

А.Б. Бигалиев^{1*}, Б.О. Бекманов², К.З. Шалабаева¹,
А.Н. Кожакметова¹, А.М. Мырзатай¹

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

²Институт генетики и физиологии Министерства науки
и высшего образования Республики Казахстан, г. Алматы, Казахстан
*e-mail: aitkhazha@gmail.com

ЭКОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОГЕННЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Целью исследования является оценка воздействия радиационного загрязнения окружающей среды на стабильность генома и здоровье человека, с учетом отдаленных генетических последствий.

Измерения гамма-активности показали, что уровень радиации обследованной территории полигона и прилегающих населенных пунктов находится в пределах 0,06–0,014 мЗв/ч. Особое значение в этом отношении имеет изучение механизмов индивидуальной чувствительности к радиации и роли системы репарации ДНК [1,36]. Молекулярно-генетические исследования ДНК клеток крови и цитогенетические анализы людей, проживающих в зоне влияния полигона радиоактивных отходов, выявили распространение нескольких мутантных генотипов, что свидетельствует о вероятности повышении риска экологических заболеваний у лиц с выраженной нестабильностью генома.

Уровень радиации на территории полигона и прилегающих населенных пунктов находится в пределах 0,06–0,014 мЗв/ч. Методом генотипирования гена репарации ДНК XRCC1 Arg399Gln, установлено: гомозиготный Arg/Arg (89 + 159), гетерозиготный Arg/Gln (248 + 159 + 89), гомозиготный Gln/Gln (248). Распределение генотипов в следующем порядке: XRCC1 Arg/Arg – 15 человек, XRCC1 Arg/Gln – 14 человек, XRCC1 Gln/Gln – 1 человек.

Ключевые слова: мутагены, радиация, окружающая среда, гены, наследственные заболевания, геном.

A.B. Bigaliyev^{1*}, B.O. Bekmanov², K.Z. Shalabayeva¹,
A.N., Kozhakhmetova¹, A.M. Myrzatay¹

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²"Institute of Genetics and Physiology" of the Ministry of Science and Higher Education
of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan
*e-mail: aitkhazha@gmail.com

Ecogenetic assessment of the effects of technogenic pollutants on genome stability

The aim of the study is to assess the impact of radiation pollution on the stability of the genome and human health, taking into account the long-term genetic consequences.

Measurements of gamma activity showed that the radiation level of the surveyed territory of the landfill and adjacent settlements is in the range of 0.06–0.014 mSv/h. Of particular importance in this regard is the study of the mechanisms of individual sensitivity to radiation and the role of the DNA repair system [1,36]. Molecular genetic studies of the DNA of blood cells and cytogenetic analyses of people living in the zone of influence of the radioactive waste landfill revealed the spread of several mutant genotypes, which indicates the likelihood of an increased risk of environmental diseases in persons with pronounced genome instability.

The radiation level on the territory of the landfill and adjacent settlements is in the range of 0.06–0.014 mSv/h. By genotyping the XRCC1 Arg399Gln DNA repair gene, it was found: homozygous Arg/Arg (89 + 159), heterozygous Arg/Gln (248 + 159 + 89), homozygous Gln/Gln (248). The genotype distribution is as follows: XRCC1 Arg/Arg – 15 people, XRCC1 Arg/Gln – 14 people, XRCC1 Gln/Gln – 1 person.

Key words: mutagens, radiation, environment, genes, hereditary diseases, genome.

А.Б. Бигалиев^{1*}, Б.О. Бекманов², К.З. Шалабаева¹,
А.Н. Кожаметова¹, А.М. Мырзатай¹

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан

²Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің «Генетика және физиология институты», Алматы қ., Қазақстан

*e-mail: aitkhazha@gmail.com

Техногендік лаस्ताушы заттардың геномның тұрақтылығына әсерін экогенетикалық бағалау

Зерттеудің мақсаты-алыс генетикалық әсерлерді ескере отырып, қоршаған ортаның радиациялық ластануының геномның тұрақтылығы мен адам денсаулығына әсерін бағалау.

Гамма-белсенділікті өлшеу полигонның зерттелген аумағы мен іргелес елді мекендердің радиация деңгейі 0,06-0,014 мЗв/сағ шегінде екенін көрсетті. осыған байланысты радиацияға жеке сезімталдық механизмдерін және ДНК жөндеу жүйесінің рөлін зерттеу ерекше маңызға ие [1,36]. Қан жасушаларының ДНК молекулалық-генетикалық зерттеулері және радиоактивті қалдықтар полигонының әсер ету аймағында тұратын адамдардың цитогенетикалық талдаулары бірнеше мутантты генотиптердің таралуын анықтады, бұл геномның айқын тұрақсыздығы бар адамдарда экологиялық аурулардың даму қаупінің жоғарылау ықтималдығын көрсетеді.

Полигон аумағындағы және оған іргелес елді мекендердегі радиация деңгейі 0,06-0,014 мЗв/сағ шегінде. XRCC1 ARG399GLN ДНК жөндеу генін генотиптеу әдісімен анықталды: гомозиготалы Arg/Arg (89 + 159), гетерозиготалы Arg/Gln (248 + 159 + 89), гомозиготалы Gln/Gln (248). Генотиптердің таралуы келесі ретпен: XRCC1 Arg/Arg – 15 адам, XRCC1 Arg/Gln – 14 адам, XRCC1 Gln/Gln – 1 адам.

Түйін сөздер: мутагендер, радиация, қоршаған орта, гендер, тұқым қуалайтын аурулар, геном.

Введение

Отдаленные генетические последствия радиационных факторов представляют реальную опасность для биоты, человека и важны для охраны окружающей среды и здоровья человека. Знание механизмов радиационного воздействия связано с индивидуальной радиочувствительностью организмов и активностью системы репарации повреждений ДНК (repair). В связи с этим увеличение частоты заболеваний человека, связанных с мутагенами окружающей среды, определяет необходимость выявления групп риска людей с повышенной чувствительностью к радиационному облучению. Влияние радиации на организм, помимо прямого воздействия на его функциональные подсистемы, индуцирует или активирует защитные системы (репарацию, адаптацию). Как показывают результаты многочисленных исследований, последствия радиационного облучения в значительной степени обусловлены повреждением ДНК [7,8,11,26,39]. Если системы репарации не работают должным образом, риск мутации резко возрастает. Увеличение числа мутаций может привести либо к гибели клеток, либо к серьезным структурным изменениям (включая злокачественные новообразования) [29]. Вышеизложенное подчеркивает актуальность темы исследования и полученных результатов.

Материалы и методы

В ходе экспедиционных полевых работ было выполнено радиологическое обследование территории. Исследования радиоактивности образцов почвы и растительности проводили гамма-спектрометрическим методом с использованием прибора «Мультирад-гамма» MKS-OTA № 1935 (VA.17-04-46889 от 15.09.2023), лабораторные исследования – молекулярно-генетический анализ ДНК – RAPD и ISSR методами на образцах периферической крови человека [3]. Отобранные пробы почвы и растений в сельской местности Мунайлинского района Мангистауской области исследованы гамма-спектрометрическим методом в радиологической лаборатории филиала РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы» КГКП МЗ РК по Мангистауской области в соответствии с Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2022 года № КР DSM-71 «Об утверждении порядка проведения исследования», исследование проб воды радиометрическим методом на приборе-радиометре «UMF-2000» № 1169, свидетельство о поверке № № А.17-04-46969 от 11.09.2023 г. также в радиологической лаборатории филиала РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы» Министерства здравоохранения РК по Мангистауской области. Образцы крови (60 человек) взяты у жителей прилегающих к полигону населенных

пунктов. Геномная ДНК была выделена из образцов периферической крови с использованием набора для очистки геномной ДНК (GeneJET, Thermo Fisher Scientific, США). Количественную и качественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометра (NanoDrop One, Thermo Scientific, США) и электрофореза в агарозном геле. Затем синтезировали специфические праймеры для генов *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg399Gln и *XRCC3* Thr241Met. Синтез праймеров проводили на автоматическом синтезаторе ASM-800 (Россия) амидофосфитным методом в соответствии с инструкциями про-

изводителя. Синтезированные праймеры были протестированы в тестовых реакциях ПЦР-генотипирования. Готовые лиофилизированные праймеры хранили в морозильных камерах (-200°C) для проведения ПЦР-анализа. Также были использованы современные методы исследования ДНК: ПЦР-PDRF и гель-электрофорез.

Результаты и обсуждение

Ниже приведены результаты радиологических исследований общей радиоактивности проб почвы и воды (Таблицы 1-2).

Таблица 1 – Удельная эффективная активность почвы и почвы с растением с полигона хранения ТБО и территории мучомольного терминала

| Удельная эффективная активность, Бк/кг | | | | | | | | | |
|--|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| № | Наименование образца | Точка отбора | Суммарная альфа-активность | Суммарная бета-активность | Cs ¹³⁷ | Ra ²²⁶ | Th ²³² | K ⁴⁰ | Sr ⁹⁰ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 29 | Почва | полигон хранения ТБО | - | - | 1,2 ± 1,1 | 23,4 ± 3,9 | 10,5 ± 2,5 | 382 ± 74 | |
| 37 | Почва с растением | территория мучомольного терминала | - | - | < 5,9 | < 8,8 | < 20 | 820 ± 230 | |

Таблица 2 – Удельная эффективная активность питьевой и морской воды

| № п/п | Наименование образца | Точка отбора | Наименование показателей ингредиентов | | Единица измерения | Допустимое содержание | |
|-------|---|--------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | | 5 | 6 | |
| | | | Суммарная альфа-активность | Суммарная бета-активность | Бк/л | Альфа-активность | Бета-активность |
| | | | Обнаруженное значение | | | | |
| 1 | Вода питьевая децентрализованная | | 0,044 ± 0,012 | 0,15 ± 0,034 | | 0,2 | 0,1 |
| 2 | Вода морская с канала, вход в МАЭК, точка 1 | | 0,062 ± 0,014 | 0,09 ± 0,018 | | не нормируются | не нормируются |

В таблицах указаны точки отбора проб почвы, воды, растений и результаты определения уровня радиационной активности:

Площадка № 1: поселок Акшукыр. Координаты: N-43 0 46,089/, E-051 0 05,311/. Высота

местности 7 м. Уровень радиации на местности: 65 наносиверт/час.

Площадка № 2: поселок Баскудык, биотоп 1 (рядом с пожарной частью). Высота местности 15 м. Координаты: N – 43 0 41,960/, E – 051 0

12,232/. Уровень радиации на местности: 67 наносиверт/час. Уровень радиации в месте отбора проб: 103 наносиверта/час.

Площадка № 3: поселок Мангистау-1. Площадка №4. Координаты: N-40 0 42,529/, E – 051 017,707/. Высота над уровнем моря – 10 м.

Объект № 4: поселок Мангистау-5, координаты: N – 43 0 41,649/, E -051 0 17 797/. Высота местности составляет 14 метров. Уровень радиации: 68 наносиверт/час.

Площадка № 5: Зона Мангистауского атомно-энергетического комплекса – химико-гидрометаллургический завод (ХГМЗ) в южной части города Актау. Уровень радиации в пробах воды канала сброса с МАЭК – 0,08-0,09 мЗв/час. Аномально повышенные значения уровня гамма-излучения были зарегистрированы в районе ЧМЗ и товарищества с ограниченной ответственностью (ТОО) «Актауский литейный завод». Абсолютный максимум (1,98 мкЗв/ч) в районе ЧМЗ [20,21].

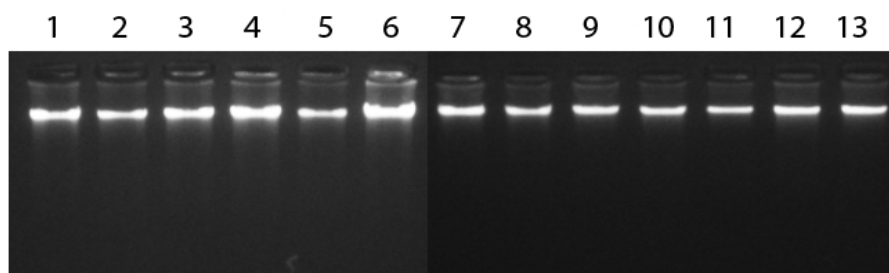
В целом, исследуемая территория характеризуется незначительным уровнем радиационного

фона, среднее значение дозы облучения окружающей среды (МЭД) для данной территории составляет 0,14 мкЗв/ч. Абсолютный максимум – 0,66 мкЗв/ч – был зарегистрирован на участке № 5.

На основании данных радиологического обследования территории были проведены необходимые подготовительные работы к молекулярно-генетическим исследованиям для оценки последствий воздействия радиационно-загрязненных территорий на здоровье населения [8].

Для молекулярно-генетического анализа была использована кровь жителей (60 человек), проживающих на прилегающих к полигону территориях. Список специфических праймеров для изучаемых генов репарации представлены с указанием последовательности специфических праймеров и эндонуклеаз, используемых для анализа. Затем было выполнено генотипирование гена репарации ДНК *XRCC1 Arg399Gln*.

На приведенных ниже электрофореграммах показаны результаты молекулярно-генетических исследований.



1-13 – образцы геномной ДНК

Рисунок 1 – Электрофореграмма выделенных ДНК из периферической крови людей

Как видно из рисунка 1, на котором показаны электрофореграммы некоторых образцов ДНК, электрофоретический анализ образцов ДНК показал, что выделенная ДНК была хорошего качества и не подвергалась деградации в процессе выделения.

В таблице 3 приведены используемые праймеры, условия амплификации, рестриктаз и продукты гена *XRCC1 Arg399Gln*.

В таблице приведены последовательности специфических праймеров к исследуемым генам, название эндонуклеазы рестрикции, используемой для рестрикционного анализа и размеры фрагментов.

Для анализа состояния репарационных систем организма была изучена изменчивость репарационных генов *XRCC1 Arg194Trp*, *XRCC1 Arg399Gln*, *XRCC3 Thr241Met*, *XPB751 Lys751Gln* у жителей исследуемых районов, проживающих вблизи радиационно-загрязненных территорий. Индукцию полиморфизма генов *XRCC1 Arg194Trp*, *XRCC1 Arg399Gln*, *XRCC3 Thr241Met*, *XPB751 Lys751Gln* оценивали с помощью ПЦР-PDRF-анализа. Продукты амплификации и рестрикции, выявленные с помощью электрофореза в агарозном геле представлены в таблице 4.

Таблица 3 – Условия амплификации, рестрикции и целевые продукты гена XRCC1 Arg399Gln

| Ген | Праймеры | Условия ПЦР | Рестриктаза | Продукты рестрикции (п.о.) |
|------------------------|--|---|-------------|---|
| <i>XRCC1</i> Arg399Gln | (F) 5'-CAA GTA CAG CCA GGT CCT AG-3' (R) 5'-CCT TCC CTC ATC TGG AGT AC-3' | 40 cycles: 94°C – 15 s 55°C – 30 s 72°C – 45 s | NciI | Arg/Arg: 89+59 Arg/Gln: 248+159+89 Gln/Gln: 248 |

Таблица 4 – Условия амплификации, рестрикции и целевые продукты при определении полиморфизма генов.

| Ген | Праймеры | Условия ПЦР | Рестриктаза | Продукты рестрикции (п.о.) |
|------------------------|--|---|-------------|--|
| <i>XRCC1</i> Arg194Trp | (F) 5'-GCC CCG TCC CAG GTA-3' (R) 5'-AGC CCC AAG ACC CTT T-3' | 40 cycles: 94°C – 15 s 57°C – 45 s 72°C – 45 s | PvuII | Arg/Arg: 490 Arg/Trp: 490+294+196 Trp/Trp: 294+196 |
| <i>XRCC1</i> Arg399Gln | (F) 5'-CAA GTA CAG CCA GGT CCT AG-3' (R) 5'-CCT TCC CTC ATC TGG AGT AC-3' | 40 cycles: 94°C – 15 s 55°C – 30 s 72°C – 45 s | NciI | Arg/Arg: 89+59 Arg/Gln: 248+159+89 Gln/Gln: 248 |
| <i>XRCC3</i> Met241Thr | (F) 5'-GCC TGG TGG TGG TCA TCG ACT C-3' (R) 5'-ACA GGG GGG CTC CTC TGG AAG GCA CTG CTC AGC TCA CGC ACC-3' | 40 cycles: 94°C – 15 s 60°C – 30 s 72°C – 45 s | NcoI | Thr/Thr: 136 Thr/Met: 136+97+39 Met/Met: 97+39 |

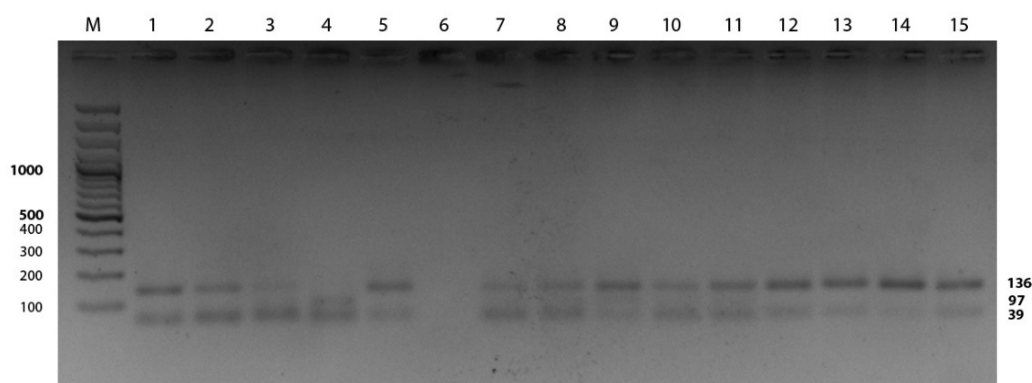
Были определены концентрации и свойства выделенной ДНК. В дальнейшем было проведено генотипирование гена репарации ДНК *XRCC1* Arg399Gln.

На рисунке 2 показаны результаты электрофоретического анализа. В результате было определено распределение по генотипам генов репарации ДНК *XRCC1* (Arg194Trp) и *XRCC3* (Thr241Met). Для гена *XRCC1* (Arg194Trp): гомозиготный генотип 194 Arg/Arg – 44,8%; гетерозиготный генотип 194 Arg/Trp – 48,3%; и генотип для мутантного аллеля 194Trp/Trp – 6,9%. Для гена *XRCC3* (Thr241Met): гомозиготный генотип 241 Thr/Thr – не обнаружен, и гетерозиготный генотип 241 Thr/Met – 73,4%. Гомозиготный генотип по 241 встреченному/встреченному мутантному аллелю составляет 26,6%.

Результаты электрофоретического анализа продуктов рестрикции после ПЦР-PDRF-анализа представлены на рисунке 3.

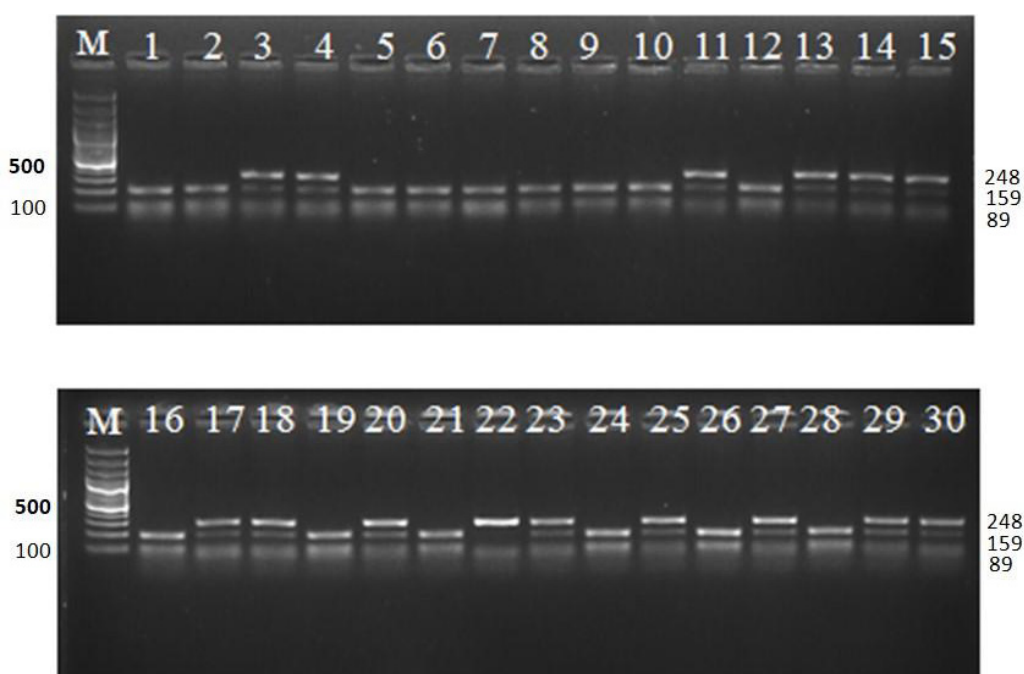
В результате анализа гена репарационной системы *XRCC1* Arg399Gln было установлено распределение генотипов в таком порядке: *XRCC1* Arg/Arg – 15 чел., *XRCC1* Arg/Gln – 14 чел., *XRCC1* Gln/Gln – 1 чел.

Мутация в генах системы репарации ДНК, как для отдельной клетки, так и для всего организма в целом, имеет критические последствия. В результате повышается риск развития рака, сердечно-сосудистых и других заболеваний в организме. Полиморфизмы в генах, связанных с репарацией двухцепочечных разрывов, влияют на фенотип радиочувствительности в лимфоцитах здоровых людей [33]. Полиморфные варианты гена *XRCC1* (Arg194Trp и Arg399Gln) фенотипически характеризуются изменением конформации белка *XRCC1*, т.е. белковый комплекс, участвующий в процессе репарации, а также за счет снижения активности координатора эксцизионной репарации и скорости сборки комплекса [14].



М – молекулярный ДНК-маркер. Гетерозиготы XRCC3 241Thr/Met – 1-3, 5, 7-15;
гомозиготы по мутантному аллелю XRCC3 241 Met/Met – 4

Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов рестрикции в полиморфном сайте гена XRCC3 241Thr/Met



М – молекулярный ДНК-маркер; гомозиготный Arg/Arg (89+159) – 1, 2, 5-10, 12, 16, 19, 21, 24, 26 и 28;
гетерозиготный Arg/Gln (248+159+89) – 3, 4, 11, 13-15, 17, 18, 20, 23, 25, 27, 29 и 30; гомозиготный Gln/Gln (248) – 22

Рисунок 3 – Электрофореграмма продуктов рестрикции в полиморфном сайте гена XRCC1 Arg399Gln

Продукт гена *XRCC3* Thr241Met непосредственно взаимодействует с белками, такими как RAD51C и RAD51D, при восстановлении двухцепочечных разрывов ДНК. Соответственно, мутации в гене *XRCC3* Thr241Met значительно повышают риск развития различных типов злокачественной меланомы [19]. Нарушение репарации ДНК как основа для выявления пациентов, получающих лучевую терапию по поводу рака, с повышенной чувствительностью к облучению

[28]. Было также обнаружено, что лучевая терапия модулирует эффективность репарации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с не мелкоклеточным раком легкого [40].

Кроме того, однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах репарации ДНК может влиять на эффективность процессов транскрипции и трансляции, а также на предрасположенность к ряду заболеваний. Поэтому изучение и опре-

деление распределения генов репарации ДНК по генотипам чрезвычайно важно.

В целом, согласно литературным данным, оценка радиационного риска основана на концепции индивидуальной изменчивости радиочувствительности [23]. По мнению международных экспертов, пороговая доза для определения (острых, немедленных) последствий облучения составляет 0,2 Гр. Следовательно, при сравнении полученных результатов о потенциальном воздействии радиации на организм человека на исследуемой территории, при меньших дозах единственными видами радиационных эффектов являются стохастические (отдаленные) эффекты – онкологические и наследственные заболевания, которые наблюдаются среди населения исследуемой территории [29]. Однако существуют различия в оценке последствий из-за взаимодействия функций дозы [2,17,30,31,32]. В нескольких исследованиях широко обсуждалась проблема гиперрадиочувствительности к низким дозам радиации после облучения клеток заряженными частицами *in vitro* и ее связь с адаптивным ответом и индуцированной радиорезистентностью [18,22,30]. Вся информация о долгосрочных последствиях LRLs для человека была получена либо путем экстраполяции экспериментальных данных на животных, либо в результате прямых радиационно-эпидемиологических исследований. Основным источником последнего является острое однократное воздействие высоких доз в результате ядерных катастроф (Хиросима и Нагасаки, Чернобыль, Фукусима и другие). Количественный параметр «вероятность развития стохастических эффектов LRL» характеризуется несколькими важными радиобиологическими параметрами, однако из-за отсутствия конкретных данных эти эффекты до настоящего времени не были точно определены и остаются предметом дискуссий. Полученные выводы могут быть использованы при реализации мероприятий по улучшению экологического состояния региона и здоровья населения.

Таким образом, влияние неблагоприятных факторов окружающей среды в экологически неблагоприятных регионах на организм детей может быть оценено с помощью клинического обследования с количественным и качественным учетом небольших аномалий развития, возникновение которых также является результатом изменения общего генетического баланса организма. Поэтому оценка генетических последствий воздействия внешних причин на соматические клетки человека может быть хорошим дополнением к мониторингу клинических эффектов [6].

Заключение

- В результате геномного анализа лиц, проживающих в зонах техногенного воздействия установлена индукция полиморфизма генов репарации ДНК

- Генотипирование генов репарации ДНК показало распределение частоты генотипов обследованной популяции в следующем порядке: XRCC1 Arg/Arg – 15 человек, XRCC1 Arg/Gln – 14 человек, XRCC1 Gln/Gln – 1 человек.

- Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными о генетических последствиях радиационного воздействия на геном человека в случаях аварий на атомных электростанциях, испытаний ядерного оружия и являются неоспоримым доказательством проявления генетического «груза» в популяциях [34].

Благодарности

Работа выполнена в рамках гранта Фонда фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан AP19680351 «Изучение биологических последствий воздействия антропогенных загрязнителей на биоту, здоровье населения и природную среду».

Литература

1. Aghajanyan A., Kuzmina N., Sipyagyna A., Suskov I. Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. – 2011. – №7. – С. 538–546.
2. Alseroury F.A., Almeelbi T., Khan A., Barakata M.A., Al-Zahrani J.H., Alali W. Estimation of natural radioactive and heavy metals concentration in underground water // *Journal of radiation research and applied sciences*. – 2018. – №4. – С. 538–546.
3. Ansari S.A., Narayanan C., Wali S.A., Kumar R., Shukla N., Rahangdale S.K. ISSR markers for analysis of molecular diversity and genetic structure of Indian teak (*Tectona grandis* Lf) populations // *Annals of forest research*. – 2012. – №1. – С. 11-23.
4. Applegate K.E., Rühm W., Wojcik A., Bourguignon M., Brenner A., Hamasaki K., Imai T., Imaizumi M., Imaoka T., Kakimoto S., Kamada T., Nishimura N., Okonogi N., Ozasa K., Rube C.E., Sadakane A., Sakata R., Shimada Y., Yoshida K., Bouffler

- S. Individual response of humans to ionizing radiation: governing factors // *Radiation and Environmental Biophysics*. – 2020. – №2. – С. 185–209.
5. Babu K.N., Sheeja T.E., Mino D., Rajesh M.K., Samsudeen K., Suraby E.J., Kumar I.P. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) and derived techniques // *Molecular Plant Taxonomy: Methods and Protocols*. – 2021. – С. 219-47.
 6. Bardukov N.V., Artamonova V.S. Principles of Identification of Nucleotide Sequences in ISSR Marker Spectra // *Biology Bulletin*. – 2021. – №3. – С. 19-28.
 7. Barquinero J.F., Barrios L., Caballin M.R., Miro R., Ribas M., Subias A., Egoscue J. Decreased sensitivity to the cytogenetic effect of bleomycin in individuals occupationally exposed to ionizing radiation // *Mutation Research*. – 1996. – №1. – С. 81-86.
 8. Бигалиев А.Б., Шалабаева К.З., Шимшиков Б.Е., Кобегенова С.С., Адилова Л.М., Кожаметова А.Н., Шарахметов С., Бурханова М.Н. Эколого-генетическая оценка последствий влияния радиации на загрязненных территориях // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2020. – №7. – С. 794.
 9. Bouville A. Fallout from nuclear weapons tests: Environmental, health, political, and sociological considerations // *Health Physics*. – 2020. – №4. – С. 360-81.
 10. Chekhun V.F., Dyomina E.A., Druzhyna M.O., Kalinkevich A.N., Zhovner M.O., Vershynsky S.O., Storizhko V.Y. New approach to the approximation of “dose – effect” dependence during the human somatic cells irradiation // *Nuclear Physics and Atomic Energy*. – 2013. – №3. – С. 299–303.
 11. Coleman C.N., Blakely W.F., Fike J.R., MacVittie T.J., Metting N.F., Mitchell J.B. Molecular and cellular biology of moderate-dose (1-10 Gy) radiation and potential mechanisms of radiation protection // *Radiation research*. – 2003. – №6. – С. 812-34.
 12. Cox Jr., Louis Anthony. Implications of nonlinearity, confounding, and interactions for estimating exposure concentration-response functions in quantitative risk analysis // *Environmental Research*. – 2020. – №187. – С. 109638.
 13. Evangeliou N., Balkanski Y., Florou H., Eleftheriadis K., Cozic A., Kritidis P. Global deposition and transport efficiencies of radioactive species with respect to modelling credibility after Fukushima (Japan, 2011) // *Journal of Environmental Radioactivity*. – 2015. – №149. – С. 164-75.
 14. Fang Z., Chen F., Wang X., Yi S., Chen W., Ye G. XRCC1 Arg194Trp and Arg280His polymorphisms increase bladder cancer risk in asian population: evidence from a meta-analysis // *PloS one*. – 2013. – №5. – С. e64001.
 15. Foray N., Bourguignon M., Hamada N. Individual response to ionizing radiation // *Mutation Research*. – 2016. – №770. – С. 369–386.
 16. Гусев Б.И., Архипова Е.И., Степучева М.В. Структура аномалий развития среди новорожденных Семипалатинской области // *Материалы международной конференции*. – 2016. – С. 25-26.
 17. Haverić A., Gajski G., Beganović A., Rahmanović A., Omanović M.H., Cetković T., Haverić S. Medical personnel occupationally exposed to low-dose ionizing radiation in federation of Bosnia and Herzegovina: a cytogenetic study // *Mutation Research*. – 2022. – №882. – С. 503546.
 18. Heuskin A.C., Michiels C., Lucas S. Low dose hypersensitivity following in vitro cell irradiation with charged particles: is the mechanism the same as with X-ray radiation? // *International Journal of Radiation Biology*. – 2014. – №1. – С. 81-89.
 19. He X.F., Wei W., Li J.L., Shen X.L., Ding D.P., Wang S.L., Liu Z.Z., Qin J.B., Wu L.X., Xie D.L. Association between the XRCC3 T241M polymorphism and risk of cancer: evidence from 157 case-control studies // *Gene*. – 2013. – №1. – С. 10-9. 20. Jargin S.V. Hormesis and radiation safety norms: comments for an update // *Human and Experimental Toxicology*. – 2018. – №37. – С. 1233–1243.
 20. Jargin S.V., Mothersill C., Seymour C. Radiation hormesis and dose response: are our current concepts meaningful or useful? // *Current Opinion in Toxicology*. – 2022. – №30. – С. 100335.
 21. Joiner M.C., Lambin P., Malaise E.P., Robson T., Arrand J.E., Skov K.A., Marples B. Hypersensitivity to very-low single radiation doses: its relationship to the adaptive response and induced radioresistance // *Mutation Research*. – 1996. – №358. – С. 171–183.
 22. Kovalev E.E., Smirnova O.A. Contact reports. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radiosensitivity // *AFRRI*. – 1996. – С. 202.
 23. Kumar N.S., Gurusubramanian G. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers and its applications // *Sci Vis*. – 2011. – №3. – С. 116-24.
 24. Кутербекоев К.А., Лукашенко С.Н., Глушенко В.Н. Проведение постоянного государственного мониторинга за пылением радиоактивных и токсичных отходов хвостохранилища «Кошкар-Ата», заключительный отчет // *Отчет ТОО Эко-сервис*. – 2005. – №3. – С. 2003.
 25. Кузьмина Н.С., Мязин А.Е., Лаптева Н.Ш., Рубанович А.В. Изучение аберрантного метилирования в лейкоцитах крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2014. – №2. – С. 127-39.
 26. Lobachevsky P., Leong T., Daly P., Smith Ja., Best N., Tomaszewski J., Thompson E.R., Li N., Campbell Ia.G., Martin R.F., Martin O.A. Compromised DNA repair as a basis for identification of cancer radiotherapy patients with extreme radiosensitivity // *Cancer Letters*. – 2016. – №2. – С. 212–219.
 27. McGregor J.T., Casciano D., Müller L. Strategies and testing methods for identifying mutagenic risks // *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2000. – №1-2. – С. 3-20.
 28. Marples B., Collis S.J. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present Future // *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. – 2008. – №5. – С. 1310–1318.
 29. Mortazavi S.M.J., Mozdarani H. Non-linear phenomena in biological findings of the residents of high background radiation areas of Ramsar // *International Journal of Radiation Research*. – 2013. – №1. – С. 3–9.

30. Mosse I, Dubovic B., Kostrova L., Molophei V. Melanin can be used for people protection against chronic irradiation and low radiation doses // 4th International Workshop on Space Radiation Research and 17th Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop, Book of Abstracts. – 2006. – Том. 81.
31. Mumbreakar K.D., Goutham H.V., Vadhiraaja B.M., Sadashiva SRB. Polymorphisms in double strand break repair related genes influence radiosensitivity phenotype in lymphocytes from healthy individuals // DNA Repair. – 2016. – №40. – С. 27–34.
32. Robinson P.S., Coorens T.H., Palles C., Mitchell E., Abascal F., Olafsson S., Lee B.C., Lawson A.R., Lee-Six H., Moore L., Sanders M.A. Increased somatic mutation burdens in normal human cells due to defective DNA polymerases // Nature genetics. – 2021. – №10. – С. 1434-42.
33. Sanders C.L. Radiobiology and radiation hormesis: new evidence and its implications for medicine and society // Springer Nature. – 2017.
34. Schirmacher V. Less can be more: the hormesis theory of stress adaptation in the global biosphere and its implications // Biomedicines. – 2021. – №3. – С. 293.
35. Sugimoto M. Hormesis: insight into adaptive defense mechanisms against ionizing radiation established during evolution of life on the Earth // Fukushima Nuclear Accident, Nova Publishers, New York. – 2015. – С. 89–100.
36. Сушко С.М., Шишков И.А. Уранодобывающая отрасль Казахстана и перспективы ее развития // Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия геологических и технических наук. – 2013. – №5. – С. 61-9.
37. Yin X., Mason Jo., Lobachevsky P.N., Munforte L., Selbie L., Ball D.L., Martin R.F., Leong T., Siva Sh., Martin O.A. Radiation therapy modulates DNA repair efficiency in peripheral blood mononuclear cells of patients with non-small cell lung cancer // International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics. – 2019. – №2. – С. 521–531.

References

1. Aghajanyan A., Kuzmina N., Sipyagyna A., Suskov I. Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2011. 52 (7):538–546.
2. Alseroury F.A., Almeelbi T., Khan A., Barakata M.A., Al-Zahrani J.H., Alali W. Estimation of natural radioactive and heavy metals concentration in underground water. Journal of radiation research and applied sciences. 2018. 11(4):373-8.
3. Ansari S.A., Narayanan C., Wali S.A., Kumar R., Shukla N., Rahangdale S.K. ISSR markers for analysis of molecular diversity and genetic structure of Indian teak (*Tectona grandis* Lf) populations. Annals of forest research. 2012. 55(1):11-23.
4. Applegate K.E., Rühm W., Wojcik A., Bourguignon M., Brenner A., Hamasaki K., Imai T., Imaizumi M., Imaoka T., Kakinuma S., Kamada T., Nishimura N., Okonogi N., Ozasa K., Rube C.E., Sadakane A., Sakata R., Shimada Y., Yoshida K., Bouffler S. Individual response of humans to ionizing radiation: governing factors. Radiation and Environmental Biophysics. 2020. 59(2):185–209.
5. Babu K.N., Sheeja T.E., Minoo D., Rajesh M.K., Samsudeen K., Suraby E.J., Kumar I.P. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) and derived techniques. Molecular Plant Taxonomy: Methods and Protocols. 2021. 219-47.
6. Bardukov N.V., Artamonova V.S. Principles of Identification of Nucleotide Sequences in ISSR Marker Spectra. Biology Bulletin. 2021. Suppl 3:19-28.
7. Barquinerio J.F., Barrios L., Caballin M.R., Miro R., Ribas M., Subias A., Egoscue J. Decreased sensitivity to the cytogenetic effect of bleomycin in individuals occupationally exposed to ionizing radiation. Mutation Research. 1996. 354:81–86.
8. Bigaliev A.B., Shalabaeva K.Z., Shimshikov B.E., Kobegenova S.S., Adilova L.M., Kozhahmetova A.N., Sharahmetov S., Burhanova M.N. Jekologo-geneticheskaja ocenka posledstvij vlijanija radiacii na zagrjzennyyh territorijah. [Ecological and genetic assessment of the effects of radiation on contaminated areas]. Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2020. 24(7):794–801. (In Russian)
9. Bouville A. Fallout from nuclear weapons tests: Environmental, health, political, and sociological considerations. Health Physics. 2020. 118(4):360-81.
10. Chekhun V.F., Dyomina E.A., Druzhyna M.O., Kalinkevich A.N., Zhovner M.O., Vershynsky S.O., Storizhko V.Y. New approach to the approximation of “dose – effect” dependence during the human somatic cells irradiation. Nuclear Physics and Atomic Energy. 2013. 14(3):299–303.
11. Coleman C.N., Blakely W.F., Fike J.R., MacVittie T.J., Metting N.F., Mitchell J.B. Molecular and cellular biology of moderate-dose (1-10 Gy) radiation and potential mechanisms of radiation protection. Radiation research. 2003. 159(6):812-34.
12. Cox L.A. Implications of nonlinearity, confounding, and interactions for estimating exposure concentration-response functions in quantitative risk analysis. Environmental Research. 2020. 187:109638.
13. Evangelidou N., Balkanski Y., Florou H., Eleftheriadis K., Cozic A., Kritidis P. Global deposition and transport efficiencies of radioactive species with respect to modelling credibility after Fukushima (Japan, 2011). Journal of Environmental Radioactivity. 2015. 149:164-175.
14. Fang Z., Chen F., Wang X., Yi S., Chen W., Ye G.. XRCC1 Arg194Trp and Arg280His polymorphisms increase bladder cancer risk in asian population: evidence from a meta-analysis. PloS one. 2013. 8(5):e64001.
15. Foray N., Bourguignon M., Hamada N. Individual response to ionizing radiation. Mutation Research. 2016. 770:369–386.
16. Gusev B.I., Arhipova E.I., Stepucheva M.V. Struktura anomalij razvitiya sredi novorozhdennyh Semipalatinskoj oblasti [The structure of developmental abnormalities among newborns in the Semipalatinsk region]. Materialy mezhdunarodnoj konferencii. 1993. p. 25-26. (In Russian)

17. Haverić A., Gajski G., Beganović A., Rahmanović A., Omanović M.H., Cetković T., Haverić S. Medical personnel occupationally exposed to low-dose ionizing radiation in federation of Bosnia and Herzegovina: a cytogenetic study. *Mutation Research*. 2022. 882:503546.
18. Heuskin A.C., Michiels C., Lucas S. Low dose hypersensitivity following in vitro cell irradiation with charged particles: is the mechanism the same as with X-ray radiation? *International Journal of Radiation Biology*. 2014. 90(1):81–89.
19. He X.F., Wei W., Li J.L., Shen X.L., Ding D.P., Wang S.L., Liu Z.Z., Qin J.B., Wu L.X., Xie D.L. Association between the XRCC3 T241M polymorphism and risk of cancer: evidence from 157 case–control studies. *Gene*. 2013. 523(1):10-19.
20. Jargin S.V., Mothersill C., Seymour C. Radiation hormesis and dose response: are our current concepts meaningful or useful? *Current Opinion in Toxicology*. 2022. 30:100335.
21. Joiner M.C., Lambin P., Malaise E.P., Robson T., Arrand J.E., Skov K.A., Marples B. Hypersensitivity to very-low single radiation doses: its relationship to the adaptive response and induced radioresistance. *Mutation Research*. 1996. 358:171–183.
22. Kovalev E.E., Smirnova O.A. Contact reports. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radiosensitivity. American Foreign Radiobiology Research Institute. 1996. p. 202.
23. Kumar NS, Gurusubramanian G. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers and its applications. *Sci Vis*. 2011. 3:116-24.
24. Kuterbekov K.A., Lukashenko S.N., Glushchenko V.N. Provedenie postojannogo gosudarstvennogo monitoringa za pyleniem radioaktivnyh i toksichnyh othodov hvostohranilishha «Koshkar-Ata», zakljuchitel'nyj otchet [Conducting permanent state monitoring of the dusting of radioactive and toxic waste from the Koshkar-Ata tailings dump, final report]. zakljuchitel'nyj otchet TOO Jekoservis. 2005. 3:2003. (In Russian)
25. Kuz'mina N.S., Myazin A.E., Lapteva N.Sh., Rubanovich A.V. Izuchenie aberrantnogo metilirovaniya v lejkocitah krovi likvidatorov avarii na ChAJeS [The study of aberrant methylation in leukocytes of the blood of liquidators of the Chernobyl accident]. Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2014. 54(2):127-39. (In Russian)
26. Lobachevsky P., Leong T., Daly P., Smith Ja., Best N., Tomaszewski J., Thompson E.R., Li N., Campbell Ia.G., Martin R.F., Martin O.A. Compromized DNA repair as a basis for identification of cancer radiotherapy patients with extreme radiosensitivity. *Cancer Letters*. 2016. 383(2):212–219.
27. McGregor J.T., Casciano D., Müller L. Strategies and testing methods for identifying mutagenic risks. *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000. 455(1-2):3-20.
28. Marples B., Collis S.J. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present Future. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2008. 70(5):1310–1318.
29. Mortazavi S.M.J., Mozdarani H. Non-linear phenomena in biological findings of the residents of high background radiation areas of Ramsar. *International Journal of Radiation Research*. 2013. 11(1):3–9.
30. Mosse I., Dubovic B., Kostrova L., Molophei V. Melanin can be used for people protection against chronic irradiation and low radiation doses. In 4th International Workshop on Space Radiation Research and 17th Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop, Book of Abstracts. 2006. Vol. 81.
31. Mumbrekar K.D., Goutham H.V., Vadhira B.M., Sadashiva S.R.B. Polymorphisms in double strand break repair related genes influence radiosensitivity phenotype in lymphocytes from healthy individuals. *DNA Repair*. 2016. 40:27–34.
32. Robinson P.S., Coorens T.H., Palles C., Mitchell E., Abascal F., Olafsson S., Lee B.C., Lawson A.R., Lee-Six H., Moore L., Sanders M.A. Increased somatic mutation burdens in normal human cells due to defective DNA polymerases. *Nature genetics*. 2021. 53(10):1434-1442.
33. Sanders C.L. Radiobiology and radiation hormesis: new evidence and its implications for medicine and society. Springer Nature. 2017.
34. Schirrmacher V. Less can be more: the hormesis theory of stress adaptation in the global biosphere and its implications. *Biomedicines*. 2021. 9(3):293.
35. Sugimoto M. Hormesis: insight into adaptive defense mechanisms against ionizing radiation established during evolution of life on the Earth. *Fukushima Nuclear Accident*, Nova Publishers, New York. 2015:89–100.
36. Sushko S.M., Shishkov I.A. Uranodobyvajushhaja otrasl' Kazahstana i perspektivy ee razviti. [The uranium mining industry of Kazakhstan and its development prospects]. *Izvestija Nacional'noj akademii nauk Respubliki Kazahstan. Serija geologicheskikh i tehniceskikh nauk*. 2013. 5:61-69. (In Russian)
37. Yin X., Mason Jo., Lobachevsky P.N., Munforte L., Selbie L., Ball D.L., Martin R.F., Leong T., Siva Sh., Martin O.A. Radiation therapy modulates dna repair efficiency in peripheral blood mononuclear cells of patients with non-small cell lung cancer *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2019. 103(2): 521–531.

Авторлар туралы мәлімет:

Бигалиев Айтхаж Бигалиевич – биология ғылымдарының докторы, профессор, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан, aikhazha@gmail.com;

Бекманов Бақытжан Орақбайұлы – биология ғылымдарының кандидаты, доцент, Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің генетика және физиология институты, Алматы, Қазақстан, bobekman@rambler.ru;

Шалабаева Клара Зұлхарнайқызы – медицина ғылымдарының докторы, профессор, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан, klara46.46@mail.ru;

Қожахметова Айзада Нұрахметова – биология ғылымдарының магистрі, аға оқытушы, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан, ayzada.1983@mail.ru;

Мырзатай Аяулым Мирболатқызы – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, ғылыми қызметкер, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан, ayaulymmyrzatay@gmail.com;

Information about authors:

Bigaliyev Aitkhazha Bigalievich – doctor of Biological Sciences, Professor, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, aitkhazha@gmail.com;

Bekmanov Bakytzhan Orakbaevich – candidate of Biological Sciences, docent, Institute of genetics and physiology of the Ministry of Science and higher education of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, bobekman@rambler.ru;

Shalabaeva Clara Zulkharnayevna – doctor of Medical Sciences, Professor, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, klara46.46@mail.ru;

Kozhakhmetova Aizada Nurakhmetova – master of Biological Sciences, senior lecturer, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, ayzada.1983@mail.ru;

Myrzatay Ayaulym Mirbolatovna – master of Natural Sciences, researcher, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, ayaulymmyrzatay@gmail.com;

*Поступила 10 июля 2024 года
Принята 26 декабря 2024 года*