, 68, 69, 123, 185, 223, 222, 241, 332], электромагнитные поля [65, 77, 121, 213, 237, 245], ультрафиолетовая радиация [317, 369], высокая температура [130, 131], наночастицы [21, 22, 181, 254], химические неорганические вещества (например, соли тяжёлых металлов) [26, 57, 125, 153, 281, 275], различные органические соединения [29, 73, 142, 150, 156, 196, 200, 238, 340], а также вирусные и бактериальные инфекции [24, 31, 113], инвазии паразитов [6, 274, 304], нейродегенеративные заболевания [272] и даже нейрофизиологические стрессы [32, 33, 362].

Анализ частот образования МЯ был положен в основу микроядерного теста, применяемого в исследованиях мутагенной активности различных факторов. Эти исследования могут быть выполнены *in vitro* с использованием культивируемых клеток, и *in vivo* с использованием растений и животных, а также при обследовании людей. Широкое применение микроядерный тест получил в изучении последствий антропогенного загрязнения окружающей среды. В настоящее время микроядерный тест *in vivo* признан одним из лучших методов в генетической токсикологии [128, 168, 207, 210, 271, 298]. Он является стандартным и широко используемым цитогенетическим тестом, позволяющим обнаруживать действие кластогенных и анеугенных факторов. Благодаря признанию этого теста Международным агентством по атомной энергии [222], Всемирной организацией здравоохранения [85], а также утверждению ряда международных стандартов [225, 226, 284, 285] и ГОСТов [14, 15], микроядерный тест всё более широко используется в фундаментальных исследованиях и прикладных анализах. Возникновение МЯ можно анализировать в клетках различных тканей: в костном мозге, печени, почках, эпителии, в периферической крови, а также в культивируемых клеточных линиях. Методики микроядерного тестирования клеток млекопитающих животных *in vitro* и *in vivo* хорошо отработаны, но корректировка и совершенствование этих методик продолжается и в настоящее время [313].

У млекопитающих зрелые эритроциты лишены ядер. У рыб, амфибий, рептилий и птиц, в отличие от млекопитающих, в эритроцитах ядра присутствуют. Этот факт в конце XIX века послужил английскому анатому и физиологу Дж. Гулливеру [204] основанием для выделения

млекопитающих в группу *Apyrenaemata* (животных с безъядерными эритроцитами), и объединения рыб, амфибий, рептилий и птиц в группу *Purenaemata* (т.е. животных, эритроциты которых имеют ядра) [198, 228]. Однако, эти термины не получили распространения в биологии. В зарубежной научной литературе часто используют термин «немлекопитающие позвоночные» (nonmammalian или non-mammalian vertebrates), например [165, 166]. Возможно, для создания единой системы типирования МЯ и ЯА в эритроцитах рыб, амфибий, рептилий и птиц термин *Purenaemata* будет возвращён в лексикон биологов. В этой же публикации мы, при указании в тексте на все группы животных, эритроциты которых содержат ядра, т.е. принадлежащих к классам Рыб, Амфибий, Пресмыкающихся и Птиц, будем использовать для краткости аббревиатуру, образованную по первым буквам названий этих классов – РАПП.

Наличие ядер в эритроцитах периферической крови РАПП делает эти клетки удобным объектом для изучения влияния факторов среды на стабильность (и нестабильность) генома. Работ по микроядерному тестированию клеток РАПП существенно меньше по сравнению с млекопитающими. Поэтому, даже при наличии отдельных стандартов (например, [115, 226]) этот метод пока не унифицирован. По этой причине необходимо дальнейшее уточнение протоколов анализа МЯ и ЯА у РАПП. Нужны детальные исследования спонтанных частот возникновения МЯ и ЯА у разных видов животных, а также анализ их межпопуляционных и межвидовых различий. Существенный интерес представляют сведения о межпородных и межлинейных различиях в частотах возникновения МЯ у сельскохозяйственных и лабораторных животных.

Цель данной публикации – уточнить морфологические характеристики, используемые при учёте МЯ и ядерных аномалий в эритроцитах периферической крови рыб, амфибий, пресмыкающихся и птиц.

1.1. История развития микроядерного тестирования эритроцитов рыб, амфибий, пресмыкающихся и птиц

Микроядерный тест с использованием эритроидных и буккальных клеток человека и других млекопитающих развивался очень интенсивно благодаря интересу к нему медиков. В настоящее время существует много методических работ по тестированию МЯ в клетках костного мозга, периферической крови, буккального и вагинального эпителия человека [14, 25, 30, 40, 51, 95, 142, 146, 187, 310, 337]. Эти же методики используют для исследований, выполняемых на лабораторных [96, 126, 128, 350], сельскохозяйственных [13, 18, 235] и диких видах млекопитающих [262]. Кроме клеток указанных выше трёх тканей, исследования МЯ со

специальными целями проводят и в других тканях, например, в клетках бронхиального [90] и вагинального [97] эпителия, клетках печени [352], половых клетках млекопитающих [343]. Микроядерный тест в исследованиях мутагенеза у рыб и амфибий использовали реже. Ещё меньше публикаций о результатах микроядерного тестирования клеток рептилий и птиц. Вместе с тем тест МЯ и ЯА в эритроцитах периферической крови РАПП позволяет выполнять широкий спектр лабораторных и полевых исследований пойкилотермных позвоночных животных и птиц. История развития микроядерного тестирования эритроцитов различных видов РАПП может стать предметом специального обзора. Ниже будут описаны лишь наиболее значимые этапы развития этих исследований.

Исследования рыб. Спустя десятилетие после опубликования первых работ с описанием метода анализа МЯ в клетках млекопитающих [145, 209, 273, 320, 321] этот метод был модифицирован для анализа действия мутагенных факторов на эритроциты периферической крови рыб [141, 142, 215, 216, 257]. Было установлено, что хотя частота возникновения аберраций хромосом у рыб была выше частот образования микроядер, но микроядерный тест в эритроцитах оказался самым быстрым способом оценки генотоксичности факторов [100, 119, 263, 293, 349]. Эти лабораторные эксперименты положили начало многочисленным исследованиям генотоксичности модельных мутагенов, а также веществ, попадающих в водоёмы с сельскохозяйственными и промышленными стоками. Итоги этих исследований, опубликованы в ряде обзорных статей [170, 197, 236, 282, 307].

Исследования амфибий. Вскоре после первых публикаций о результатах анализов МЯ в эритроцитах рыб опубликовано первое сообщение [329] с предложением использовать амфибию (иглистого тритона, *Pleurodeles waltl*) в качестве тест-объекта для оценки мутагенности рентгеновских лучей и химических веществ. В этой публикации была продемонстрирована высокая чувствительность эритроцитов амфибий к действию мутагенов, что было подтверждено публикациями результатов других авторов [202, 229]. В том же 1986 году в качестве ещё одного модельного объекта для генотоксических исследований были предложены личинки аксолотля (*Ambystoma mexicanum*) [230]. Годом позже было описано формирование МЯ в эритроцитах периферической крови головастиков *Rana catesbeiana* после радиационного облучения [246]. Авторы сообщения предложили этот вид амфибий для исследований генотоксичности естественных местообитаний земноводных. Для лабораторных экспериментов по мутагенезу было предложено использовать личинок шпорцевых лягушек (*Xenopus laevis*) [355].

Исследования пресмыкающихся. Наиболее ранним исследованием частот МЯ у рептилий, обнаруженным нами, оказалась публикация 1984 года [366], в которой была установлена спонтанная частота МЯ в эритроцитах красноспинного полоза (*Elaphe rufodorsata*) и показана его высокая чувствительность к действию N-фенил-2-нафтиламина. Позже были опубликованы результаты исследований частот МЯ у рептилий из природных биоценозов, а также результаты лабораторных экспериментов по анализу генотоксичности пестицидов и других веществ [156, 258-260, 316, 318, 330, 331, 364, 367].

Исследования птиц. Первыми исследованиями частот МЯ в эритроцитах птиц, по-видимому, были исследования синантропных диких сизых голубей из населённых пунктов Западной Сибири и Средней Азии [23]. Двумя годами позже были опубликованы работы индийских исследователей [144, 231] о влиянии двух различных пестицидов на индукцию МЯ в клетках костного мозга и в эритроцитах крови у цыплят. За прошедшие с момента опубликования этих работ 30 лет число работ по анализу МЯ в клетках птиц существенно возросло, однако их число уступает количеству исследований частот МЯ в эритроцитах рептилий, амфибий и, тем более, рыб.

Таким образом, позвоночные животные указанных четырёх рассматриваемых классов широко используются как в лабораторных исследованиях мутагенных факторов, так и в индикации последствий антропогенного загрязнения природной среды. Однако отметим, что, если критерии для выявления и типирования самих МЯ определены довольно однозначно, то критерии морфологических ЯА в эритроцитах РАПП охарактеризованы недостаточно строго и варьируют в публикациях различных авторов.

Механизмы образования МЯ рассмотрены во многих публикациях [9, 48, 100, 126, 188, 192, 207, 211, 212, 240, 261, 309, 337, 338, 360] и изучение этих процессов активно продолжается. Пристальный интерес к микроядерному тестированию клеток человека и лабораторных млекопитающих привёл к необходимости стандартизации протоколов и детальной классификации наблюдаемых нарушений. К настоящему времени опубликованы серьёзные методические работы по микроядерному тестированию клеток костного мозга, лимфоцитов периферической крови *in vivo* и *in vitro*, а также клеток буккального эпителия человека и млекопитающих животных [14, 15, 25, 40, 51, 95, 100, 222, 337, 344]. Тестирование же МЯ в клетках периферической крови других позвоночных животных (помимо млекопитающих) не стандартизировано и в настоящее время базируется на ряде публикаций, в которых авторы, помимо подсчёта «классических» микроядер, учитывали некоторое число различных вариантов ЯА. Эти классификации были

использованы другими исследователями. При этом в публикациях разных авторов были учтены разные варианты отклонений от «стандартных» МЯ и разные «наборы» ЯА. Кроме того, одним и тем же ЯА различные авторы давали разные названия. При этом морфологические аномалии ядер, не попадающие ни в один из анализируемых типов, либо вносили в обобщённую группу «недифференцированных аномалий», либо вообще не учитывали при микроскопическом и статистическом анализах. По этим причинам размах изменчивости спонтанных частот МЯ и ЯА, обнаруженных в разных исследованиях, изменяется в широких пределах. Например, у птиц частоты МЯ варьируют от нулевых значений [66, 140] и 0,1 % [137] до 4 % (у петухов кросса Хаббард Ф-15 [111]). Отсутствие стандартизированных критериев анализа МЯ и ЯА затрудняет сравнительный анализ данных, полученных разными исследователями, и, вероятно, искажает реальную картину спонтанного и индуцированного мутагенеза у РАПП. Именно такие трудности сравнения полученных собственных результатов с результатами других исследователей стали причиной попытки систематизировать морфологическое разнообразие МЯ и ЯА.

1.2. Методики дифференциации и типирования микроядер и ядерных аномалий

В процессе развития микроядерного тестирования критерии выявления МЯ и, особенно, ЯА изменялись. В первых публикациях, обосновавших использование микроядерного теста для анализа генотоксичных факторов, были определены критерии выявления только МЯ в клетках млекопитающих [145, 209, 273, 320, 321]. Эти требования были сведены к следующим четырём положениям.

1) МЯ могут иметь округлую или чуть овальную форму с гладким чётким контуром. Величина МЯ может варьировать в пределах 1/10-1/5 диаметра главного ядра (позже многими авторами минимальный размер МЯ был принят равным 1/20, а максимально возможный размер МЯ был увеличен до 1/3). Рядом с каждым ядром может находиться не более двух микроядер. Клетки с тремя и большим числом структур, похожих на МЯ, не учитывали, что позволяло исключить артефакты, связанные с апоптозом клеток. (Здесь следует отметить, что позже допустимое число МЯ в одной клетке было увеличено до трёх; и к апоптотическим рекомендовано относить клетки с четырьмя и более хроматиновыми фрагментами [147]).

2) МЯ должны находиться в той же фокальной плоскости, что и основное ядро и не должны касаться основного ядра. (Этот критерий исключал из учёта хроматиновые структуры, которые позже были названы примыкающими микроядрами).

3) МЯ должны быть того же цвета или чуть светлее, чем основное ядро. (Позднее было показано, что МЯ могут быть окрашены темнее основного ядра).

4) МЯ не должны преломлять свет (т.е. вокруг них не может наблюдаться явление рефракции, проявляющееся в образовании различных ореолов), что позволяет отличать МЯ от окрашенных артефактов.

Эти критерии использовали во многих работах практически неизменными вплоть до 1990 года [119, 173, 216, 217, 263, 270], когда была опубликована статья Карраско К.Р. [157], в которой было предложено расширить спектр анализируемых ЯА. Однако, ряд исследователей и после этой статьи [157], учитывали только «классические» МЯ, не принимая во внимание морфологические аномалии ядер в эритроцитах [127, 141, 179]. В ряде работ [62, 63, 110] авторы опирались на методику, описанную в статье [268]. В исследовании [91] указано на использование критериев МЯ в соответствии с рекомендациями [278]. Авторы статей [195, 201] руководствовались критериями, указанными в работе [120]. Анализ работ [120, 268, 278], на которые ссылались цитируемые авторы, показал, что описываемые ими критерии выявления МЯ совпадают с критериями первых публикаций по данному вопросу К. Боллера, У. Шмида и Р.К. Миллера [145, 209, 273, 320, 321]. Таким образом, на первом этапе использования микроядерного тестирования эритроцитов рыб, а также в некоторых исследованиях, выполненных вплоть до настоящего времени, не учитывались примыкающие МЯ, а также морфологические аномалии основных ядер.

Критерии, предложенные для анализа МЯ в клетках млекопитающих [145, 209, 273, 320, 321, 322], были использованы в исследованиях частот МЯ в эритроцитах амфибий [20, 152, 155 и др.]. В ряде публикаций результатов микроядерного тестирования амфибий [39, 57, 74, 81, 82, 84, 89] было использовано типирование МЯ, описанное в работе [20], в которой помимо «классических» МЯ регистрировали прикрепленные МЯ и неоформленные хроматиновые образования в виде «клубков» и «палочек». В работе [333] при анализе влияния фосфорорганического пестицида *Chlorpyrifos* на головастиков лягушки *Odontophrynus carvalhoi* авторы использовали критерии, указанные в работах [152, 253, 361] которые были тождественными критериям К. Боллера, У. Шмида и Р.К. Миллера [145, 209, 273, 320, 321]. Однако, в исследовании [152] допускалось примыкание МЯ к ядру, а также указано на возможность более интенсивного окрашивания МЯ по сравнению с основным ядром. В более поздних исследованиях эти два дополнения к исходным определениям МЯ исследователи использовали очень часто.

У рептилий многие исследователи учитывали только МЯ. Так, при анализе эритроцитов у кайманов [287, 297, 318] использовали критерии микроядер, предложенные К. Боллером, У. Шмидом и Р.К. Миллером [145, 209, 273, 320, 321]. Другие авторы при исследовании эритроцитов у ящериц, черепах и кайманов [87, 255, 283] руководствовались критериями микроядер, описанными в работе [297]. Анализируя частоты МЯ у ящериц, авторы работы [334] использовали критерии типирования МЯ из публикации С. Горби с сотр. [201], которые, в свою очередь, ссылаются на методику, изложенную в статье [280]. Наш анализ критериев МЯ, описанных в этих работах [201, 280, 297], показал их соответствие критериям, предложенным Шмидом [320-322]. Морфологические аномалии ядер эритроцитов в этих работах авторы не учитывали.

При изучении частот МЯ у птиц многие авторы [98, 135, 136, 265, 312] также базировались на критериях У. Шмида [320-322] и, следовательно, при их выполнении аномалии морфологии ядер эритроцитов также не учитывали.

В 1990 году была опубликована работа К.Р. Карраско с сотр. [157], ставшая важным пунктом в развитии анализа морфологии ядер в эритроцитах РАПП. Авторы этой работы указали на целесообразность учёта ЯА дополнительно к учёту «классических» МЯ. При выявлении самих МЯ эти авторы использовали те же критерии, которые были предложены в ранних работах К. Боллера, У. Шмида и Р.К. Миллера [145, 209, 273, 320-322]. Однако дополнительно к учёту МЯ авторы К.Р. Карраско с сотр. [157] впервые предложили учитывать в эритроцитах следующие морфологические аномалии ядра (nuclear abnormalities): 1) пузырящееся ядро (blebbed nucleus); 2) лопастное ядро (дольчатое ядро, lobe nucleus); 3) зубчатое ядро (выемчатое ядро, ядро с насечками (notched nucleus); 4) вакуолизированное ядро (vacuolated nucleus); 5) двуядерные клетки (binucleated cells). Отметим здесь, что подобное предложение для медицинских исследований буккального эпителия человека было сделано двумя годами позже [346]. Дополнительно к указанным выше пяти ЯА в исследованиях М.А. Курса и сотр. [66, 251] были добавлены ещё две ЯА, а именно: 6) почкующиеся ядра (budding nuclei) и 7) хвостатые ядра (tailed nucleus).

С учётом этих дополнительных семи типов ЯА получены результаты многих исследований, выполненных на рыбах [117, 134, 154, 175, 194, 224, 227, 232, 233, 266, 295], амфибиях [167, 203, 205, 301, 336, 354], рептилиях [208, 259, 341] и птицах [117, 267, 300]. Вместе с тем, ряд авторов при анализе ЯА учитывали только некоторые из семи указанных выше типов ЯА. Например, в исследованиях морских черепах [252] или попугаев [199] помимо МЯ авторы учитывали только почкующиеся ядра, рассматривая их как дополнительную меру генотоксичности. В

диссертационном исследовании К.С. Сантос [314] помимо МЯ были учтены ЯА четырёх типов: лопастные ядра, ядра, имеющие форму почки, зазубренные и сегментированные ядра.

Принимая во внимание тот факт, что МЯ образуются в процессе деления клетки, был предложен вариант микроядерного теста, позволяющий отличать делящиеся клетки от неделящихся [188, 191]. По этой методике МЯ учитывают в культивируемых *in vitro* лимфоцитах млекопитающих на этапе, когда в делящейся клетке уже образовались два самостоятельных дочерних ядра, но цитокинеза самой клетки ещё не произошло. В этот период в клетке можно наблюдать и образовавшиеся МЯ, и хроматиновые мосты между дочерними ядрами, являющиеся результатом попадания центромер дицентрических хромосом в разные дочерние ядра. Чтобы число пригодных для анализа двуядерных клеток было больше, авторы метода предложили блокировать цитокинез, воздействуя на клетки цитохалазином-В. Благодаря подробному описанию методики в двух выше указанных работах [188, 191], а также в работах, опубликованных позднее [189, 190], критерии микроядер, разработанные для клеток млекопитающих, были использованы при выявлении МЯ у рыб [132, 138, 232, 233, 244, 357, 363 и др.], бесхвостых амфибий [116, 124, 292], пресмыкающихся [159, 286, 288] и птиц [135, 251]. Эти критерии были следующими:

1) Диаметры МЯ в клетках могут варьировать от 1/16 до 1/3 среднего диаметра основных ядер, что соответствует 1/256 и 1/9 площади одного из основных ядер в двуядерной клетке соответственно.

2) МЯ не преломляют свет, и поэтому их можно легко отличить от артефактов, таких как окрашивающие частицы;

3) МЯ не связаны с основными ядрами;

4) МЯ могут соприкасаться с основным ядром, но не перекрывать его, а граница МЯ должна чётко отличаться от границы ядра;

5) МЯ обычно имеют такую же интенсивность окрашивания, как и основные ядра, но иногда окрашивание может быть более интенсивным.

Очевидно, что эти критерии выявления МЯ почти полностью повторяют критерии, предложенные в работах К. Боллера, У. Шмида и Р.К. Милллера [145, 209, 273, 320-322].

В некоторых публикациях с результатами анализов эритроцитов РАПП были учтены только МЯ (без выявления ЯА), но при этом отсутствовали указания на критерии выявления МЯ и ссылки на публикации, которыми авторы руководствовались при анализе микроядер. Такие работы встречаются в исследованиях рыб [78], амфибий [43, 46], ящериц [17] и птиц [5, 105, 112, 183, 290, 296]. В исследовании [221] в эритроцитах японского перепела учитывали только три типа аномалий: МЯ, двуядерные эритроциты и эритроциты с пузырящимися ядрами.

Авторы другой работы [196], руководствуясь методикой публикации [221], дополнительно учитывали ещё два типа аномалий: лопастные ядра и эритроциты грушевидной формы.

Этот краткий обзор работ посвящённых методу анализа спонтанных и индуцированных частот МЯ и ЯА у РАПП свидетельствует о существенных различиях в критериях выявления МЯ и, особенно, ЯА, используемых разными авторами. По этой причине нами была предпринята попытка систематизации критериев МЯ и ЯА у РАПП, результаты которой изложены ниже.

2. Морфология нормальных ядер в эритроцитах

Эритроциты РАПП в норме обычно имеют овальную или (у некоторых видов рыб) округлую форму с ядром, расположенным в центре клетки (рис. 1). В мазках крови с умеренной степенью окрашивания ядерными красителями интенсивность окраски гетеро- и эухроматиновых зон в ядре может несколько различаться [66]. После продолжительного и интенсивного окрашивания нормальные интерфазные ядра окрашиваются равномерно по всей площади.

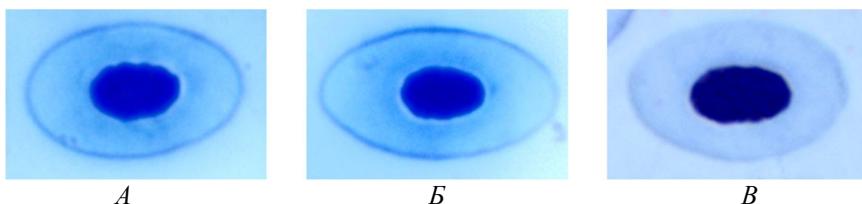


Рис. 1. Типичная форма эритроцитов и ядер у рыб, амфибий, пресмыкающихся и птиц.

У большинства РАПП ядра нормальных эритроцитов не сегментированы и имеют эллипсоидную форму. При различных внешних воздействиях на организмы РАПП форма эритроцитов и их ядер может изменяться. В работе [66] авторы предложили расстояние между вершинами эллипса (длину большой оси ядра) обозначать символом D , а ширину ядра (длину малой оси эллипса) – символом d . При исследовании МЯ и ЯА в эритроцитах индеек разного возраста и индеек, страдающих гиповитаминозом, мы наблюдали существенное изменение этих величин (рис. 2). Поэтому при изучении последствий воздействия средовых факторов на РАПП, вероятно, будет полезным сравнение этих двух величин у особей разных экспериментальных групп. Математически степень «вытянутости» ядра можно охарактеризовать, величиной его эксцентриситета. Практическое определение этой величины на микроскопических изображениях ядер затруднительно из-за

необходимости определения фокусного расстояния эллипса. Поэтому предлагается анализ более просто вычисляемого соотношения – D/d . Назовём эту величину индексом удлинённости ядра (I_{ne} , *Index of nucleus elongation*). В периферической крови индексы с авитаминозом нами были обнаружены эритроциты с почти круглыми ядрами ($I_{ne}=1$) и очень удлинёнными ядрами ($I_{ne}>3$) [60].

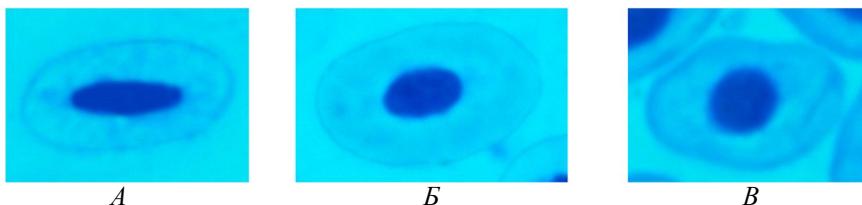


Рис. 2. Изменения нормальной морфологии ядер в эритроцитах у одной из индексов при выраженном гиповитаминозе.

При микроскопическом анализе некоторых ЯА критерием их классификации является размер этих аномальных образований относительно размеров нормальных ядер. В клетках буккального эпителия человека и других млекопитающих ядра имеют почти круглую форму. Поэтому при классификации обнаруженных ЯА в качестве размерной величины используют диаметр основного ядра клетки [25, 40] [Ильинских Н.Н. и др. 2011; Калаев и др. 2016б]. В эритроцитах большинства РАПП ядра имеют эллипсоидную форму, и их индекс удлинённости может сильно варьировать. При обнаружении ЯА, форма которых на препаратах также может отличаться от круга, сравнение диаметров не всегда будет возможным. Поэтому можно предложить другой параметр – площадь нормального ядра (S_{nn} , *square of the normal nucleus*), которую примем за 1 (100%). Размеры (площади) всех аномальных ядерных структур (двойных ядер, ядерных лопастей, ядерных почек, МЯ и др.) при необходимости можно соотносить с S_{nn} . Многие компьютерные программы для анализа графических изображений позволяют легко определять площадь исследуемых фигур. При отсутствии подобной программы можно использовать только линейные размеры МЯ и вычислять площадь эллипса по формуле $S = \pi ab$, где a – большая полуось эллипса, b – малая полуось эллипса, $\pi = 3,14$ [81].

3. Микроядра в эритроцитах

Микроядра – это хроматиновые образования размером от 1/3 до 1/16 (1/20) величины нормального ядра, располагающиеся в цитоплазме клетки обособленно от основного ядра и содержащие целые хромосомы

или их фрагменты, не включённые при делении клетки в состав дочерних ядер (рис. 3, А-В).

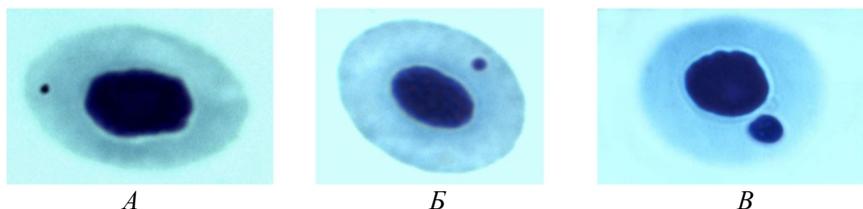


Рис. 3. Микроядра различной величины в эритроцитах карпа.

МЯ являются аномальными образованиями и могут быть обнаружены в клетках многих тканей. Возникают они при делении клетки в результате отставания ацентрических фрагментов или целых хромосом от движущихся к полюсам основных наборов хромосом. Если во время митоза отставшая хромосома или ацентрический фрагмент хромосомы не включается в телофазе в состав одного из формирующихся ядер дочерних клеток, то они остаются в цитоплазме одной из них. Вокруг таких хроматиновых структур образуется своя оболочка, сходная с оболочкой ядра. В результате этих процессов формируются МЯ различной величины.

МЯ могут формироваться из материала хроматиновых мостов, возникших между двумя дочерними ядрами. Такие мосты образуются в тех случаях, когда в результате транслокации или неправильной репарации разрывов ДНК образуется дицентрическая хромосома, центромеры которой в анафазе расходятся к разным полюсам. При разрыве такого моста в двух разных точках образуется ацентрический фрагмент, который может сформировать МЯ.

Исследования показали, что МЯ могут образовываться в интерфазе в результате вывода из ядра некоторого количества аномально амплифицированного гетерохроматина [327, 353]. Ряд авторов полагают, что МЯ могут возникать вследствие деструкции ядра и апоптоза клетки [95, 25, 40]. Однако, как будет показано ниже, множественные фрагменты хроматина, очень схожие с МЯ, обнаруживаемые в клетках, находящихся в состоянии апоптоза, учитывать как МЯ не рекомендуют [148, 347].

Судьбы МЯ в различных клетках могут быть различны. В одних случаях МЯ могут быть выведены из клетки. В других они могут быть подвергнуты лизису (аутофагии) и деградации. В некоторых клетках микроядра могут сохраняться вплоть до следующего деления и даже в течение нескольких клеточных циклов. Наконец, микроядра могут быть интегрированы в ядро клетки. Помимо этих четырёх процессов,

происходящих с микроядрами, возможны ещё два явления, затрагивающих всю клетку. Это апоптоз всей клетки, содержащей микроядро и явление хромотриписа. Последний представляет собой множественные перестройки одной или нескольких хромосом в пределах генома клетки. Установлено (по крайней мере – для раковых клеток человека), что в следующей после митоза интерфазе более 60 % МЯ теряют свою компартиментацию из-за разрушения ядерной оболочки. Разрушение оболочек МЯ связывают с инициацией хромотриписа. ДНК МЯ может подвергаться дефектной и асинхронной репликации, что приводит к пострепликативным повреждениям ДНК. Таким образом, МЯ могут усиливать нестабильность генома. Поэтому их предлагают рассматривать как значительные источники генетической изменчивости, а не просто как индикаторы хромосомных изменений в клетке, в которой они обнаружены [9, 106, 206, 214, 243, 276, 302, 309].

МЯ были обнаружены в клетках растений, животных и человека. Накопленные факты позволили сделать вывод о единстве механизмов образования МЯ у различных организмов и возможности его использования в качестве универсального маркера воздействия на организм кластогенных и анеугенных факторов.

3.1. Критерии микроядер

В процессе развития метода учёта МЯ критерии, используемые для признания внеядерной гетерохроматиновой структуры микроядром, несколько менялись. Изменения касались размеров и интенсивности окраски микроядер, а также их положения и степени изолированности от основного ядра.

Размеры микроядер. На ранних этапах разработки и использования микроядерного теста считали, что размер МЯ не должен был превышать 1/5 размера основного ядра [320-322]. В настоящее время максимальный размер МЯ многие авторы ограничивают 1/3 величины основного ядра [188, 189, 148, 3]. Минимальную величину МЯ принимают равной 1/16 (или 1/20) от размера нормального ядра [351]. Ряд авторов высказали предположение, что размер МЯ может быть связан с механизмами воздействия фактора: кластогенные факторы продуцируют МЯ малых размеров, а анеугенные – большие по величине МЯ. В связи с этим дифференциация обнаруженных МЯ по размеру может быть дополнительной информацией, характеризующей исследуемый фактор.

Расположение микроядер в клетке. Требования к расположению МЯ относительно основного ядра в процессе отработки и совершенствования метода микроядерного тестирования изменялись. Начиная с первых методических разработок [145, 209, 273, 320-322] и до некоторых публикаций начала 2010-х годов [123, 188, 191] одним из

основных критериев МЯ считалась полная изоляция МЯ от основного ядра слоем цитоплазмы. Однако во многих других публикациях МЯ считали и такие хроматиновые образования, которые соприкасались с оболочкой основного ядра. Эти ядерные аномалии называли примыкающими микроядрами (*adjacent micronuclei*) или прикрепленными микроядрами [20, 74, 82, 83, 306]. Во многих публикациях последних лет такие аномалии продолжают называть МЯ уже без сохранения определения «примыкающие» (например, [118]). Мы предлагаем это уточняющее определение восстановить, т.к. наш опыт анализа МЯ свидетельствует о том, что их удалённость от основного ядра может быть различной и в ряде случаев слой цитоплазмы между ядром и МЯ может быть настолько тонким, что с трудом обнаруживается визуально. Исключение таких хроматиновых структур из группы (типа) микроядер будет занижать интенсивность воздействия мутагенного фактора. Мы предлагаем такие ядра относить к подгруппе «микроядер, примыкающих к ядру» и учитывать как отдельный подтип (рис. 4, А-В).

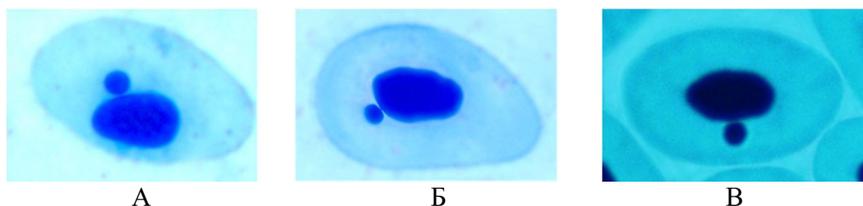


Рис. 4. Примыкающие микроядра в эритроцитах карпа (А, Б) и индейки (В).

Раздельный учёт МЯ изолированных от ядра и «примыкающих микроядер» позволит при сравнительном анализе учитывать частоты МЯ отвечающих только строгим критериям, но в то же время и учитывать суммарные частоты микроядер, оболочка которых оказалась очень близко к оболочке основного ядра. При этом ядра с примыкающими к ним МЯ нужно отличать от пузырящихся и лопастных ядер, критерии которых будут указаны ниже. Главным отличием примыкающего МЯ от «пузырьков» пузырящегося ядра и ядерных лопастей является то, что ядро и МЯ имеют контакт только в точке касания и не имеют продолжительного общего контакта, а их гетерохроматиновые массы изолированы друг от друга ядерными оболочкой и оболочкой микроядра.

В некоторых исследованиях выделяли «микроядра на ножке» или «микроядра соединённые с ядром тонкой нитью» (см. рис. 21), т.е. такие фрагменты гетерохроматина, тела которых находились на определённом удалении от основного ядра, но были связаны с ним тонким хроматиновым тяжом [20 43, 348]. Было высказано предположение, что

микронуклеоподобные тела (micronucleus-like bodies), прикреплённые к ядру тонкой хроматиновой связью, образуются аналогично изолированным МЯ во время деления ядра или же в S-фазе как этап экструзии дополнительной ДНК [256]. Учитывая эти публикации, было предложено отнести МЯ, соединённые с ядром хроматиновой нитью, к самостоятельному подтипу микроядер и учитывать их отдельно от изолированных и примыкающих МЯ [58]. Однако дополнительный анализ литературных данных о механизмах формирования МЯ в клетках млекопитающих *in vivo* и *in vitro* показал, что такие хроматиновые тела, прикреплённые к ядру хроматиновой нитью, следует рассматривать как результат одианрного разрыва хроматинового моста, образованного дицентрической хромосомой, центромеры которой в анафазе предыдущего деления разошлись к разным полюсам. Принимая во внимание рекомендации [191], а также результаты публикаций [247-248] клетки с «микроядрами на ножках» следует относить к категории хвостатых ядер, характеристика которых будет дана ниже.

Таким образом, по критерию удалённости МЯ от основного ядра предлагается выделять только два подтипа – полностью изолированные от ядра видимым слоем цитоплазмы и примыкающие МЯ, указывая частоты МЯ каждого подтипа отдельно и их суммарную частоту.

Цвет и оттенок микроядер. В первых работах, посвящённых микроядерному тестированию, подчёркивалось, что цвет и оттенок МЯ должен быть таким же, как и у основного ядра. При этом допускалось, что из-за более слабой спирализации ДНК и меньшей степени конденсации хроматина в МЯ, их оптическая плотность может быть меньше таковой в основном ядре [145, 209, 273, 320-322]. Позже появился ряд публикаций [34, 91, 152 и др.] авторы которых указывали на обнаружение МЯ с оптической плотностью бóльшей, чем оптическая плотность основного ядра в клетке. Можно предположить, что в этих случаях конденсация хроматина в МЯ оказывалась более плотной, чем в ядре. Специальные исследования структуры МЯ показали, что внутри них наблюдается неравномерное распределение хроматина разной степени конденсации, подобно тому, что давно установлено для основных ядер [48].

Анализ собственного фотоархива изображений МЯ позволил нам обнаружить клетки с МЯ, имеющими оптическую плотность как больше, так и меньше плотности основного ядра (рис. 5, А, Б). Более того, были обнаружены несколько фотографий, на которых клетки имели два МЯ, одно из которых имело бóльшую, а другое – меньшую оптическую плотность по сравнению с таковой основного ядра (рис. 5, В).

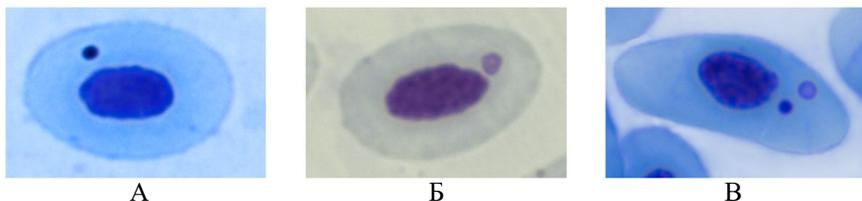


Рис. 5. Эритроциты с микроядрами, оптическая плотность которых больше (А) и меньше (Б) оптической плотности основных ядер. Эритроцит с двумя микроядрами различающимися интенсивностью окрашивания (В).

Форма и морфология края микроядер. На первых этапах исследований МЯ полагали, что хроматин большинства МЯ окружён оболочкой сходной по своей природе с оболочкой ядра [92, 189]. В связи с этим ещё одним обязательным критерием МЯ многие авторы называют их форму и морфологию края. В ряде работ отмечается, что МЯ должны быть круглой или овальной формы, а их края – гладкими и непрерывными. Однако уже в одной из первых работ по методике микроядерного тестирования было указано, что МЯ могут быть любой формы [322, с. 35]. Некоторые из них представлены на рис. 6. Изредка встречающиеся МЯ, называемые из-за сильной вытянутости палочковидными МЯ в ряде работ выделяли в отдельно учитываемую морфологическую группу микроядер [20, 80, 82, 83]. Полагая, что молекулярно-генетическая структура округлых и «палочковидных» МЯ одинакова, мы не выделяем последних в отдельную морфологическую группу.

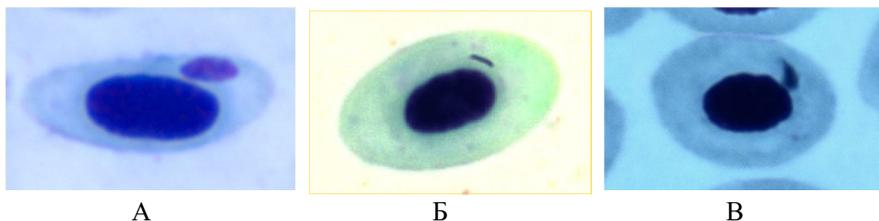


Рис. 6. Эритроциты с микроядрами овальной (А), палочковидной формы (Б) и примыкающее микроядро каплевидной (В) формы.

Более поздние исследования показали, что оболочка МЯ и её ламина могут быть повреждены в результате специфических внутриклеточных процессов. Кроме того, допускалось, что МЯ могут не иметь оболочки подобной ядерной [48, 50]. Позже это предположение было подтверждено обнаружением хроматина, свободно располагающегося в цитоплазме [93]. Наш опыт анализа МЯ в эритроцитах рыб, амфибий и птиц показывает, что в эритроцитах можно

обнаружить МЯ, у которых только часть периметра имеет форму дуги с ровным краем. Другая часть периметра может иметь неровный, зубчатый край (рис. 7, А, Б). Возможно, что такие МЯ появляются в результате слабой конденсации хроматина и лишь частичного или аномального

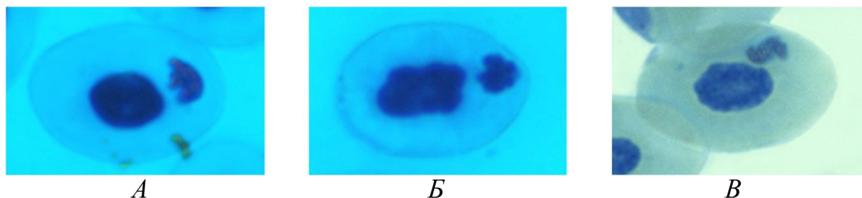


Рис. 7. Крупные микроядра неправильной формы и частично неровным краем.

формирования их оболочки [206, 359]. В этом случае та часть хроматина МЯ, которая осталась не отграниченной от цитоплазмы оболочкой, вероятно, может иметь неровный край. Поэтому внеядерный фрагмент хроматина, соответствующий всем критериям МЯ, но имеющий часть периметра с неровным краем, по-видимому, должен быть классифицирован как МЯ. Крайним вариантом таких структур могут быть рыхлые фрагменты хроматина произвольной формы (рис. 7, В), которые мы изредка встречали в наших исследованиях. Подобные хроматиновые структуры обнаруживали и другие исследователи [1, 82]. В работах [81-83] такие фрагменты хроматина названы разрыхлёнными микроядрами. Следует отметить, что в указанных работах авторы обнаружили корреляцию частот палочковидных и разрыхлённых микроядер с концентрацией некоторых химических веществ в среде обитания амфибий. При этом в проанализированных выборках эритроцитов изменялось соотношение долей палочковидных и разрыхлённых микроядер к долям оформленных микроядер. Поэтому, если исследователь сочтёт целесообразным, то эти две морфологические группы микроядер могут быть учтены дополнительно к выделяемым нами двум типам микроядер.

Количество микроядер в клетке. У животных, подвергшихся сильному мутагенным воздействиям, могут быть обнаружены эритроциты с 2 и более МЯ (рис. 8, А-В). Чаше обнаруживаются клетки с двумя МЯ, реже – с тремя [4, 8, 10, 74]. Доля клеток с множественными МЯ может быть определённой характеристикой интенсивности воздействия мутагенного фактора. Поэтому эритроциты с двумя и тремя МЯ могут учитываться отдельными категориями. Клетки, в которых обнаруживают 4 и более хроматиновых фрагментов, рекомендовано не относить к микроядерным клеткам для того, чтобы исключить апоптотические явления [147]. Клетки в состоянии апоптоза могут быть учтены отдельно.

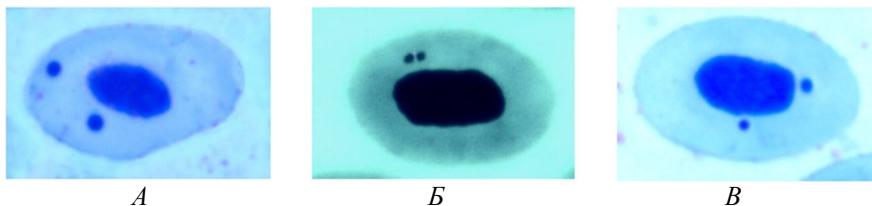


Рис. 8. Эритроциты с двумя микроядрами.

Отличие микроядер от артефактов. Иногда на препаратах эритроцитов могут быть обнаружены окрашенные частицы очень похожие на МЯ. Обычно вокруг них наблюдается рефракция света. Это свидетельствует о том, что оптическая плотность такой частицы существенно отличается от оптической плотности хроматина основного ядра и указывает на иной её химический состав. Часто встречающийся артефакт – это мелкие тёмные гранулы, которые образуют на поверхности препарата некоторые красители. Такие гранулы могут быть очень похожими на МЯ. Основной отличительной особенностью артефактов является то, что они имеют иную, чаще – существенно бóльшую, чем микроядра оптическую плотность и другое светопреломление, из-за которого вокруг них образуются световые ореолы. Обычно они находятся в иной фокальной плоскости, т.к. лежат не внутри клетки, а над нею.

Таким образом, для отнесения окрашенной хроматиновой внутриклеточной структуры к МЯ, она должна соответствовать следующим критериям:

1) МЯ может быть расположено в цитоплазме клетки в одном из двух вариантов: а) отделённым от ядра ясно видимым слоем цитоплазмы; б) контактировать с оболочкой ядра по касательной без объединения хроматинового материала;

2) МЯ должно находиться в одной фокальной плоскости с ядром;

3) размер МЯ не должен превышать $1/3$ величины основного ядра.

4) цвет МЯ может совпадать с цветом ядра клетки, быть несколько светлее или темнее окраски основного ядра.

5) к клеткам с МЯ относят клетки с 1, 2 или 3 хроматиновыми фрагментами; клетки содержащие 4 и более хроматиновых телец относят к апоптотическим.

6) МЯ может быть округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем. Если исследователь допускает возможность существования МЯ «неправильной» формы и с частично неровным краем, то их долю среди всех обнаруженных МЯ желательно указывать.

7) МЯ не должно проявлять рефракцию, т.е. не должно давать ореолов.

4. Морфологические аномалии ядер в эритроцитах

Помимо образования МЯ после воздействия химических или физических факторов в крови РАПП могут возникать эритроциты с морфологическими аномалиями ядер. Изменения морфологии ядер, по мнению цитопатологов, могут нарушать нормальное функционирование клетки. Последствия подобных изменений пытались объяснить в соответствии с двумя различными гипотезами. Первая из них предполагала, что изменение формы ядра может придать ему полезную физиологическую пластичность. Согласно второй гипотезе изменение формы ядра может сопровождаться реорганизацией хроматина, которая будет влиять на экспрессию генов [139]. Частным доказательством важности нормальной морфологии ядра клетки может служить тот факт, что сперматозоиды человека с морфологически аномальными ядрами, особенно ядрами, имеющими крупные вакуоли, проявляют пониженную оплодотворяющую способность, снижают частоту наступления беременности и увеличивают частоту ранних аборт [294].

В начале 1990-х годов было сформулировано предположение, согласно которому морфологические аномалии ядер являются реакцией клеток на внешние воздействия и предложено учитывать их количественно (дополнительно к учёту МЯ) [133, 157, 279, 346]. Учёт ЯА повысил чувствительность данного генотоксического теста. Ниже рассмотрены характеристики и критерии наиболее часто встречающихся ЯА.

4.1. Двухядерные клетки

У РАПП эритроциты в норме содержат одно ядро. Однако в результате нарушения митоза и цитокинеза в крови могут появляться двухядерные эритроциты (binucleated erythrocytes). Возникновение двухядерных клеток

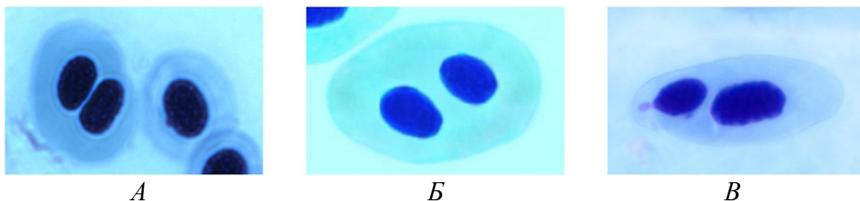


Рис. 9. Двухядерные эритроциты.

рассматривают как проявление патологии. Двухядерной клеткой принято считать клетку, содержащую два, изолированных друг от друга слоями цитоплазмы ядра, величина каждого из которых приблизительно равна размеру ядра в нормальной одноядерной клетке (рис. 9, *А, Б*).

Двухядерные клетки могут образовываться в результате полиплоидизирующего митоза, заканчивающегося без цитотомии [9, 49]. Другим возможным механизмом возникновения двухядерных клеток считают амитоз – прямое деление ядра путём его перешнуровки, без формирования митотического веретена, характерного для митоза. В результате амитоза хроматин материнского ядра может распределяться в дочерние ядра в неравных количествах и поэтому ядра таких двухядерных клеток могут несколько различаться по величине (рис. 9, *В*).

Ряд авторов [103, 104, 300, 345, 346, 347] помимо клеток с чётко изолированными ядрами, относили к двухядерным клеткам и такие, в которых были обнаружены два примыкающих друг к другу ядра (рис. 10, *А-В*). Условием для типирования таких клеток как «двухядерных с примыкающими ядрами» должно быть существование тонкой, но чётко различимой границы между ними [188].

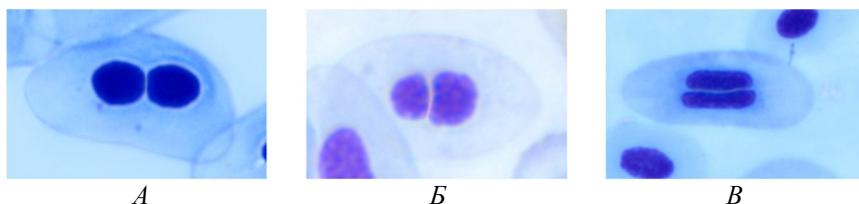


Рис. 10. Двухядерные клетки с примыкающими ядрами.

Вместе с тем, теоретически возможно возникновение в клетке двух изолированных ядер с индивидуальными оболочками, но расположенными настолько близко друг к другу, что в световой микроскоп изолирующий их слой цитоплазмы может не просматриваться. Поэтому, до тех пор, пока не будет доказано единство природы чётко изолированных и примыкающих ядер, целесообразнее их учитывать раздельно.

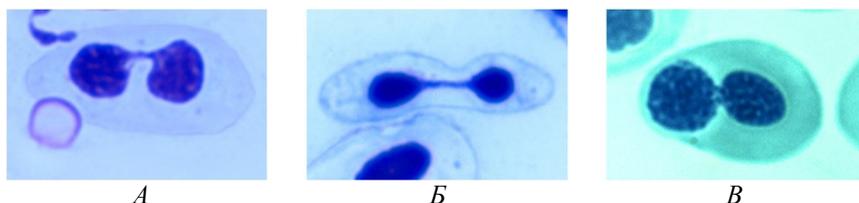


Рис. 11. Клетки с двумя ядрами, соединёнными хроматиновым мостом.

В крови РАПП возможно обнаружение эритроцитов с ещё одной парной аномальной структурой, которая получила название гантелевидных ядер (*dumbbell nuclei*). Она возникает в результате образования в материнской клетке одной или нескольких дицентрических хромосом, центромеры которых при делении этой клетки в разных дочерних ядрах. Такие хромосомы образуют между дочерними ядрами хроматиновый мост (рис. 11, *А, Б*). Если в ядре образуются две дицентрические хромосомы и центромеры каждой из них расходятся в разные ядра, то при формировании дочерних ядер могут возникать два моста (рис. 11, *В*). Образующиеся структуры своей формой очень напоминают гантель [248-250].

Если при цитокинезе мост между ядрами не разрывается, то возникает ситуация, при которой два зрелых эритроцита остаются связанными этим мостом. Это событие, по-видимому, происходит достаточно редко, т.к. при анализе многих тысяч эритроцитов во многих экспериментах с рыбами, амфибиями и птицами мы обнаружили лишь единственную пару зрелых дочерних эритроцитов, связанных мостом (рис. 12). Подобные случаи ранее были зафиксированы у рыб после экспериментального воздействия радиации [122, с. 871].



Рис. 12. Два дочерних эритроцита, связанные неразорвавшимся хроматиновым мостом, обнаруженные в крови карпа после воздействия высокой концентрации ионов хрома [59].

Ещё одним вариантом двуядерной клетки может быть названа структура, образованная двумя ядрами, соединёнными в виде цифры восемь (*eightshaped nucleus*). Отличием этой ЯА от предыдущей является то, что хроматиновый мост оказывается не за пределами дочерних ядер, обособленных оболочкой, а внутри каждого из них, причём оболочки этих ядер образуют сходящиеся вершинами конусы (рис. 13). Возможность такого процесса отмечена в работе [3]. Вероятно, что в результате последующего разрыва дицентрической хромосомы и цитокинеза образуются два эритроцита с «хвостатыми» клювовидными ядрами (см. далее), описание которых дано ниже. Однако «восьмёрки» могут представлять собой не полностью завершённый амитоз, механизм которого отличен от механизма возникновения хроматиновых мостов. Поэтому, до выяснения природы и механизмов образования аномалий, условно называемых «восьмёрками» мы предлагаем их учитывать отдельно от аномалий в виде «гантели». В будущем, когда механизмы

возникновения «восьмёрок» будут поняты и доказаны, сравнительный анализ частот этих ЯА можно будет проводить, либо, учитывая их частоты отдельно, либо суммируя с частотами ядер гантелеобразной формы.

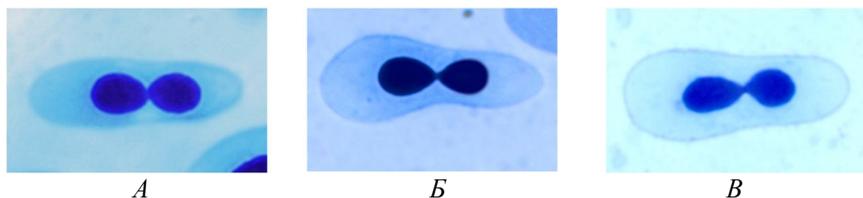


Рис. 13. Клетки с двумя ядрами, соединёнными в виде «восьмёрки»

Таким образом, для обозначения обнаруженной аномалии как двуядерной клетки, она должна соответствовать следующим критериям:

1) В идеальном варианте оба ядра в двуядерной клетке изолированы слоем цитоплазмы и имеют сходные размеры.

2) Оба ядра могут быть расположены так, что их оболочки примыкают друг к другу, но без явного объединения хроматина (примыкающие ядра). Если в будущем будет доказано их единство с изолированными ядрами, аналитикам достаточно будет объединять частоты этих двух подтипов. В противном случае (если их природа окажется различной), для сравнительного анализа будут доступны значения частот каждой из этих аномалий отдельно.

3) Двуядерные клетки содержат ядра, соединённые между собой хроматиновым мостом и формирующие структуру в виде «гантели».

4) Двуядерные клетки с ядрами-«восьмёрками». Оба ядра имеют конусообразные «выросты», вершины которых объединены.

4.2. Двулопастные ядра

Двулопастное ядро (bilobed nucleus, two-lobed nucleus) – это ядро с перетяжкой делящей его на две близкие по размерам доли. Ширина ядра в области перетяжки составляет 0,3-0,5 длины малой оси эллиптического ядра [66]. Отличительной особенностью клетки с двулопастным ядром, позволяющей дифференцировать её от двуядерной клетки, является явно видимое единство хроматина обеих лопастей (рис. 14).

Механизм образования двулопастных ядер недостаточно ясен. Возможной причиной появления двулопастных ядер может быть amitotическое деление клетки, зафиксированное на начальных этапах этого процесса. Другой возможной причиной возникновения таких ядер может быть сильное повреждение веретена деления, приводящее к незавершённому митозу, сопровождаемое при этом ещё и нарушением

кариотомии [95]. Вместе с тем, двулопастные ядра могут служить маркёром геномной нестабильности потому, что установлены корреляции частот их образования с интенсивностью воздействия мутагенных факторов [3].

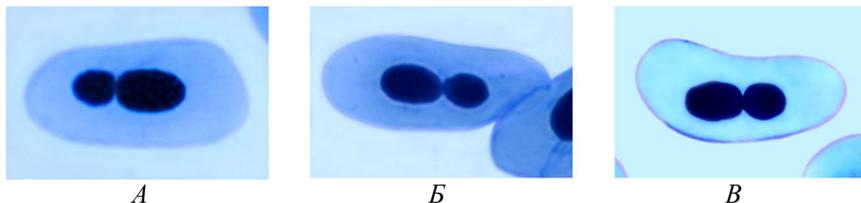


Рис. 14. Двулопастные ядра

Двулопастному ядру было дано много других названий. Ядра, сходные по морфологии с двулопастными в разных работах называли сегментированными ядрами (segmented nuclei) [314], симметрично суженными ядрами (symmetrical constricted nuclei) [269], ядрами с насечкой [41, 109], сдвоенными ядрами [95]. Из-за трудностей дифференциации клеток с двумя примыкающими ядрами от клеток с двулопастными ядрами, такие клетки объединяли в одну группу и называли её двулопастными/двуядерными эритроцитами (bi-lobed/bi-nucleated erythrocyte) [161]. Учитывая неясности механизмов возникновения подобных ЯА, мы предлагаем использовать термин «двулопастные ядра», как наиболее точно отражающий морфологическую особенность аномалии при сохраняющейся неопределённости механизма их возникновения. Критерием отличия клеток с одним двулопастным ядром от двуядерных клеток, по-видимому, может быть явно выраженное единство хроматиновых масс в районе перетяжки, ширина которой может достигать 0,3 величины малой оси эллипсоидного ядра. При этом в двулопастном ядре лопасти могут быть равны друг другу или же одна из лопастей может быть меньше другой. Но размер малой лопасти не должен быть меньше 1/3 размера нормального ядра, т.к. в этом случае ЯА должна быть отнесена, в зависимости от морфологии, либо к лопастному ядру, либо к почкующемуся ядру.

Таким образом, обнаруженное аномальное ядро следует отнести к двулопастному ядру, если оно имеет характерную перетяжку, делящую его на две приблизительно равные доли и сужающую его в этой области до 0,3-0,5 длины малой оси эллиптического ядра.

4.3. Лопастные ядра

Лопастное ядро (lobed nucleus) – это ядро с обособленным перетяжкой участком гетерохроматина, сохранившим связь с основной его частью. Обычно перетяжка формируется перпендикулярно длинной оси ядра (рис. 15, *A-B*). В этом случае перетяжкой отделяется «лопасть», размер которой визуальнo заметно меньше основной части (т.е. меньше $1/2$ размера ядра), но при этом крупнее $1/3$ его величины.

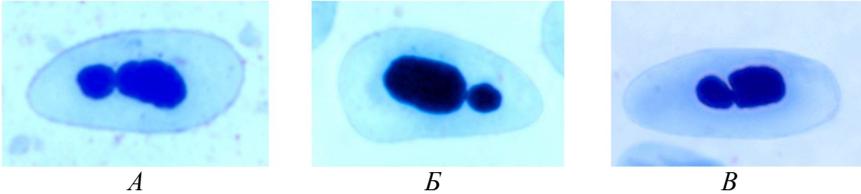


Рис. 15. Лопастные ядра.

Степень контакта хроматинового фрагмента (лопасти) с ядром может варьировать от лишь частичного выпячивания хроматина, отделённого от основной его ядерной массы перетяжкой (рис. 16, *A-B*), до неширокого контакта в виде короткого хроматинового тяжа различной толщины (рис. 16, *Г-E*).

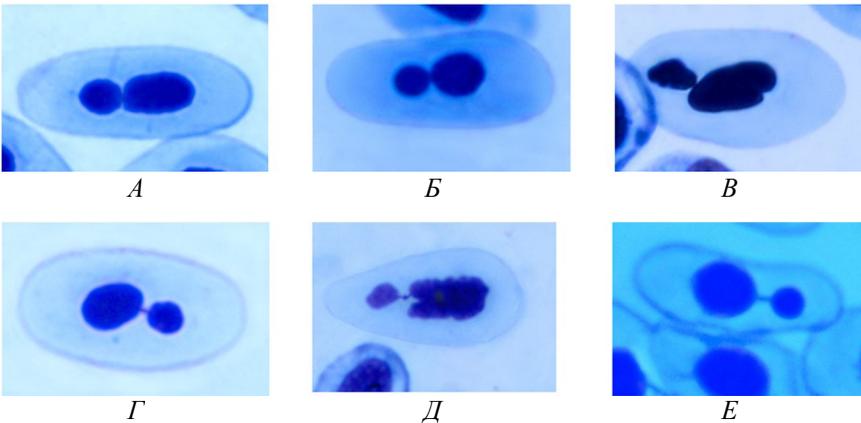
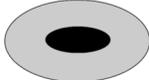


Рис. 16. Эритроциты с лопастными ядрами. Различная степень изолированности лопасти от основной части ядра.

В работе [269] подобные ЯА в эритроцитах амазонских черепах были названы асимметрично суженным ядром (asymmetrical constricted nucleus). В публикациях посвящённых анализу МЯ в буккальном эпителии млекопитающих такие структуры также называют экстрюзиями, протрузиями, протрузиями типа «разбитое яйцо», ядерными почками. Однако такие фрагменты не могут быть отнесены к ядерным почкам, т.к. по определению почка – это структура, размером от 1/16 до 1/3 размера основного ядра (см. ниже). Понятия «экстрюзия» и «протрузия» в медицине и в цитопатологии имеют столь широкий смысл, что использовать их для наименования конкретной аномалии ядра, по-видимому, нецелесообразно. Для ЯА такого типа предлагается сохранить термин «лопасть» и лопастными ядрами называть только те морфологические аномалии, которые представляют собой частично обособленные фрагменты материала ядра величиной явно меньше 1/2, но более 1/3 размера основного ядра. Ядра с аналогичными хроматиновыми структурами, но величиной менее 1/3 нормального ядра многие исследователи относят к почкующимся ядрам (табл.1).

Таблица 1. – Сравнение морфологии и относительных размеров ядерных аномалий

Морфология ядер в эритроцитах	Схематическое изображение
Нормальный эритроцит	
Двуядерный эритроцит. Ядра изолированы друг от друга слоем цитоплазмы и имеют приблизительно одинаковые размеры; величина каждого из них близка величине нормальных ядер	
Двулопастное ядро. Лопасты имеют равную или почти равную величину, но не отделены друг от друга. Лопасты почти одинаковой величины, равной $\approx 1/2$ нормального ядра.	
Однолопастное ядро. Лопасть образована перетяжкой ядра, величина лопасти меньше 1/2, но более 1/3 величины нормального ядра.	
В почкующихся ядрах размеры таких выпячиваний хроматина могут варьировать от 1/3 до 1/16 размера нормального ядра.	
В пузырящихся ядрах величина выпячиваний менее 1/16 размера нормального ядра	

4.3.1. Взаимосвязь двуядерных эритроцитов, двулопастных и лопастных ядер с амитозом

Описанное выше морфологическое разнообразие двуядерных эритроцитов и эритроцитов с двулопастными и лопастными ядрами авторы многих работ объединяют в одну обобщённую группу амитотических клеток [91, 1, 53, 67, 102] Нам не удалось обнаружить публикации с детальным описанием разнообразия морфологических изменений ядер в процессе амитоза или документальные видеоматериалы, отражающие это разнообразие. Поэтому мы должны допустить возможность того, что эритроциты с примыкающими ядрами, ядрами, соединёнными хроматиновыми мостами, и ядрами-«восьмёрками» являются клетками, находящимися на разных стадиях амитоза, а некоторая часть двуядерных эритроцитов с изолированными ядрами представляют собой результат амитоза с незавершённым цитокинезом. Также возможно, что эритроциты с двулопастными и лопастными ядрами тоже находятся на начальных этапах амитоза, формирующего два равных или не одинаковых по размеру дочерних ядра. Если в будущем эти допущения окажутся истиной, то при сравнительных анализах результатов для вычисления доли клеток в состоянии амитоза достаточно будет суммировать частоты ЯА всех перечисленных типов.

4.4. Почкующиеся ядра

Почкующимися ядрами (budding nucleus) называют ядра, имеющие характерные выпячивания ядерной оболочки, заполненные хроматином, сохраняющим тесную связь с хроматином ядра (рис. 16). Размеры таких выпячиваний (почек) могут варьировать от 1/16 до 1/3 размера нормального ядра. Ядро может образовывать несколько почек.

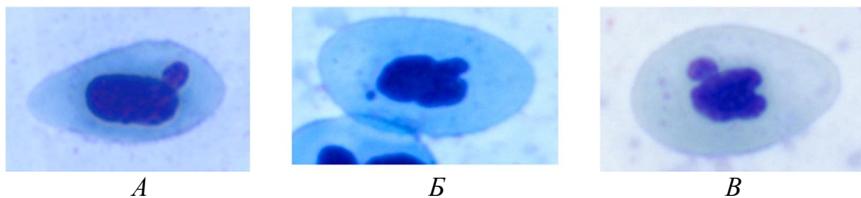


Рис. 17. Почкующиеся ядра.

Выпячивания (почки) могут располагаться в любом участке периметра эллипсообразного ядра, в том числе на его острых вершинах. В последнем случае, как указывает Л.П. Сычёва [95], почкующиеся ядра морфологически очень сходны ядерными аномалиям называемыми в клетках буккального эпителия «разбитыми яйцами» [346] (см. рис. 18).

Однако одна характерная особенность ЯА типа «разбитое яйцо» не позволяет относить их к почкующимся ядрам. В отличие от ядерных почек, хроматин которых, по определению, составляет единое целое с хроматином ядра, в ЯА типа «разбитое яйцо» образовавшаяся лопасть или полностью отделена от ядра слоем цитоплазмы или связана с ним хроматиновым мостом [2, 37, 45, 72, 100, 107]. По этой причине подобные ЯА не были нами типированы как «ядерные почки», и отнесены к ранее описанным «лопастным ядрам».

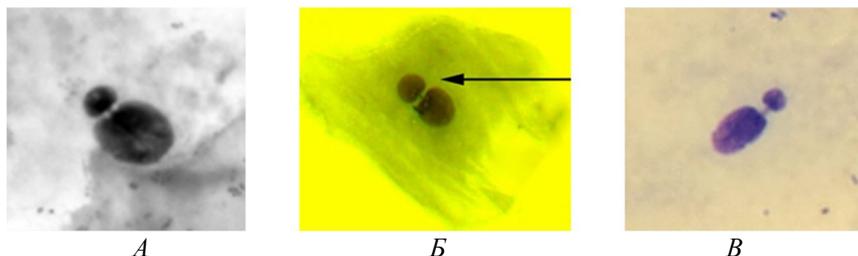


Рис. 18. Фрагменты ядер в клетках буккального эпителия человека, именуемые медиками «ядерными протрузиями типа «разбитое яйцо»» (копии микрофотографий из работ [45, 72, 107]).

От лопастных ядер с примыкающей лопастью (величина которых 0,34-0,5 величины нормального ядра) почкующиеся ядра отличаются меньшими размерами (1/16-1/3 от размера нормального ядра).

В некоторых публикациях клеток буккального эпителия у человека с целью облегчения подсчёта аномалий ядерных почки и протрузии типа «разбитое яйцо» классифицированы вместе в единую категорию [347]. Мы сочли такое объединение невозможным по причине, указанной выше: содержимое ядерных почек имеет обширный контакт с материалом ядра, в то время как протрузии, называемые «разбитым яйцом», практически изолированы ядерными оболочками и слоем цитоплазмы от основного ядра и с ним они контактируют только посредством тонкого хроматинового моста. В предлагаемой здесь классификации ядерная аномалия (протрузия) типа «разбитое яйцо», в зависимости от размеров отделившегося хроматинового фрагмента, должна быть отнесена к клеткам с лопастным ядром. Если же размеры каждой из двух объединённых хроматиновым мостом структур сравнимы с размером нормального ядра, то такую клетку следует отнести к двуядерным (см. рис. 11).

Ядерные почки относят к чувствительным маркерам хромосомной нестабильности. В экспериментальных исследованиях, выполненных на рыбах, показано, что после воздействия мутагенов частота эритроцитов с почкующимися ядрами значительно выше, чем частоты эритроцитов с МЯ.

Указано что этот маркёр может быть чётко определён количественно и может использоваться в тестах на генотоксичность [160, 199, 299].

Было установлено, что ядерные почки по своему происхождению несколько отличаются от микроядер. Если в МЯ находится преимущественно ДНК с теломерными и теломерно-центромерными участками, то в ядерных «почках» эти участки хромосом не были обнаружены [256]. О содержимом ядерных почек пока нет единого мнения. Первоначально предполагали, что ядерные почки являются участками амплифицированной ДНК, обособленными по периферии ядра [328]. Позже результаты исследований привели к заключению, что в отличие от микроядер, которые могут содержать и ацентрические фрагменты хромосом, и целые хромосомы, ядерные почки содержат только фрагменты хромосом, но никогда не содержат целые хромосомы [3]. Вместе с тем, в работе [182] было показано, что ядерные почки могут содержать любую хромосому кариотипа. Установлено, что при воздействии на клетку гамма-излучения из ядерных почек часто могут образовываться МЯ [328]. Кроме того выдвинуто предположение о существовании противоположно направленного процесса: для предотвращения анеуплоидии ядерная оболочка способна «улавливать» ДНК, оказавшуюся в цитоплазме [256].

Таким образом, для эритроцитов с почкующимися ядрами могут быть предложены следующие критерии:

1) Ядерная почка представляет собой выпуклость, частично отделённую перетяжкой от основного ядерного материала. Размеры ядерной почки могут варьировать от 1/16 до 1/3 размера ядра, [66, 143]. Ядерная аномалия, при которой размер выпячивания более 1/3 (и до 1/2) размера основного ядра должна быть отнесена к другому типу – к лопастным ядрам.

2) Хроматин ядерной почки имеет непосредственный контакт с хроматином ядра. Протяжённость контакта может составлять до 1/3 малой оси эллипсоидного ядра. Наличие такого контакта является основным признаком, отличающим ядерную почку от примыкающего МЯ.

3) Почки имеют интенсивность окраски сравнимую с интенсивностью окраски основного ядра.

4) Ядро эритроцита может образовывать несколько почек.

4.5. Пузырящиеся ядра

Пузырящимися ядрами (blebbed nuclei) названы ядра, часть оболочки которых имеет множественные мелкие выпячивания (рис. 19) [157]. Аналогичные ЯА П. Кларк [161] назвал эритроцитами с микролопастными ядрами (erythrocyte with a micro-lobed nucleus). Такие

ядра часто обнаруживают в эритроцитах после сильных генотоксичных воздействий.

Механизм образования пузырящихся ядер, возможно, тот же, что и в случае почкующихся ядер, но происходящий на многих участках ядерной оболочки. По этой причине пузырящиеся ядра можно было бы

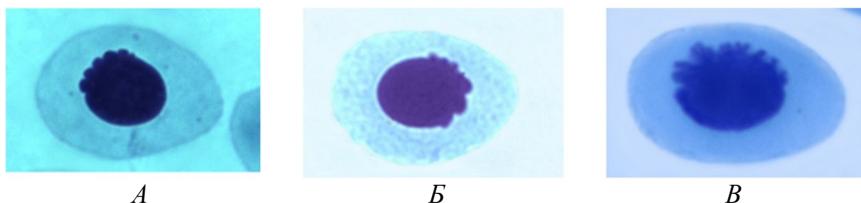


Рис. 19. Пузырящиеся ядра.

рассматривать как частный случай почкующегося ядра, имеющего большое количество (3 и более) мелких почек. Однако термин «пузырящиеся ядра» используется большинством исследователей, обнаруживших это явление и, поэтому, отказ от его использования был бы не рационален. В связи с этим предлагаются следующие критерии для учёта пузырящихся ядер: а) большое количество (3 и более) мелких выпячиваний ядерной оболочки; б) размер выпячиваний – до 1/16 длины малой оси эллипсоидного ядра.

4.6. Хвостатые ядра

Хвостатые ядра (tailed nuclei) – это ядра, имеющие хроматиновый нитевидный отросток (рис. 20, *A-B*), а также ядра, один край которых вытянут в виде клювовидного отростка (рис. 20, *Г-Е*) [55, 66, 104].

Возникновение хвостатых ядер в интерфазных эритроцитах объясняют образованием дицентрических хромосом, которые можно было бы наблюдать в предшествующей метафазе. Если во время анафазы центромеры такого дицентрика расходятся к разным полюсам, то эта хромосома образует хроматиновый мост между двумя ядрами. После цитокинеза одинарный разрыв этого моста приводит к образованию нитевидного отростка. Если же ядерные оболочки формируются не только вокруг дочерних ядер, но и охватывают соединяющий их мост, то образуются ядра-«восьмёрки», а последующий цитокинез, сопровождаемый разрывом моста, приводит к образованию двух клеток с ядрами, имеющими клювовидный отросток или «хвост» [66]. Установлена значительная корреляция частот «хвостатых» ядер с частотой формирования хроматиновых мостов в двуядерных клетках, что доказывает происхождение хвостатых ядер в результате разрыва мостов в

процессе кардио- и цитокинеза. В медицине оценка частоты лимфоцитов с «хвостатыми» ядрами предложена как экспресс-метод выявления людей, подвергшихся радиационному облучению [99, 55].

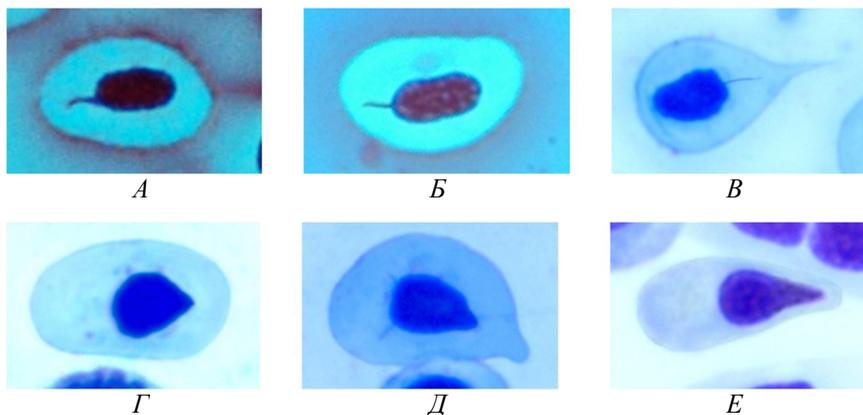


Рис. 20. Хвостатые ядра с нитевидным (А-Е) и клювовидным (Г-Е) отростками.

Хвостатыми ядрами следует считать и те ЯА, которые ранее относили к МЯ и называли «микроядрами на ножках», «микроядрами, соединёнными с ядром тонкой нитью». Терминальный конец «хвоста» у таких ядер завершался булавовидным утолщением, очень напоминающим формой МЯ (рис. 21).

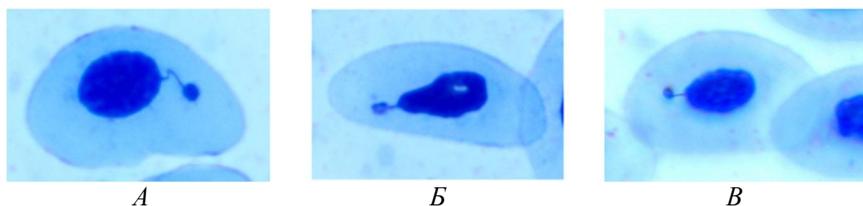


Рис. 21. Хвостатые ядра с нитевидным отростком, заканчивающимся булавовидным утолщением из хроматинового материала.

В предыдущей публикации [58] мы, следуя рекомендациям, данным в ранее опубликованных работах других авторов, также отнесли эту ЯА к категории «микроядер, соединённых с ядром хроматиновым мостом». Однако дополнительный анализ публикаций по индукции хвостатых ядер после гамма-облучения (рис. 22) [247-249] привёл к необходимости эти ЯА

также считать хвостатыми ядрами. Возможные механизмы их возникновения подробно рассматриваются в процитированных трёх работах.

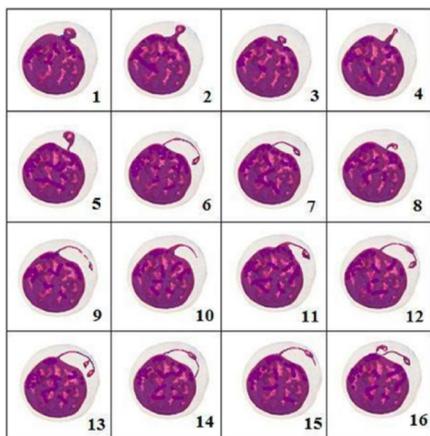


Рис. 22. Различные варианты морфологии хвостатых ядер, наблюдаемых в лимфоцитах людей, подвергшихся радиационному облучению (копия рисунка из статьи [249, с. 4]).

В редких случаях могут быть обнаружены эритроциты с ядрами, хвосты которых имеют очень необычную морфологию (рис. 23, А-В). Для объяснения механизмов их возникновения необходимы дополнительные исследования.

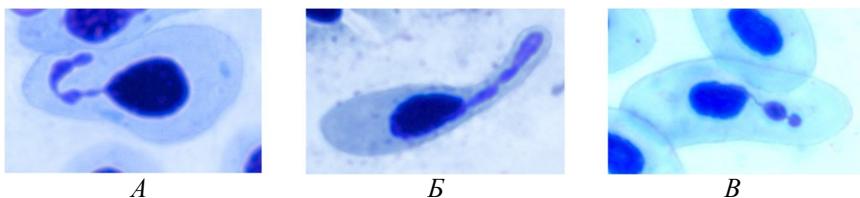


Рис. 23. Ядра эритроцитов с «хвостами» необычной морфологии у карпов после воздействия на них высоких концентраций ионов хрома и меди.

Таким образом, аномальное ядро должно быть отнесено к категории «хвостатых», если оно имеет клювовидный или нитевидный отросток, длина которого составляет $1/4 - 1/3$ длины большой оси ядра. Конеч нитевидного отростка может иметь булавовидное утолщение за счёт частичной конденсации хроматина, образующего «хвост».

4.7. Зазубренные ядра

Зазубренным ядром (notched nucleus) называют ядро, имеющее клинообразную инвагинацию ядерной оболочки. Инвагинация может находиться в любой части ядра и располагаться как параллельно одной из осей ядра, так и под некоторым углом к ним (рис. 24). Размер широкой части клинообразной инвагинации и её глубина в разных ядрах могут варьировать.

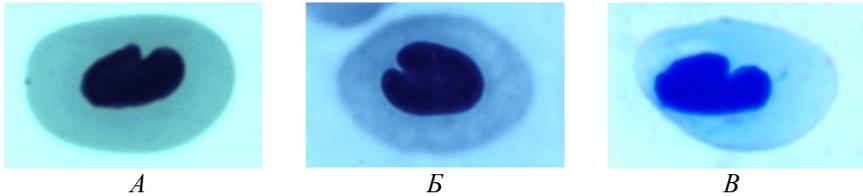


Рис. 24. Эритроциты с зазубренными ядрами

Впервые описания зазубренных ядер появились в публикации, посвящённой исследованиям ЯА у рыб [157]. Позже аналогичная аномалия была описана в эритроцитах птиц под названием «ядро с обрезанными краями», «ядро с инвагинацией оболочки», «ядро с выемкой» или «выемчатое ядро» (emarginated nucleus) и определена как ядро, «имеющее чёткую видимую выемку, края которой не соприкасаются, приблизительно до середины большой оси» [66, 180]. Полагают, что зазубрины (надрезы, выемки) не содержат ядерного материала и разграничены ядерной оболочкой [300]. Термин «зазубренное ядро» нам представляется более точным, чем «выемчатое ядро», так как выемчатость предполагает удаление части хроматинового материала, в то время как зазубренность предполагает частичное нарушение равномерного распределения хроматина в ядре. Объяснения причин и механизмов образования эритроцитов с зазубренными (выемчатыми) ядрами пока не получены.

Итак, критерием зазубренного ядра является наличие на одной из его сторон клинообразной инвагинации ядерной оболочки, заполненной цитоплазмой.

4.8. Ядра с впадиной

Ядра с впадиной (полостью) (nucleus with cavity) в некоторых работах были выделены как самостоятельный морфологический тип эритроцитарных ЯА [114, 174, 308, 363]. Эта аномалия обусловлена нарушением правильной эллипсовидной формы ядра и представляет собой явно различимую вогнутость (инвагинацию) ядерной оболочки со сравнительно пологими скатами. Именно пологость скатов и отсутствие

острого клинообразного «дна» этой инвагинации отличает её от ядерных «зазубрин» (рис. 25).

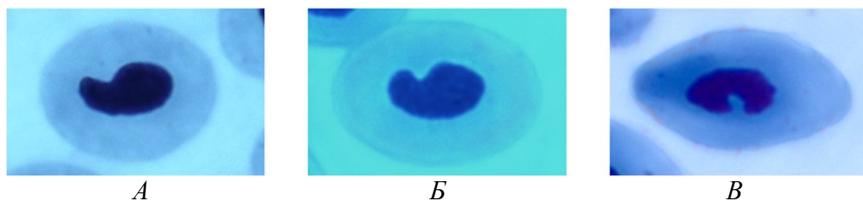


Рис. 25. Ядра с впадиной.

Возможно, что ядра с впадиной являются одним из крайних проявлений аномалии «ядро с зазубриной», но до появления доказательств единства этих двух ЯА их предлагается учитывать отдельно. При необходимости частоты этих двух типов аномалий можно будет суммировать.

4.9. Почковидные ядра

Почковидные ядра (kidney-shaped nuclei) – это ядра, отличающиеся от нормальных ядер формой, напоминающей форму почки человека (рис. 26).

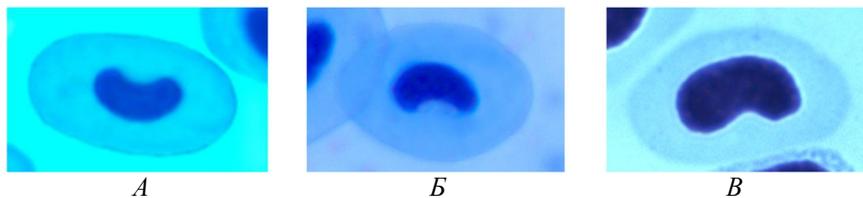


Рис. 26. Почковидные ядра в эритроцитах

Такие ядра обнаружены в эритроцитах у различных видов РАПП [52, 158, 167, 174, 269, 292, 301, 315, 335]. Почковидные ядра часто обнаруживают у животных, подвергшихся интенсивному воздействию каких-либо химических веществ. Например, почковидные ядра были обнаружены у рыб, обитающих в водах, загрязнённых солями тяжёлых металлов [239,342]. Мы наблюдали почковидные ядра в эритроцитах карпов, подвергнутых экспериментальному воздействию хрома, свинца и меди. Возможно, что частоты этих ЯА могут коррелировать с интенсивностью воздействия вредоносных факторов. До выяснения причин возникновения и диагностической ценности этой

морфологической аномалии ядра предлагается её частоту также фиксировать в протоколах.

4.10. Вакуолизованные ядра эритроцитов

Вакуолизованные ядра (*vacuolated nuclei*) – это ядра, часть объёма которых свободна от хроматина и заполнена кариоплазмой. Очень часто они возникают при генотоксичных воздействиях на организм. В этих случаях в ядрах некоторых клеток равномерное распределение хроматина нарушается и внутри ядра образуются вакуоли, заполненные кариоплазмой (рис. 27). По-видимому, возникновение в ядрах вакуолей как-то связано с физиологическим состоянием клеток. Например, установлено, что сперматозоиды человека с вакуолизованными ядрами имеют пониженную оплодотворяющую способность, а искусственное оплодотворение яйцеклеток такими сперматозоидами увеличивает частоту ранних аборт [294]. При вакуолизации ядро клетки может несколько увеличиваться в размерах («разбухать»), но структура и интенсивность окрашивания хроматина сохраняются такими же, как и в нормальных ядрах. Частоту вакуолизованных ядер было предложено учитывать при анализе ЯА в буккальном эпителии человека [95]. Вероятно, будет целесообразным проанализировать частоты вакуолизованных ядер и в эритроцитах РАПП после воздействия генотоксичных факторов различной интенсивности. Появление вакуолизованных ядер было отмечено у рыб, обитающих в загрязнённых водоёмах, а также после экспериментальных воздействий радиации и пестицидов [122, 134, 227, 277].

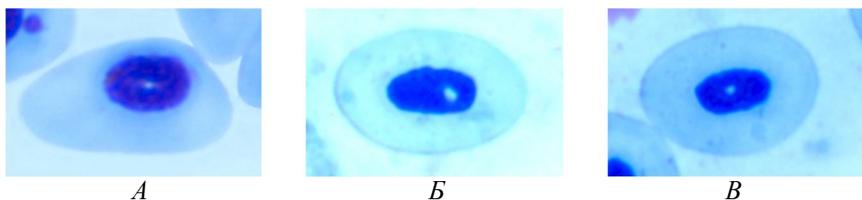


Рис. 27. Вакуолизованные ядра эритроцитов в крови карпа, после воздействия высоких концентрация ионов меди, хрома и свинца.

Вакуолизованное ядро необходимо отличать от ядра с конденсацией хроматина при кариопикнозе (см. ниже). В последнем случае в ядре также образуются светло окрашенные полости, разделяющие глыбки и тяжи хроматина. Однако ядро не «разбухает», а, наоборот сжимается, а хроматин становится более темным и плотным [95].

Таким образом, критериями для выявления вакуолизованных ядер предложены следующие критерии: 1) ядерная вакуоль имеет округлую или

овальную форму и чёткие границы; 2) размер ядра с вакуолью не меньше, или несколько больше размеров нормальных ядер (ядро выглядит «разбухшим»); 3) структура и окраска хроматина приблизительно соответствует хроматину нормальных ядер или может быть гомогеннее и бледнее.

4.11. Перинуклеарная вакуоль в эритроцитах

Перинуклеарная вакуоль (perinuclear vacuole) – это расположенный рядом с ядром более светлый участок цитоплазмы округлой формы с чёткими границами, вызывающими смещение хроматина (рис. 28, *A-B*).

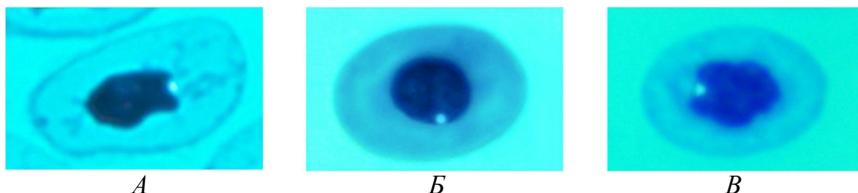


Рис. 28. Перинуклеарные вакуоли в эритроцитах данио-рерио (*A*), карпа (*B*) и индейки (*B*), образованные после воздействия, соответственно, соединений ванадия, ионов хрома и гиповитаминоза.

Если бы перинуклеарные вакуоли всегда возникали только за пределами ядра, то эту аномалию нельзя было бы считать аномалией ядерной. Однако в некоторых случаях такая вакуоль образуется не в цитоплазме, а в межмембранном пространстве ядерной оболочки [95]. Они могут появляться в клетках организмов, подвергшихся интенсивным воздействиям различных генотоксичных факторов. Полагают, что перинуклеарные вакуоли являются одним из симптомов начала разрушения ядра и гибели клетки. Поскольку доказано увеличение частот клеток с перинуклеарными вакуолями в буккальном эпителии после воздействия химических веществ и радиации [95, 305], то их учёт в эритроцитах РАПП также может быть целесообразен при изучении частот ЯА, индуцируемых химическими веществами, радиацией и биологическими патогенами.

4.12. Кариопикноз

При сильных воздействиях различных факторов на организм в его периферической крови могут быть обнаружены эритроциты на различных стадиях апоптоза или некроза. В результате этих процессов нарушается обмен веществ в клетке и происходит деградация ядра, проявляющаяся в виде кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса. Анализ частот

эритроцитов с ядрами, находящимися на этапах кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса позволяет получить дополнительную информацию о действии исследуемых факторов на клетки. Известно, что высокотоксичные вещества снижают интенсивность мутагенеза и, следовательно, частоту микроядер, но увеличивают частоту клеток в состоянии некроза [356, 303].

Кариопикноз (karyopyknosis) – это дегенеративное изменение ядра, сопровождаемое уменьшением его размера и повышением оптической плотности ядерного материала в результате сильной и необратимой конденсации хроматина (рис. 29, А). Размеры пикнотического ядра обычно составляют от одной до двух третей ядра нормальных клеток.

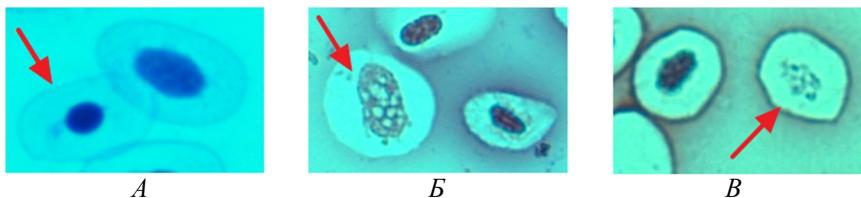


Рис. 29. Некротические изменения ядер в эритроцитах: кариопикноз (А) в эритроците индейки [60]; кариорексис (Б) и кариолизис (Б) в эритроцитах данию-рерио [61].

При кариопикнозе в ядре преобладает активность ферментов конденсации по сравнению с активностью нуклеаз. В результате хроматин сильно уплотняется, а ядро становится тёмноокрашенным, бесструктурным, гомогенным и значительно уменьшается в размере [38, 95, 347]. В некоторых публикациях конденсация хроматина выделена в самостоятельный тип ЯА, однако большинство методических работ указывает на то, что это явление следует рассматривать лишь как одну из характеристик кариопикноза. Его биологическое значение всё ещё остаётся неясным, но большинство исследователей придерживаются мнения, что клетки с пикнотическими ядрами являются погибающими клетками. Полагают, что кариопикноз предшествует кариорексису и связан с начальным этапом апоптоза клетки [148, 365].

4.13. Кариорексис

Кариорексис (karyorhexis) – это явление распада клеточного ядра на части при сохранении целостности ядерной оболочки. Он является промежуточным этапом некробиоза и происходит после кариопикноза, предшествуя кариолизису. При кариорексисе хроматин начинает разделяться на фрагменты различного размера и тяжести (рис. 29, Б),

расстояние между которыми постепенно увеличивается. Это приводит к формированию не связанных между собой округлых, бесструктурных фрагментов хроматина. При этом оболочка ядра остаётся целой. После разрушения ядерной оболочки фрагменты хроматина попадают в цитоплазму и подвергаются лизису.

Визуально в цитоплазме клетки, находящейся в состоянии кариорексиса, обычно обнаруживают несколько крупных или большое количество мелких, плотных и интенсивно окрашенными фрагментов ядра. Такие клетки не рекомендуют анализировать на присутствие в них МЯ или ядерных почк т.к. при разрушении ядра образуются фрагменты, морфологически сходные с МЯ и ядерными почками [38, 62, 71, 95, 148, 347].

4.14. Кариолизис

Кариолизис (karyolysis) – это процесс растворения в цитоплазме фрагментов клеточного ядра, распавшегося в результате кариорексиса. Кариолизис является завершающим этапом некробиоза, наступающего после кариопикноза и кариорексиса. При кариолизисе ядро клетки утрачивает чёткие контуры (рис. 29, В). Гетерохроматин ядра приобретает гомогенную структуру и окрашивается очень слабо [38, 71, 95].

У млекопитающих лизис эритроцитов может происходить в циркулирующей крови и костном мозге, причём цитолитической функцией обладают даже некоторые кроветворные клетки (а именно: эритробласты, нормобласты и мегакарициты), которые не относят к иммунной системе. Полагают, что эта способность является потенциальной и реализуется лишь в критических для организма ситуациях [8]. Указаний на существование такого явления у РАПП мы в литературе не обнаружили и, вероятно, это может стать предметом специальных исследований.

В исследованиях, выполненных до настоящей публикации, мы при микроскопировании препаратов не анализировали частоты некротических и апоптотических клеток. Поэтому у нас нет полной уверенности в абсолютном соответствии микрофотографий клеток, изображённых рис. 29, Б и В, соответственно, кариорексису и кариолизису. Анализ микрофотографий некротических изменений ядер, приведённых в публикациях других авторов, показал, что морфологическое проявление кариопикноза различные исследователи представляют сходным образом. А вот морфологию ядер при кариорексисе и кариолизисе различные авторы видят по-разному (рис. 30, 31).

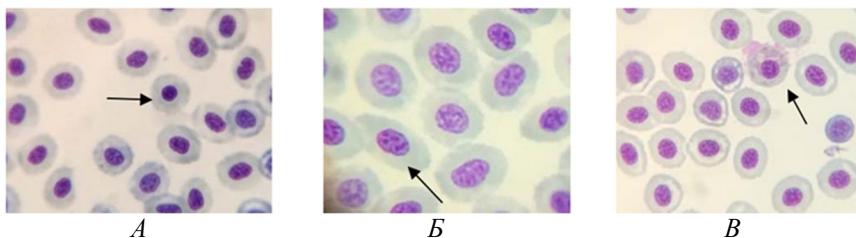


Рис. 30. Морфология некротических ядер в эритроцитах бычковых рыб: карипикноз (А), кариорексис (Б) и кариолизис (Б) (копии фотографий из публикации [64, с.67, рис. 2]).

Детальные фотографии и подробное описание апоптотических и некротических изменений в ядрах клеток буккального эпителия (рис. 31) приведены в ряде медицинских публикаций, например [41, 95, 100, 107].

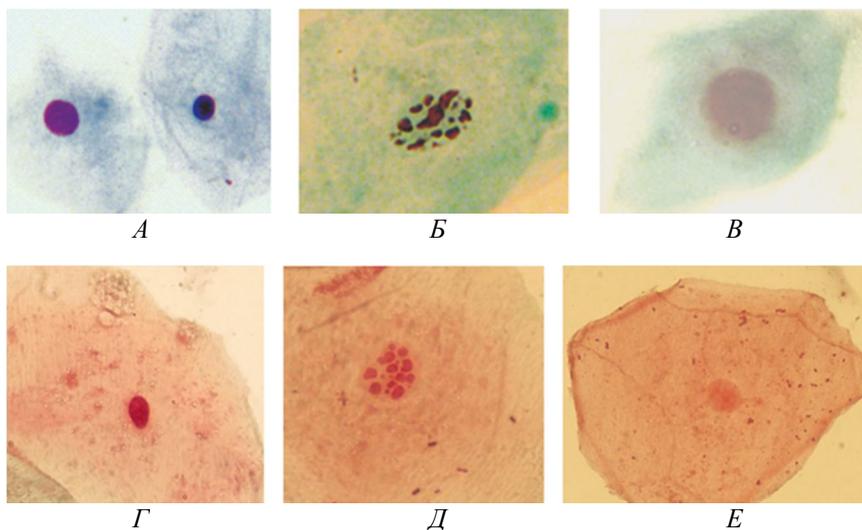


Рис. 31. Морфология некротических ядер в клетках буккального эпителия человека: А, Г – карипикноз; Б, Д – кариорексис; Б, Е – кариолизис (копии микрофотографий из публикаций (А-В [95], Г-Е [107]).

4.15. Эритроциты со смещённым ядром

При анализе эритроцитов у РАПП некоторые авторы помимо аномалий морфологии ядер отмечают аномалии морфологии самих клеток.

Наиболее часто у РАПП обнаруживают эритроциты с ядром, смещённым от центра клетки к её периферии, микроциты и безъядерные эритроциты

Эритроциты со смещённым (эксцентричным) ядром (*displaced nuclei, eccentric nuclei*) – это эритроциты, у которых оси симметрии ядра не совпадают с геометрическими осями клетки (рис. 32 и 24, *В*). Они были обнаружены у рыб [53], амфибий [181, 182, 218], рептилий [176, 260, 269, 311] и птиц [70, 110, 289].

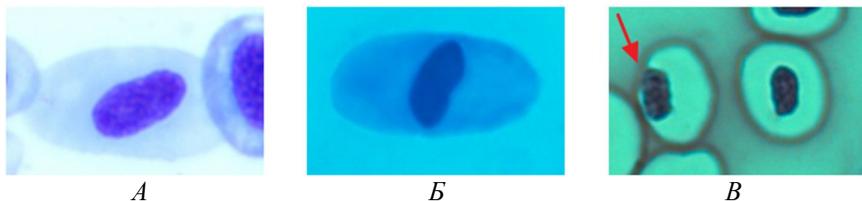


Рис. 32. Эритроциты со смещёнными ядрами у карпа (*А*), индейки (*Б*) и данео-рерио (*В*).

Биологическое значение такого перемещения ядра в эритроцитах не ясно. Возможно, оно является следствием токсического нарушения метаболических процессов в клетке. Например, в крови попугаев, использующих для питья сточные воды кожевенного производства, частота эритроцитов со смещёнными ядрами была существенно выше, чем у птиц, потребляющих чистую воду [177]. Дальнейшие исследования частот эритроцитов со смещённым ядром у РАПП, подвергнутых воздействию различных вредных факторов, позволит установить информационную ценность этой аномалии.

4.16. Микроциты

Аномально маленькие эритроциты – микроциты (*microcytes*), называемые также пиреноцитами (*pyrenocytes*), отмечены в крови животных всех четырёх рассматриваемых классов: рыб [63, 75, 76, 122], амфибий [43], пресмыкающихся [12, 35] и птиц [86, 169, 238]. Физиологи объясняют появление микроцитов у РАПП функциональной недостаточностью кроветворных тканей, возникающей в результате токсикозов и анемий.

Характерной чертой микроцитов является размер ядра, которое значительно меньше ядра нормального эритроцита (рис. 32). Одним из механизмов возникновения микроцитов является amitoz [169] (рис.33).

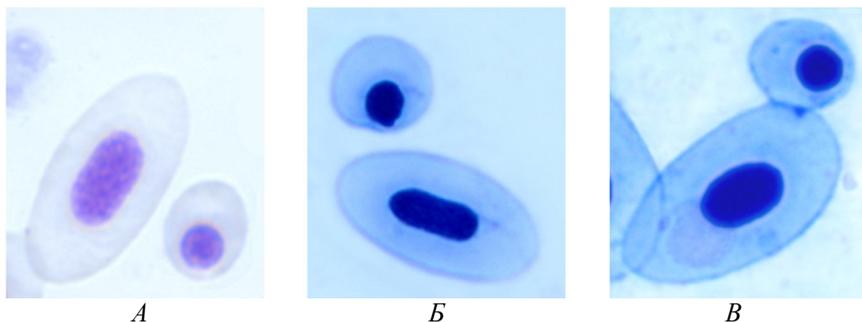


Рис. 33. Микроциты в крови индейки (А) и карпа (Б, В')

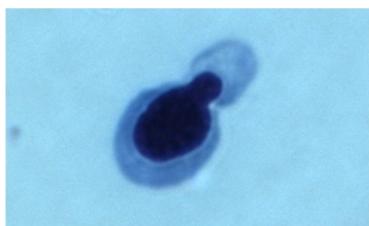


Рис. 34. Начальные этапы амитоза и цитокинеза, ведущих к образованию микроцита.

Поскольку в ряде экспериментов установлен рост частоты амитозов с увеличением интенсивности воздействия химических мутагенов, то следует ожидать увеличение и числа микроцитов. Поэтому определение частоты микроцитов в крови РАПП может оказаться дополнительным критерием интенсивности воздействия токсичных факторов на животных. Информационную ценность этого явления для токсикологов могут показать будущие исследования.

4.17. Безъядерные эритроциты

Безъядерные эритроциты, (синонимы: энуклеированные эритроциты, эритропластиды; non-nucleated red cells, erythroplastids) встречаются в периферической крови у рыб [11, 47, 53, 122, 186], амфибий [101, 178, 193], рептилий [129, 339] и птиц [162 (с.136), 164, 169, 286, 289] (рис. 35, А, Б).

Энуклеированные клетки могут возникать либо в результате выталкивания ядра из клетки (энуклеации), либо путём цитокинеза с образованием микроцита и безъядерной клетки (рис. 35, В). В первом случае величина безъядерной клетки может быть близкой к величине нормального эритроцита, во втором – эритроцит обычно имеет меньшие размеры.

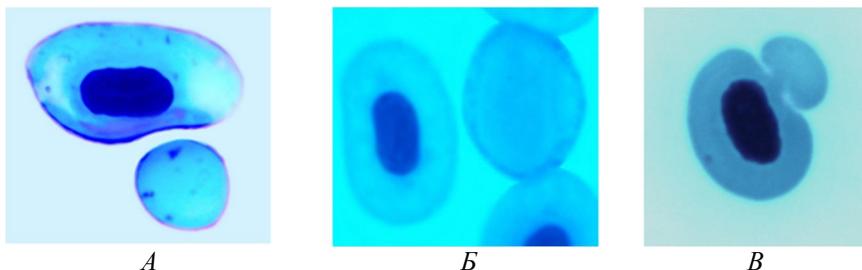


Рис. 35. Безъядерные эритроциты в крови карпа (А, Б) и цитокинез эритроцита с образованием энуклеированной клетки (В).

Безъядерные эритроциты у РАПП в норме встречаются в небольших количествах. Так, при исследовании 77 птиц, принадлежащих к 53 разным видам, безъядерные эритроциты были обнаружены в крови 30 птиц 24 различных видов [164]. Воздействие токсичных и мутагенных веществ изменяет частоты образования безъядерных эритроцитов [315, 169]. Поэтому частоту безъядерных эритроцитов целесообразно тоже регистрировать. Однако у некоторых видов животных количество безъядерных клеток может быть высоким. Например, у одного из видов попугаев (*Lophochroa leadbeateri*) доля эритропластид достигала 47,6 % [163]. У некоторых видов амфибий частота безъядерных эритроцитов в норме может быть различной, достигая 5%, а у отдельных видов – 95% (например, у калифорнийской стройной саламандры *Batrachoseps attenuatus*) [19, 184, 291, 358]. Такие видовые особенности животных следует учитывать при сравнительных анализах частот безъядерных клеток.

Описанные выше типы МЯ и ЯА для целей практической микроскопии могут быть сведены в таблицу (рис. 36).

При увеличении полей под каждым схематически изображённым эритроцитом эти рисунки могут быть использованы как протокол учёта обнаруженных МЯ и ЯА в исследуемых мазках крови (рис. 37). Трафарет такого протокола приведён в Приложении 1 (стр. 50).

Результаты анализа по каждой группе животных могут быть представлены в табличной форме (табл. 2) с указанием абсолютных количеств исследованных эритроцитов и/или их долей в % (промилле).

Максимальное количество эритроцитов, анализируемых у одного животного, ограничивают 3000 клеток при анализе с уровнем значимости $P \leq 0,05$, 4600 клеток при анализе с $P \leq 0,01$ и 7000 клеток при $P \leq 0,001$ (т.е. при доверительных вероятностях 95, 99 и 99,9 %, соответственно) [88].

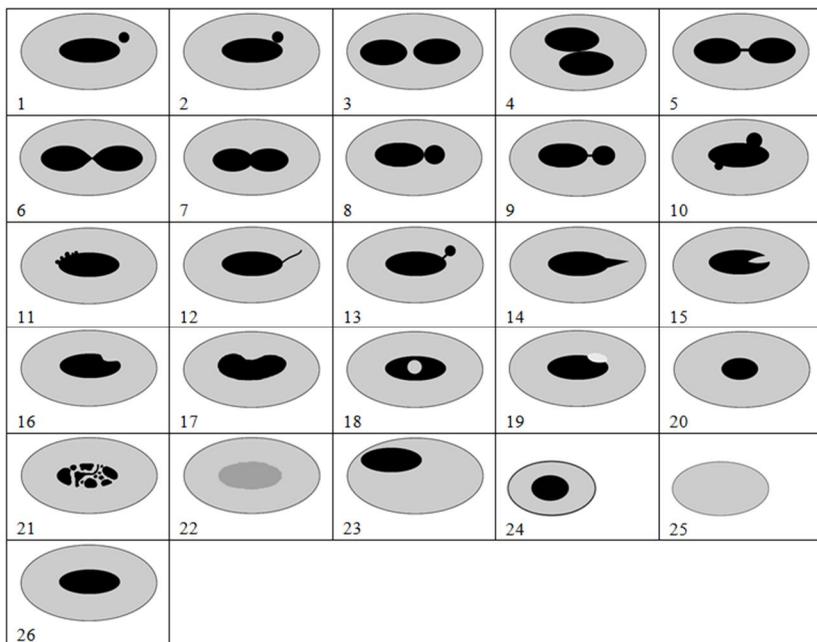


Рис. 36. Схематическое изображение эритроцитов с микроядрами и ядерными аномалиями:

- | | |
|---|---|
| 1 – изолированное микроядро; | 12 – хвостатое ядро с нитевидным хвостом; |
| 2 – примыкающее микроядро; | 13 – хвостатое ядро с булавовидным хвостом; |
| 3 – двуядерная клетка с изолированными ядрами; | 14 – хвостатое ядро с клювовидным хвостом; |
| 4 – двуядерная клетка с примыкающими ядрами; | 15 – зазубренное ядро; |
| 5 – двуядерная клетка с ядрами, соединёнными мостом в виде гантели; | 16 – ядро в впадине; |
| 6 – двуядерная клетка с ядрами в виде восьмёрки; | 17 – почковидное ядро; |
| 7 – двулопастное ядро; | 18 – вакуолизированное ядро; |
| 8 – лопастное ядро, с примыкающей лопастью; | 19 – перинуклеарная вакуоль; |
| 9 – лопастное ядро, с лопастью соединённой мостом; | 20 – кариопикноз; |
| 10 – почкующееся ядро; | 21 – кариорексис; |
| 11 – пузырящееся ядро; | 22 – кариолизис; |
| | 23 – эритроцит со смещённым ядром; |
| | 24 – микроцит; |
| | 25 – безъядерный эритроцит; |
| | 26 – нормальный эритроцит. |

Протокол анализа микроядер и ядерных аномалий.

Карп обыкновенный, *Cyprinus carpio* Пол ♂
 Вид животного Возраст 1 год

35-68-42
Шифр препарата

Выростной пруд № 2 рыбхоза ЗАО «Восход»
 Место отлова животного или вариант экспериментального воздействия

Дата анализа препарата 17.05.2022, микроскопист Крыков 01
 № животного в выборке

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	$68+72+78+54+66+73+49+78+62+86+65+92+54+77+81+69+83+82+94+83+108+75+56+98+59+84+93+97+88+63+69+73+77+62+94+92+66+82+76+81+37$			

Итого нормальных эритроцитов: 2856
 аномальных эритроцитов 144
 в том числе эритроцитов с микроядрами 9
 эритроцитов с ядерными аномалиями 135
 Всего проанализировано эритроцитов: 3000

Рис. 37. Вариант протокола учёта микроядер и ядерных аномалий в эритроцитах обследуемого животного.

Таблица 2. – Возможный вариант заполнения таблицы с обнаруженными микроядрами и ядерными аномалиями у обследованных животных одной выборки (одного варианта эксперимента)

№	Тип аномалии в эритроците	Число клеток у каждой особи					Всего	Сумма
		1	2	3	...	n		
1	Микроядра изолированные							
2	Микроядра примыкающие							
3	Двухядерные клетки с изолированными ядрами							
4	Двухядерные клетки с примыкающими ядрами							
5	Двухядерные клетки с гантелевидными ядрами							
6	Двухядерные клетки с ядрами-«восьмёрками»							
7	Двулопастные ядра							
8	Лопастное ядро с лопастью соединённой мостом							
9	Лопастные ядра с примыкающей лопастью							
10	Почкующиеся ядра							
11	Пузырящиеся ядра							
12	Хвостатые ядра с нитевидным отростком							
13	Хвостатые ядра с булабовидным отростком							
14	Хвостатые ядра с клювовидным отростком							
15	Зазубренные ядра							
16	Ядра с впадиной							
17	Почковидные ядра							
18	Вакуолизированные ядра							
19	Ядра с перинуклеарной вакуолью							
20	Кариопикноз							
21	Кариорексис							
22	Кариолизис							
23	Смещённые ядра							
24	Микроциты							
25	Безъядерные эритроциты							
26	Эритроциты с нормальными ядрами							
	Всего проанализированных клеток							

5. Заключение

Относительная простота обнаружения ЯА в клетках животных и широкий спектр морфологических проявлений этих аномалий привели к появлению большого количества их наименований. При этом часто для обозначения ЯА различных по морфологии использовали одни и те же наименования и, наоборот, одинаковые аномалии именовали различно. Эта ситуация особенно заметна при сравнении публикаций авторов, каждый из которых специализируется на исследованиях ЯА у животных одного класса (например рыб или птиц). Однако даже в рамках одного класса животных терминология и критерии выявляемых ЯА, используемых разными авторами, могут различаться. В некоторых работах авторы, помимо МЯ, учитывали только часть возможных типов ЯА. Эта терминологическая неопределённость создаёт трудности для сравнительного анализа спонтанных и экспериментально индуцированных частот МЯ и ЯА, обнаруженных разными авторами, в эритроцитах и свободноживущих, и экспериментальных лабораторных животных. Вместе с тем, поскольку механизмы возникновения одних и тех же ЯА в клетках всех животных, вероятно, одинаковы, то и терминология, и критерии их учёта должны быть одинаковы для всех типов клеток и классов животных.

В данной работе для практического анализа предложен алгоритм типирования ЯА в эритроцитах РАПП. Он позволяет дифференцировать ЯА по морфологии и размерным группам. При этом возможно определение индивидуальных и суммарных частот: а) фрагментов хроматина, полностью изолированных от основного ядра, б) связанных с ядром хроматиновыми мостами, в) примыкающих к ядру, и в) образований, хроматин которых не отделён от хроматина основного ядра.

Поскольку сведения о разнообразии ЯА и механизмах их возникновения будут расширяться, классификация этих аномалий также потребует усовершенствования и оптимизации терминологии. Возможно появление новых названий обнаруженных аномалий. В таких случаях наименование каждой новой выявленной ЯА необходимо сопровождать чётким определением, в котором должны быть указаны морфологические особенности, максимальный и минимальный размеры, визуальная характеристика хроматина и принципиальные отличия нового описываемого типа ЯА от уже известных и описанных.

Установлено, что в организме уровень мутагенеза клеток в тканях разных типов может быть различен. Специальные исследования, проведённые на лабораторных грызунах, позволили установить существенные различия в частотах цитогенетических нарушений, индуцируемых различными мутагенами и канцерогенами в клетках разных органов одного и того же организма. Это послужило основанием для

разработки полиорганного микроядерного теста для человека [94]. Подобные сведения о частотах ЯА в клетках различных тканей у РАПП очень ограничены и выполнение таких исследований весьма целесообразно.

Важным вопросом остаётся чувствительность микроядерного теста при анализе воздействия на РАПП различных физических и химических мутагенных факторов. Для выяснения этого вопроса необходимо проведение лабораторных экспериментов с модельными мутагенами, индуцирующими различные механизмы мутагенеза.

Важным вопросом в исследованиях эритроцитов РАПП является наличие или отсутствие половых различий в частотах МЯ и ЯА. У бесхвостых амфибий обнаружены более высокие частоты МЯ у самцов [39, 83]. Исследования Н.Н. Ильинских с сотрудниками [223] показали, что частота микроядерных эритроцитов значительно выше у самок голубей, чем у самцов. В другом, более позднем исследовании [44] обнаружено противоположное явление – в эритроцитах самцов голубей средняя частота эритроцитов с МЯ составила $3,63 \pm 0,82\%$, и статистически достоверно отличалась от частоты микроядерных эритроцитов у самок ($2,47 \pm 0,92\%$). Такую же картину обнаружили при исследовании частот МЯ в буккальном эпителии голубей: у самцов частота МЯ была в 1,4–2,2 раза выше, чем у самок [326]. Вместе с тем, в ряде исследований межполовых различий в частотах микроядер не выявлено. В связи с этим в дальнейших исследованиях желательнее сравнивать частоты МЯ и ЯА у особей разных полов.

Сравнительный анализ частот МЯ в эритроцитах крокодилов не обнаружил различий между животными различных возрастов [297]. Сравнение частот МЯ у ящериц трёх различных возрастов (новорождённых, молодых и взрослых) выявило меньшие значения этого показателя у новорождённых и большие у взрослых животных [319]. У ряда видов птиц также обнаружены возрастные различия в частотах МЯ и ЯА. Их частота у молодых особей была выше частоты МЯ и ЯА у взрослых животных [368, 114]. Возможными причинами этого явления авторы называют большую приспособленность взрослых птиц к условиям существования и возможной большей смертностью птенцов с высокой частотой МЯ и ЯА. Таким образом, чёткой картины возрастных различий в частотах МЯ и ЯА у РАПП пока нет, и в дальнейших исследованиях этот вопрос предстоит выяснить.

У лабораторных мышей обнаружены межлинейные отличия в чувствительности к различным генотоксичным факторам [108]. Внутри- и межпопуляционные различия в частотах МЯ и ЯА у разных свободноживущих видов РАПП к конкретным генотоксичным факторам окружающей среды также будут представлять интерес. Практический

интерес могут представлять исследования внутривидовых и межвидовых различий в частотах МЯ и ЯА у различных домашних животных.

Различная чувствительность животных разных видов к токсикантам и мутагенам хорошо известна. С учётом таких межвидовых различий выбирают виды-индикаторы для экологического мониторинга. Сведения о сравнительной чувствительности к мутагенным факторам РАПП различных видов пока ещё очень ограничены и проведение полевых и лабораторных исследований в этом направлении будут очень информативны.

Публикации о результатах тестирования ЯА обычно не содержат детальной информации о морфологии редких и трудно поддающихся описанию и объяснению аномалий. Это полностью соответствует рекомендации, данной в работе [188]: «лучше не оценивать клетку, если вы не уверены, как её классифицировать». Однако информация о необычных аномалиях ядер представляет определённую ценность для понимания многообразия ЯА и механизмов их образования. Публикация фотографий и анализ таких данных позволит совершенствовать систему типов ЯА, что упростит и, безусловно, интенсифицирует исследования по спонтанному и индуцированному мутагенезу у лабораторных и свободноживущих РАПП.

Предложенный нами алгоритм учёта МЯ и ЯА в эритроцитах РАПП может быть использован для скрининга состояния здоровья рыб в рыбоводных, и птиц – в птицеводческих хозяйствах. В ветеринарной практике предлагаемая методика анализа может быть полезна для ранней диагностики некоторых заболеваний и исследований влияния различных заболеваний на стабильность генома животных. Описанный алгоритм типирования МЯ и ЯА позволяет выполнять широкий спектр фундаментальных экологических и цитогенетических исследований, а также проводить биоиндикацию и мониторинг стабильности геномов животных в природных популяциях, обитающих в разных природных и антропогенных условиях.

Сокращения, использованные в тексте

МЯ – микроядро, микроядра

МЯТ – микроядерный тест, микроядерное тестирование

РАПП – животные классов Рыбы, Амфибии, Пресмыкающиеся, Птицы

ЯА – ядерная аномалия, ядерные аномалии

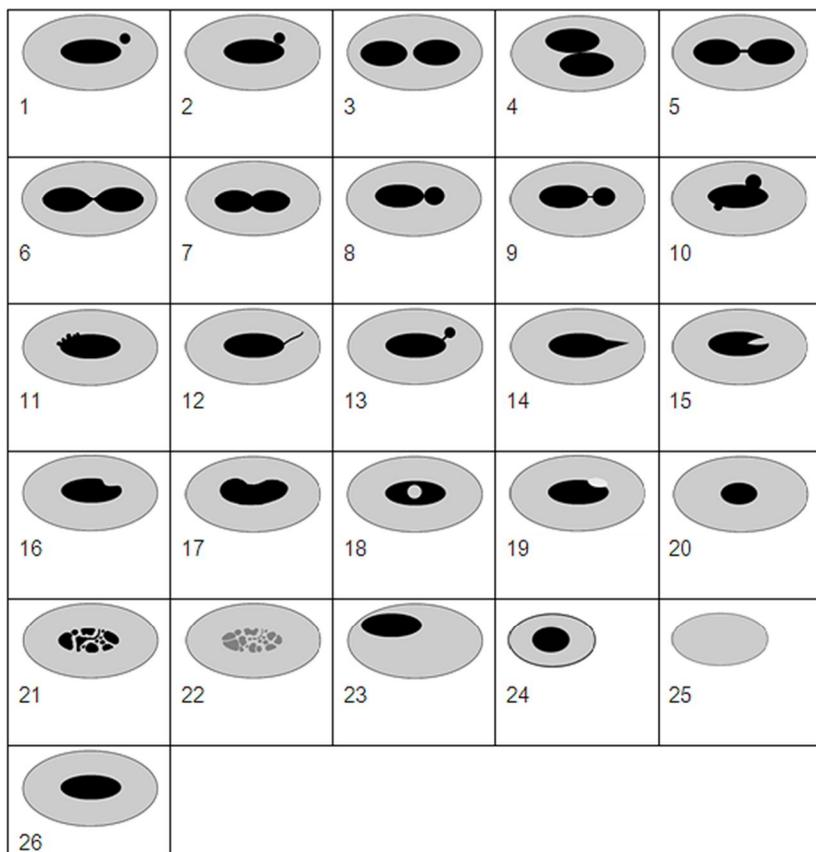
Приложение 1.

Протокол анализа микроядер и ядерных аномалий.

----- Вид животного ----- Пол _____

----- Место отлова животного или вариант экспериментального воздействия ----- Возраст _____ Шифр препарата _____

Дата анализа препарата _____ микроскопист _____ № животного в выборке _____



Итого: нормальных эритроцитов _____
 аномальных эритроцитов _____,
 в том числе: клеток с микроядрами _____
 клеток с ядерными аномалиями _____

Всего проанализировано эритроцитов: _____

Список цитированной литературы

1. Абдуллаева Н.М., Гафурова С.С. Анализ эритроидных клеток карповых рыб (*Cyprinus caprio* L.) на основе микроядерного тестирования // Известия Самарского научного центра РАН. –2016. –Т. 18, –№ 2. –С. 263-266.

2. Агбалиян Е.В., Шинкарук Е.В. Характеристика генотоксических и цитотоксических эффектов малых доз кадмия. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований –2015. –№ 6. –С. 427-431.

3. Анбумани С. и др. Ядерные аномалии соматических клеток как универсальные индикаторы воздействия ионизирующего излучения / С. Анбумани, А.А. Ливанова, Р.Ф. Федорцева. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. –2017. –№ 2. –С. 66-75. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-2-66-75

4. Астафьева Е.Е. Генетическая оценка видов и пород животных, разводимых в разных экологических условиях : специальность 06.02.07 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук : Астафьева Екатерина Евгеньевна ; –Москва. 2017. –131 с.

5. Басыйров А.М., Рахимов И.И. Особенности микроядерного анализа эритроцитов крови в популяции сизого голубя в г. Казани // Вестник ТГГПУ. –2006. –№7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikroyadernogo-analiza-eritrotsitov-krovi-v-populyatsii-sizogo-golubya-v-g-kazani> (дата обращения: 23.10.2021).

6. Бекиш В.Я. Паразитарные инвазии и способы защиты генома хозяина при гельминтозах. специальности: 03.00.19 и 03.00.15: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Бекиш Владислав Янович ; Витебск: Витебский гос. мед. университет – 2005. –45 с.

7. Бельченко Д.И. Лизис эритроцитов крови и костного мозга эритробластами и мегакариоцитами. // Аллергология и иммунология. – 2003. –№ 1. –С.65-67.

8. Бигалиев А.Б. и др. Эколого-генетическая оценка последствий влияния радиации на загрязнённых территориях / А.Б. Бигалиев, К.З. Шалабаева, Б.Е. Шимшиков и др. // Вавиловский журнал генетики и селекции. –2020. –Т. 24. –№ 7. –С. 794-801. DOI: 10.18699/VJ20.675.

9. Бродский И.Б. и др. Микроядра как маркёры хромосомных изменений клеток. Обзор. / И.Б. Бродский, С.А. Брянцева, А.М. Ковалёва и др. // Журн. фундаментальной медицины и биологии. –2012. –№ 1. –С. 4-9.

10. Бурдо О.О. и др. Цитогенетические эффекты в популяциях мышевидных грызунов зоны отчуждения ЧАЭС. / О.О. Бурдо, Д.А.

Вишневецкий, А.И. Липская. // Материалы междунар. конф. «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды», Сыктывкар, 17-21 марта 2014 г. –Сыктывкар: Изд-во Коми научный центр УрО РАН. –2014. –360 с.(–С. 22-27).

11. Валова В.Н. Реакция периферической крови и пищеварительной системы сеголеток амурского осетра на условия зимовки в садках тепловодного хозяйства // Известия ТИПРО. –2013. –Т. 173. –С. 259-268. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktsiya-perifericheskoy-krovi-i-pischevaritelnoy-sistemy-segoletok-amurskogo-osetra-na-usloviya-zimovki-v-sadkah-teplovodnogo> (дата обращения: 14.03.2022).

12. Воробьева А.С., Ганцук С.В. Характеристика крови рептилий Волжского бассейна. // Вопросы герпетологии. Материалы Четвертого съезда Герпетологического общества им. А. М. Никольского. СПб: Русская коллекция, –2011. –336 с. (–С. 66-69). URL: https://www.zin.ru/societies/nhs/doc/iv_nhs_the_problems_of_herpetology.pdf (дата обращения: 17.04.2022)

13. Глазко Т.Т. и др. Мікроядерний тест у великих та дрібних ссавців. / Т.Т. Глазко, О.А. Ковальова, Л.П. Якименко // Вісник ДАУ (Україна). –2003. –№ 2. –С.77-85.

14. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Микроядерный тест на клетках млекопитающих *in vitro*. : ГОСТ 32635-2020. Издание официальное. –М.: Стандартинформ. 2020. –34с.

15. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Микроядерный анализ на эритроцитах млекопитающих : ГОСТ 34660-2020. Издание официальное. –М.: Стандартинформ. 2020. –27с.

16. Даев Е.В. и др. Цитогенетические методы индикации экологической напряженности в водных и наземных биосистемах / Даев Е.В., Дукельская А.В., Барабанова Л.В. // Экологическая генетика. –2014. –Т. 12 –№ 2 –С. 3-12.

17. Дробот Г.П., Ремизова О.С. Использование гематологических показателей *Lacerta agilis* L. для оценки антропогенно нарушенных территорий. // Известия Самарского научного центра РАН. –2012. –Т. 14. –№ 1(8). –С. 1887-1890.

18. Дубасов В.В. и др. Цитогенетический мониторинг сельскохозяйственных животных, подверженных радионуклидной нагрузке. / В.В. Дубасов, М.В. Щукин, Ц.Ц. Содбоев. // «Биосистемы: организация, поведение, управление»: 73-я Всерос. школа-конф. Нижний Новгород, 28-30 октября 2020 г. –Нижний Новгород: Университет Лобачевского. 2020. 250 с. (–С. 65).

19. Житенева Л.Д. и др. Эволюция крови. / Л.Д. Житенева, Э.В. Макаров, О.А. Рудницкая. –Ростов на-Дону. –2001. –104 с.

20. Жулева Л.Ю., Дубинин Н.П. Использование микроядерного теста для оценки экологической обстановки в районах Астраханской области //Экология. –1994, –Т. 30. –№ 7. –С. 999-1004.

21. Захидов С.Т. и др. Наночастицы золота: мутаген, антимуаген, комутаген? / С.Т. Захидов, И.М. Муджири, В.М. Рудой и др. // Известия РАН. Серия биологическая. –2017. –№ 3. –С. 213-217.

22. Зыкова Г.С. и др. Воздействие наночастиц оксида цинка и самария, используемых в терапии онкологических заболеваний, в разных концентрациях на организм человека. / Г.С. Зыкова, Е.А. Щетникова, Йонас Абель // XVII ежегодн. молодёжн. научн. конф. «Наука и технологии Юга России»: тез. докл. (Ростов-на-Дону, 15-30 апреля 2021 г.). – Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2021. – 348 с. (–С. 11).

23. Ильинских Н.Н. и др. Микроядерный анализ эритроцитов сизых голубей из населенных пунктов западносибирского и среднеазиатского регионов СССР. Ильинских Н.Н., Ксенз А.С., Ксенз Г.Х. и др. // Методические и методологические вопросы генетики. –Томск. –1990. – С. 166-172.

24. Ильинских Н.Н. и др. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. / Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н., Ильинских И.Н. –Томск: Изд-во Томского университета. –1991. –272 с.

25. Ильинских Н.Н. и др. Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности / Ильинских Н.Н., Ксенц А.С., Ильинских Е.Н. и др. –Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет. 2011. –312 с.

26. Ильинских Н.Н. и др. Генотоксикология тяжелых металлов и радиоактивных элементов: монография / Н.Н. Ильинских, Е.Г. Языков, Е.Н. Ильинских, И.Н. Ильинских. –Томск: Изд-во Томского политехн. университета. –2013. –500 с. ISBN 978-5-4387-0228-3

27. Ильинских Н.Н. и др. Оценка генотоксичности радиационно-химических загрязненных территорий методом цитогенетического скрининга и мониторинга природных популяций животных. Популяция шук в зоне влияния Сибирского химического комбината Томской области / В кн. «Цитогенетические последствия радиационных и химических воздействий на человека» / Н.Н. Ильинских, Е.Л. Чойнзонов, И.Н. Лебедев –Томск: Изд-во Томского политехнического университета. –2014а. –420 с. (–С. 233-235).

28. Ильинских Н.Н. и др. Популяция голубей в зоне влияния Семипалатинского атомного полигона. / В кн. «Цитогенетические последствия радиационных и химических воздействий на человека»

/ Н.Н. Ильинских, Е.Л. Чойнзонов, И.Н. Лебедев –Томск: Изд-во Томского политехнического университета. –2014b. –420 с. (–С. 235-240).

29. Ильинских Н.Н. и др. Скрининг и мониторинг генотоксических воздействий нефти. Экогенетика скрининга и мониторинга генотоксических воздействий нефти на растения, животных и человека. / Ильинских Н.Н., Петухова Г., Ильинских Е.Н. –Саарбрюккен (Германия), Кишинёв (Респ. Молдова): Изд-во: LAP LAMBERT Acad. Publ. –2017. – 488 с. ISBN 978-620-2-07651-7

30. Ильинских Н.Н. и др. Тератозооспермия и кариопатологические изменения клеток крови при гранулоцитарном анаплазмозе человека в связи с полиморфизмом гена GSTM1 глутатион-S-трансферазы // Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских, А.М. Субботин, В.Н. Некрасов. // Проблемы репродукции. –2018. –№ 5. –С. 101-106.

31. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н. Оценка цитогенетических последствий острого клещевого энцефалита // Сборник тезисов докладов VII съезда ВОГиС. Санкт-Петербург, 18-22 июня 2019 г. –СПб.: «ООО Издательство ВВМ». –2019. –С. 489.

32. Ингель Ф.И. и др. Стресс у человека. Генетические аспекты. / Ингель Ф.И., Хусаинова Ш.Н., Легостаева Т.Б. и др. // Прикладная токсикология. –2011. –Т. 2. –№ 3 (5). –С. 36-38.

33. Ингель Ф.И. и др. Студенты между экзаменами – стресс и нестабильность генома. Альтернативный анализ причин эффектов. / Ингель Ф.И., Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Макарова А.С. // Сборник тезисов докладов VII съезда ВОГиС. Санкт-Петербург, 18-22 июня 2019 г. –СПб.: «ООО Издательство ВВМ». –2019. –С. 490.

34. Использование цитогенетической дозиметрии для обеспечения готовности и реагирования при радиационных аварийных ситуациях. Серия: Аварийная готовность и реагирование –Вена: МАГАТЭ, IAEA-EPR. –2014. –251 с. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/EPR_Biodosimetry2011R_web.pdf (дата обращения: 25.05.2022).

35. Кадырова Б. Размеры эритроцитов узорчатого полоза из разных мест обитаний // Вестник Кыргызского национального университета им. Ж.Баласагына: Сер. 5. Естественные и гуманитарные науки. Вып. 4. – Бишкек: КНУ. –2010. –600 с. (–С. 54-57). URL: http://lib.knu.kg/files/2010/vest_2010_5_seriya_4_vypusk.pdf (дата обращения: 26.03.2022)

36. Калаев В.Н. и др. Оценка стабильности генома больных сахарным диабетом I типа с использованием микроядерного теста в буккальном эпителии. / Калаев В.Н., Красножон К.Б., Игнатова И.В. // Фундаментальные исследования. –2012. – № 11 (часть 2). – С. 288-295.

URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30522> (дата обращения: 14.02.2022)

37. Калаев В.Н. и др. Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами в крови перепела японского (*Coturnix japonica*) при разных способах окрашивания. / Калаев В.Н., Игнатова И.В., Климова Н.В. // *Fundamental Research*. –2013. –№ 10. –С. 770-775.

38. Калаев В.Н. и др. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: проблемы, достижения, перспективы. // В.Н. Калаев, В.Г. Артюхов, М.С. Нечаева // *Цитология и генетика*. –2014. – Т. 48. –№ 6. –С 62-80.

39. Калаев В.Н. и др. Оценка состояния среды водных экосистем в районе крупных горно-добывающих предприятий (на примере Павловского горно-обогатительного комбината) / Калаев В.Н., Игнатова И.В., Епринцев С.А., и др. // *Современные проблемы науки и образования*. –2016а. –№ 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25924> (дата обращения: 21.12.2019).

40. Калаев В.Н. и др. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека / В.Н. Калаев, М.С. Нечаева, Е.А. Калаева. – Воронеж : Издательский дом ВГУ. –2016b. – 136 с. ISBN 978-5-9273-2269-5. URL: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=441591> (дата обращения: 27.10.2021).

41. Калаев В.Н. и др. Информационная система для дистанционного обучения методике проведения микроядерного теста в буккальном эпителии человека. / В.Н. Калаев, М.С. Нечаева, А.Ю. Васильева и др. // *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. –2019. – Т. 7. –№ 2. –С. 6-26.

42. Калаев В.Н. и др. Частота встречаемости аномалий ядра и повреждений митохондриальной ДНК в клетках буккального эпителия человека (сравнительный анализ). / Калаев В.Н., Калаева Е.А., Нечаева М.С. и др. // *Матер. II Нац. конгр. с междунар. участ. по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения – 2021»*, 17-19 ноября 2021 г. – Москва: ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 2021. – 493 с. (–С. 192-196).

43. Кармазин А.П., Пескова Т.Ю. Использование гематологических показателей озерной лягушки *Rana ridibunda* (Pallas, 1771) для определения зоны токсического действия нефти. // *Современная герпетология*. –2010. –Т. 10. –№ 1/2. –С. 3-7.

44. Карпова С.С. и др. Влияние пола особи на уровень микроядер и ядрышкового характеристики в эритроцитах голубей (*Columba livia*). / Карпова С.С., Калаев В.Н. Буторина А.К., Мокшин П.Ю. Проценко А.В. // *Вестник БГТУ (Белгород)*, –2004. –№ 8. Часть III. –С.81-83.

45. Касимова С.К. и др. Цитогенетические нарушения в клетках буккального эпителия студентов разных этнических групп. / Касимова С.К., Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И. и др. //Современные проблемы науки и образования. –2020. –№ 6. DOI: 10.17513/spno.30453. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30453> (дата обращения: 23.05.2022)

46. Каупбаева Б.Б. Оценка генотоксического стресса у озёрной лягушки (*Rana ridibunda*) в условиях эксперимента и природной среды при воздействии нефтезагрязнения. / Б.Б. Каупбаева, А.А. Кулатаева, А.Ж. Хамитов, Б.А. Умбаев, А.К. Цой, Т.М. Шалахметова // Вестник КазНУ. Серия экологическая. –2014. –№ 1/1 (40) –С. 67-73.

47. Кейстер И.А. Морфологический состав крови ряпушки и ее изменения как биоиндикационные показатели условий обитания в Белом озере (Вологодская область) // Современные проблемы науки и образования. –2009. –№ 3 –С. 117-125. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=1186> (дата обращения: 12.04.2022)

48. Кисурина-Евгеньева О.П. и др. Биогенез микроядер. Обзор. / О.П. Кисурина-Евгеньева, О.И. Сутягина, Г.Е. Онищенко. // Биохимия. – 2016. –Т. 81. –№ 5. –С. 612-624.

49. Ковалева О.А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих. Обзор. // Цитология и генетика. –2008. –№ 1. –С. 58-72.

50. Ковалева О.А. и др. Нехромосомный цитогенетический анализ соматических клеток млекопитающих / О. А. Ковалева, Н. А. Безденежных, Ю. И. Кудрявец. // Biopolymers and Cell. –2013. –Vol. 29. – № 1. P. 33-41. DOI: 10.7124/bc.000803.

51. Колмакова Т.С. и др. Использование микроядерного теста для оценки эффективности лечения аллергии у детей: метод. рекомендации / сост.: Т.С. Колмакова, С.Н. Белик и др. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, – 2013. –31 с.

52. Конькова А.В. Ихтиопатологическое состояние молоди леща *Abramis brama* (Linnaeus, 1758) и воблы *Rutilus rutilus caspicus* (Yakovlev, 1870) Волго-Каспийского района. специальность 03.02.06 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук ; Конькова Анна Владимировна ; –Астрахань –2016. –191 с.

53. Конькова А.В., Фёдорова Н.Н. Патоморфологические изменения эритроцитов молоди леща *Abramis brama* Волжско-Каспийского бассейна // Труды ВНИРО. –2016. –Т. 162. –С. 12-19. URL: http://www.vniro.ru/files/trydi_vniro/archive/tv_2016_t_162_article_2.pdf (дата обращения: 13.06.2022)

54. Косякова Г.П. Кариотипическая нестабильность эритроцитов мясных, яичных и мясояичных пород кур. // Сб. тезисов Всерос. конф. с

междунар. участ. «50 лет ВОГиС: успехи и перспективы» (Москва, 8-10 ноября 2016). –М., –2016. –350 с. (–С. 194). URL: <http://50.vogis.org/wp-content/uploads/2017/01/ABSTRACTS-VOGiS-50.pdf> (дата обращения: 01.07.2022)

55. Кравцов В.Ю. и др. Способ экспресс-выявления облученных пациентов с повышенными частотами хромосомных aberrаций. / Кравцов В.Ю., Федорцева Р.Ф., Старкова Е.В. и др. 1999. // Патент RU 2 141 658 С1. МПК G01N 33/48(2006.01). Опубликовано: 1999.11.20. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2141658C1_19991120

56. Крысанов Е.Ю., Орджоникидзе К.Г. Некоторые аспекты цитогенетического мониторинга // Жизнь Земли (МГУ). –2018. –Т. 40. – № 4. –С. 403-407.

57. Крюков В.И. Влияние свинца на индукцию микроядер у личинок бесхвостых амфибий. // Экология. –2000. –Т. 31. –№ 6. –С. 476-477.

58. Крюков В.И. Вариант методики учёта ядерных аномалий в эритроцитах птиц. // Вестник аграрной науки. –2020, –№ 1. –С.81-100. URL: <http://ej.orelsau.ru/files/review/82.pdf> (дата обращения: 30.01.2022)

59. Крюков В.И., Власова Е.Ю. Влияние гиповитаминоза на частоту микроядер в эритроцитах периферической крови индейки домашней (*Meleagris gallopavo*). // Биология в сельском хозяйстве. –2019. –№ 3. –С. 2-9.

60. Крюков В.И. и др. Индукция микроядер в эритроцитах карпа ионами шестивалентного хрома. / Крюков В.И., Климов А.Л., Красова Н.В. // Инновационная наука. –2016. –№ 9. –С. 28-34. <https://aeterna-ufa.ru/sbornik/IN-2016-09.pdf> (дата обращения: 03.05.2022)

61. Крюков В.И. и др. Индукция микроядер в эритроцитах рыб водными вытяжками из ванадийсодержащих промходов, захороненных на территории орловской городской свалки ТБО. / Крюков В.И., Лактюшина Н.В., Беляева А.О. // Биология в сельском хозяйстве. –2020. – №2 (27). –С. 2-12

62. Кузина Т.В.. Изменения структуры ядра эритроцитов периферической крови промысловых рыб Волго-Каспийского канала // Вестник МГОУ. Сер. «Естеств. науки». –2011а. –№ 2. –С. 50-57.

63. Кузина Т.В. Цитофизиологические особенности крови промысловых рыб Волго-Каспийского канала. Автореф. канд. биол. наук. Специальность 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология. – Астрахань. –2011b. –24 с.

64. Кузина Т.В., Галактионова М.Л. Анализ взаимосвязи цитогенетического гомеостаза и оксидативного стресса в организме бычковых рыб Северного Каспия // Юг России: экология, развитие. 2018. Т. 13, № 2. –С. 64-72. DOI: 10.18470/1992-1098-2018-2-64-72.

65. Куркин А.В. и др. Цитологические параметры и реактивность клеток печени при СВЧ-облучении нетеплового диапазона / А.В. Куркин, К.К. Кайырбекова, Д.Х. Рыбалкина. // *Astana Medical Journal*. –2011. –№ 6 (68). –С. 122-125.

66. Курса М.А. и др. Цитогенетические параметры нестабильности генома птиц в эколого-генетическом мониторинге / М.А. Курса, Е.С. Афанасьева, С.Р. Рушковский и др. // Проблемы безопасности атомных электростанций і Чернобиля: Наук.-техн. зб. –2005. –Вып. 3, –Ч. 2. –С. 92-96.

67. Кухарева Т.А. Клеточный состав крови и гемопоэтических органов у некоторых видов донных рыб (Севастопольская бухта, Черное море) : специальность 03.02.10 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук / Кухарева Татьяна Александровна ; – Севастополь. –2019. –150 с.

68. Ливанова А.А. и др. *Danio rerio* (zebrafish) как модель для радиобиологических исследований. / Ливанова А.А., Есин Т.А., Ильичев И.В. и др. // Известия российской военно-медицинской академии. –2020. –Том 39. –№ 2. –С. 51-54. URL: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep/article/view/26334> (дата обращения: 25.04.2022).

69. Ливанова А.А. и др. *Danio rerio* как экспериментальная модель в радиобиологии. // А.А. Ливанова, А.В. Завирский, В.Ю. Кравцов // Радиационная биология. Радиэкология. –2020.– Т 60. –№ 2, –С. 163-174. DOI: 10.31857/S0869803120020095.

70. Липунова Е.А., Скоркина М.Ю. Система красной крови: Сравнительная физиология: Монография. – Белгород: Изд-во БелГУ, – 2004. – 216 с

71. Минеева О.В., Минеев А.К. Нарушения морфологии эритроцитов периферической крови озёрной лягушки *Rana ridibunda* Pallas, 1771. // Вестник Нижегородского университета –2010. –№ 2 (2), – С. 664-667.

72. Нечаева М.С. Аномалии ядра в клетках буккального эпителия спортсменов-единоборцев с разным уровнем агрессивности, опосредованном генами серотонинергической системы : специальность 03.03.04 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук / Нечаева Марина Сергеевна ; –Воронеж. Воронежский государственный университет. –2016. –183 с.

73. Палатников Г.М. и др. Индукция мутаций в тканях рыб как следствие истощения ресурсов серотонинергической системы при продолжительном воздействии нефтяного загрязнения. / Г.М. Палатников, С.К. Мовсум-заде, А.А. Мехтиев. // Механизмы функционирования висцеральных систем. Тезисы докладов. VIII Всерос. конф. с междунар. участ., посвящ. 220-летию со дня рожд. акад. К.М. Бэра (25–28 сент. 2012

года, Санкт-Петербург) –С-Пб: Изд-во «Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН». –2012. –289 с. (–С. 177-178). URL: <https://www.infran.ru/meetings/2012VisceralConf/Abstracts.pdf> (дата обращения: 15.05.2022)

74. Подберезко С.А., Мельнов С.Б. Оценка уровня генотоксичности окружающей среды с помощью микроядерного теста на эритроцитах амфибий. // Веснік Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта. Серыя прыродазнаўчых навук (Республика Беларусь). –2020. –№ 2. –С. 3-11.

75. Поморцева Н.А. и др. Особенности морфологии эритроцитов и лейкоцитарной формулы периферической крови рыб в водоемах чернобыльской зоны отчуждения / Н.А. Поморцева, Д.И. Гудков, Н.К. Родионова, А.Е. Каглян, А.Б. Назаров. // Радиозэкология XXI века: материалы Международной научно-практической конференции, Красноярск, 14-16 мая 2012 года. – Красноярск: СФУ. –2012. –440 с. (–С. 333-339). URL: http://ecoradmod.narod.ru/rus/publication2/reh_21vek.pdf (дата обращения: 12.08.2022)

76. Поморцева Н.А., Гудков Д.І. Вплив додаткового гострого опромінення на цитоморфологічні порушення еритроцитів карася сріблястого (*Carassius gibelio* Bloch) із забрудненої радіонуклідами водойми (Воздействие дополнительного острого облучения на цитоморфологические нарушения эритроцитов карася серебрястого (*Carassius gibelio* Bloch) из загрязненного радионуклидами водоема). // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. –2019. –Вип. 24. –С. 270-283

77. Посмашная С.Т., Дьяков О.В. Влияние электромагнитного излучения на состояние клеток буккального эпителия человека. // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Прилож. № 1. Матер. 79-й Межрегион. научно-практ. конф. Кубанского гос. мед. университета (г. Краснодар, 15–16 мая 2018 г.) –Краснодар: –2008 –484с. (–С. 71-72). URL: http://www.kσμα.ru/userfiles/Sbornik%2079%20konferencii%20im_prof_N_P_Pyatnickogo.pdf (дата обращения: 11.05.2022)

78. Пряхин Е.А. и др. Оценка уровня патологии эритроцитов в периферической крови у плотвы (*Rutilus rutilus* L.) из водоемов с разным уровнем радиоактивного загрязнения / Е.А. Пряхин, Г.А. Тряпицына, Е.В. Стяжкина и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. –2012. –Т. 52.– № 6, –С. 616-624.

79. Романова Е.Б. и др. Оценка состояния популяций зеленых лягушек рода *Rana* по комплексу показателей гомеостаза / 2011 г. Е.Б. Романова, О.В. Волкова, М.И. Тихонова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. –2011. –№° 2. –С. 119-124.

80. Романова Е.Б. и др. Индукция микроядер и окислительная модификация белков сыворотки крови видов-индикаторов антропогенно-

трансформированных территорий. / Романова Е.Б., Шаповалова К.В., Рябинина Е.С. // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – № 5. – С. 33-37. URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1087> (дата обращения: 11.04.2022).

81. Романова Е.Б. и др. Лейкоцитарный состав крови и микроядра в эритроцитах амфибий загрязнённых водных объектов Нижегородской области / Романова Е.Б., Шаповалова К.В., Рябинина Е.С. // Принципы экологии. –2018a. –№ 2. –С. 125-139. DOI: 10.15393/j1.art.2018.7682

82. Романова Е.Б. и др. Лейкоцитарные индексы и микроядра в эритроцитах как популяционные маркеры иммунного статуса *Pelophylax ridibundus* (Pallas, 1771) (*Amphibia: Ranidae*), обитающих в различных биотопических условиях / Романова Е.Б., Шаповалова К.В., Рябинина Е.С., Гелашвили Д.Б. // Поволжский экологический журнал. –2018b. –№ 1. – С. 60-75. DOI: 10.18500/1684-7318-2018-1-60-75. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32779299> (дата обращения: 04.05.2022)

83. Романова Е.Б. и др. Размерные, возрастные, фенетические, морфофизиологические и цитогенетические характеристики популяций озерной лягушки (*Pelophylax ridibundus*) (*Amphibia, Ranidae*) загрязненных термальных водоемов Камчатки. / Е.Б. Романова, Е.С. Рябинина, С.М. Ляпков // Зоологический журнал. –2020. –Т. 99. –№ 8. –С. 924-937.

84. Романова Е.Б., Рябинина Е.С. Исследование цитогенетической стабильности зеленых лягушек Нижегородской области микроядерным тестом // Современная герпетология: проблемы и пути их решения. Вторая междунар. конф. герпетологов России и сопредельных стран. (Санкт-Петербург, Россия, 25-27 ноября 2019 г.) –Спб.: Зоологический институт РАН. –2019. –88 с. (–С.72.)

85. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ // Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Вып. 51. Пер. с англ. –М.: Медицина: Женева: ВОЗ. –1989. –212 с.

86. Сайфутдинова Л.В., Дерхо М.А. Влияние технологического стресс-фактора на морфологические особенности эритроцитов кур. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. –2020. –№1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-tehnologicheskogo-stress-faktora-na-morfologicheskie-osobennosti-eritrotsitov-kur> (дата обращения: 13.09.2022).

87. Симонян А.Э. Оценка загрязнения генотоксическими факторами некоторых районов Армении с применением различных биоиндикаторов: специальность 03.00.15 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук / Симонян Анна Эдиковна ; –Ереван, – 2016. –22 с.

88. Соболева Н.А. и др. Определение минимального количества анализируемых бужкальных эпителиоцитов на препарате при проведении

микроядерного теста / Н.А. Соболева, В.Н. Калаев, М.С. Нечаева, Е.А. Калаева. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. –2016. –№ 3. –С. 77-81.

89. Спирина Е.В. Амфибии как биоиндикационная тест-система для экологической оценки водной среды обитания. : / специальность: 03.00.16 : автореферат диссертации диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. / Спирина Елена Владимировна ; Ульяновск. –2007. –23 с.

90. Стацук Т.А. Дифференциальная диагностика туберкулёза и других заболеваний лёгких с использованием кариологического анализа клеток бронхиального эпителия : специальность – 14.01.16 : автореферат диссертации диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Стацук Татьяна Анатольевна ; ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, РАМН. –М., –2013. –23 с.

91. Стяжкина Е.В. Генотоксические эффекты в клетках крови у плотвы (*Rutilus rutilus* L.) из водоёмов с разным уровнем радиоактивного загрязнения : специальность 03.01.01 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук. / Стяжкина Елена Владимировна ; –М.: МГУ. –2014. –140 с.

92. Сулягина О.И. Микроядра и выживание опухолевых клеток человека в культуре : специальность 03.03.04 : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук / Сулягина Оксана Игоревна ; –М.: –МГУ. – 2019 –177 с.

93. Сулягина О.И. и др. Элиминация микроядер в клетках культуры аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. / О.И. Сулягина, О.П. Кисурина-Евгеньева, Г.Е. Онищенко. // Цитология. –2019. –Т. 61. –№ 2. – С. 106-118.

94. Сычева Л.П. Оценка мутагенных эффектов факторов окружающей среды полиорганным микроядерным тестом. //Вестник РАМН. –2006. –№ 7. –С. 27-32.

95. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Медицинская генетика. – 2007. –№ 11. –С. 3-11.

96. Качук Т.В., Проданчук М.Г. Використання микроядерного тесту для скринінгу та моніторингу мутагенів. Історичні контролі. // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. –2017. –№ 3. –С 15-25.

97. Топчубаева Т.М. Клетки с микроядрами и атипичными ядрами при бактериальном вагинозе // Известия вузов Кыргызстана. –2017. –№ 7. –С. 67-70.

98. Турченко О.В. и др. Микроядерный тест для оценки экологической обстановки окружающей среды. / О.В. Турченко, О.Л. Томшина, А.П. Кальков. // Омский научный вестник. –2006. –№ 6 (41). –С. 293-296.

99. Федорцева Р.Ф. и др. «Хвостатые» ядра как возможный экспресс-индикатор нестабильности генома при облучении / Федорцева Р.Ф., Кравцов В.Ю., Старкова Е.В. и др. // Материалы 2-й междунар. конф. «Отдалённые медицинские последствия Чернобыльской катастрофы», Киев, Украина, 1-6 июня, 1998 г. –Киев: «Чернобыльинтеринформ», –1998. –С. 392.

URL: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/31/014/31014745.pdf (дата обращения: 12.06.2021)

100. Чередниченко О.Г. Атлас хромосомных, ядерных и клеточных аномалий у основных тест-объектов / О.Г. Чередниченко. – Алматы: «Казак университети», –2020 –464 с. ISBN 978-601-04-4732-5.

101. Чередниченко О.Г. и др. Изучение цитогенетического гомеостаза в популяциях озерных лягушек (*Rana ridibunda*) для оценки экологической обстановки в Казахстанской части Прикаспийского региона. / Чередниченко О.Г., Магда И.Н., Воропаев Д.М. и др. // Актуальные проблемы экологии и природопользования : сборник научных трудов XVIII Всерос. научно-практ. конф.. Москва, 23-24 ноября 2017 г. – Москва : РУДН, –2017. – 357 с. –(С. 263-271).

102. Чередниченко О.Г. и др. Радиоэкологическая характеристика отдельных территорий Национального парка Алтын-Эмель. / Чередниченко О.Г., Магда И.Н., Соловьёв А.Ю. и др. // Вестник Национального ядерного центра Республики Казахстан. –2020. –№ 1. –С 53-61.

103. Шабанов Д.И. и др. Частоты микроядер и патологий ядра в эритроцитах крови здоровых цыплят / Д.И. Шабанов, Б.В. Шабунин, Г.А. Востроилова // Ветеринарный фармакологический вестник. –2020. – № 4 (13) –С. 169-172 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2020.4.169

104. Шабанов Д.И. и др. Цитогенетический анализ ядерных аномалий эритроцитов карпа обыкновенного (*Cyprinus carpio*) / Шабанов Д.И., Паршин П.А., Жукова В.В. и др. // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2021. –Т. 57. –Вып. 2. –С. 178-182.

105. Шахтамиров И.Я. и др. Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщ. 1. Микроядерный тест в эритроцитах птиц. / И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мугиева и др. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. –2014. –№ 1 (11). –С. 65-70

106. Шилина М. А., Гринчук Т. М. Хромотриписис – форма реорганизации клеточного генома. // Цитология, 2020. Т. 62. № 12. –С. 839-850.

107. Шинкарук Е.В., Агбалян Е.В. Биомониторинг жителей ЯНАО: цитогенетические показатели // Сайт «Go Arctic», дата опубликования 18 июля 2018 г. URL: <https://goarctic.ru/work/biomonitoring-cheloveka-v-yanao/> (дата обращения: 13.08.2022).

108. Юркин А.Ю. Методические особенности анализа микроядер в клетках человека и животных при скрининге и мониторинге кластогенных факторов в окружающей среде : специальность 03.00.25 : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Юркин Александр Юрьевич ; –Томск, –2003. –24 с.

109. Юрченко В.В. Цитогенетические нарушения в эпителии щеки человека при экспозиции генотоксикантами //Токсикол. вестн. –2005. –№ 6. –С. 14-21.

110. Яковлева И.Н. и др. Микроядерный тест на генотоксичность в птицеводстве. / И.Н. Яковлева, Н.А. Мусиенко, В.В. Дронов и др. // «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». Матер. междунар. научно-производств. конф. Белгород, 20-21 ноября 2012 ., в 2 частях. – п. Майский: Изд. БелГСХА им. В.Я. Горина, –2012. – Ч.1. –144 с. (–С.140-142). ISBN-978-5-905686-14-6

111. Яковлева И.Н. и др. Микроядерный тест генотоксичности и его снижение при добавках к комбикорму птиц фитоминералосорбента. / Яковлева И.Н., Мусиенко Н.А., Дронов В.В. и др. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. –2013. –Т. 214. –№ 2. –С. 506-510 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikroyadernyy-test-genotoksichnosti-i-ego-snizhenie-pri-dobavkah-k-kombikormu-ptits-fitomineralosorbenta> (дата обращения: 24.02.2022).

112. Adam M.L. et al. Assessment of Genome Damage in Bird and Mammal Species as a Tool for Improvements in ex-situ Conservation at Zoos / Mônica Lúcia Adam, Rodrigo Augusto Torres, Marina Kiska et al. // Natureza & Conservação. –2013. –V. 11. –№ 1. –P. 59-64,

113. Adam M.L. et al. Assessment of the association between micronuclei and the degree of uterine lesions and viral load in women with human papillomavirus / Mônica Lúcia Adam, Camila Pini, Siumara Túlio et al // Cancer Genomics & Proteomics. –2015. –V. 12 –P. 67-72.

114. Afanasieva K. et al. Parameters of chromosomal instability of *Pygoscelis papua* / Kateryna Afanasieva, Stanislav Rushkovsky, Vladimir Bezrukov. // Bulgarian Antarctic Research Life Sciences. Ed. by V. Golemansky & Dr. N. Chipev. Sofia - Moscow. –2006. –V. 5: –P. 9-13. ISBN-10: 954-642-263-0.

115. AFNOR, 2000. Association française de normalisation. Norme NFT 90-325. Qualité de l'Eau. Évaluation de la génotoxicité au moyen de larves d'amphibiens (*Xenopus laevis*, *Pleurodeles waltl*). NF T90-325. September 2000 –17 p.

116. Alimba C.G. et al. Micronucleus cytome assay in the differential assessment of cytotoxicity and genotoxicity of cadmium and lead in *Amietophrynus regularis* / C.G. Alimba, A.M. Aladeyelu, I.A. Nwabisi, A.A. Bakare. // EXCLI Journal. –2018. –V. 17. –P. 89–101. DOI: 10.17179/excli2017-887

117. Alimba C.G., Bakare A.A. In vivo micronucleus test in the assessment of cytogenotoxicity of landfill leachates in three animal models from various ecological habitats. // Ecotoxicology. –2016. –V. 25. –P. 310-319. DOI: 10.1007/s10646-015-1589-3.

118. Alkaladi A. et al. Hematological and biochemical investigations on the effect of vitamin E and C on *Oreochromis niloticus* exposed to zinc oxide nanoparticles. / Ali Alkaladi, Nasr A.M. Nasr El-Deen, Mohamed Afifi et al. // Saudi Journal of Biological Sciences. –2015. –V. 22. –№ 5. –P. 556-563. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.02.012> (дата обращения: 21.02.2022)

119. Al-Sabti K. Comparative micronucleated erythrocyte cell induction in three cyprinids by five carcinogenic mutagenic chemicals. // Cytobios. –1986. –V. 47 (190-191). –P. 147-154.

120. Al-Sabti K., Metcalfe C.D. Fish micronuclei for assessing genotoxicity in water // Mutation Research/Genetic Toxicology. –1995. –V. 343. –№ 2-3. –P. 121-135. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0165121895900780> (дата обращения: 16.07.2022)

121. Al-Serori H. et al. Electromagnetic Fields and Micronuclei. / H. Al-Serori, M. Kundi, A. Nersesyan, F. Ferk and S. Knasmüller. //Chapter 24 (–P. 387-402) in «The Micronucleus Assay in Toxicology» (Issues in toxicology, Vol. 39). Eds: Siegfried Knasmüller, Michael Fenech – Cambridge: «Royal Society of Chemistry», –2019. –658 p. URL: <https://doi.org/10.1039/9781788013604> (дата обращения: 12.12.2021)

122. Anbumani S., Mohankumar M.N. Nuclear and cytoplasmic abnormalities in the fish *Catla catla* (Hamilton) exposed to chemicals and ionizing radiation // Research Journal of Environmental Sciences. –2011. –V. 5. –№ 12. –P. 867-877. DOI: 10.3923/rjes.2011.867.877. URL: <https://scialert.net/fulltext/?doi=rjes.2011.867.877> (дата обращения: 05.11.2021)

123. Anbumani S., Mohankumar M.N. Gamma radiation induced micronuclei and erythrocyte cellular abnormalities in the fish *Catla catla*

// Aquat. Toxicol., –2012. –V. 122. –P. 122-132.
DOI: 10.1016/j.aquatox.2012.06.001

124. Anbumani S., Mohankumar M.N. The Piscine Erythrocyte Micronucleus Cytome Assay. Chapter 14 in «The Micronucleus Assay in Toxicology (Issues in toxicology, Vol. 39).. Eds: Siegfried Knasmüller, Michael Fenech – Cambridge: «Royal Society of Chemistry». –2019. –658 p. (–P. 228-242). URL: <https://doi.org/10.1039/9781788013604> (дата обращения: 22.05.2022)

125. Andreikėnaitė L. et al. Studies of micronuclei and other nuclear abnormalities in blood of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) treated with heavy metal mixture and road maintenance salts. / Laura Andreikėnaitė, Janina Barđienė, Milda Zita Vosylienė. // Acta Zoologica Lituanica. –2007. –V. 17. –№ 3. –P. 213-219. DOI:10.1080/13921657.2007.10512834.

126. Araldi R.P. et al. Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: A review. / Rodrigo Pinheiro Araldi, Thatiana Corrêa de Melo, Thais Biude Mendes et al. // Biomedicine & Pharmacotherapy. –2015 –V. 72. –P. 74-82. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.04.004> (дата обращения: 25.06.2022).

127. Araújo F.G. et al. Biomarkers and bioindicators of the environmental condition using a fish species (*Pimelodus maculatus* Lacerpède, 1803) in a tropical reservoir in Southeastern Brazil / F.G. Araújo, C.N. Morado, T.T.E. Parente et al. // Braz. J. Biol. –2018. –V 78. –№ 2. URL: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.167209> (дата обращения: 15.03.2021)

128. Arellano-García M.E. et al. Genomic instability and cyto-genotoxic damage in animal species / María Evarista Arellano-García, Olivia Torres-Bugarín, Maritza Roxana García-García et al. // IntechOpen. –2021. –19 p. DOI: 10.5772/intechopen.99685. URL: <https://www.intechopen.com/online-first/78242> (дата обращения: 14.06.2022).

129. Arikani H., Çiçek K. Haematology of amphibians and reptiles: A review. // North-Western Journal of Zoology. –2014. –V. 10. –P. 190-209. URL: https://www.researchgate.net/publication/286061680_Haematology_of_amphibians_and_reptiles_A_review (дата обращения: 06.08.2021).

130. Asanami S., Shimono K. High body temperature induces micronuclei in mouse bone marrow. // Mutation Res. –1997. –V.24 (390): –P. 79-83.

131. Asanami S. et al. Effect of temperature on the frequency of chromosome aberrations and micronuclei in cultured Chinese hamster cells. / Asanami S., Shimono K., Kaneda, S. // J. Toxicol. –2001 –V. 26: –P. 323-326.

132. Ayanda I.O. et al. Cytotoxic and genotoxic effects of perfluorododecanoic acid (PFDoA) in Japanese medaka. / Isaac O Ayanda, Min Yang, Zhang Yu, Jinmiao Zha. // Knowledge & Management of Aquatic

Ecosystems. –2018. –V. 419. –№ 9. –7 p.
URL: <https://doi.org/10.1051/kmae/2017058> (дата обращения: 09.09.2022)

133. Ayllon F., Garcia-Vazquez E. Induction of micronuclei and other nuclear abnormalities in European minnow *Phoxinus phoxinus* and mollie *Poecilia latipinna*: an assessment of the fish micronucleus test // *Mutation Research*. –2000. –V. 467. –P. 177-186.

134. Azevedo J.S. et al. Nuclear abnormalities in erythrocytes and morphometric indexes in the catfish *Cathorops spixii* (Ariidae) from different sites on the southeastern Brazilian coast / Juliana de Souza Azevedo, Elisabete de Santis Braga and Ciro Alberto Oliveira Ribeiro. // *Brazilian journal of oceanography*. –2012 –V. 60. –№ 3. –P 323-330.

135. Baesse C.Q. et al. Micronucleus as biomarker of genotoxicity in birds from Brazilian Cerrado / Camilla Queiroz Baesse, Vitor Carneiro de Magalhães Tolentino, Adriano Marcos da Silva et al. // *Ecotoxicol Environ Saf*. –2015. –V. 115. –P. 223-228. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2015.02.024 .

136. Baesse C.Q. et al. Análise de micronúcleos em *Antilophia galeata* Lichtenstein, 1823 (Passeriformes: Pipridae) em ambiente florestal com influência urbana / Baesse, C.Q., Paniago, L.P.M., Santos, Y.R., et al. // VIII Encontro sobre Animais Selvagens. III Simpósio sobre Medicina e Conservação da Fauna do Cerrado. Livro De Resumos VIII Enanse. 19 a 22 de maio 2016. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia – MG – Brasil. –2016. –P. 11-15.

137. Baesse C.Q. et al. Effect of urbanization on the micronucleus frequency in birds from forest fragments. / Camilla Queiroz Baesse, Vitor Carneiro de Magalhães Tolentino, Sandra Morelli, Celine Melo // *Ecotoxicol Environ Saf*. –2019 –V. 171. –P. 631-637. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.01.026.

138. Bassey O.B. et al. Cytogenetics of *Chrysichthys nigrodigitatus* as bioindicator of environmental pollution from two polluted lagoons, South-Western Nigeria./ Bassey O.B., Chukwu L.O., Alimba G.C. // *J. Genet. Genome Res*. –2019. –V. 6. –Article # 047. doi.org/10.23937/2378-3648/1410047

139. Bavle R.M. Nuclear vacuolization: Giant Lochkern-like cells. // *J. Oral Maxillofac. Pathol*. –2016. –V. 20. –№ 3. –P. 339–341. DOI: 10.4103/0973-029X.190895

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051277/>. (дата обращения: 06.11.2022).

140. Begum S.R. et al. Micronuclei Analysis: Stress of Acrylamide and Cadmium chloride on chick embryo. / Sk. Ruxana Begum, K. Padmavathi, S.K. Haseena Bhanu et al. // *Advances in life sciences*. –2008. –V. 2. –№ 1-2. –P 15-25.

141. Belpaeme I.C. et al. Cytogenetic studies of PCB77 on brown trout (*Salmo trutta fario*) using the micronucleus test and the alkaline comet assay. /

I.C. Belpaeme, K. Delbeke, L. Zhu, M. Kirsch-Volders. // *Mutagenesis*. –1996. –V. 11. –№ 5. –P. 485-492.

142. Benvindo-Souza M. et al. Micronucleus test in tadpole erythrocytes: Trends in studies and new paths. / Benvindo-Souza M, Santos Oliveira EA, Assis RA, et al. // *Chemosphere*. –2020 Feb; –V. 240. Article № 124910. Epub – 2019 Sep 18. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124910.

143. Bhattathiri N.V. et al. Radiation-induced acute immediate nuclear abnormalities in oral cancer cells: serial cytologic evaluation. / Bhattathiri N.V., Bindu L., Remani P., Chandralekha B., Nair K.M. // *Acta Cytol.* –1998. –V. 42. –№ 5. –P. 1084-90.

144. Bhunya S.P., Jena G.B. Genotoxic potential of the organochlorine insecticide lindane (gamma-BHC): an *in vivo* study in chicks. // *Mutation Research*. –1992. –V. 272. –P. 175–181.

145. Boller K, Schmid W. Chemische Mutagenese beim Sauger. Das Knochenmark des Chinesischen Hamsters als *in vivo* testsystem. Haematologische befunde nach Behandlung mit Trenimon. // *Humangenetik*. – 1970. –T. 11. –№ 1. –S. 35-54. DOI: 10.1007/BF00296302

146. Bolognesi C. Micronucleus Cytome Assay with Buccal Cells. Chapter 6 in «Issues in Toxicology No. 39», «The Micronucleus Assay in Toxicology». Eds.: M. Fenech, S. Knasmüller. – Croydon: CPI Group (UK) Ltd, –2019. –P. 95-110. Print ISBN: 978-1-78801-134-1

147. Bolognesi C. et al. Assessment of micronuclei induction in peripheral erythrocytes of fish exposed to xenobiotics under controlled conditions. / Bolognesi, C., Perrone, E., Roggieri, P. et al // *Aquatic toxicology* (Amsterdam, Netherlands). –2006. –V. 78 –Suppl. 1. –P. 93-98. DOI: 10.1016/j.aquatox.2006.02.015/

148. Bolognesi C. et al. The HUMN_{xl} scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay – An update and expanded photogallery. / Claudia Bolognesi, Siegfried Knasmueller, Armen Nersesyan, Philip Thomas, Michael Fenech. // *Mutation Research*. – 2013 –V. 753. –P.100-113

149. Bonassi S. et al. Effect of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes: results from the Human MicroNucleus project / Stefano Bonassi, Monica Neri, Cecilia Lando. et al. // *Mutation Research*. – 2003. – № 543. – P. 155–166.

150. Borges R.E. et al. Genotoxic evaluation in tadpoles associated with agriculture in the Central Cerrado, Brazil. / Rinneu Elias Borges, Lia Raquel de Souza Santos, Marcelino Benvindo-Souza et al. // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. –2019. –V. 77. –№ 1. –P. 22-28.

151. Borghesi F. et al. Developing sampling protocols for biomonitoring contaminants in Mediterranean seabirds /Fabrizio Borghesi, Aida Abdennadher, Nicola Baccetti et al. // *MEDMARAVIS* (Association). February

2016. –108 p. Электронный ресурс: URL: https://medtrix.fr/wp-content/uploads/2020/07/Plaqueette_ROMPOM.pdf (дата обращения: 05.07.2022).

152. Bosch B et al. Micronucleus test in post metamorphic *Odontophrynus cordobae* and *Rhinella arenarum* (Amphibia: Anura) for environmental monitoring / Beatriz Bosch, Fernando Mañas, Nora Gorla, Delia Aiassa. // Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences. –2011. – V. 3. –№ 6. –P. 155-163. URL: <http://www.academicjournals.org/JTEHS> (дата обращения: 06.10.2021).

153. Braga E.S et al. Zn, Co, Cr, As, and genotoxic effects in the ichthyofauna species from polluted and non-polluted/protected estuaries of the São Paulo coast, Brazil / Elisabete S. Braga, Juliana S. Azevedo, Leonardo Kuniyoshi et al. // Anais da Academia Brasileira de Ciências –2019. –V. 91. – № 4. e20190066 URL: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201920190066> (дата обращения: 25.05.2022).

154. Braham R.P. et al. Micronuclei and other erythrocyte nuclear abnormalities in fishes from the Great Lakes Basin, USA. / Braham R.P., Blazer V.S., Shaw C.H., Mazik P.M. // Environ. Mol. Mutagen. –2017. –V. 58. –№ 8. – P. 570-581. DOI: 10.1002/em.22123. Epub 2017, Sep 4. PMID: 28868735; PMCID: PMC5656883. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656883/#!po=8.82353> (дата обращения: 15.11.2021).

155. Cabagna M.C. et al. Induction of micronuclei in tadpoles of *Odontophrynus americanus* (Amphibia: Leptodactylidae) by the pyrethroid insecticide cypermethrin. / Mariana C. Cabagna, Rafael C. Lajmanovich, Paola M. Peltzer et al. // Toxicological & Environmental Chemistry. –2006. –V. 88. – № 4. –P. 729–737.

156. Capriglione T. et al. Genotoxic effects of the fungicide thiophanate-methyl on *Podarcis sicula* assessed by micronucleus test, comet assay and chromosome analysis / T. Capriglione, S. De Iorio, F. Gay, et al. // Ecotoxicology. –2011. –V. 20. –№ 4. –P. 885-891. DOI: 10.1007/s10646-011-0655-8. Epub 2011 Apr 2.

157. Carrasco K.R. et al. Assessment of the piscine micronucleus test as an *in situ* biological indicator of chemical contaminant effects. / Carrasco, K.R., Tilbury, K.L. and Myers, M.S. // Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. –1990. –V. 47, –№ 11. –P. 2123-2136. URL: <http://dx.doi.org/10.1139/f90-237> (дата обращения: 03.05.2021).

158. Carrola J. et al. Frequency of micronuclei and of other nuclear abnormalities in erythrocytes of the grey mullet from the Mondego, Douro and Ave estuaries – Portugal. / João Carrola, Nádia Santos, Maria J. Rocha et al. // Environ. Sci. Pollut. Res. –2014 –V. 21. –P. 6057–6068. DOI: 10.1007/s11356-014-2537-0

159. Castaño G. V. et al. Analysis of genotoxicity in erythrocytes of turtles (*Phrynops hilarii*) from anthropized and natural sites of Entre Ríos, Argentina. / Castaño G.V., Cabagna Zenklusen M., Prieto Y., Manzano A.S. // Journal of Basic and Applied Genetics. –2020. –V. XXXI. –№ 1. –P. 15-22. DOI: 10.35407/bag.2020.31.01.02

160. Cheong H.S.J. et al. Relationships among micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds within individual cells in the cytokinesis-block micronucleus assay / Han S.J. Cheong, I. Seth, M.C. Joiner, J.D. Tucker // Mutagenesis. –2013. –V. 28. –№ 4. –P. 433-440, URL: <https://doi.org/10.1093/mutage/get020> (дата обращения: 14.03.2022).

161. Clark P. Assessment of avian erythrocytes that exhibit variant nuclear morphology // Comparative Clinical Pathology. –2015. –V. 24. –№ 3. –P. 485-490.

162. Clark P. et al. Atlas of Clinical Avian Hematology. / Phillip Clark, Wayne Boardman, Shane Raidal. – Chichester: Wiley-Blackwell. –2009. –198 p

163. Clark P. et al. Erythroplastidcytosis in a Major Mitchell's cockatoo (*Lophochroa leadbeateri*). / Clark P., Hume A., Raidal S.R. // Comp. Clin. Pathol. –2013. –V. 22. –P. 539–542. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00580-013-1711-y#citeas> (дата обращения: 12-08.2021).

164. Clark P., Raidal S.R. Evaluation of the erythroplastid component of avian blood. // Comparative Clinical Pathology –2014. –V. 23. –P. 1117-1123. DOI: 10.1007/s00580-013-1750-4.

165. Claver J.A., Quaglia A.I.E. Comparative morphology, development, and function of blood cells in nonmammalian vertebrates. / Journal of Exotic Pet Medicine. –2009. –V. 18. –№ 2. –P. 87-97. DOI: 10.1053/j.jepm.2009.04.006

166. Cohen, W.D. 1982 The cytomorphic system of anucleate non-mammalian erythrocytes. // Protoplasma. –1982. –V. 113. –P. 23-32. URL: <https://doi.org/10.1007/BF01283036> (дата обращения: 09.12.2020).

167. Cordük N. et al. Monitoring of micronuclei and nuclear abnormalities in *Pelophylax ridibundus* erythrocytes from the Biga Stream (Canakkale, Turkey) / Nursen Cordük, Nurcihan Hacıoglu-Dogru, Cigdem Gul, Murat Tosunoglu // Fresenius Environmental Bulletin –2018. –V. 27 –№ 1. –P. 147-153.

168. Corvi R. et al. ECVAM retrospective validation of in vitro micronucleus test (MNT). / Raffaella Corvi, Silvio Albertini, Thomas Hartung et al. // Mutagenesis. –2008. –V. 23. –№ 4. –P. 271-283. URL: <https://doi.org/10.1093/mutage/gen010> (дата обращения: 11.11.2021).

169. Cotter P.F. Erythroplastids of duck blood produced by cytokinesis, lysis, and amitosis. // J. World Poultry Res. –2021 –V.11. –№ 2. –P. 271-277. URL: <https://jwpr.science->

[line.com/attachments/article/58/JWPR%2011\(2\)%20271-277,%202021.pdf](https://doi.org/10.1007/978-3-030-88326-3_line.com/attachments/article/58/JWPR%2011(2)%20271-277,%202021.pdf)
(дата обращения: 28.06.2022).

170. D'Agostini F., La Maestra S. Micronuclei in fish erythrocytes as genotoxic biomarkers of water pollution: an overview. // *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer International Publishing. –2021. –V. 258 –P. 195-239. Print ISBN: 978-3-030-88325-6. Electronic ISBN: 978-3-030-88326-3
URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-88326-3_line.com/attachments/article/58/JWPR%2011\(2\)%20271-277,%202021.pdf](https://doi.org/10.1007/978-3-030-88326-3_line.com/attachments/article/58/JWPR%2011(2)%20271-277,%202021.pdf) (дата обращения: 02.04.2022).

171. Das M., Mahapatra P.K. Blood Cell Profiles of the Tadpoles of the Dubois's Tree Frog, *Polypedates teraiensis* Dubois, 1986 (Anura: Rhacophoridae). // *ScientificWorld Journal*. –2012. 2012: 701746. DOI: 10.1100/2012/701746.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354659/> (дата обращения: 13.03.2022).

172. Das M., Mahapatra P.K. Hematology of Wild Caught Dubois's Tree Frog *Polypedates teraiensis*, Dubois, 1986 (Anura: Rhacophoridae) // *Scientific World Journal*. –2014. –V. 2014. –№ 491415. DOI: 10.1155/2014/491415. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925572/> (дата обращения: 14.08.2021).

173. Das R.K., Nanda N.K. Induction of micronuclei in peripheral erythrocytes of fish *Heteropneustes fossilis* by mitomycin C and paper mill effluent. // *Mutation Research Letters*. –1986. –V. 175. –№ 2. –P.67-71. DOI: 10.1016/0165-7992(86)90127-2

174. De Mas E. et al. Erythrocytic abnormalities in three antarctic penguin species along the Antarctic Peninsula: biomonitoring of genomic damage / Eva De Mas, Jesús Benzal, Santiago Merino et al. // *Polar Biology*. – 2015. –V. 38. –№ 7. –P. 1067-1074.

175. De Oliveira C.A.C.R. et al. Evaluation of the genotoxicity in fish erythrocytes to diagnose the water quality of two amazonian estuaries using the micronucleus test and comet assay / De Oliveira C.A.C.R., Souto P.S.dS., Palheta D.dC., Bahia M.dO. et al. // [on line] Preprint from Research Square, 22 Oct 2021 DOI: 10.21203/rs.3.rs-849055/v2 PPR: PPR410101 URL: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-849055/v2/b870ebca-dbb1-4464-abae-df2e97cd92ab.pdf?c=1634915978> (дата обращения: 08.08.2022).

176. De Oliveira J.S.P. et al. Mutagenic, genotoxic and morphotoxic potential of different pesticides in the erythrocytes of *Podocnemis expansa* neonates. / De Oliveira J.S.P., Vieira L.G., Carvalho W.F. et al. // *Science of The Total Environment*. Elsevier BV. –2020. –V. 737, –P. 140304. [Internet] Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140304> +++ <https://scienceon.kisti.re.kr/srch/selectPORSrchArticle.do?cn=NART100820145> (дата обращения: 11.06.2022).

177. De Souza J.M. et al. A pioneering study on cytotoxicity in Australian parakeets (*Melopsittacus undulates*) exposed to tannery effluent. / Joyce Moreira de Souza, Mateus FloresMontalvão, Anderson Rodrigoda Silva et al. // Chemosphere. –2017. –V. 175. –P. 521-533. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.087> (дата обращения: 23.04.2022).

178. Dönmez M., Şişman T. The morphometric and erythrometric analyses of *Pelophylax ridibundus* living in anthropogenic pollution resources // Turkish Journal of Zoology. –2021. –V. 45. –P. 314-328. URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1885995> (дата обращения: 05.09.2022).

179. Dourado P.L. et al. Genotoxic and mutagenic effects of polluted surface water in the midwestern region of Brazil using animal and plant bioassays / P.L.R. Dourado, M.P.da Rocha, L.M. Roveda, et al., // Genetics and Molecular Biology. –2017 –V.40. –№1. Epub Oct 31, 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2015-0223>, (дата обращения: 18.09.2022).

180. Drahulian, M. et al. The physiological and genetic differences between flycatchers (*Ficedula albicollis* vs. *Ficedula hypoleuca*). / Drahulian, M., Chaplygina, A., Savynska, N., Kostenko, S., Ostrovskiy, P., Gusar, K. // Folia Oecologica. –2018. –V. 45. –№ 2. –P. 111-119. DOI: 10.2478/foecol-2018-0012.

181. Dusinska M. et al. Immunotoxicity, genotoxicity and epigenetic toxicity of nanomaterials: New strategies for toxicity testing? / Maria Dusinska, Jana Tulinska, Naouale El Yaman et al. // Food and Chemical Toxicology. – 2017. –V. 109, –Part 1, –P. 797-811.

182. Dutra A. et al. Nuclear bud formation: A novel manifestation of zidovudine genotoxicity / A. Dutra, E. Pak, S. Wincovitch et al. // Cytogenet. Genome Res. –2010. –V. 128. –№ 1-3. –P. 105-110. DOI: 10.1159/000298794

183. Elezaj I.R. et al. Metal Accumulation, Blood δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Activity and Micronucleated Erythrocytes of Feral pigeons (*Columba Livia*) Living Near Former Lead-Zinc Smelter «Trepça» – Kosovo / I.R. Elezaj, I.Q. Selimi, K.Rr. Letaj, L.B. Millaku and L.Sefaja // E3S Web of Conferences, 1, 34001 (2013) Article available at URL: <http://dx.doi.org/10.1051/e3sconf/20130134001> (дата обращения: 23.11.2022).

184. Emmel V.E. Studies on the non-nucleated elements of the blood. II. The occurrence and genesis of non-nucleated erythrocytes or erythroplastids in vertebrates other than mammals // American Journal of Anatomy. –1924. – V. 33. –№ 2. –P. 347-405. URL: <https://doi.org/10.1002/aja.1000330207> (дата обращения: 14.05.2021).

185. Evans H. J. et al. The relative biological efficiency of single doses of fast neutrons and gamma-rays on *Vicia faba* roots and the effect of oxygen. Part II. Chromosome damage: the production of micronuclei. / Evans, H. J., Neary, G. J., Williamson, F. S. // Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. –1959. –V. 1. –P. 216-229. DOI: 10.1080/09553005914550311.

186. Fagbenro O.S. et al. Experimental modeling of the acute toxicity and cytogenotoxic fate of composite mixtures of chromate, copper and arsenate oxides associated with CCA preservative using *Clarias gariepinus* (Burchell 1822). / O.S. Fagbenro, C.G. Alimba, A.A. Bakare. // Environ. Anal. Health Toxicol. –2019. –V. 34 –№ 3. –16 p. Article ID: e2019010. DOI: URL: <https://doi.org/10.5620/caht.e2019010> (дата обращения: 13.03.2022).

187. FDA 2000. Mammalian erythrocyte micronucleus test. Section IV.C.1.d in Redbook 2000. Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients, Office of Food Additive Safety, U.S. Food and Drug Administration [online] Available: URL: <https://sbir.cancer.gov/sites/default/files/documents/Redbook-designing-toxicology-studies-2000.pdf> Дата доступа 24.06.2020. (дата обращения: 13.03.2022).

188. Fenech M. The *in vitro* micronucleus technique. // Mutation Research. –2000. –V 455, –№ 1-281–95. DOI: [10.1016/s0027-5107\(00\)00065-8](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(00)00065-8) (дата обращения: 23.07.2021).

189. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. // Nature protocols. –2007. –V. 2. –№ 5. –P. 1084-1104.

190. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay evolution into a more comprehensive method to measure chromosomal instability. // Genes. –2020; –V. 11. –№ 10. Article № 1203. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/10/1203/htm> (дата обращения: 23.03.2020).

191. Fenech M. et al. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures / M. Fenech, W.P. Chang, M. Kirsch-Volders, N. Holland, S. Bonassi, E. Zeiger and HUMAN MICRONUCLEUS project. // Mutation Research. –2003 Jan 10; –V. 534 –№ 1-2 .–P. 65-75. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00249-8 .

192. Fenech M. et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. Review. / M. Fenech, M. Kirsch-Volders, A.T. Natarajan et al. // Mutagenesis. –2011. –V. 26. –№ 1. –P. 125-132. DOI: 10.1093/mutage/.

193. Franco-Belussi L. et al. Internal pigment cells respond to external UV radiation in frogs / Lilian Franco-Belussi, Helen Nilsson Sköld, Classius de Oliveira. // Journal of Experimental Biology. –2016. –V. 219. –P. 1378-1383. DOI: 10.1242/jeb.134973 .

194. Furnus G.N.A. et al. Baseline micronuclei and nuclear abnormalities frequencies in native fishes from the Paraná River (Argentina) / G.N.A. Furnus, J.D. Caffetti, E.M. García et al. // Braz. J. Biol. –2014. –V. 74. –№ 1. URL: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.13712> (дата обращения: 01.04.2020).
195. Galindo T.P., Moreira L.M. Evaluation of genotoxicity using the micronucleus assay and nuclear abnormalities in the tropical sea fish *Bathygobius soporator* (Valenciennes, 1837) (*Teleostei, Gobiidae*) // Mutagenesis. Genet. Mol. Biol. –2009. –V. 32. –№ 2. URL: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572009000200029> .
196. Ghaffar A. et al. Cumulative effects of sodium arsenate and diammonium phosphate on growth performance, hemato-biochemistry and protoplasm in commercial layer. / Ghaffar A., Hussain R., Abbas G. et al. // Pakistan Veterinary Journal. –2017. –V. 37. –№ 3. –P. 257-262.
197. Ghisi N.de C. Relationship between biomarkers and pesticide exposure in fishes: A Review. / Nédia de Castilhos Ghisi // In: Soundararajan R. (ed.). Pesticides – Advances in Chemical and Botanical Pesticides, IntechOpen, London. –2012. DOI: 10.5772/48604. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/37966>. (дата обращения: 02.17.2021) (дата обращения: 04.08.2020).
198. Glomski C.A. et al. The phylogenetic odyssey of the erythrocyte. IV. The amphibians. / C.A. Glomski, J. Tamburlin, R. Hard and M. Chainani. // Histology and Histopathology. –1997. –V. 12. –P. 147-170. DOI: 10.14670/HH-12.147 .
199. Gómez-Meda B.C. et al. Nuclear abnormalities in erythrocytes of parrots (*Aratinga canicularis*) related to genotoxic damage. / Belinda C. Gómez-Meda , Ana L. Zamora-Perez, Jaime Luna-Aguirre et al. // Avian Pathology. –2006. –V. 35. –№ 3. –P. 206-210. URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03079450600711003> (дата обращения: 23.05.2020).
200. Gonzalez L.E.C. et al. Genotoxicity induced by widely used pesticide binary mixtures on *Caiman latirostris* (broad-snouted caiman). / Lopez Gonzalez, E.C., Siroski, P.A. and Poletta, G.L. // Chemosphere. –2019. –V. 232. –P. 337-344. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.218 .
201. Gorbi S. et al. Biological effects of diethylene glycol (DEG) and produced waters (PWs) released from offshore activities: A multi-biomarker approach with the sea bass *Dicentrarchus labrax* / Gorbi Stefania, Benedetti Maura, Virno Lamberti Claudia et al // Environmental Pollution. –2009. –V. 157. –№ 11. –P. 3166-3173. DOI: 10.1016/j.envpol.2009.05.021 .
202. Grinfeld S. et al. Micronuclei in red blood cells of the newt *Pleurodeles waltl* after treatment with benzo(a)pyrene: dependence on dose, length of exposure, posttreatment time, and uptake of the drug. / S Grinfeld, A

Jaylet, R Siboulet, P Deparis, I Chouroulinkov // Environ Mutagen. –1986. – V. 8. –№ 1. –P. 41-51. DOI: 10.1002/em.2860080105 .

203. Grisolia C.K. et al. Profile of micronucleus frequencies and DNA damage in different species of fish in a eutrophic tropical lake / Cesar K. Grisolia, Carla L. G. Rivero, Fernando L. R. M. Starling et al. // Genet. Mol. Biol. –2009. –V. 32. –№ 1. –P. 138-143. DOI: 10.1590/S1415-47572009005000009 .

204. Gulliver G. Observations in the size and shape of the red corpuscles of the blood of vertebrates. // Proceed. Zool. Soc. of London. –1875. –P. 474-495.

URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/page/28501724#page/608/mode/1up> (дата обращения: 14.06.2020).

205. Gürkan M. et al. A preliminary study on micronucleus analysis and nuclear anomalies in *Pelophylax ridibundus* (Pallas, 1771) (*Amphibia: Anura*) specimens collected around Vize (Kirkklareli) and Ida Mountains (Çanakkale, Turkey) / Mert Gürkan, Sibel Hayretdağ, Batuhan Yaman Yakın, Cemal Varol Tok // Ege J. Fish Aqua. Sci. –2012. –V. 29. –№ 3. –P. 133-136. DOI: 10.12714/egejfas.2012.29.3.05 .

206. Hatch E.M. et al. Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei. / Emily M. Hatch, Andrew H. Fischer, Thomas J. Deerinck, Martin W. Hetzer // Cell. –2013. –V. 154. –№ 1. –P. 47-60. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.007.

207. Hayashi M. The micronucleus test – most widely used *in vivo* genotoxicity test. Review. / Makoto Hayashi // Genes and Environment. –2016. –V. 38 :18 –6 p.

URL: <https://genesenvironment.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41021-016-0044-x> <https://doi.org/10.1186/s41021-016-0044-x> (дата обращения: 12.08.2020).

208. Hayretdağ S. et al. A preliminary study on micronuclei and nuclear abnormalities in the erythrocytes of some Colubrid snakes from Turkey / Sibel Hayretdağ, Mert Gürkan, Batuhan Yaman Yakın, Cemal Varol Tok. // Biharean Biologist (Romania). –2014. –V. 8. –№ 1: –P. 53-55.

209. Heddle J.A. A rapid *in vivo* test for chromosomal damage. // Mutation Research. –1973. –V.18. –P. 187-190.

210. Heddle J.A. A Short Personal History of Micronuclei. Chapter 1 in «The Micronucleus Assay in Toxicology» (Issues in toxicology, Vol. 39).. Eds: Siegfried Knasmüller, Michael Fenech – Cambridge: «Royal Society of Chemistry». –2019. –658 p. (–P. 1-7).

211. Heddle J.A. et al. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity: A report of the U.S. environmental protection agency Gene-Tox program./ J.A. Heddle, M. Hite, B. Kirkhart et al. // Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology. –1983. –V. 123. –№ 1. –P. 61-118.

212. Heddle J.A. et al. Micronuclei as an index of cytogenetic damage: past, present, and future / J.A. Heddle, M.C. Cimino, M. Hayashi et al. // Environmental and Molecular Mutagenesis. –1991. –V. 18. –P. 277-291.

213. Heredia-Rojas J.A. et al. *In Vivo* Cytotoxicity Induced by 60 Hz Electromagnetic Fields under a High-Voltage Substation Environment. / J. Antonio Heredia-Rojas, Abraham Octavio Rodríguez-De la Fuente, Ricardo Gomez-Flores et al. // Sustainability. –2018. –V. 10, Article № 2789; DOI:10.3390/su10082789 URL: <https://www.mdpi.com/2071-1050/10/8/2789/pdf> (дата обращения: 15.03.2020).

214. Hintzsche H. et al. Fate of micronuclei and micronucleated cells / Henning Hintzsche, Ulrike Hemmann, Albrecht Poth et al. / Mutation Research / Reviews in Mutation Research. –2017. –V. 771. –P. 85-98.

215. Hoofman R.N., Vink G.J. Cytogenetic effects on the eastern mudminnow, *Umbra pumaea*, exposed to ethyl methanesulfonate, benzo(a)pyrene, and river water. // Ecotoxicol. Environ. Safety. –1981. –V. 5. –P. 261-269.

216. Hoofman, R.N., Raat W.K. Induction of nuclear anomalies (micronuclei) in the peripheral blood erythrocytes of the eastern mudminnow *Umbra pumaea* by ethyl methane sulphonate. // Mutation Research. –1982. –V. 104. –№ 1-3. –P. 147-152. DOI: 10.1016/0165-7992(82)90136-1.

217. Hose J.E. et al. Elevated circulating erythrocyte micronuclei in fishes from contaminated sites of Southern California. / Hose J.E., Cross J.N., Smith S.G., Diehl D. // Marine Environmental Research. –1987. –V. 22. –№ 3. –P. 167-176. DOI: 10.1016/0141-1136(87)90034-1.

218. Hota J. et al. Blood Cell Profile of the Developing Tadpoles and Adults of the Ornate Frog, *Microhyla ornata* (Anura: Microhylidae). / Jutshina Hota, Madhusmita Das, Pravati Kumari Mahapatra. // International Journal of Zoology. –2013. –V. 2013. Article ID 716183, –14 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/716183> (дата обращения: 01.06.2021).

219. Howell W.H. The life-history of the formed elements of the blood, especially of the red blood corpuscles. // J. Morphol. –1891. –V. 4. –P. 57-116.

220. Hummelen P.V. et al. The micronucleus test in *Xenopus*: a new and simple 'in vivo' technique for detection of mutagens in fresh water. // Paul Van Hummelen, Catherine Zoll, Jef Paulussen, Micheline Kirsch-Volders, André Jaylet // Mutagenesis. –1989. –V. 4. –№ 1. –P. 12-16. URL: <https://doi.org/10.1093/mutage/4.1.12> (дата обращения: 22.11.2020).

221. Hussain R. et al. Genotoxic and pathological effects of malathion in male japanese quail (*Coturnix japonica*). / Riaz Hussain, Fazal Mahmood, Ahrar Khan, Farah Ali. // Pak. J. Agri. Sci. –2015. –V. 52. –№ 4. –P. 1143-1149. URL: <https://pakjas.com.pk/papers/2529.pdf> (дата обращения: 06.08.2020).

222. IAEA-2011 Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies Vienna: International Atomic Energy Agency. –2011. –247 p.

223. Ilyinskikh N.N. et al. An assessment of frequencies of micronucleated erythrocytes in peripheral blood of pigeons (*Columba livia* Gm.) living in the polluted radioactive area around the Siberian chemical plant / N.N. Ilyinskikh, E.N.Ilyinskikh, A.S.Ksenz, A.Y.Yurkin // Environmental Pollution. –1997. –V. 98, –№ 1, –P. 119-122. URL: [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(97\)00098-5](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(97)00098-5) (дата обращения: 11.11.2020).

224. Islam S.M. et al. Recuperation patterns in fish with reference to recovery of erythrocytes in *Barbonymus gonionotus* disordered by an organophosphate / S.M. Islam, · M.M. Khan, · M. Moniruzzaman et al. // International Journal of Environmental Science and Technology. –2019. URL: <https://doi.org/10.1007/s13762-019-02425-0> .

225. ISO 17099. 2014. Radiological protection – Performance criteria for laboratories using the cytokinesis block micronucleus (CBMN) assay in peripheral blood lymphocytes for biological dosimetry. URL: <https://isme.me/en/project/show/iso:proj:59141> (дата обращения: 01.09.2020).

226. ISO 21427-1. 2006. International Standard. Water quality – Evaluation of genotoxicity by measurement of the induction of micronuclei. Part 1: Evaluation of genotoxicity using amphibian larvae. ISO 21427-1. ICS: 13.060.70. Genova –CH. URL: <https://www.iso.org/standard/39680.html> (дата обращения: 31.05.2020).

227. Ivanova L. et al. Micronuclei and nuclear abnormalities in erythrocytes from barbel *Barbus peloponnesius* revealing genotoxic pollution of the river Bregalnica. / Lozenka Ivanova, Florina Popovska-Percinic, Valentina Slavevska-Stamenkovic et al. // Macedonian Veterinary Review. –2016. –V. 39. –№ 2. –P. 159-166.

228. Jakowska S. Algunos Problemas en Hematologia Comparada. // Rev. Biol. Trop. –1959. –V. 7. –№ 2 –P. 143-155.

229. Jaylet A. et al. A new micronucleus test using peripheral blood erythrocytes of the newt *Pleurodeles waltl* to detect mutagens in fresh-water pollution. / A. Jaylet; P. Deparis; V. Ferrier, S. Grinfeld, R. Siboulet. // Mutation Research. –1986a. –V.164. –P. 245-257.

230. Jaylet A. et al. Induction of micronuclei in peripheral erythrocytes of axolotl larvae following in vivo exposure to mutagenic agents. / A Jaylet. P. Deparis, D. Gaschignard. // Mutagenesis. –1986b . –V. 1, –P. 211-215.

231. Jena G.B., Bhunya S.P. Thirty day genotoxicity study of an organophosphate insecticide, monocrotophos, in a chick in vivo test system // In Vivo. –1992. –V. 6. –№ 5. –P. 527-530.

232. Jiraungkoorskul W. et al. Micronucleus Test: The Effect of Ascorbic Acid on Cadmium Exposure in Fish (*Puntius altus*). / Wannee Jiraungkoorskul, Somphong Sahaphong, PiyaKosai and Myung-Huk Kim. // Research Journal of Environmental Toxicology. –2007a.–V. 1. –№ 1. –P. 27-36.

233. Jiraungkoorskul W. et al. Evaluation of micronucleus test's sensitivity in freshwater fish species. / Wannee Jiraungkoorskul, Piya Kosai, Somphong Sahaphong et al. // Research Journal of Environmental Sciences. – 2007b. –№ 1. –P. 56-63. DOI: [10.3923/rjes.2007.56.63](https://doi.org/10.3923/rjes.2007.56.63) URL: <https://scialert.net/abstract/?doi=rjes.2007.56.63> (дата обращения: 03.06.2020).

234. Jolly J. Sur l'evolution des globules rouges dans le sans des embryons de mammiferes. C.R.Seans. Soc. Biol. (Paris). –1905. –V. 58 – P. 593-595.

235. Jubril A.J.et al. *In vivo* micronucleus test as a biomarker of genotoxicity in free-range goats from suspected contaminated environment. / Jubril A.J., Omadevuaye T.O., Adekola A.A. // Journal of Advanced Veterinary and Animal Research. –2017. –V. 4. –№ 3. –P. 281-287.

236. Kaur R. et al. A review on genotoxicity in aquatic organisms and environment / Rajinder Kaur, Tarang Kumar Shah, Sarbjeet Kaur, Sapana Rani Charak. // The Pharma Innovation Journal. –2018; –V. 7. –№ 1. –P. 353-359.

URL: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2018/vol7issue1/PartF/7-1-68-936.pdf> (дата обращения: 08.08.2021).

237. Kesari K.K. et al. Induction of micronuclei and superoxide production in neuroblastoma and glioma cell lines exposed to weak 50 Hz magnetic fields / Kavindra Kumar Kesari, Jukka Juutilainen, Jukka Luukkonen, Jonne Naarala. // Journal of The Royal Society Interface. –2016 – V. 13. –№ 114. URL: <https://doi.org/10.1098/rsif.2015.0995> (дата обращения: 08.09.2021).

238. Khan A et al. Hemato-biochemical changes induced by pyrethroid insecticides in avian, fish and mammalian species. / Ahrar Khan, Latif Ahmad, Muhammad Zargham Khan. // International Journal of Agriculture & Biology. – 2012. –V. 14. –P. 834-842.

239. Khan M.S. et al. Heavy metal pollution and risk assessment by the battery of toxicity tests / Mohd Shahnawaz Khan, Mehjbeen Javed, Md. Tabish Rehman et al. // Scientific Reports. –2020. –V. 10, Article number: 16593. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73468-4> v (дата обращения: 06.03.2020).

240. Kirsch-Volders M. et al. Validity of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay (L-CBMN) as biomarker for human exposure to chemicals with different modes of action: A synthesis of systematic reviews.

/ Kirsch-Volders M, Fenech M, Bolognesi C. // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. –2018. –V. 836 (Pt A). –P. 47-52. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.05.010.

241. Kligerman, A.D. The use of aquatic organisms to detect mutagens that cause cytogenetic damage. In: Egami N. (Ed.), «Radiation Effects on Aquatic Organisms», Ed., Japan Science Society Press. –Tokyo. –1980. — P. 241-252.

242. Kligerman, A.D. Fishes as a biological detector of the effects of genotoxic agents. In: Heddle, J.A. (Ed.), Mutagenicity: New Horizons in Genetic Toxicology.—New York: Academic Press. –P. 435-453.

243. Kneissig M. et al. Micronuclei-based model system reveals functional consequences of chromothripsis in human cells / Maja Kneissig, Kristina Keuper, Mirjam S de Pagter et al. // eLife –2019; –8: e50292. DOI: 10.7554/eLife.50292 .

244. Kousar S., Javed M. Studies on induction of nuclear abnormalities in peripheral blood erythrocytes of fish exposed to copper. // Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. –2015. –V. 15. –P. 79-886. DOI: 10.4194/1303-2712-v15_4_11 .

245. Koyama Shin et al. Effects of high frequency electromagnetic fields on micronucleus formation in CHO-K1 cells. / Shin Koyama, Takehisa Nakahara, Kanako Wake et al. // Mutat Res. –2003. –V. 541. –№ 1-2. –P. 81-89.

246. Krauter P.W. et al. Radiation-induced micronuclei in peripheral erythrocytes of *Rana catesbeiana*: an aquatic animal model for in vivo genotoxicity studies. / Krauter, P.W., Anderson, S.L., Harisson, F.L. // Environ. Molec. Mutagen. –1987. –V. 10. –№ 3. –P. 285-291. DOI: 10.1002/em.2850100307.

247. Kravtsov V.Yu. et al. Tailed nuclei and dicentric chromosomes in irradiated subjects / V.Yu. Kravtsov, R.F. Fedortseva, Ye.V. Starkova et al. // Applied Radiation and Isotopes. –2000. –V. 52. –P. 1121-1127.

248. Kravtsov V.Yu. et al. Lymphocytes with “tailed” nuclei (LTN) in blood smears as the easiest biomarker of radiation exposure that is acceptable in emergencies / V.Yu. Kravtsov, R.F. Fedortseva, A.N. Grebenyuk, Ye.V. Starkova. // Jacobs Journal of Emergency Medicine –2014. –V. 1. –№ 1. – Article № 005.

249. Kravtsov V. Yu. et al. Nuclear Abnormalities of Lymphocytes as the Simplest Markers for Bioindication Test in Case of Mass Casualty Events Involving Radiation Exposure. / Viacheslav Kravtsov, Aleksandra Livanova, Yekaterina Starkova // Emerg Med (Los Angel). –2017. –V. 7. –№ 4. – Article № 356. doi:10.4172/2165-7548.1000356 .

250. Kravtsov V.Yu. et al. The frequency of lymphocytes containing dumbbell-shaped nuclei depends on ionizing radiation dose and correlates with

appearance of chromosomal aberrations. / Viacheslav Yu. Kravtsov, Alexandra A. Livanova, Oleg V. Belyakov, Regina F. Fedortseva. // *Genome Integrity*. 2018. –V. 9. –№ 1. –P. 1-7. URL: <http://www.genome-integrity.org/text.asp?2018/9/1/1/233639>. (дата обращения: 03.04.2021).

251. Kursa M., Bezrukov V. Health status in an antarctic top predator: micronuclei frequency and white blood cell differentials in the south polar skua (*Catharacta maccormicki*). // *Polarforschung*. –2008. –V. 77. –№ 1. –P. 1-5. 2007-online: URL: <https://healthdocbox.com/70592691-Cancer/Health-status-in-an-antarctic-top-predator-micronuclei-frequency-and-white-blood-cell-differentials-in-the-south-polar-skua-catharacta-maccormicki.html> .

252. Labrada-Martagón V. et al Standardized micronucleus assay for peripheral blood from sea turtles. / Vanessa Labrada-Martagón, Fernando Alberto Muñoz Teneriá, Tania Zenteno-Savín // *Chelonian Conservation and Biology*. –2019. –V. 18. –№ 2. –P. 175-186. URL: <https://doi.org/10.2744/CCB-1373.1> (дата обращения: 28.07.2021).

253. Lajmanovich R.C. et al. Micronucleus induction in erythrocytes of the *Hyla pulchela* tadpoles (*Amphibia: Hylidae*) exposed to the insecticide endosulfan. / Lajmanovich R.C., Cabagna M., Peltzer P.M. et al. // *Mutation Research*. 2005. –2005. –V. 587. 2005. –№ 1-2. –P. 67-72. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.08.001> (дата обращения: 23.03.2021).

254. Lajmanovich R.C. et al. Acute toxicity of colloidal silicon dioxide nanoparticles on amphibian larvae: emerging environmental concern. / Rafael Carlos Lajmanovich, Paola Mariela Peltzer, Candela Soledad Martinuzzi et al. // *International Journal of Environmental Research*. –2018. –V. 12. –P. 269–278. URL: <https://doi.org/10.1007/s41742-018-0089-8> (дата обращения: 18.03.2021).

255. Latorre, M.A., et al. Basal frequency of micronuclei and hematological parameters in the side-necked turtle, *Phrynops hilarii* (Dumeril & Bibron, 1835). / Maria A. Latorre, Evelyn C. Lopez Gonzalez, Pablo A. Siroski and Gisela L. Polenta // *Acta Herpetologica*. –2015. –V. 10, –№ 1. –P. 31-37. URL: <https://oaj.fupress.net/index.php/ah/article/view/1737/1737> (дата обращения: 25.08.2021).

256. Lindberg H.K. et al. Origin of nuclear buds and micronuclei in normal and folate-deprived human lymphocytes. / Hanna K. Lindberg, Xu Wang, Hilikka Järventaus et al. // *Mutat Res*. –2007. –V. 617. –№ 1-2. –P. 33-45. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510706003484?via%3Dihub> (дата обращения: 12.08.2021).

257. Longwell A.C. et al. Frequencies of micronuclei in mature and immature erythrocytes of fish as an estimate of chromosome mutation rates – results of field surveys on windowpane flounder, winter flounder and atlantic mackerel. / A. Crosby Longwell, D. Perry, J.B. Hughes, A. Hebert // *National*

Marine Fisheries Service Northeast Fisheries Center Milford Laboratory –
Milford, Connecticut 06460. –26 p.
URL: https://www.ices.dk/sites/pub/CM%20Documents/1983/E/1983_E55.pdf
(дата обращения: 06.06.2021).

258. López González E.C. et al. Induction of micronuclei in broad snouted caiman (*Caiman latirostris*) hatchlings exposed in vivo to Roundup® (glyphosate) concentrations used in agriculture. / E.C. López González, M.A. Latorre, A. Larriera et al. // Pesticide Biochemistry and Physiology. –2013. –V. 105, –№ 2, –P. 131-134. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.12.009>
(дата обращения: 04.08.2021).

259. López González E.C. et al. Genotoxicity induced by widely used pesticide binary mixtures on Caiman latirostris (broad-snouted caiman). / Lopez Gonzalez E.C., Siroski P.A., Poletta G.L. // Chemosphere. –2019. –V. 232. –P. 337-344. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.218

260. López González E.C. et al. A comprehensive approach using multiple biomarkers to detect damage induced by pesticides in broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*) under *ex-situ* conditions / E.C. López González, L.M. Odetti, M.A. Latorre et al. // Heliyon. –2022 –V. 8. –№ 1. – Article № e08667. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08667
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741443> (дата обращения: 17.07.2021).

261. Luzhna L. et al. Micronuclei in genotoxicity assessment: from genetics to epigenetics and beyond. A review. / Luzhna L., Kathiria P. and Kovalchuk O. // Front. Genet. –2013. –V 4: 131. URL: [doi: 10.3389/fgene.2013.00131](https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00131) (дата обращения: 04. 04.2021).

262. Maceda-Veiga A. et al. Inside the Redbox: Applications of haematology in wildlife monitoring and ecosystem health assessment. / Alberto Maceda-Veiga, Jordi Figuerola, Albert Martínez-Silvestre et al. // Science of the Total Environment. 2015 V. 514. –P 322-332.

263. Manna G.K. et al. Micronucleus test in the peripheral erythrocytes of the exotic fish *Oreochromis mossambica* / Manna, G.K.; Banerjee, G.; Gupta, S. // Nucleus. –1985. –V. 28. –№ 3. –P. 176-179. URL: <https://eurekamag.com/research/005/899/005899051.php> (дата обращения: 16.05.2021).

264. Matter B., Schmid W. Trenimon-induced chromosomal damage in bone marrow cells of six mammalian species, evaluated by the micronucleus test, // Mutat Res. –1971. –V.12. –№ 4. –P. 417-423. DOI: 10.1016/0027-5107(71)90092-3.

265. Maul K. et al. Validation of the hen's egg test for micronucleus induction (HETMN): Detailed protocol including scoring atlas, historical control data and statistical analysis. / K Maul, D Fieblinger, A Heppenheimer, et al. // Mutagenesis. –2021. geab026. DOI: 10.1093/mutagen/geab026.

266. Melo-Silva M. et al. Comparison of nuclear abnormalities in *Astyanax bifasciatus* Cuvier, 1819 (Teleostei: Characidae) of two sections of rivers from the middle Iguacu / Merieli Melo-Silva, Felipe Rafael Oliveira, Jonathan Rosa // Acta Scientiarum. Biological Sciences. –2018. –V. 40, № e40669. URL: <https://doi.org/10.4025/actascibiolsci.v40i1.40669> (дата обращения: 17.08.2021).

267. Mendez S.E. et al. Erythrocyte Micronucleus Cytome Assay in Passer Domesticus and Environmental Remote Sensing for Inferring the Quality of Wild, Rural and Urban Areas. / Sofia Elena Mendez, Arnaldo Angel Martín Quero, Nora Bibiana María Gorla et al. // 25 October 2021, Preprint (Version 1) available at Research Square URL: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-786298/v1> (дата обращения: 14.05.2021).

268. Mersch J. et al. Induction of micronuclei in haemocytes and gill cells of zebra mussels, *Dreissena polymorpha*, exposed to clastogens / J. Mersch, M.N. Beauvais, P. Nagel // Mutat Res. –1996. –V. 371. –№ 1-2. –P.47-55. DOI: 10.1016/s0165-1218(96)90093-2

269. Mesak C. et al. Do Amazon turtles exposed to environmental concentrations of the antineoplastic drug cyclophosphamide present mutagenic damages? If so, would such damages be reversible? / Carlos Mesak, Mateus Flores Montalvão, Caroliny Fátima Chaves Paixão et al. // Environmental Science and Pollution Research –2019. –V. 26. –№ 6. –P. 6234-6243. DOI: 10.1007/s11356-019-04155-9.

270. Metcalfe C.D. Induction of micronuclei and nuclear abnormalities in the erythrocytes of Mudminnow (*Umbra limi*) and brown bulheads (*Ictalurus nebulosus*). // Bull. Environ. Contam. Toxicology. 1988. –V. 40. –№ 4. –P. 489-495. DOI: 10.1007/BF01688371. Michalová V. et al. Micronucleus assay in environmental biomonitoring. / Michalová V., Galdíková M., Holečková B., Koleničová S., Schwarzbacherová V. // Folia Veterinaria. 2020. V. 64. № 2. – P. 20-28. DOI: 10.2478/fv-2020-0013 .

272. Migliore L. et al. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases. Review. / Lucia Migliore, Fabio Coppedè, Michael Fenech, Philip Thomas. // Mutagenesis. –2011. –V. 26. –№ 1. –P. 85-92, URL: <https://doi.org/10.1093/mutage/geq067> (дата обращения: 29.06.2021).

273. Miller R.C. The micronucleus test as an *in vivo* cytogenetic method. // Environmental Health Perspectives. 1973. V. 6. –P. 167-170.

274. Mitkovska V.I. Micronucleus frequency in rodents with blood parasites. / Vesela I. Mitkovska, Hristo A. Dimitrov, Angel I. Kunchev, Tsenka G. Chassovnikarova. // Acta Zool. Bulg. –2020. –Supplement 15. –P. 33-41.

275. Mitkovska V.I. et al. Chronic Exposure to Heavy Metals Induces Nuclear Abnormalities and Micronuclei in Erythrocytes of the Marsh Frog (*Pelophylax ridibundus* Pallas, 1771) / Vesela I. Mitkovska, Hristo A.

Dimitrov, Tsenka G. Chassovnikarova. // *Ecologia Balkanica*. –2021, Special Edition 4. –P. 97-108.

276. Miyazaki K. et al. Three Types of Nuclear Envelope Assemblies Associated with Micronuclei. / Kohei Miyazaki, Yuichi Ichikawa, Noriko Saitoh, Hisato Saitoh. // *CellBio*. –2020. –V. 9. –№ 1. –P. 14-28. URL: [10.4236/cellbio.2020.91002](https://doi.org/10.4236/cellbio.2020.91002). (дата обращения: 27.06.2021).

277. Mohamed M. et al. Biochemical and Histopathological Changes in Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus* at Lake of Edku (Egypt) / Mourad Mohamed, Mahmoud Tanekhy, Ekbal Wassif et al. // *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*. –2017. –V. 55. –№ 2. –P. 40-51. DOI: 10.5455/ajvs.276968

278. Moron S. et al. Estudo de alteracoes na concentracao dos ions plasmaticos e da inducao de micronucleos em *Piraractus mesopotamicus* exposto ao herbicida atrazina. / Moron S., Polez, V.L.P, Artoni, R.F. et al. // *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*. –2006. –V. 1. –№ 1. –P. 27-30. DOI: 10.5132/jbse.2006.01.006

279. Muranli F.D.G., Güner U. Induction of micronuclei and nuclear abnormalities in erythrocytes of mosquito fish (*Gambusia affinis*) following exposure to the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin. / Fulya Dilek Gökalp Muranli, Utku Güner // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. –2011. –V. 726, –№ 2. –P. 104-108. URL: http://uguner.trakya.edu.tr/files/a10-induction_of_micronuclei_and_nuclear_abnormal.pdf (дата обращения: 04.08.2021).

280. Nigro M. et al. Cellular biomarkers for monitoring estuarine environments: transplanted versus native mussels. / M. Nigro, A. Falleni, I. Del Barga et al. // *Aquatic Toxicology* –2006 –V. 77. –P. 339–347. DOI: 10.1016/j.aquatox.2005.12.013

281. Nirchio M. et al. Genotoxic effects of mercury chloride on the Neotropical fish *Andinoacara rivulatus* (Cichlidae: Cichlasomatini). / Nirchio M., Choco-Veintimilla O., Quizhpe-Cordero P. F., et al. (2019). // *Revista de Biologia Tropical* (Int. J. Trop. Biol.). –2019. –V. 67. –№ 4. –P. 745-754.

282. Obiakor M.O et al. Eco-genotoxicology: Micronucleus Assay in Fish Erythrocytes as In situ Aquatic Pollution Biomarker: a Review / Obiakor M.O., Okonkwo J.C., Nnabude P.C., Ezeonyejiaku C.D. // *Journal of Animal Science Advances*. –2012, –V.2 –№1.–P. 123-133.

283. Odetti L.M. et al. Genotoxicity and oxidative stress in *Caiman laliostris* hatchlings exposed to pesticide formulations and their mixtures during development through incubation material. / L.M. Odetti, E.C. Lopez Gonzalez, M.L. Romito et al. // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. –2020. –V. 193. –№ 110312 URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110312> (дата обращения: 05.07.2021).

284. OECD, Guideline for the Testing of Chemicals, Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Publishing. –2016a. –P. 1-21.

285. OECD, Guideline for the Testing of Chemicals, Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Publishing. –2016b. –P 1-29

286. Oliveira E.D.R.S. Avaliação genotóxica em aves silvestres do Cerrado (Genotoxic evaluation in wild birds of the Cerrado) / Elaine Divina Rodrigues Silveira Oliveira // Dissertação (Mestrado em Prograina de Pós-Graduagao em Biodiversidade e conservação) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano. –Rio Verde, Brasil. –2020. –62 p.

287. Oliveira V.C.S. Análise citogenética e genotóxica de *Caiman crocodilus* (Linnaeus, 1758) provenientes de ambiente natural e antropizado dos arredores de Manaus / Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva. –Manaus, Amazonas. Abril. –2015. –xiii, –64 f. : il.

288. Oliveira V.C.S. et al. Looking for genetic effects of polluted anthropized environments on *Caiman crocodilus crocodilus* (Reptilia, Crocodylia): A comparative genotoxic and chromosomal analysis / Vanessa Cristina Sales Oliveira, Patrik Ferreira Viana, Maria Claudia Gross et al. // Ecotoxicology and Environmental Safety. –2021. –V. 209, – Article № 111835. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111835> (дата обращения: 14.08.2021).

289. Olivi Y.A. et al. Ensayo de Micronúcleos Citoma como biomarcador de inestabilidad genética en aves de la Reserva Natural Bosque Telteca. / Olivi Y.A., Quero A.A.M., Zarco A.; Juaire K., Ordovini D.O.; Gorla N.B.M., // VII Congreso Argentino dela Sociedad de Toxicología y Química Ambiental (SETAC ARG, Capítulo Argentino) / Lugar: San Luis; Año: –2018; URL: https://www.conicet.gov.ar/new_scp/detalle.php?keywords=&id=21867&congresos=yes&detalles=yes&congr_id=7620787 (дата обращения: 21.06.2021).

290. Omonona A.O. et al. Micronucleus as a Biomarker of Genotoxicity in Village Weaver Bird (*Ploceus cucullatus*). / Omonona A.O., Adetuga A.T and Jibril A.J // World's Veterinary Journal. V 4. № 4. –P. 48-53.

291. Oria J. On the figurative elements of the circulating blood of some Brazilian fluvial teleosteans. I. Erythrocytes: normal and anucleated forms, young forms, and involutive forms. // The Anatomical Records. –1933. –V. 55. –№ 4. –P. 369-376. URL: <https://doi.org/10.1002/ar.1090550404> (дата обращения: 02.06.2021).

292. Ozgül C.N. et al. Hematologic and genotoxicological research on *Pelophylax ridibundus* and *Bufotes variabilis* living around the Çan (Çanakkale,

Turkey) / Ceren Nur Özgül, Didem Kurtul, Çiğdem Gül // Turkish Journal of Bioscience and Collections. –2020. –V. 4, –№ 2. –P. 105-111.

293. Paul R, Jashodeb A. Ecotoxicological risk assessment of paper mill effluent waste water. // Biosc.Biotech.Res.Comm. –2021. –V. 14. –№ 4. URL: <http://dx.doi.org/10.21786/bbrc/14.4.57> (дата обращения: 06.07.2021).

294. Peer S et al. Is fine morphology of the human sperm nuclei affected by in vitro incubation at 37°C? // Sigal Peer, Fina Eltes, Arie Berkovitz et al. // Fertility and Sterility. –2007. –V. 88, –№ 6. –P.1589-1594. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.069> (дата обращения: 19.09.2021).

295. Piancini L.D.S. et al. Piscine micronucleus test and the comet assay reveal genotoxic effects of Atrazine herbicide in the neotropical fish *Rhamdia quelen* / L.D.S. Piancini; G.S. Santos; F.H. Tincani; M.M. Cestari. // Ecotoxicol. Environ. Contam., –2015. –V. 10, –№ 1. –P. 55-60. DOI: 10.5132/eec.2015.01.09

296. Pinhatti V.R. et al. Determinação de danos basais no DNA de araras caninê (*Ara ararauna*) através do teste de micronúcleos: uma ferramenta na avaliação da saúde animal e seu uso no biomonitoramento da poluição ambiental / Valéria Rodrigues Pinhatti, Mariangela da Costa Allgayer, Adriana Schneider Breyer, Rosecler Alves Pereira, Juliana da Silva // Acta Scientiae Veterinariae. –2006. –V. 34. –№ 3. –P. 313-317. URL: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.15552> (дата обращения: 28.07.2021).

297. Poletta G.L. et al. Caiman latirostris (broad-snouted caiman) as a sentinel organism for genotoxic monitoring: Basal values determination of micronucleus and comet assay. / G.L. Poletta, A. Larriera, E. Kleinsorge, M.D. Mudry. // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. –2008. –V. 650. –№ 2. –P. 202-209. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.12.001> (дата обращения: 29.07.2021).

298. Poletta G.L., Siroski P.A. Micronucleus experiments with Reptiles. Chapter 15 in «The Micronucleus Assay in Toxicology (Issues in toxicology, Vol. 39).. Eds: Siegfried Knasmüller, Michael Fenech – Cambridge: «Royal Society of Chemistry». –2019. –658 p. (–P. 243-258)

299. Prieto Z. et al. Efecto genotóxico del dicromato de potasio en eritrocitos de sangre periférica de *Oreochromis niloticus* (tilapia). / Zulita Prieto, Julio León-Incio, Carlos Quijano-Jara et al. // Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.–2008.–V. 25.–№ 1. –P. 51-58.

300. Quero A.A.M. et al. Erythrocyte micronucleus cytomeassay of 17 wild bird species from the central Monte Desert, Argentina. / Quero A.A.M., Ferre D.M., Zarco A. et al. // Environmental Science and Pollution Research, –2016. –V. 23. –P. 25224-25231. DOI: 10.1007/s11356-016-7638-5

301. Raghunath S. et al. Nuclear abnormalities in erythrocytes of frogs from wetlands and croplands of western ghats indicate environmental contaminations. / Shreyas Raghunath, Chethankumar Masaruru Veerabhadrapa, Krishna Kulkarni et al. // The Journal of Tropical Life Science. –2017. –V. 7, –№ 3, –P. 208-212. DOI: 10.11594/jtls.07.03.

302. Rello-Varona S. et al. Autophagic removal of micronuclei. / Santiago Rello-Varona, Delphine Lissa, Shensi Shen et al. // Cell Cycle. – 2012. –V. 11. –№ 1. –P. 170-176.

303. Ribeiro D.A. Micronucleus Assay of Buccal Mucosa Cells in Hairdressers: The Importance of Occupational Exposure. // Asian Pac. J. Cancer Prev. –2019. –V. 20. –№ 5. –P. 1297-1298. URL: [10.31557/APJCP.2019.20.5.1297](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.5.1297) (дата обращения: 30.08.2021).

304. Ribeiro P.V.A. et al. Correlation between micronucleus and prevalence of hemosporids in species of birds from Brazilian Cerrado / Ribeiro, Paulo Vítor Alves; Baesse, Camilla Queiroz; Tolentino, Vitor Carneiro de Magalhães et al. // Ornithological Congress of the Americas. Puerto Iguazu, Argentina, 8-11 August 2017. Book of abstracts. –2017. –255 p. –Article № 10422.

305. Rieber M., Strasberg Rieber M. Sensitization to radiationinduced DNA damage accelerates loss of bcl-2 and increases apoptosis and autophagy. / Manuel Rieber & Mary Strasberg Rieber. // Cancer Biology & Therapy. – 2008. –V. 7. –№ 10. –P. 1561-1566. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.10.6540>

306. Richard F. et al. The frequency of micronuclei with X chromosome increases with age in human females. / Richard F., Muleris M., Dutrillaux B. // Mutation Research. 1994. Vol. 316. P. 1-7.

307. Rocha C.A.M. et al. The micronucleus assay in fish species as an important tool for xenobiotic exposure risk assessment. - A brief review and an example using neotropical fish exposed to methylmercury. / Rocha C A.M., R.A. Santos M.O., Bahia, L.A. et al. // Reviews in Fisheries Sci. –2009. –V. 17. –№ 4. –P. 478-484.

308. Romero C.M., et al. Assessment of erythrocyte nuclear abnormalities in oiled *Spheniscus magellanicus* as a suitable biomarker of genotoxicity. new tools for rehabilitation. / Romero C.M., Polizzi P.S., Bauer J., et al. // SETAC Latin America 14th Biennial Meeting, 26-29 september 2021. Abstract Book –P. 65

309. Russo A., Degrassi F. Molecular cytogenetics of the micronucleus: Still surprising. // Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. –2018. –V. 836. –P. 36-40. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.05.011> (дата обращения: 18.01.2021).

310. Safi Oz Z. Micronucleus scoring: An available approach in the evaluation of genomic damage in exfoliative cervicovaginal cells / Zehra Safi

Oz // Annals of Cytology and Pathology –2020. –V. 5. –№ 1. –P. 064-067. DOI: 10.17352/acp.000018

311. Saganuwan, S.A. Effects of Therapeutic and Toxic Agents on Erythrocytes of Different Species of Animals. In: Tombak, A. , editor. Erythrocyte [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Mar 13]. DOI: 10.5772/intechopen.85865. Available from: URL: <https://www.intechopen.com/chapters/67156> (дата обращения: 21.06.2021).

312. Saleh K., Sarhan M.A.A. Clstogenic Analysis of Chicken Farms Using Micronucleus Test in Peripheral Blood. // Journal of Applied Sciences Research. –2007. –V. 3. –№ 12. –P. 1646-1649.

313. Santos A.T. et al. Genotoxic and melanic alterations in *Lithobates catesbeianus* (Anura) tadpoles exposed to fipronil insecticide. / Santos A.T., Valverde B.S.L., De Oliveira C. et al. // Environ. Sci. Pollut. Res. –2021. – V. 28. –P. 20072–20081. URL: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11948-w> (дата обращения: 22.05.2021).

314. Santos C.S.A. dos. Biomonitorização de Aves em Recuperação: um estudo de longo termo / Cátia Sofia Andrade dos Santos. // Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para obtenção do grau de Mestre em Biologia Aplicada – Ramo de Ecologia, Biodiversidade e Gestão dos Ecossistemas, Departamento de Biologia e CESAM da Universidade de Aveiro. –2012. –XV+74 p

315. Santos C.S.A. et al. Differences in the number of micronucleated red blood cells and other nuclear abnormalities in Ciconiiformes: potential bioindicators of genotoxicity in birds. / C.S.A. Santos, M.S. Monteiro, A.M.V.M. Soares, S. Loureiro. // 6th SETAC World Congress/SETAC Europe 22nd Annual Meeting, Berlin, Germany, 20-24 May 2012. Part 3. –P. 244. Abstract № TH 039
URL: http://berlin.setac.eu/embed/Berlin/Abstractbook2_Part1.pdf (дата обращения: 08.09.2021).

316. Sargsyan A. et al. Application of the comet assay, micronucleus test and global DNA methylation analysis in Darevskia lizards as a sentinel organism for genotoxic monitoring of soil pollution. / Sargsyan A., Simonyan A., Hovhannisyanyan G., et al. // Mutation Research, Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. –2019. –V. 842. –P. 117-124. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.10.005. Epub 2018 Oct 25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255219/> (дата обращения: 28.04.2021).

317. Schaumburg L.G. et al. Ultraviolet radiation-induced genotoxic effects in the broad-snouted caiman, *Caiman latirostris*. / L.G. Schaumburg, G.L. Poletta, A. Imhof, P.A. Siroski, // Mutation Research. –2010. –V. 700. – P 67-70.

318. Schaumburg L.G. et al. Baseline values of micronuclei and comet assay in the lizard *Tupinambis merianae* (Teiidae, Squamata). / Laura G. Schaumburg, Gisela L. Poletta, Pablo A. Siroski, Marta D. Mudry // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. –2012. –V.84. –P. 99-103. URL: DOI: 10.1016/j.ecoenv.2012.06.023. Epub 2012. Aug. 14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.06.023> (дата обращения: 19.07.2020).
319. Schaumburg L.G. et al. Spontaneous genetic damage in the tegu lizard (*Tupinambis merianae*): The effect of age / L.G. Schaumburg, G.L. Poletta, P.A. Siroski, M.D. Mudry. // *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. –2014. –V. 766. –№ 5. –P. 5-9.
320. Schmid W. Chemical mutagen testing on *in vivo* somatic mammalian cells. // *Agents Actions*. –1973. –V. 3. –P. 77-85.
321. Schmid W. 1975. The micronucleus test. // *Mutation Research*. 1975. V. 31. –P. 9-15. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1161\(75\)90058-8](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1161(75)90058-8) (дата обращения: 07.04.2021).
322. Schmid W. The Micronucleus Test for Cytogenetic Analysis. In: Hollaender A. (eds) *Chemical Mutagens. Chemical Mutagens (Principles and Methods for Their Detection)*. – Boston: Springer. –1976. –P. 31-53. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0892-8_2 (дата обращения: 29.05.2021).
323. Schroeder T.M. Cytogenetische und cytologische Befunde bei enzymopenischen Panmyelopathien und Pancytopenien. Familiäre Panmyelopathie Typ Fanconi, Glutathionreduktasemangel-Anämie und megaloblastäre Vitamin B₁₂-Mangel-Anämie // *Humangenetik*. 1966 V. 2. – P. 287-316. URL: <https://doi-org.libproxy.viko.lt/10.1007/BF00395947> (дата обращения: 18.11.2021).
324. Schroeder T.M. Investigation of bone marrow smears. In *Chemical Mutagenesis in Mammals and Man*, (eds. F. Vogel and G Rohrborn). Springer-Verlag, Heidelberg. –1970. –P.214-219.
325. Sears D.A., Udden M.M. Howell-Jolly bodies: A brief historical review. // *Am. J. Med. Sci.* –2012. –V. 343. –P. 407–409.
326. Shepherd G.L., Somers C.M. Adapting the buccal micronucleus cytome assay for use in wild birds: Age and sex affect background frequency in pigeons. // *Environ. Mol. Mutagen.* –2012. –V. 53. –№ 2. –P. 136-144. URL: <https://doi.org/10.1002/em.21673> (дата обращения: 22.02.2021).
327. Shimizu N. Molecular mechanisms of the origin of micronuclei from extrachromosomal elements. // *Mutagenesis*. –2011. –V. 26. –№1. –P. 119-123.
328. Shimizu N. et al. Selective entrapment of extrachromosomally amplified DNA by nuclear budding and micronucleation during S phase. / N. Shimizu, N. Itoh, H. Utiyama, G. M. Wahl. // *J. Cell Biol.* –1998. –V. 140. – № 6. –P. 1307-1320. DOI: 10.1083/jcb.140.6.1307.

329. Siboulet R et al. Micronuclei in red blood cells of the newt *Pleurodeles waltl* Michah: induction with X-rays and chemicals / R. Siboulet, S. Grinfeld, P. Deparis, A. Jaylet. // Mutation Research. –1984. –V. 125. –№ 2. –P. 275-81. DOI: 10.1016/0027-5107(84)90077-0

330. Silva J.M. et al. Lizards as model organisms to evaluate environmental contamination and biomonitoring / Jadna Maria Silva, Júlio Alejandro Navoni, Eliza Maria Xavier Freire // Environmental Monitoring and Assessment. –2020. –V. 192, –№ 7. –Article number: 454. URL: <https://doi.org/10.1007/s10661-020-08435-7> (дата обращения: 06.09.2021).

331. Silva J.M. et al. Cytogenetic analysis of nuclear abnormalities in the erythrocytes of gecko lizards (*Phylllopezus periosus*) collected in a semi-arid region of northeast Brazil: Possible effects of natural background radioactivity. / Jadna Maria Silva, Júlio Alejandro Navoni, Viviane Souza Amaral, Eliza Maria Xavier Freire // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. –2021. –V. 865, –Article number: 503346. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503346> (дата обращения: 06.09.2021).

332. Silva L.R.S. et.al. Micronuclei as biomarkers of genotoxicity of gamma radiation in aquatic environments. / Luanna R. S. Silva, Edvane B. Silva, Ronaldo C. da Silva et al. // 2011 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2011. Belo Horizonte, MG, Brazil, October 24-28, 2011. Associação Brasileira de Energia Nuclear – ABEN. –12 p. ISBN: 978-85-99141-04-5

333. Silva M.B. et al. Genotoxic effect of the insecticide Chlorpyrifos on the erythrocytes of *Odontophrynus carvalhoi* tadpoles (Amphibia: Odontophrynidae). / Silva M.B., Fraga R.E., Nishiyama P.B. et al. // Ecotoxicol. Environ. Contam. –2020. –V. 15, –№ 1, –P. 9-13. DOI: 10.5132/eec.2020.01.02 .

334. Simbula G. et al. Biological responses in pesticide exposed lizards (*Podarcis siculus*). / Simbula, G., Moltedo, G., Catalano, B. et al. // Ecotoxicology. –2021. –V. 30, –P. 1017-1028. URL: <https://doi.org/10.1007/s10646-021-02440-3> (дата обращения: 24.05.2021).

335. Sisman T. et al. Determination of Nuclear Abnormalities in Peripheral Erythrocytes of the Frog *Pelophylax ridibundus* (Anura: Ranidae) sampled from Karasu River Basin (Turkey) for Pollution Impacts. / Şişman T, Aşkın H, Türkez H, Özkan H, İncekara Ü, Çolak S. // LimnoFish. –2015. –V. 1. № 2. –P. 75-81 doi: 10.17216/LimnoFish-5000115825 .

336. Sisman T. et al. Marsh frog (*Pelophylax ridibundus*) as a bioindicator to assess pollution in an agricultural area / Turgay Şişman, Muhammet Çağın Keskin, Hatice Dane et al. // Pakistan J. Zool. –2021. –P. 1-

13. URL: <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/20190103130130> (дата обращения: 15.09.2022).

337. Sommer S. et al. Micronucleus assay: the state of art, and future directions / Sylwester Sommer, Iwona Buraczewska, Marcin Kruszewski // International Journal of Molecular Sciences. –2020. –V. 21. № 4 –P. 1534-1552. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073234/> (дата обращения: 15.09.2022).

338. Soto M. et al. Chromosomes trapped in micronuclei are liable to segregation errors. / Mar Soto, Iraia García-Santisteban, Lenno Krenning et al. // Journal of Cell Science. –2018. –V. 131. –№ 13. –Article № jcs214742. URL: <https://doi.org/10.1242/jcs.214742> (дата обращения: 15.09.2022).

339. Sparks S. Blood cell histology of *Homopus areolatus*; effects of season and cohort. / A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science in the Department of Biodiversity and Conservation Biology, Faculty of Science, University of the Western Cape (South Africa, Cape Town, Bellville). –2015. –97 p. URL: http://etd.uwc.ac.za/xmlui/bitstream/handle/11394/4776/Sparks_s_msc_nsc_2015.pdf?sequence=1 (дата обращения: 25.04.2021).

340. Stončius D., Lazutka J.R Spontaneous and benzo[a]pyrene-induced micronuclei in the embryos of the black-headed gull (*Larus ridibundus* L.). // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2003. –V. 538. –№ 1-2. –P. 31-39. URL: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(03\)00092-5](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(03)00092-5) (дата обращения: 22.05.2021).

341. Strunjak-Perovic I. et al. Evaluation of micronucleus and erythrocytic nuclear abnormalities in Balkan whip snake *Hierophis gemonensis* / Ivancica Strunjak-Perovic, Duje Lisicic, Rozelindra Coz-Rakovac et al. // Ecotoxicology. –2010. –V. 19. –№ 8. –P. 1460–1465. DOI 10.1007/s10646-010-0531-y.

342. Tabrez S. et al. Bioaccumulation of heavy metals and their toxicity assessment in *Mystus* species. / Shams Tabrez, Torki A.Zughaibi, Mehjbeen Javed. // Saudi Journal of Biological Sciences. –2021. –V. 28. –№ 2. –P. 1459-1464. URL: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.085> (дата обращения: 21.02.2021).

343. Tates A.D. et al. A micronucleus method for detection of meiotic micronuclei in male germ cells of mammals. / Tates A.D., Dietrich A.J.J., de Vogel N., Newteboom I., Bos A. // Mutation Research. –1983. –V. 121. –P 131-138.

344. The Micronucleus Assay in Toxicology (Issues in toxicology, Vol. 39).. Eds: Siegfried Knasmüller, Michael Fenech – Cambridge: «Royal Society of Chemistry». –2019. –658 p. URL: <https://doi.org/10.1039/9781788013604> (дата обращения: 25.09.2021).

345. Thomas P. et al. Buccal micronucleus cytome assay / Philip Thomas, Nina Holland, Claudia Bolognesi et al. // Nature Protocols. –2009. – V 4. –№ 6. –P. 825-837. DOI: 10.1038/nprot.2009.53 .

346. Tolbert P.E. et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. / Paige E.Tolbert, Carl M.Shy, James W.Allen // Mutation Research / Environmental Mutagenesis and Related Subjects. –1992. –V. 271. –№ 1. –P. 69-77. URL: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90033-1) (дата обращения: 17.07.2021).

347. Torres-Bugarín O. et al. Potential Uses, Limitations, and Basic Procedures of Micronuclei and Nuclear Abnormalities in Buccal Cells. / Olivia Torres-Bugarín, María Guadalupe Zavala-Cerna, Arnulfo Nava et al. // Dis. Markers. 2014; 2014: 956835. Published online 2014, Feb 4. URL: [10.1155/2014/956835](https://doi.org/10.1155/2014/956835) (дата обращения: 11.01.2020).

348. Tsarpali V. et al. Assessing the seasonal and intrinsic variability of neurotoxic and cytogenotoxic biomarkers in blood of free-living Eleonoras' falcons. / Vasiliki Tsarpali, Christina Kassara, Christos Barboutis et al. // Science of The Total Environment. –2020. –V. 711. 135101. URL: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135101>. (дата обращения: 11.06.2022).

349. Udroui I. The micronucleus test in piscine erythrocytes. // Aquat. Toxicol., –2006. –V. 79. –P. 201-204. DOI: 10.1016/j.aquatox.2006.06.013

350. Udroui I. A micronucleus test for the djungarian hamster, *Phodopus sungorus*, in environmental monitoring // Povolzhskiy Journal of Ecology. Поволжский экологический журнал. 2007. № 1. –С. 75 – 77.

351. Udroui I. The micronucleus test for aquatic toxicology. Chapter 7 in: Aquatic Toxicology Research Focus. Ed.: Elias P. Svensson, –Nova Science Publishers, Inc. –2008. –16 pp. ISBN 978-1-60456-192-0 .

352. Uno Y Liver Micronucleus Test (LMNT) Subgroup, «6th International Workshop on Genotoxicity Testing». Iguassu, Brazil. Available online URL: http://www.iaemgs.org/IWGT2013_Liver_MNT_summary.pdf (дата обращения: 22.02.2021).

353. Utani K. et al. Generation of micronuclei during interphase by coupling between cytoplasmic membrane blebbing and nuclear budding. / Utani K., Okamoto A., Shimizu N. // PLoS One. –2011. –V. 6. –№ 11. e27233. Epub 2011 Nov 2. DOI: 10.1371/journal.pone.0027233 .

354. Valbona A. et al. Clastogenic effects of Tirana lake water on *Pelophylax kurtmuelleri* red blood cells / Aliko Valbona, Biba Adiola, Sula Eldores // Электронный сетевой ресурс URL: <https://www.researchgate.net/publication/260289159> (дата обращения: 24.02.2021).

355. Van Hummelen P. et al. The micronucleus test in *Xenopus*: a new and simple «in vivo» technique for detection of mutagens in fresh water. / P.

Van Hummelen, C. Zoll, J. Paulussen, M. Kirsch-Volders, A. Jaylet. // *Mutagenesis*. –1989. –V. 4. –№ 1. –P. 12-16. DOI: 10.1093/mutage/4.1.12.

356. Vasquez M.Z. Combining the in vivo comet and micronucleus assays: a practical approach to genotoxicity testing and data interpretation. // *Mutagenesis*. –2010. –V. 25. –№ 2. –P. 187-199. DOI: 10.1093/mutage/geb060

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825345/> (дата обращения: 21.05.2021).

357. Viana L.F. et al. Are there differences in the frequency of micronuclei in *Astyanax lacustris* in relation to sex, mass and length?. / Viana L.F., Crispim B. do A., Barufatti A., Lima-Junior S.E. // *Research, Society and Development*, [S. l.]. –2020. –V. 9, –№ 8. –Article №: e181985151. URL: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5151> (дата обращения: 22.06.2021).

358. Villolobos M. et al. Enucleated erythrocytes in plethodontid salamanders. / Marielos Villolobos, Pedro Leon, Stanley K. Sessions et al. // *Herpetologica*. –1988. –V. 44. –№ 2. –P. 243-250. URL: <https://www.jstor.org/stable/3892523> (дата обращения: 14.09.2021).

359. Willan J. et al. ESCRT-III is necessary for the integrity of the nuclear envelope in micronuclei but is aberrant at ruptured micronuclear envelopes generating damage. / Jessica Willan, Alexa J. Cleasby, Neftali Flores-Rodriguez et al. // *Oncogenesis*. –2019. –V. 8, –Article №: 29. URL: <https://www.nature.com/articles/s41389-019-0136-0#article-info> (дата обращения: 21.02.2022).

360. Wolf T., Luepke N.P. Formation of micronuclei in incubated hen's eggs as a measure of genotoxicity // *Mutation Research*. –1997. –V. 394. –№ 1-3. –P. 163-175. URL: [10.1016/s1383-5718\(97\)00136-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(97)00136-8) (дата обращения: 11.11.2021).

361. Yin X. et al. Genotoxicity evaluation of chlorpyrifos to amphibian Chinese toad (*Amphibian: Anura*) by Comet assay and Micronucleus test. / Yin X., Zhu G., Li X.B., Liu S. // *Mutation Research*. 2009. –V. 680, –№ 1-2, –P. 2-6. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2009.05.018. URL: <https://www.inфона.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-c4e2fae6-b0a3-3f96-99a9-670afc51980c> (дата обращения: 10.04.2020).

362. York T.P. et al. Increased Frequency of Micronuclei in Adults with a History of Childhood Sexual Abuse: A Discordant Monozygotic Twin Study / Timothy P. York, Jenni Brumelle, Jane Juusola, et al. // *PLoS One*. –2013; –V. 8. –№ 1. e55337. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3559336/> (дата обращения: 11.05.2021).

363. Zafalon-Silva B. et al. Erythrocyte nuclear abnormalities and leukocyte profile in the antarctic fish *Notothenia coriiceps* after exposure to

shortand long-term heat stress. / Zafalon Silva B., Yuri Dornelles Zebra, Adalto Bianchini et al. / Polar Biol. –2017. DOI: 10.1007/s00300-017-2099-y

364. Zamora-Perez A.L. et al. Micronuclei and nuclear buds induced by cyclophosphamide in *Crocodylus moreletii* as useful biomarkers in aquatic environments. / Ana Lourdes Zamora-Perez, Jaime Luna-Aguirre, Guillermo Moisés Zúñiga-González et al. // Animals. –2021. –V. 11, Article № 3178. URL: <https://doi.org/10.3390/ani11113178> (дата обращения: 19.03.2021).

365. Zamzami N., Kroemer G. Condensed matter in cell death. // Nature. –1999. –V. 401. –P. 127-128.

366. Zhang C.J. et al. Study on the Micronucleus in Nucleated Erythrocytes in Vertebrates and its Application to Monitoring Environmental Pollution. / Zhang C.J., Cai Y.N., Chen L.J., Liu B.Z. // In: Chu E.H.Y., Generoso W.M. (eds) Mutation, Cancer, and Malformation. Environmental Science Research, –V. 31. –Boston: Springer, https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2399-0_42.

367. Zúñiga-González G. et al. Spontaneous micronuclei in peripheral blood erythrocytes from 54 animal species (mammals, reptiles and birds): part two. / G. Zúñiga-González, O. Torres-Bugarín, J. Luna-Aguirre, et al. // Mutat Res. –2000; –V.467. –№ 1. –P. 99-103. DOI: 10.1016/s1383-5718(00)00021-8.

368. Zuniga-Gonzales G. et al. Differences in the number of micronucleated erythrocytes among young and adult animals including humans spontaneous micronuclei in 43 species. / Zuniga-Gonzales G., Torres-Bugarin O., Zamora-Perez A. et al. // Mutation Research. –2001. –V 494. –№ 1-2. P. 161-167. DOI: 10.1016/s1383-5718(01)00180-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423355/> (дата обращения: 01.04.2021).

369. Zúñiga-González G. et al. Ultraviolet-A light induces micronucleated erythrocytes in newborn rats. / Zúñiga-González G.M., Gómez-Meda B.C., Zamora-Perez A.L. et al. // Expert Opin Environ Biol. S1. doi:10.4172/2325-9655.S1-001. URL: https://www.scitechnol.com/peer-review/ultravioleta-light-induces-micronucleated-erythrocytes-in-newborn-rats-buT0.php?article_id=4636 (дата обращения: 21.08.2020).

Оглавление

1. Введение	3
1.1. История развития микроядерного тестирования эритроцитов рыб, амфибий, пресмыкающихся и птиц	5
1.2. Методики дифференциации и типирования микроядер и ядерных аномалий.	8
2. Морфология нормальных ядер в эритроцитах	12
3. Микроядра в эритроцитах	13
3.1. Критерии микроядер	15
4. Морфологические аномалии ядер в эритроцитах	21
4.1. Двухядерные клетки	21
4.2. Двухлопастные ядра	24
4.3. Лопастные ядра.	26
4.3.1. Взаимосвязь двухядерных эритроцитов, двухлопастных и лопастных ядер с амитозом.	28
4.4. Почкующиеся ядра	28
4.5. Пузырящиеся ядра	30
4.6. Хвостатые ядра.	31
4.7. Зазубренные ядра	34
4.8. Ядра с впадиной	34
4.9. Почковидные ядра	35
4.10. Вакуолизованные ядра эритроцитов.	36
4.11. Перинуклеарная вакуоль в эритроцитах.	37
4.12. Кариопикноз.	37
4.13. Кариорексис.	38
4.14. Кариолизис.	39
4.15. Эритроциты со смещённым ядром.	40
4.16. Микроциты	41
4.17. Безъядерные эритроциты.	42
5. Заключение	47
Сокращения, использованные в тексте.	49
Приложение I.	50
Список цитированной литературы.	51

Учебное издание

Крюков Владимир Иванович

**АНАЛИЗ МИКРОЯДЕР И ЯДЕРНЫХ АНОМАЛИЙ
В ЭРИТРОЦИТАХ РЫБ, АМФИБИЙ, РЕПТИЛИЙ И ПТИЦ:
КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ТИПИРОВАНИЯ**

Научно-методическое пособие

Книга издана в авторской редакции.

ISBN 978-5-907608-05-4



Подписано в печать 17.01.2023.

Формат 60×84 1/16. Усл. печ. л. 6,7.

Бумага типографская. Заказ №1701АМ.

Тираж 500 экз.

По вопросам приобретения и издания литературы
обращаться по адресу:

Издательство «Научно-инновационный центр»

ул. 9 Мая, 5/192, г. Красноярск, 660127 Россия

тел. +7 (923) 358-10-20

Электронная почта: monography@nkras.ru

Дополнительная информация на сайте: www.nkras.ru

ISBN 978-5-907608-05-4



9 785907 608054 >