

Т.С. Оборнова¹, В.С. Лісовська¹, Б.І. Паламар², Н.В. Курділь¹, Н.П. Чермних¹

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна.

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ЦИТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ ОСІБ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В УМОВАХ «ХВОРОЇ БУДІВЛІ»

РЕЗЮМЕ. Мікроядерний тест на букальних клітинах є чутливим, малоінвазивним і доволі поширеним методом цитогенетичних досліджень.

Мета. Дослідити цитоморфологічні та цитогенетичні характеристики букального епітелію за мікроядерним тестом в осіб, що безпосередньо контактують з летючими органічними сполуками в умовах «хворої будівлі».

Матеріали та методи. Досліджували стан букального епітелію у 237 мешканців багатоквартирних будинків і офісів, що скаржилися на неприємний запах у приміщеннях (чоловіча стать – 117, жіноча – 120). Букальні клітини забарвлювали 2,5 % розчином ацетоорсеїна та 1 % світлим зеленим. Мікроскопію препаратів здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопу OPTON Axioskop (West Germany) при збільшенні масляною імерсією – $\times 1000$. Морфометричний аналіз параметрів клітин та облік відсоткового співвідношення різних форм епітеліоцитів проводили за допомогою програми Excel. Розрахунки частоти утворення мікроядер здійснювали за наказом МОЗ України 13.03.2007 № 116 «Про затвердження методичних рекомендацій: Обстеження та районування території за ступенем впливу антропогенних чинників на стан об'єктів довкілля з використанням цитогенетичних методів». Статистична обробка даних виконана за допомогою програми IBMSPSS Statistics 29.0.0.0 (t-критерій Стьюдента; Манна-Уїтні; ANOVA: Тьюкі; Т3-Даннетт), при $p \leq 0,05$.

Результати. Виявлені цитоморфологічні та цитогенетичні зміни букальних клітин у широкому діапазоні частот 0,3–7,0 %; нормальні клітини – 81 %; каріорексис і тучні клітини – 5 %, подвоєння ядра і вакуольна дистрофія – 2 %, фагоцитоз-апоптоз і відсутність ядра – 1 %, колонізація мікрофлорою – 1 %, мікроядра – 0,6 %, багатоядерні клітини – 0,5 %, протрузія ядра «розбите яйце» – 0,5 %, протрузія ядра «язик» – 0,3 %. За мікроядерним тестом встановлено, що серед осіб жіночої статі спостерігалася тенденція до збільшення частоти утворення МЯ одночасно зі збільшенням віку ($R_2 = 0,456$), проте серед осіб чоловічої статі зазначених змін не виявлено. Максимальний показник утворення мікроядер виявлений серед осіб чоловічої статі віком 15–39 та 65 і більше років, а серед осіб жіночої статі – 65 років і старше.

Висновки. В цілому, дослідження підтверджують, що букальні епітеліоцити мають чутливість до різних екзогенних та ендемогенних факторів, що позначається на цитоморфологічних і цитогенетичних ознаках букальних клітин, причому ці ознаки мають доволі широкий спектр.

Т. Оборнова¹, В. Лісовська¹, В. Паламар², Н. Курділь¹, Н. Чермних¹

¹L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

CYTOLOGICAL AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS OF BUCCAL EPITHELIUM OF PERSONS THAT LIVE IN A "SICK BUILDING"

ABSTRACT. The micronucleus test on buccal cells is a sensitive, minimally invasive and quite common method of cytogenetic studies.

Aim. Study of cytological and cytogenetic characteristics of the buccal epithelium using the micronucleus test in persons exposed to volatile organic compounds in the conditions of a "sick building".

Materials and methods. The condition of the buccal epithelium was studied in 237 residents of apartment buildings and offices who complained of an unpleasant smell in the premises (male – 117, female – 120). Buccal cells were stained with 2.5 % acetoorcein solution and 1 % light green. Microscopy of the preparations was carried out using an optical microscope OPTON Axioskop (Germany) with magnification by oil immersion – $\times 1000$. Morphometric analysis of cell parameters and calculation of the percentage ratio of different forms of epitheliocytes was carried out using the Excel program. Calculations of the frequency of formation of micronuclei were carried out according to the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.03.2007 № 116 "On the approval of methodological recommendations: Survey and zoning of the territory according to the degree of influence of anthropogenic factors on the state of environmental objects using cytogenetic methods." Statistical data processing was performed using the IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 program (Student's t-test; Mann-Whitney; ANOVA: Tukey; T3-Dunnnett), at $p \leq 0.05$.

Results. *Cytomorphological and cytogenetic changes in buccal cells were detected in a wide range of frequencies of 0.3–7.0 %; normal cells – 81 %; karyorrhexis and mast cells – 5 %, nuclear doubling and vacuolar dystrophy – 2 %, phagocytosis-apoptosis and absence of a nucleus – 1 %, colonization by microflora – 1 %, micropoison – 0.6 %, multinucleated cells – 0.5 %, protrusion of the nucleus "broken egg" – 0.5 %, "tongue" nucleus protrusion – 0.3 %. According to the MN-test, it was established that a strong correlation between the parameters of the frequency of MN formation and increasing age ($R^2 = 0.860$) was characteristic of females, however, the degree of correlation was weak among males ($R^2 = 0.495$). It was also established that the maximum rate of formation of micronucleus was observed among males in the age groups of 15–39 years and 65 years and older, and among females – in the age group of 65 years and older.*

Conclusions. *In general, studies confirm that buccal epitheliocytes are sensitive to various exogenous and endogenous factors, which affects the cytomorphological and cytogenetic features of buccal cells, and these features have a rather wide spectrum.*

Keywords: *indoor air, "sick building syndrome", cytogenetic studies, buccal epithelium, micronucleus test.*

Вступ. Термін «синдром хворої будівлі» (англ. Sick Building Syndrom, SBS) вперше запропонувала Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у середині минулого сторіччя. Згідно з повномасштабним дослідженням у США до 30 % будівель виявилися небезпечними для здоров'я [1–3]. Сьогодні про кількість «хворих будівель», квартир і офісів в Україні можна лише здогадуватися.

SBS-синдром – стан здоров'я, що формується внаслідок довготривалого перебування людини в певній будівлі, при якому відчувається фізичний дискомфорт, проте об'єктивні дані щодо конкретної хвороби можуть бути відсутніми. Вважається, що SBS-синдром включає симптоми, які нагадують респіраторні захворювання, проте їх виникнення обумовлене зовнішніми факторами: шкідливими летючими речовинами, що мігрують з полімерних матеріалів і фарб у повітря житлових приміщень, цвілью, пилом та іншими подразниками й алергенами [4, 5].

Актуальність вивчення SBS-синдрому підтверджують результати комплексної санітарно-гігієнічної оцінки повітря житлових і громадських приміщень на вміст пріоритетних хімічних забруднювачів повітря житлових приміщень, виконаних за скаргами громадян у період 2015–2019 рр. Одержані результати демонструють негативну динаміку збільшення щорічної чисельності випадків перевищення ГДКсд за маркерними забруднювачами, наприклад лише за формальдегідом і фенолом перевищення ГДКсд іноді було в 30 разів [6].

Ефекти місцевої дії формальдегіду, зокрема його генотоксичність, вивчалися за допомогою мікроядерного тесту (англ., Micronucleustest, MNT) у відлущених клітинах слизової оболонки носа та щік у рамках багатьох досліджень на тваринах і в людей. Зазначений підхід досі вважається дуже актуальним, оскільки букальні клітини є фактичними мішенями формальдегіду, а мік-

Introduction. The term "sick building syndrome" (Sick Building Syndrome, SBS) was first proposed by the World Health Organization (WHO) in the middle of the last century. According to a full-scale study in the USA, up to 30 % of buildings were found to be hazardous to health [1–3]. Today, one can only guess about the number of "sick buildings", apartments and offices in Ukraine.

SBS syndrome is a health condition that is formed as a result of long-term presence of a person in a certain building, during which physical discomfort is felt, but objective data for the presence of a specific disease may be absent. It is believed that SBS syndrome includes symptoms reminiscent of respiratory diseases, but their occurrence is due to external factors: harmful volatile substances that migrate from polymer materials and paints into the air of residential premises, mold, dust and other irritants and allergens [4, 5].

The relevance of the study of SBS syndrome is confirmed by the results of a comprehensive sanitary and hygienic assessment of the air in residential and public spaces for the content of priority chemical pollutants in the air of residential spaces, carried out based on citizen complaints in the period 2015–2019. The obtained results demonstrate the negative dynamics of the increase in the annual number of cases of exceeding the MPC (Maximum Permissible Concentration, MPC average daily) for marker pollutants, for example, for formaldehyde and phenol alone, the MPC was sometimes exceeded by 30 times [6].

The effects of topical formaldehyde, in particular its genotoxicity, have been studied using the Micronucleus test (MNT) in exfoliated cells of the mucosa of the nose and cheeks in many animal and human studies. This approach is still considered very relevant, since buccal cells are the actual targets

роядра (МЯ) є чутливим індикатором його мутагенної дії. Тому аналіз букального мікроядерного цитому людини (англ., Buccal Micronucleus Cytome, ВМСyt) є одним із найбільш поширених методів вимірювання генетичних пошкоджень у дослідженнях, що були присвячені вивченню здоров'я людської популяції [7–9].

Вищезазначене обумовило застосування методу оцінки букального епітелію за мікроядерним тестом, як чутливого і малоінвазивного методу оцінки ризику генетичних пошкоджень, у мешканців житлових будинків, які відчували SBS-синдром: істотний дискомфорт або порушення стану здоров'я від запаху, спричиненого летючими органічними сполуками (ЛОС), які мігрують з полімерних матеріалів до повітря житлових приміщень.

Мета. Вивчення стану клітин букального епітелію за мікроядерним тестом у мешканців квартир і працівників офісів, що безпосередньо контактують з летючими органічними сполуками в умовах «хворої будівлі».

Матеріали та методи. Проведений аналіз санітарно-гігієнічної оцінки повітря приміщень житлових будинків виконаний ДУ «Київський міський центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» за 2010–2019 рр. за скаргами громадян (126 скарг). За результатами аналізу встановлено, що якість повітря житлових приміщень у багатьох випадках не відповідає чинним нормам; було встановлено, що концентрації майже 30 поллютантів у повітрі закритих приміщень перевищували ГДКсд у 2–34 рази. Джерелом поллютантів були будівельні полімерні матеріали (БПМ), які широко використовуються як оздоблювальні, звуко- і теплоізоляційні матеріали, лакофарбні вироби, меблі та ін.

При проведенні опитування дорослих мешканців житлових будинків, що скаржилися на якість повітря в помешканні, було застосовано «Анкету суб'єктивної оцінки умов проживання мешканців житлових приміщень, де застосовуються полімерні матеріали», яка містила 34 оціночні критерії. Фіксувалася наступна інформація: стать; вік; вага; зріст; характер способу життя; загальний стан здоров'я (самооцінка); споживання алкоголю, кави, тютюну та ліків; стоматологічні процедури.

За результатами аналізу анкет було відібра-

of formaldehyde, and micronuclei (MN) are a sensitive indicator of its mutagenic effect. Therefore, the analysis of human buccal micronucleus cytome (Buccal Micronucleus Cytome, ВМСyt) is one of the most common methods of measuring genetic damage in studies devoted to the study of the health of the human population [7–9].

The above determined the application of the method of evaluating the buccal epithelium by the MNT, as a sensitive and minimally invasive method of assessing the risk of genetic damage, in residents of residential buildings who noted SBS syndrome: significant discomfort or impairment of health from the smell caused by volatile organic compounds (VOCs), which migrate from polymer materials to the air of residential premises.

Aim. Study of cytomorphological and cytogenetic characteristics of the buccal epithelium using the micronucleus test in persons exposed to volatile organic compounds in the conditions of a "sick building".

Materials and methods. An analysis of the sanitary-hygienic assessment of the air in the premises of residential buildings, performed by the "Kyiv City Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine" for 2010–2019, based on citizen complaints (126 complaints). Based on the results of the analysis, it was established that the air quality of residential premises in many cases did not meet the current standards; it was established that the concentrations of about 30 pollutants in the air of closed rooms exceeded the maximum permissible limit by 2–34 times. The source of pollutants was building polymer materials (BPM), which are widely used as finishing, sound and heat insulating materials, paint products, furniture, etc. When conducting a survey of adult residents of residential buildings who complained about the quality of air and their homes, the "Questionnaire of subjective assessment of the living conditions of residents of residential premises where polymer materials are used" was used, which contained 34 evaluation criteria. The following information was recorded: gender; age; weight; height; the nature of the lifestyle; general state of health (self-esteem); consumption of alcohol, coffee, tobacco and medicines; dental procedures.

но 237 осіб чоловічої статі – 117, жіночої – 120, у віковому діапазоні від 6 до 81 року. Усі повнолітні респонденти надали письмову згоду на участь у дослідженнях; на обстеження неповнолітніх респондентів надали згоду їхні батьки. За результатами опитування складено «Протоколи біомедичного дослідження». Найчастіше респонденти вказували на сильний запах у приміщенні, який обумовлював загальну стомлюваність, зниження працездатності, подразнення слизових рота, очей та верхніх дихальних шляхів, загострення хронічних алергічних захворювань і захворювання дихальних шляхів та ін.

Відбиралися зразки БК в осіб, які не страждали ожирінням; не піддавалися професійному впливові генотоксикантів; на час дослідження не приймали протипухлинних ліків, антиоксидантів, вітамінів і дієтичних добавок. Діти дошкільного віку в дослідженні участі не брали.

Контрольна група – студенти (16 осіб) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедра соціальної медицини і громадського здоров'я.

БК збирали за допомогою стерильного медичного шпателью, переносили на предметне скельце і висушували на відкритому повітрі протягом 15–20 хв.; забарвлювали 2,5 % розчином ацетоорсеїна та 1 % світлим зеленим. Мікроскопію готових препаратів здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопа OPTON Axioskop (West Germany) при збільшенні під масляною імерсією – x1000. Фотографували мазки цифровою камерою Canon EOS 1000D (Японія). Морфометричний аналіз параметрів та облік відсоткового співвідношення різних форм епітеліоцитів проводили за допомогою пакета програми Excel. Розрахунки частоти утворення патологічних епітеліальних клітин слизової оболонки рота в осіб, які проживають в умовах «хворого» будинку, здійснювали за методикою, затвердженою наказом МОЗ України 13.03.2007 № 116 «Про затвердження методичних рекомендацій: Обстеження та районування території за ступенем впливу антропогенних чинників на стан об'єктів довкілля з використанням цитогенетичних методів» [10].

Статистичну обробку виконано за допомогою програми IBMSPSSStatistics 29.0.0.0; порівняння показників у групах дослідження

Based on the results of the questionnaire analysis, 237 people were selected, 117 male, 120 female, in the age range from 6 to 81 years. All adult respondents gave written consent to participate in research; their parents consented to the examination of minor respondents. According to the results of the survey, "Protocols of biomedical research" were drawn up. Respondents most often indicated that a strong smell in the room causes the following conditions: general fatigue, reduced work capacity, irritation of the mucous membranes of the mouth, eyes, and upper respiratory tract, exacerbation of chronic allergic diseases, and respiratory tract diseases, etc.

Samples of buccal cells (BC) were taken from non-obese individuals; were not occupationally exposed to genotoxicants; at the time of the study, they did not take anticancer drugs, antioxidants, vitamins and dietary supplements.

Control group: students (16 people) of the National Medical University named after O.O. Bogomolets, Department of Social Medicine and Public Health (head: Doctor of Medicine, Prof. Palamar B.I.).

BC was collected using a sterile medical spatula, transferred to a glass slide and dried in the open air for 15–20 min.; staining was carried out with a 2.5 % solution of acetoorcein and 1 % light green. Microscopy of the finished preparations was carried out using an optical microscope OPTON Axioskop (Germany) with magnification under oil immersion – x1000. Smears were photographed with a Canon EOS 1000D digital camera (Japan). Morphometric analysis of parameters and calculation of the percentage ratio of different forms of epitheliocytes was carried out using the Excel program package. Calculations of the frequency of the formation of pathological epithelial cells of the mucous membrane of the mouth in persons living in the conditions of a "sick building" were carried out according to the methodology approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.03.2007 No. 116 "On the approval of methodological recommendations: Survey and zoning of the territory according to the degree of influence of anthropogenic factors on state of environmental objects using cytogenetic methods" [10].

здійснено за наступними методами: t-критерій Стьюдента; Манна-Уїтні; ANOVA (Тьюкі; Т3-Даннетт), при $p \leq 0,05$.

Результати. Вивчено частоту утворення патологічних епітеліальних клітин слизової оболонки рота в осіб, які проживають в умовах «хворої будівлі» і встановлено, що зміни в клітинах спостерігалися в досить широкому діапазоні – 0,3–7,0 % (рис. 1). Досліджувалися цитогенетичні порушення, показники проліферації та показники деструкції ядра.

Встановлено наступні цитоморфологічні та цитогенетичні зміни в клітинах букально-го епітелію мешканців «хворої будівлі»: нормальні клітини становили близько 81 %. Найчастіше виявлялися наступні аномалії: каріорексис і тучні клітини спостерігалися у 5 %, подвоєння ядра і вакуольна дистрофія – 2 %, фагоцитоз-апоптоз і відсутність ядра – 1 %, колонізація мікрофлорою – 1 %, мікроядра – 0,6 %, багатоядерні клітини – 0,5 %, протрузія ядра «розбите яйце» – 0,5 %, протрузія ядра «язик» – 0,3 %.

Окремо досліджувалася частота утворення МЯ. За різними даними середня частота виникнення МЯ в дорослої людини варіює в діапазоні 1–3 МЯ на 1000 клітин.

Дослідження МЯ здійснювали в різних вікових групах: перша група – 6–14 років; друга – 15–39 років; третя – 40–64 роки; четверта – 6 і більше років.

Також окремо порівнювалися показники між особами чоловічої та жіночої статі (рис. 2–7). Залежно від характеру розподілу показників у групах, де спостерігався як нормальний, так і ненормальний розподіл, застосовували як параметричний метод оцінки показників (Стьюдента, t), так і непараметричний метод (Манна-Уїтні).

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA, методи Тьюкі і Даннета-3d) виявлено статеву відмінність частоти утворення МЯ у вікових групах 15–39 і 40–64 роки, $p < 0,05$ (рис. 4, 7).

Серед осіб жіночої статі спостерігалася тенденція до збільшення частоти утворення МЯ одночасно зі збільшенням віку ($R = 0,454$), проте серед осіб чоловічої статі зазначених змін не було.

Також встановлено, що максимальний показник утворення МЯ спостерігався серед осіб чоловічої статі у вікових групах 15–39

Statistical processing was performed using the IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 program; comparison of indicators in research groups was carried out using the following methods: Student's t-test; Mann-Whitney; ANOVA (Tukey; T3-Dunnett), at $p \leq 0.05$.

Results. The frequency of formation of pathological epithelial cells of the mucous membrane of the mouth in persons living in the conditions of a "sick building" was studied and it was established that changes in the cells were observed in a fairly wide range – 0.3–7.0 % (Fig. 1, a–g). Cytogenetic disorders, proliferation indicators and nuclear destruction indicators were studied.

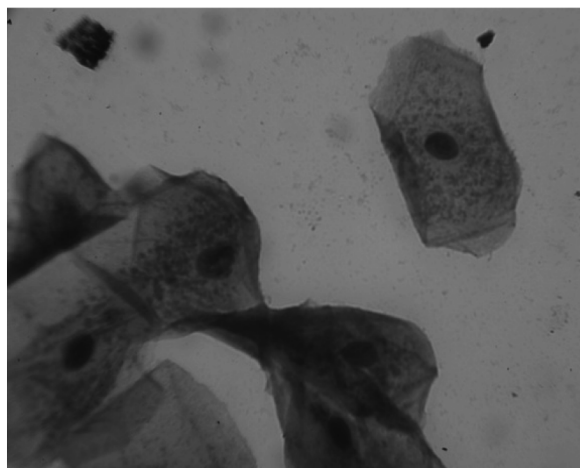
The following cytomorphological and cytogenetic changes were established in the cells of the buccal epithelium of the residents of the "sick building": normal cells accounted for about 81 %. The following abnormalities were most often detected: karyorrhexis and mast cells were observed in 5 %, nuclear doubling and vacuolar dystrophy – 2 %, phagocytosis-apoptosis and the absence of a nucleus – 1 %, colonization by microflora – 1 %, micropoison – 0.6 %, multinucleated cells – 0.5 %, "broken egg" core protrusion – 0.5 %, "tongue" core protrusion – 0.3 %.

The frequency of MN formation was studied separately. According to various data, the average frequency of occurrence of MN in an adult varies in the range of 1–3 MN per 1000 cells.

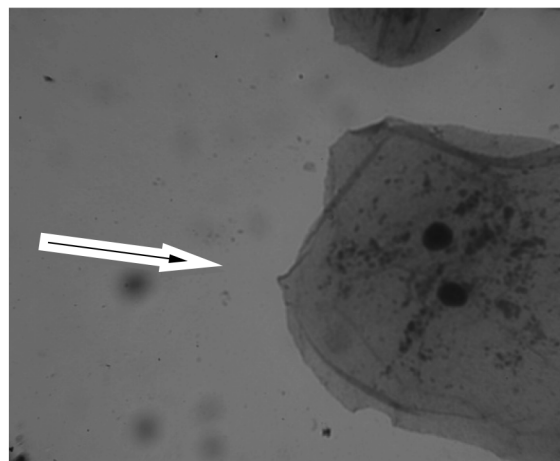
Research of MN was carried out in different age groups: the first group – 6–14 years; the second group – 15–39 years old; the third group – 40–64 years old; the fourth group – 6 years and older.

Indicators were also separately compared between male and female (Fig. 2). Depending on the nature of the distribution of indicators in groups, where both normal and non-normal distribution are observed, both the parametric method of evaluating indicators in groups (Student's-t) and the non-parametric method (Mann-Whitney) were used.

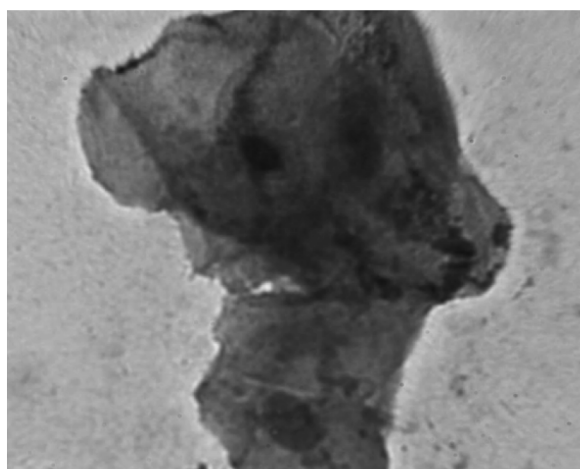
According to the results of univariate analysis of variance (ANOVA, Tukey and Dunnett-3d methods), a gender difference in the frequency of formation of MN was found in the age groups of 15–39 and 40–64 years, $p < 0.05$ (Fig. 2).



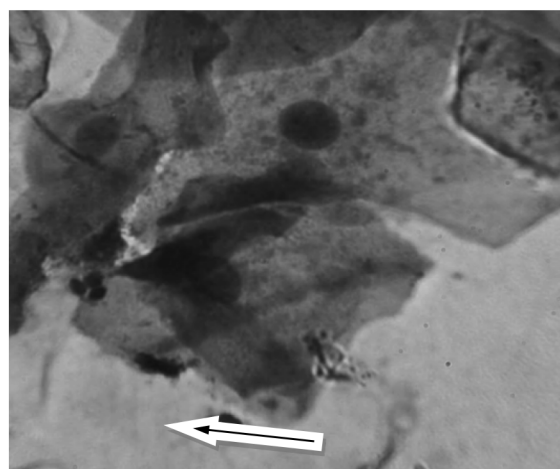
a. Нормальні клітини в полі зору /
Normal cells in the field of vision.



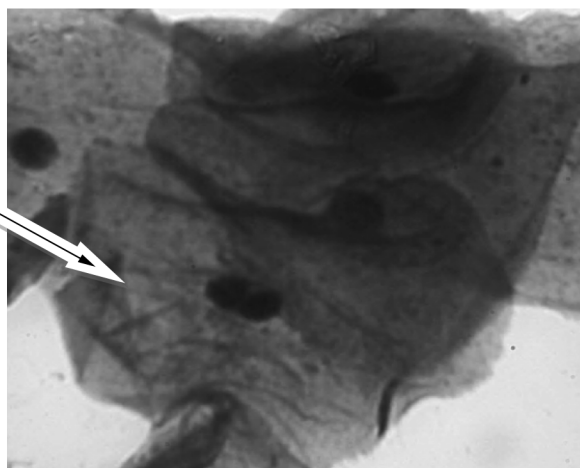
b. Клітина з двома ядрами /
A cell with two nuclei



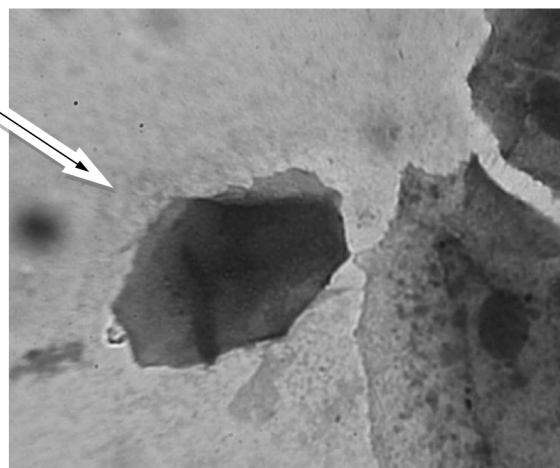
c. Виразене мікробне контамінування епітеліальних клітин / Pronounced microbial contamination of epithelial cells



d. Мікробне контамінування та мігруючі нейтрофільні лейкоцити / Microbial contamination and migrating neutrophilic leukocytes.



f. Подвоєне ядро / Dual core.



g. Без'ядерна клітина полігональної форми з ознаками кератинізації / An anucleate polygonal cell with signs of keratinization.

Рис. 1. Цитоморфологічні та цитогенетичні зміни в клітинах букального епітелію, виявлені при обстеженні мешканців «хворої будівлі» (Фото Лісовської В.С., Canon EOS 1000D, Японія).

Fig. 1. Cytomorphological and cytogenetic changes in the cells of the buccal epithelium, revealed during the examination of residents of the "sick building" (Photo Lisovskaya V.S., Canon EOS 1000D, Japan).

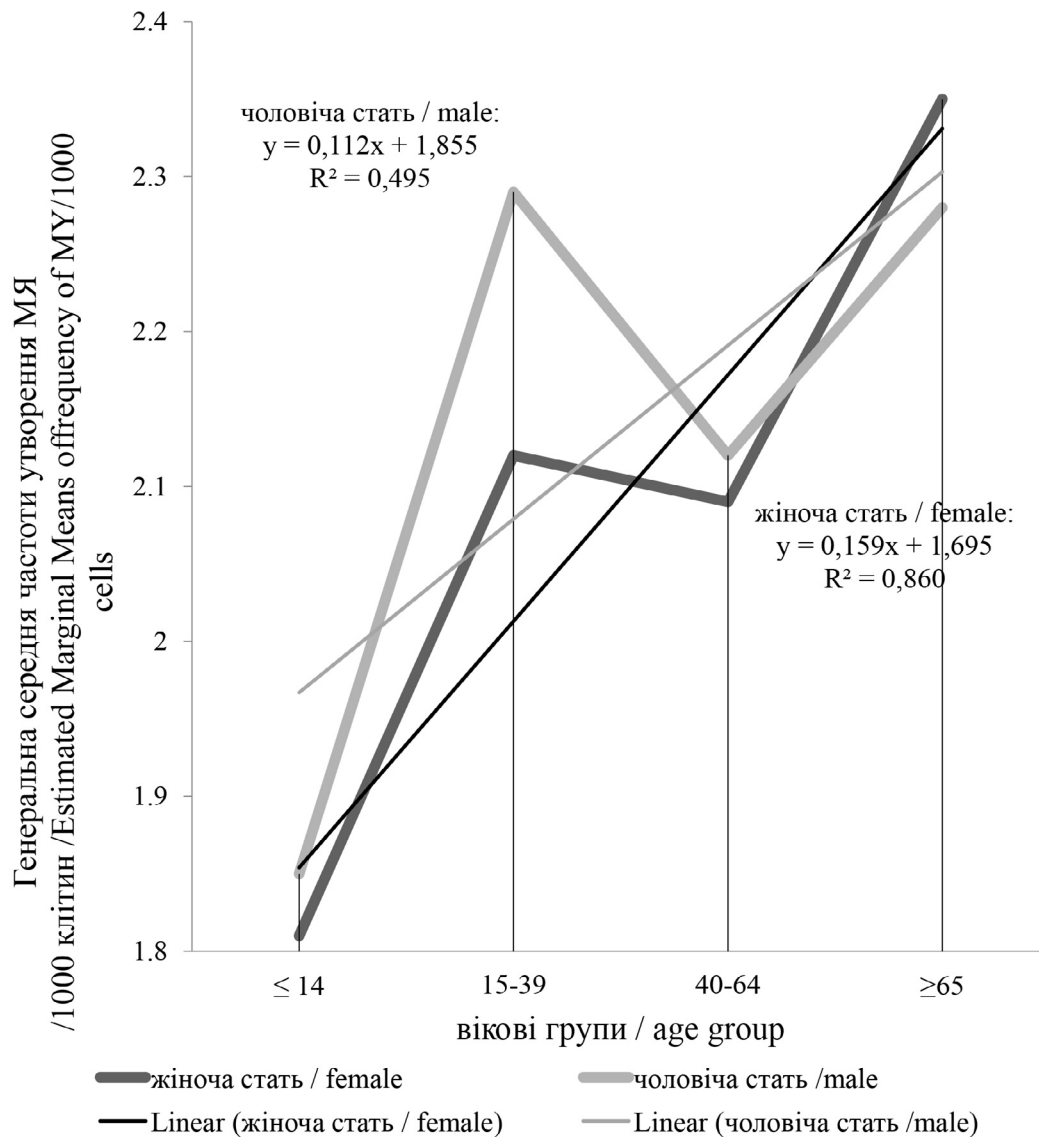


Рис. 2. Генеральні середні та лінійні тренди частоти утворення МЯ/1000 клітин серед осіб чоловічої (n = 117) і жіночої (n = 120) статі, визначені за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA; методи Тьюка і Даннета-3D).

Fig. 2. Estimated Marginal Means and linear trends of the frequency of formation of MU/1000 cells among male (n = 117) and female (n = 120), determined using univariate variance analysis (ANOVA; Tuke and Dunnett-3D methods).

років та 65 і більше років. Серед осіб жіночої статі максимальний середній показник утворення МЯ – у групі віком 65 років і старше.

При порівнянні показників частоти утворення МЯ між особами чоловічої та жіночої статі й контрольною групою (n = 16), статистично значимої різниці виявлено не було (p = 0,2 і більше).

Таким чином, встановлено, що зміни в клітинах букального епітелію мають багатфакторну природу, яка в тому числі обумовлена такими чинниками як стать і вік респондентів.

Among female, a strong direct correlation between the frequency of formation of MN and increasing age was observed ($R^2 = 0.860$), however, among male, this correlation was weak ($R^2 = 0.495$).

It was also established that the maximum rate of formation of MN was observed among males in the age groups of 15–39 years and 65 years and older. Among female, the maximum average rate of formation of MN was observed in the age group of 65 years and older.

У нашому дослідженні частота виявлених МЯ в клітинах букального епітелію осіб – мешканців багатоквартирних будинків і офісів, коливалася в широкому діапазоні – 0,3–7 %, при тому, що за різними даними середня частота виникнення МЯ в дорослої людини варіює в межах 1–3 %.

В цілому, дослідження підтверджують, що букальні епітеліоцити мають чутливість до різних екзогенних та ендогенних чинників, що позначається на цитоморфологічних і цитогенетичних ознаках букальних клітин, які мають доволі широкий спектр.

Обговорення. Понад півстоліття місцеві генотоксичні ефекти формальдегіду вивчалися за допомогою МЯ-тесту на відлущених клітинах букального епітелію слизової оболонки носа та щік людини [23]. Зазначений підхід досі вважається актуальним, оскільки букальні епітеліоцити є мішенями формальдегіду, а частота утворення МЯ є чутливим індикатором його мутагенної дії. Формальдегід швидко зв'язується з тіолами та макромолекулами в місці першого контакту, де атом вуглецю включається в різні макромолекули. Основним шляхом детоксикації є окислення формальдегіду, що каталізується глутатіонзалежними та незалежними дегідрогеназами в тканинах рота і носа. Таким чином, токсичні ефекти в місці першого контакту формальдегіду здаються найбільш показовими з точки зору оцінки ризику.

Букальні епітеліальні клітини знаходяться в безпосередньому контакті з генотоксичними агентами, що вдихаються, і є справжніми мішенями для канцерогенів і мутагенів. Попередніми дослідженнями встановлено, що найчутливішими генетичними кінцевими точками для виявлення мутагенності формальдегіду є хромосомні аберації та мікроядра [6].

Формальдегід, досягаючи ядерної ДНК, індукує утворення перехресних зв'язків з ДНК-білками (DPX). Неповна репарація ДНК-білок може призвести до утворення мутацій, зокрема до мутацій хромосом і утворення мікроядер в активно проліферуючих клітинах. Утворення МЯ є дуже показовою ознакою, оскільки вони представляють справжні наслідки мутагенної події. Злучені епітеліальні клітини можна легко зібрати і МЯ можна візуально оцінити.

When comparing the indicators of the frequency of formation of MN between male and female and the control group ($n = 16$), no statistically significant difference was found ($p = 0.2$ or more).

Thus, it was established that changes in the cells of the buccal epithelium have a multifactorial nature, which is also determined by such factors as: gender and age of the respondents.

In our study, the frequency of detected MN in the cells of the buccal epithelium of people living in apartment buildings and offices varied in a wide range – 0.3–7 %, despite the fact that according to various data, the average frequency of MN in an adult varies between 1–3 %. In general, studies confirm that buccal epitheliocytes are sensitive to various exogenous and endogenous factors, which affects the cytomorphological and cytogenetic features of buccal cells, and these features have a rather wide spectrum.

Discussion. For more than half a century, the local genotoxic effects of formaldehyde have been studied using the MN-test on exfoliated cells of the buccal epithelial mucosa of the nose and cheeks of humans [23]. This approach is still considered relevant, since buccal epitheliocytes are targets of formaldehyde, and the frequency of formation of MN is a sensitive indicator of its mutagenic effect. Formaldehyde quickly binds with the help of a carbon atom to thiols and various macromolecules at the point of first contact. The main way of detoxification is the oxidation of formaldehyde, catalyzed by glutathione-dependent and independent dehydrogenases in the tissues of the mouth and nose. Thus, toxic effects at the point of first contact with formaldehyde seem to be the most indicative from the point of view of risk assessment.

Buccal epithelial tissues are in direct contact with inhaled genotoxic agents and are real targets for carcinogens and mutagens. Previous studies have established that the most sensitive genetic endpoints for detecting the mutagenicity of formaldehyde are chromosomal aberrations and micronuclei [6].

Formaldehyde, reaching nuclear DNA, induces the formation of DNA-protein crosslinks (DPX). Incomplete repair of DNA proteins can lead to the formation of mutations, in particular to mutations of chromosomes and

Слизова оболонка має мітотично активний базальний клітинний покрив, який проникає через низку проміжних шарів, що диференціюються, до поверхні, де клітини відриваються від епітелію. Епітелій слизової оболонки щоби має товщину приблизно 40–50 клітинних шарів, тоді як під'язикова зона та слизова оболонка носа мають меншу кількість клітинних шарів. Час оновлення букального епітелію оцінюється в 5–6 днів [21, 22].

Слизова оболонка є проникним бар'єром для ксенобіотиків головним чином завдяки сплосченим поверхневим клітинним шарам і міжклітинному матеріалу. Клітини епітелію вкриті слизом, основними компонентами якого є комплекси білків і вуглеводів. Таким чином, м'які тканини добре захищені від стирання грубими матеріалами та хімічними речовинами [21, 22].

Отже, виявлення підвищених частот МЯ в злущених епітеліальних клітинах вимагає, щоб генотоксичний агент подолав бар'єр проникності, досяг базального шару парацелюлярними та/або трансцелюлярними шляхами та індукував пошкодження ДНК, які перетворюються на мікроядра під час поділу клітини. Потім ці клітини мають мігрувати на поверхню, щоб їх зібрати для МЯ-тесту.

МЯ-тест з відлущеними клітинами може бути потужним інструментом для виявлення локальних генотоксичних ефектів у людей, що має фундаментальне значення для ідентифікації небезпеки та оцінки ризику. Набуваючи більш широкого використання протягом останніх 25 років, МЯ-тест з носовими та букальними клітинами не став рутинним, але щодо багатьох аспектів його ефективності та оцінки немає міжнародно прийнятих рекомендацій [23]. Очікується, що МЯ-тест з відлущеними букальними клітинами є біомаркером впливу генотоксичних агентів та ризику виникнення раку, а також є корисним інструментом для встановлення лімітів впливу. Але однією з проблем є відсутність стандартизації МЯ-тесту з відлущеними букальними клітинами та висока варіабельність аналізу.

Чисельні інформаційні джерела вказують, що вдихання формальдегіду призводить до підвищення частот МЯ в клітинах слизової оболонки носа та/або щік, водночас критич-

the formation of micronuclei in actively proliferating cells. The formation of MN is a very telling sign, because they represent the true consequences of a mutagenic event. The desquamated epithelial cells can be easily collected and the MN can be visually assessed.

The mucosa has a mitotically active basal cell layer that progresses through a series of differentiating intermediate layers to the superficial layers where cells detach from the epithelial surface. The epithelium of the buccal mucosa is approximately 40–50 cell layers thick, whereas the epithelium of the sublingual area and nasal mucosa have fewer cell layers. The buccal epithelium renewal time is estimated at 5–6 days [21, 22].

The mucosa is a permeable barrier to xenobiotics mainly due to flattened superficial cell layers and intercellular material. Epithelial cells are covered with mucus, the main components of which are complexes of proteins and carbohydrates. Thus, soft tissues are well protected from damage (abrasion) by rough materials and chemicals [21, 22].

Therefore, the detection of elevated MN frequencies in desquamated epithelial cells requires that the genotoxic agent overcome the permeability barrier, reach the basal layer via paracellular and/or transcellular pathways, and induce DNA damage that translates into micronuclei during cell division. These cells then have to migrate to the surface to be collected for the MN-test.

The exfoliated cell MN-test can be a powerful tool for detecting local genotoxic effects in humans, which is fundamental for hazard identification and risk assessment. However, despite its increasing use over the past 25 years, the nasal and buccal cell MN test has not become a routine test, and in many respects there are no internationally accepted guidelines for its performance and evaluation [23]. The exfoliated buccal cell MN test is expected to be a biomarker of exposure to genotoxic agents and cancer risk, as well as a useful tool for setting exposure limits. However, one of the problems is the lack of standardization of the MN-test with exfoliated buccal cells and the high variability of the analysis.

Numerous sources of information indicate that inhalation of formaldehyde leads to an increase in the frequency of MN in the cells

ний аналіз даних показує, що в багатьох випадках ефекти досить варіабельні та результати досліджень слід інтерпретувати з обережністю.

Висновки

Оцінка клітин букального епітелію 237 мешканців багатоквартирних будинків і офісів м. Києва, що була здійснена в період 2015–2019 рр. за скаргами громадян на запах у приміщеннях, виявила, що цитоморфологічні та цитогенетичні порушення щодо фізіологічних меж спостерігалися в доволі широкому діапазоні частот 0,3–7,0 %. Встановлено, що в структурі букальних епітеліоцитів нормальні клітини становили близько 81 %; каріорексис і тучні клітини – 5 %, подвоєння ядра і вакуольна дистрофія – 2 %, фагоцитоз-апоптоз і відсутність ядра – 1 %, колонізація мікрофлорою – 1 %, мікроядра – 0,6 %, багатоядерні клітини – 0,5 %, протрузія ядра «розбите яйце» – 0,5 %, протрузія ядра «язик» – 0,3 %.

За МЯ-тестом встановлено, що серед осіб жіночої статі спостерігалася тенденція до збільшення частоти утворення МЯ одночасно зі збільшенням віку ($R = 0,454$), проте серед осіб чоловічої статі зазначених змін не виявлено. Також було встановлено, що максимальний показник утворення МЯ спостерігався серед осіб чоловічої статі у вікових групах 15–39 років та 65 і більше, а серед осіб жіночої – у групі віком 65 років і старше.

Оцінюючи стан букальних епітеліоцитів, безумовно, слід враховувати багатофакторність впливу, наявність широкого спектра летючих органічних сполук у складі повітря житлових приміщень, концентрації яких, окрім формальдегіду, також можуть істотно перевищувати ГДКсд. Тому на основі одержаних даних поки що неможливо оцінити ані місцеву, ані системну генотоксичність формальдегіду для мешканців «хворої будівлі». Однак, наші дослідження в цьому напрямку продовжуються.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

of the mucosa of the nose and/or cheeks, at the same time, a critical analysis of the data shows that in many cases the effects are quite variable and the results of the studies should be interpreted with caution.

Conclusions

The assessment of buccal epithelial cells of 237 residents of apartment buildings and offices in Kyiv, which was carried out in the period 2015–2019 based on citizen complaints about the smell in the premises, revealed that cytomorphological and cytogenetic disorders in relation to physiological limits were observed in a fairly wide range of frequencies 0.3–7.0 %. It was established that in the structure of buccal epitheliocytes, normal cells made up about 81 %; karyorrhexis and mast cells – 5 %, nuclear doubling and vacuolar dystrophy – 2 %, phagocytosis-apoptosis and absence of a nucleus – 1 %, colonization by microflora – 1 %, micropoison – 0.6 %, multinucleated cells – 0.5 %, protrusion of the nucleus "broken egg" – 0.5 %, "tongue" nucleus protrusion – 0.3 %.

According to the MN-test, it was established that a strong correlation between the parameters of the frequency of MN formation and increasing age ($R^2 = 0.860$) was characteristic of females, however, the degree of correlation was weak among males ($R^2 = 0.495$). It was also established that the maximum rate of formation of micronucleus was observed among males in the age groups of 15–39 years and 65 years and older, and among females – in the age group of 65 years and older.

When assessing the condition of buccal epitheliocytes, one should definitely take into account the multifactorial impact, the presence of a wide range of volatile organic compounds in the air of residential premises, the concentrations of which, in addition to formaldehyde, can also significantly exceed the MPC. Therefore, on the basis of the data we received, it is still impossible to estimate either local or systemic genotoxicity of formaldehyde for residents of the "sick building". However, our research in this direction continues.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

1. Redlich CA, Spare Judy, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet*. 1997;349(9057):1013–6. doi:10.1016/S0140-6736(96)07220-0.
2. Salin JT, Salkinoja-Salonen M, Salin PJ, Nelo K, Holma T, Ohtonen P, et al. Building-related symptoms are linked to the in vitro toxicity of indoor dust and airborne microbial propagules in schools: A cross-sectional study. *Environmental Research*. 2017;154:234–9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.015>.
3. Sahlberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Soon A, Jogi R, Gislason H, Wieslander G, et al. Airborne molds and bacteria, microbialvol at ileorganic compounds (MVOC), plasticizers and formaldehyde in dwellings in three North European cities in relation to sickbuilding syndrome (SBS). *Sciecof The Total Environment*. 2013;444:433–40. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.114.
4. Joshi SM. The sickbuilding syndrome. *Indian J Occup Environ Med*. 2008;12(2):61–4. doi:10.4103/0019-5278.43262.
5. Development of WHO Guidelines for Indoor Air Quality. Report on Working Group Meeting, (Germany, 23-24 October 2006) /World Health Organization; Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2006: 27 p.
6. Оборонова ТС, Потебенко МВ, Курдиль НВ. Дослідження впливу полімерних матеріалів як джерела хімічного чинника малої інтенсивності в повітрі житлових приміщень. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Trends in the scientific development», 28 вересня-01 жовтня 2021 р., Ванкувер, Канада. С.190–4.
7. Von Ledebur M., Schmid W. The micronucleus test: Methodological aspects. *Mutat. Res*. 1973;19:109–17. doi:10.1016/0027-5107(73)90118-8.
8. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, et al. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutat. Res*. 2015;766:20–31. doi:10.1016/j.mrrev.2015.07.002.
9. Speit G, Schmid O. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutat Res*. 2006;613(1):1-9. doi: 10.1016/j.mrrev.2006.02.002.
10. Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: the state of art, and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1534–53. doi:10.3390/ijms21041534.
11. Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res*. 1992;280(1):1–7. doi:10.1016/0165-1218(92)90012-o.
12. Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S, et al. The Human micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the roleoflife-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res*. 2011;728(3):88–97. doi:10.1016/j.mrrev.2011.06.005.
13. Fenech M, Holland N, Zeiger E, Chang WP, Burgaz S. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells-past, present and future. *Mutagenesis*. 2011;26(1):239–45. doi: 10.1093/mutage/geq051.
1. Redlich CA, Spare Judy, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet*. 1997;349(9057):1013–6. doi:10.1016/S0140-6736(96)07220-0.
2. Salin JT, Salkinoja-Salonen M, Salin PJ, Nelo K, Holma T, Ohtonen P, et al. Building-related symptoms are linked to the in vitro toxicity of indoor dust and airborne microbial propagules in schools: A cross-sectional study. *Environmental Research*. 2017;154:234–9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.015>.
3. Sahlberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Soon A, Jogi R, Gislason H, Wieslander G, et al. Airborne molds and bacteria, microbialvol at ileorganic compounds (MVOC), plasticizers and formaldehyde in dwellings in three North European cities in relation to sickbuilding syndrome (SBS). *Sciecof The Total Environment*. 2013;444:433–40. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.114.
4. Joshi SM. The sickbuilding syndrome. *Indian J Occup Environ Med*. 2008;12(2):61–4. doi:10.4103/0019-5278.43262.
5. Development of WHO Guidelines for Indoor Air Quality. Report on Working Group Meeting, (Germany, 23-24 October 2006) /World Health Organization; Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2006: 27 p.
6. Oboronova TS, Potebenko MV, Kurdil NV. Doslidzhennia vplyvu polimernykh materialiv yak dzherela khimichnoho chynnyka maloi intensyvnosti v povitri zhytlovykh prymishchen. Materialy II Mizhnarodnoi nauково-praktychnoi konferentsii «Trends in the scientific development», 28 veresnia-01 zhovtnia 2021 r., Vankuver, Kanada. S. 190–4.
7. Von Ledebur M., Schmid W. The micronucleus test: Methodological aspects. *Mutat. Res*. 1973;19:109–17. doi:10.1016/0027-5107(73)90118-8.
8. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, et al. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutat. Res*. 2015;766:20–31. doi:10.1016/j.mrrev.2015.07.002.
9. Speit G, Schmid O. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutat Res*. 2006;613(1):1-9. doi: 10.1016/j.mrrev.2006.02.002.
10. Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: the state of art, and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1534–53. doi:10.3390/ijms21041534.
11. Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res*. 1992;280(1):1–7. doi:10.1016/0165-1218(92)90012-o.
12. Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S, et al. The Human micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN (XL)): the roleoflife-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res*. 2011;728(3):88–97. doi:10.1016/j.mrrev. 2011.06.005.
13. Fenech M, Holland N, Zeiger E, Chang WP, Burgaz S. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells-past, present and future. *Mutagenesis*. 2011;26(1):239–45. doi: 10.1093/mutage/geq051.

14. Andrade MC, DosSantos JN, Cury PR, Flygare AC, Claudio SR, Oshima CTF, et al. Cytogenetic biomonitoring in buccal mucosal cells from municipals olidwaste collectors. *Anticancer research*. 2017;37(2):849–52.
15. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueler S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res*. 2008;659(1-2):93–108. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007.
16. Наказ МОЗ України 13.03.2007 № 116 «Про затвердження методичних рекомендацій «Обстеження та районування території за ступенем впливу антропогенних чинників на стан об'єктів довкілля з використанням цитогенетичних методів». Електронний ресурс. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0116282-07#Text>.
17. Majer BJ, Laky B, Knasmüller S, Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutat Res*. 2001;489:147–72. doi:10.1016/s1383-5742(01)00068-0.
18. Collins A, Dusinska M. Applications of the comet assay in human biomonitoring. In: Dhawan A, Anderson D, editors. *The Comet Assay in Toxicology*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2009. P 201–2. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.108288.
14. Andrade MC, DosSantos JN, Cury PR, Flygare AC, Claudio SR, Oshima CTF, et al. Cytogenetic biomonitoring in buccal mucosal cells from municipals olidwaste collectors. *Anticancer research*. 2017;37(2):849–52.
15. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueler S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res*. 2008;659(1-2):93–108. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007.
16. Nakaz MOZ Ukrayiny 13.03.2007 № 116 «Pro zatverdzhennya metodychnykh rekomendatsiy «Obstezhennya ta rayonuvannya terytoriyi za stupenem vplyvu antropohennykh chynnykiv na stan ob'yektiv dovkillya z vykorystanniam tsytohenetychnykh metodiv». Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0116282-07#Text>.
17. Majer BJ, Laky B, Knasmüller S, Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutat Res*. 2001;489:147–72. doi:10.1016/s1383-5742(01)00068-0.
18. Collins A, Dusinska M. Applications of the comet assay in human biomonitoring. In: Dhawan A, Anderson D, editors. *The Comet Assay in Toxicology*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2009. P 201–2. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.108288.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Оборонова Тетяна Сергіївна – токсиколог Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна; аспірант кафедри Громадського здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: 0000-0002-1317-3627.

Лісовська Вікторія Семенівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0009-0004-1040-708X.

Паламар Борис Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри Соціальної медицини і громадського здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Адреса: б-р.Тараса Шевченка, 13, 01601, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0003-2510-0713.

Курділь Наталія Віталіївна – лікар-токсиколог, кандидат медичних наук, заступник директора з наукових та клінічних питань Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0001-7726-503X.

Чермних Наталія Петрівна – спеціаліст наукового відділу Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 009-0005-6037-9539

Стаття надійшла до редакції 29.03.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tetyana Oboronova – Toxicologist of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-1317-3627.

Viktoriia Lisovska – Candidate of biological sciences, senior researcher of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0009-0004-1040-708X.

Boris Palamar – Doctor of medical sciences, professor of the Department of Social Medicine and Public Health of the National Medical University named after O.O. Bogomolets. Address: Br. Taras Shevchenko, 13, 01601, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0003-2510-0713.

Nataliia Kurdil – Toxicologist, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine. Email: Kurdil_nv@ukr.net. ORCID: 0000-0001-7726-503X.

Nataliia Chermnykh – Specialist of the scientific department of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 009-0005-6037-9539

The article was received by the editorial 03. 29. 2023