

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-204-6-2-8

УДК 575.224:574.2(574)

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РАДИАЦИОННО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Айтхажа Б. БИГАЛИЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-8048-6116>,
 Батыргелді Е. ШИМШИКОВ¹, Амангелді С. КУЛИМБЕТОВ²,
 Клара З. ШАЛАБАЕВА², <https://orcid.org/0000-0003-8048-6116>,
 Лейла М. АДИЛОВА², <https://orcid.org/0000-0001-8046-6116>,
 Айзада Н. КОЖАХМЕТОВА¹

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

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан



Бигалиев А.Б.

Техногенные факторы могут приводить к качественным преобразованиям генофонда человека и природных популяций. Генетические эффекты сочетанного действия радиационных и нерадикационных факторов, в отличие от других мутагенов, изучены недостаточно.

Актуальность. Исследования влияния мутагенных факторов на устойчивость генома человека и проведение эколого-генетических и медико-биологических исследований является важным элементом данной проблемы.

Цель данной работы. Оценка генетических последствий влияния радиации на организм человека.

Материал и методы. Использованы цитогенетические (микроядерный-МЯ) и молекулярно-генетические методы (RAPD-PCR анализ ДНК).

Результаты и обсуждение. Установлено, что максимальная частота клеток с микроядрами выявлена в возрастной группе до 60 лет и составляет в пределах от 0,199-0,287, а минимальная частота встречается у детей - 0,102. Молекулярно-генетические исследования показали наличие полиморфизма генов *XRCC1* Arg194Trp (rs1799782) и *XRCC3* Trp241Met (rs861539) у лиц проживающих вблизи от источника загрязнения (хвостохранилище Кошкар-Ата) по сравнению с контрольной группой из Алматинской области.

Выводы. Максимальная частота цитогенетических нарушений (МЯ - микроядра) выявлена в возрастной группе до 60 лет и составляет в пределах от 0,199-0,287, в зоне ГХМЗ г. Актау, поселка Баскудык и Акшукыр, а минимальная частота встречается у детей - 0,102.

Молекулярно-генетические исследования показали возникновение полиморфизма генов *XRCC1* Arg194Trp (rs1799782) и *XRCC3* Trp241Met (rs861539) у лиц, проживающих вблизи от источника загрязнения по сравнению с контрольной группой. Использованный метод «случай-контроль» представляет собой эффективный способ оценки потенциального генетического риска для человека.

Ключевые слова: радиация, цитогенетика, микроядра, хромосома, аллельные гены, полиморфизм.

Для цитирования: Бигалиев А.Б., Шимшиков Б.Е., Кулимбетов А.С., Шалабаева К.З., Адилова Л.М., Кожрахметова А.Н. Исследование генетических эффектов радиационно-загрязненных территорий на организм человека // Медицина (Алматы). – 2019. - №6 (204). – С. 2-8

Т Ы Ж Ы Р Ы М

РАДИАЦИЯЛЫҚ ЛАСТАНҒАН АЙМАҚТАРДЫҢ АДАМ АҒЗАСЫНА ГЕНЕТИКАЛЫҚ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУ

Айтхажа Б. БИГАЛИЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-8048-6116>,
 Батыргелді Е. ШИМШИКОВ¹, Амангелді С. КУЛИМБЕТОВ²,
 Клара З. ШАЛАБАЕВА², <https://orcid.org/0000-0003-8048-6116>,
 Лейла М. АДИЛОВА², <https://orcid.org/0000-0001-8046-6116>,
 Айзада Н. ҚОЖАХМЕТОВА¹

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

²КеАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Техногенді факторлар адамның және табиғи популяциялардың генофондының сапалы өзгерістеріне алып келуі мүмкін. Радиациялық және радиациялық емес факторларды бірлескен генетикалық әсері басқа мутагендерге қарағанда әлі толық зерттелмеген.

Жұмыстың өзектілігі. Адам ағзасының гентикалық тұрақтылығына радиацияның әсері және эколого-генетикалық, медико-биологиялық зерттеулер жүргізу маңызды болып есептеледі.

Зерттеудің мақсаты. Радиациялық ластанушылардың адам ағзасының генетикалық тұрақтылығына әсерін бағалау.

Материал және әдістері. Цитогенетикалық (микроядролық-МЯ) және молекулярлы-генетикалық (RAPD-PCR) әдістемелер пайдаланылды.

Нәтижелері және талқылауы. Қатты радиоактивті ластанған жерлерде жасы 60 тан асқан тұрғындарда ең жоғары МЯ корсеткіш 0,199-0,287, ал минимальды корсеткіш балалар тобын-

Контакты: Бигалиев Айтхажа Бигалиевич, доктор биологических наук, профессор кафедры молекулярной биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71. E-mail: aitkhazha@gmail.com

Contacts: Aitkhazha B Bigaliyev, Doctor of Biological Sciences, Professor of Department of Molecular Biology and Biotechnology of al Faraby Kazakh National University, Almaty c., Al-Faraby av., 71. E-mail: aitkhazha@gmail.com

Поступила 14.05.2019

да -0,102. Молекулярлы-генетикалық зертеу арқылы Қошқар-ата радиактивтік қалдықтар қой-масына іргелес аулдардың тұрғындарының ағзасында XRCC1 Arg194Trp (rs1799782) и XRCC3 Trp241Met (rs861539) репарация ферменттері гендерінде полиморфтық өзгерістік пайда болғаны анықталды, бақылау топпен салыстырғанда (Алматы облысының тұрғындары). Бұл көрсеткіш радиациялық әсердің жоғары екенін дәлелдейді.

Қорытынды. Радиациялық ластаушы орнымен іргелес ауылдардың тұрғындарының қанында микроядролық жасаушалардың санының көбейгені байқалады.

Тұқым қуалайтын (геномның тұрақтылығын сақтайтын ақпарат) ДНҚ қышқылындағы гендерде полиморфтық өзгерістік пайда болғаны анықталып радиоактивті элементтермен ластанған жерлердің адам үшін қауіптілігі болатыны көрсетілген.

Негізгі сөздер: радиация, цитогенетика, микроядра, хромосома, аллельдік гендер, полиморфизм.

SUMMARY

STUDY OF GENETIC EFFECTS OF RADIATION CONTAMINATED TERRITORIES ON HUMAN BODY

Aitkhazha B BIGALIYEVICH¹, <https://orcid.org/0000-0003-8048-6116>,
Batyrgeldi E SHIMSHIKOV¹, Amangeldi S KULIMBETOV²,
Klara Z SHALABAYEVA², <https://orcid.org/0000-0003-8048-6116>,
Leila M ADILOVA², <https://orcid.org/0000-0001-8046-6116>,
Aizhada N KOZHAKHMETOVA¹

¹al-Farabi Kazakh National University, Almaty c., Republic of Kazakhstan,

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Radiation contaminated territory on the environment and public health is the conduct of ecological-genetic and medical-biological research in the region. Genetic effects of the combined effect of radiation and non-radiation factors, unlike other mutagens, have not been studied sufficiently.

Actuality. The study of genetically investigations of the human body acquires a special practical and theoretical significance in connection with the influence of factors of the changing habitat.

The purpose. Radition pollutants effect on human body and the evaluation of influence on human genome stability.

Material and methods. Cytogenetically (micronuclear-MN) and molecular-genetically (RAPD-PCR) methods was used.

Results and discussion. Was obtained, The level of frequency of micronuclear cells at the 60 year aging group of residents is 0,199-0,287 and minimum size of micronuclear cells at the children - 0,102. Molecular-genetically research showed of polymorphisms of genes XRCC1 Arg194Trp (rs1799782) и XRCC3 Trp241Met (rs861539).

Conclusion. At the blood of residents from radiation wastes tailing area of the micronucleas cells frequency is increase.

Radiation pollutants at the DNA molecule (saved genomic information) same genes is induce polymorphic changing. Is estimate genetically effect on human body and the evaluation of influence on human genome stability.

Keywords: radiation, cytogenetic, micronucleas, chromosome, allelic genes, polymorphism.

For reference: Bigaliyevich AB, Shimshikov BE, Kulimbetov AS, Shalabayeva KZ, Adilova LM, Kozhakhmetova AN. Study of genetic effects of radiation contaminated territories on human body. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;6(204):2-8 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-204-6-2-8

В последние полтора десятилетия сформирована актуальность и интенсивно изучается проблема радиационно-индуцированной нестабильности генома. По данным литературы этот феномен заключается в возникновении *de novo* множественных генетических изменений (генных или хромосомных) неклонального характера примерно у 10-30% потомков облученных клеток, выживших после облучения [1, 2, 3]. Установлено, что это наблюдается после облучения не только при высоких, но и так называемых низких уровнях облучения (НУО, 200 мЗв и менее) радиации [4, 5]. На сегодняшний день стоят задачи оценки экологической опасности и генетических последствий совместного действия малых доз мутагенов, таких как естественные радионуклиды и тяжелые металлы, оказывающих комплексное воздействие на объекты живой природы [4, 6, 7, 8, 9]. Генетические

эффекты сочетанного действия этих факторов, в отличие от других мутагенов, изучены недостаточно и результаты такого рода исследований довольно противоречивы. Поэтому возникает необходимость изучения последствий хронического воздействия ионизирующих излучений на человека и природные популяции [10, 11, 12, 13, 14].

Цель данной работы - оценка генетических последствий влияния радиации на организм человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены общепринятые цитогенетические исследования (микроядерный анализ [8, 15, 16, 17] в клетках периферической крови человека). Цитогенетический анализ и фотографирование проводили под микроскопом MicroOptix, Австрия, 2013 год.

Цитогенетический (микроядерный тест) метод [18]. У лиц, проживающих в населенных пунктах, прилегающих к хвостохранилищу Кошкар-Ата, проводили в условиях поликлиник из фаланги верхних конечностей (пальцев), соблюдая принципы антисептики. На приготовленных стеклах делали мазки крови согласно методике для микроядерного анализа по 5 стекол от каждого индивидуума. Препараты фиксировали в смеси: этиловый спирт + ледяная уксусная кислота и окрашивали раствором красителя по Романовскому-Гимза. Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами биостатистики.

Молекулярно-генетический RAPD-PCR анализ [19, 20, 21]. Для экстракции геномной ДНК использовали комплект реагентов QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, USA). Количественную и качественную оценку выделенных ДНК проводили с помощью ДНК-фотометра (Biofotometer Plus, Erpendorf, Германия) и электрофоретического анализа. Для проведения амплификации ДНК исследуемых и контрольных проб использовали ПЦР-смесь с Таq-полимеразой, PCR Master Mix (Thermo Scientific, Lithuania). Амплификацию проводили в автоматическом режиме на программируемом амплификаторе Master cycler nexus Gradient (Erpendorf, Германия) с использованием приема «горячий старт». При этом пробирки с реагентами помещали в амплификатор, нагретый до температуры 93-94°C. Данный прием позволяет избежать неспецифического отжига праймеров. Полимеразную цепную реакцию проводили с десятичными олигонуклеотидными праймерами, синтезированной в РГП «Институт общей генетики и цитологии», (Казахстан) на синтезаторе ASM-800 компании Биоссет, (Россия). Для минимизации ошибки реакцию оптимизировали путем подбора необходимых концентраций каждого компонента и приготовлением общей смеси для всей выборки. Реакцию PCR проводили в следующем температурном режиме: первоначальная денатурация при 94°C 2 мин, 40 циклов, состоящих из четырех ступеней, включая 45 с при 92°C, 30 с при 37°C, 15 с при 45°C и 2 мин при 72°C. Реакцию завершала 10-минутная стадия элонгации при 72°C. Негативный контроль реакции (тест на контаминацию) содержал реакционную смесь без добавления ДНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Микроядерный анализ. С целью оценки риска для

человека нами были обследованы жители из прилегающих к источнику радиационного загрязнения населенных пунктов прибрежной зоны Каспия, с использованием микроядерного теста. Ниже в таблице 1 представлены результаты микроядерного анализа лиц, проживающих в населенных пунктах: г. Актау (зона завода ГХМЗ): п. Баскудык, с. Мангистау 1, с. Мангистау 5, с. Акшукыр.

В таблице 1 приведены наиболее показательные результаты обследованных территорий по влиянию радиационного загрязнения (37 человек). Как следует из данных таблицы, максимальная частота цитогенетических нарушений (МЯ) у лиц, проживающих в зоне ГХМЗ г. Актау, выявлена у возрастной группы до 60 лет и составляет в пределах от 0,199-0,287, что несколько ниже возрастной группы свыше 60 лет – от 0,189 до 0,201, а минимальная частота встречается у детей - 0,102. По данному тесту аналогичные результаты были получены у жителей других населенных пунктов, прилегающих к источнику загрязнения. В частности у жителей п. Баскудык наибольшая частота клеток с микроядрами 9558 обнаружена у детей в возрасте до 5 лет (0,236-0,244), а у возрастной группы 31-40 лет она несколько ниже (0,175-0,193). Выявлена достаточно высокая частота клеток с МЯ в крови обследованных у жителей ст. Мангистау 5 в возрастной группе 30-45 лет и колеблется от 0,208-0,221, а у лиц свыше 45 лет в пределах 0,197. У лиц, проживающих в пос. Акшукыр, количество клеток с МЯ составляет: в группе свыше 60 лет в пределах 0,163-0,184; в возрасте до 50 лет - от 0,196 до 0,204; в группе 20-23 лет - от 0,213 до 0,25; у детей - 0,228. Количество эритроцитов с микроядрами в крови обследованных ст. Мангистау 1 до 30 лет колеблется в пределах 0,196-0,255, а в группе свыше 50 лет - от 0,184-0,198. Для оценки генетической опасности радиационного загрязнения среды обитания был проведен молекулярно-генетический анализ населения, проживающего в Мангыстауской области, методами RAPD, ISSR, по генам репарации ДНК *XRCC1* и *XRCC3*. Для анализа состояния репарационных систем организма у жителей Мангыстауской области были изучены полиморфизм генов *XRCC1* Arg194Trp (rs1799782) и *XRCC3* Trp241Met (rs861539). В качестве контроля была использована группа людей, проживающих в Алматинской области. Результаты электрофоретического анализа продуктов рестрикции после ПЦР-ПДРФ-анализа представлены на рисунках 1 и 2.

Таблица 1 - Количество эритроцитов с микроядрами в крови обследованных

Пункты обследования	Кол-во обследованных	Число проанализированных эритроцитов в тысячах	Эритроциты с микроядрами	
			абс.	в %
Контроль		482,4	2	0,415±0,01
ГХМЗ г. Актау	10	1819,622	2029	3,693±0,35
пос. Баскудык	5	1180,5	1037	1,224±0,07
ст. Мангистау 5	5	1158,9	1057	1,2250±0,06
с. Акшукыр	11	2368,3	1797,2	4,2560±0,03
ст. Мангистау 1	6	1235,6	1225	1,513±0,06
Примечание: всего обследовано 37 индивидуумов обоего пола (11 мужчин, 26 женщин)				

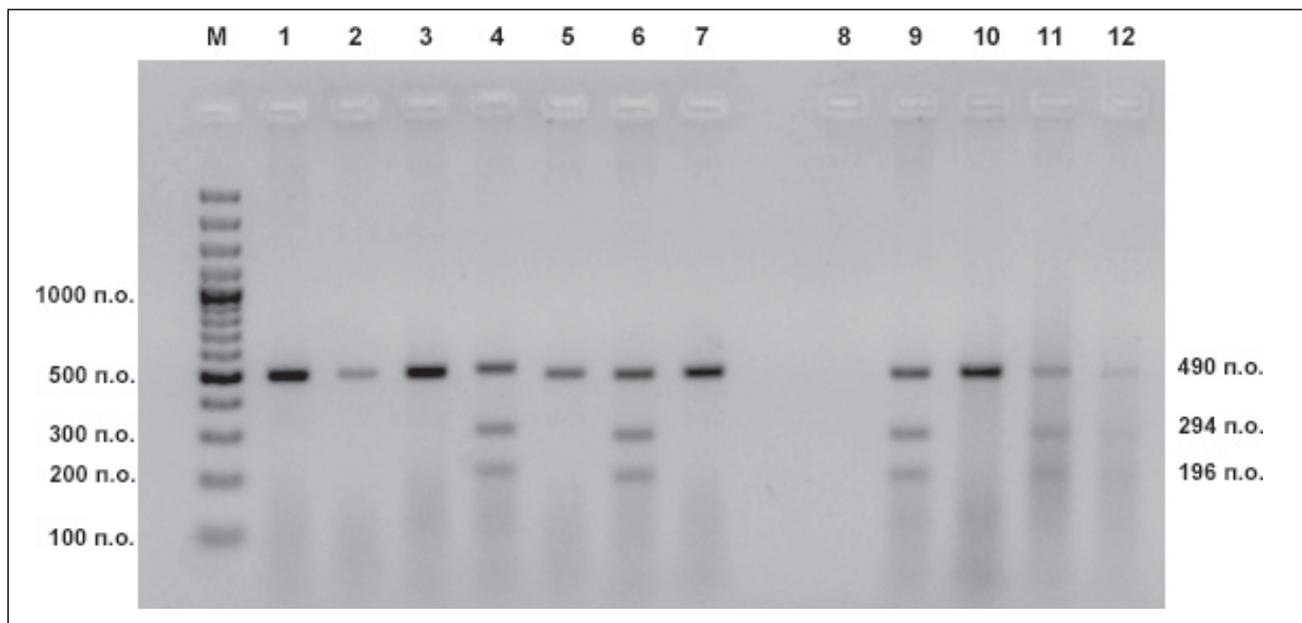


Рисунок 1 - Электрофореграмма продуктов рестрикции в полиморфном сайте 194Arg/Trp гена *XRCC1*, М – молекулярный ДНК-маркер. Гомозиготы по нормальному аллелю *XRCC1* 194Arg/Arg – 1, 2, 3, 5, 7, 10 гетерозиготы *XRCC1* 194Arg/Trp – 4, 6, 9, 11, 12

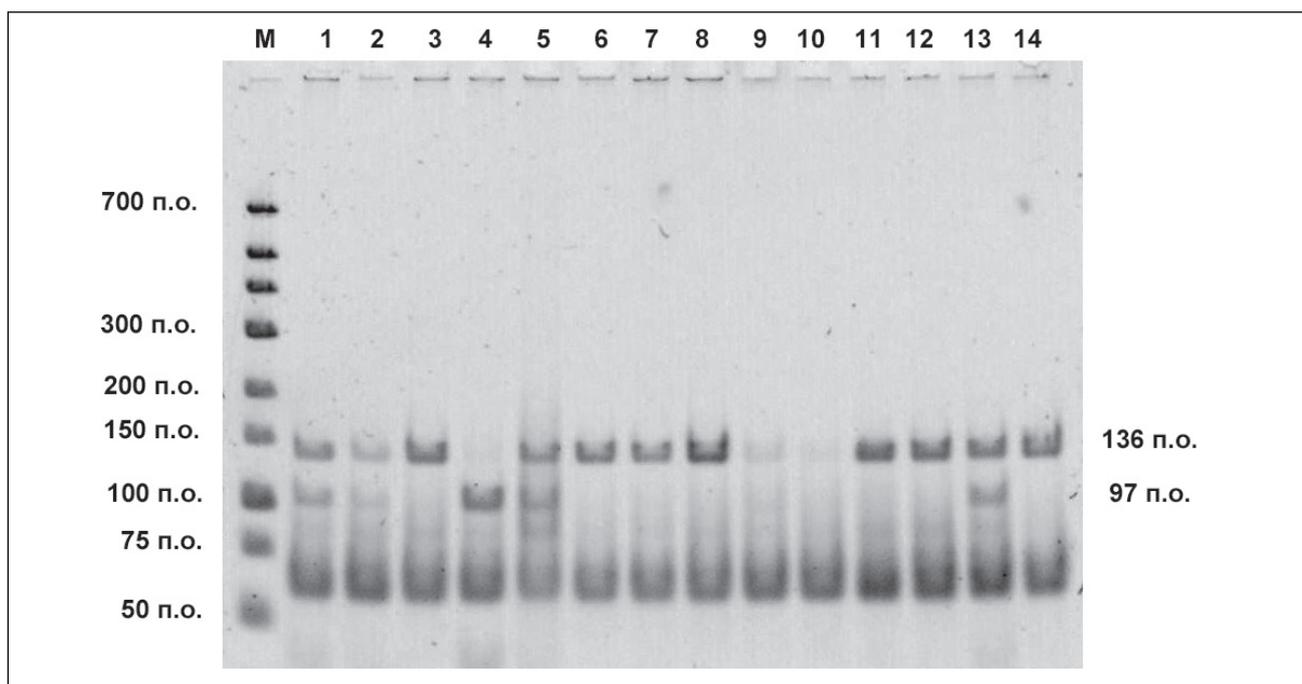


Рисунок 2 - Электрофореграмма продуктов рестрикции в полиморфном сайте 241Thr/Met гена *XRCC3*. М – молекулярный ДНК-маркер. Гомозиготы по нормальному аллелю *XRCC3* 241Thr/Thr – 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14 гетерозиготы *XRCC3* 241Thr/Met – 1, 2, 5, 13 гомозиготы по мутантному аллелю *XRCC3* 241 Met/Met – 4

Исследование методом «случай-контроль» представляет собой эффективный способ оценки относительного эпидемиологического эффекта (отношение рисков). Наиболее важным и ответственным моментом этого исследования является формирование групп для анализа. В качестве критерия мы рассматривали проживание в экологически неблагоприятном регионе Казахстана вблизи хвостохранилища Кошкар-Ата. Ниже в таблице 2 пред-

ставлены частота полиморфных аллелей изученных генов.

Для ясности восприятия полученных результатов молекулярно-генетических исследований считаем целесообразным подробное изложение в содержании исследования со сравнительным анализом данных литературы и обсуждением. Обследуемая группа «случай» была сформирована из представителей, проживающих в Мангистауской области (95 человек) (табл. 2).

Таблица 2 – Частота полиморфных аллелей генов *XRCC1 Arg194Trp* и *XRCC3 Trp241Met*

Гены	Аллели гена	Частота аллелей			
		группа «случай»	группа «контроль»	данные NCBI/NIH	
				азиатские популяции	европейские популяции
<i>XRCC1 Arg194Trp</i>	Arg	0,795	0,951	0,761 - 0,711	0,948 - 0,908
	Trp	0,205	0,049	0,239 - 0,289	0,052 - 0,092
<i>RCC3 Trp241Met</i>	Thr	0,874	0,837	0,942 - 0,889	0,571 - 0,500
	Met	0,126	0,163	0,058 - 0,110	0,429 - 0,500

Средний возраст в данной группе составил 35,16±1,16 года. По гендерному составу опытная группа представлена 85% женщин и 15% мужчин. Подбор контрольной группы проводился на основе анализа базы данных биообразцов (анкетные данные и данные клинических обследований) лаборатории молекулярной генетики Института общей генетики и цитологии. Клинический материал от этих людей был собран в 2008-2014 гг. в ходе выполнения научных проектов Института генетики и цитологии. Образцы крови и ДНК хранятся в биобанке при температуре -20°C и -80°C. В контрольную группу входили условно здоровые лица, проживающие в экологически благоприятных районах Алматинской области. Контрольная популяция условно здоровых доноров подбиралась в максимально возможном соответствии с анкетными данными людей обследуемой группы по критериям возраста и пола. Всего для контрольной группы были отобраны образцы периферической крови от 92 человек. Средний возраст в контрольной группе составил 36,99±1,02 года. По гендерному составу контрольная группа представлена 78% женщин и 22% мужчин. Анализ опытной и контрольной когорт показал, что различия сравниваемых величин, указанных в таблице 2, находятся в пределах достоверности, поскольку во всех случаях $p \leq 0,05$. Если учесть, что в геноме человека содержится до 100 000 генов, то потенциальное число возможных мутаций, а также различных радиационных генетических нарушений может быть огромным, тем более, что не существует каких-либо специфических радиационных мутаций. Облучение лишь увеличивает вероятность проявления всех категорий наследственных нарушений, которые встречаются в естественных условиях, - менделианских, хромосомных и мультифакториальных [10, 22, 23].

ОБСУЖДЕНИЕ

Многими авторами [7, 8, 15, 16] микроядерный тест оценен как удобный метод скрининга веществ, позволяющий быстро определить наличие или отсутствие цитогенотоксичности, а также мутагенности различных соединений. Сравнение результатов настоящего исследования с данными литературы свидетельствует о адекватности полученных нами результатов микроядерного теста, то есть индукция радионуклидами приводит в клетках периферической крови человека к нарушениям стабильности генома. При оценке влияния малых доз радиации на группы риска жителей прилегающих территорий мы использовали RAPD и JSSR методы с праймерами для изучения

репарационного процесса. Именно с уровнем развития такого механизма и могут быть связаны наблюдаемые радиационно-генетические различия у человека. При этом эффективность соответствующих репарационных систем повышается по мере повышения уровня организации видов и увеличения их средней продолжительности жизни. Поэтому представляется важным регистрация эффектов на организменном и популяционном уровнях для оценки радиационной безопасности [12, 24, 25]. Об актуальности такой программы работ свидетельствуют материалы 55-й сессии НКДАР ООН, состоявшейся с 21 по 25 мая 2007 г. в Вене (Австрия) [25]. На этой сессии отмечено, что особую проблему в настоящее время представляет облучение профессиональных групп и риск для населения прилегающих территорий в горнодобывающей промышленности, образуются очень большие количества отходов пород как и в нашем случае, содержащих даже в невысоких концентрациях ^{238}U и ^{232}Th и продукты их распада [12, 13, 14]. Исследованиями многих ученых показано, что явления геномной нестабильности обнаруживаются в популяциях отдаленных потомков облученных. Выявлено, что пролонгированное низкоинтенсивное облучение способно вызывать достоверное увеличение количества клеток с цитогенетическими нарушениями не только у облученных, но и у их потомков первого и второго поколения. Причиной их образования являются труднорепазируемые двунитевые разрывы ДНК [14, 19, 26].

ВЫВОДЫ

Максимальная частота цитогенетических нарушений (МЯ - микроядра) выявлена у лиц, проживающих в зоне ГХМЗ г. Актау, в возрастной группе до 60 лет и составляет в пределах от 0,199-0,287, а минимальная частота встречается у детей - 0,102. Аналогичные результаты получены также у жителей поселков Баскудык и Акшукыр, что коррелирует с показателями радиоэкологического обследования этих территорий.

Молекулярно-генетические исследования показали возникновение полиморфизма генов *XRCC1 Arg194Trp* (rs1799782) и *XRCC3 Trp241Met* (rs861539) у лиц, проживающих вблизи от источника загрязнения (хвостохранилище Кошкар-Ата) по сравнению с контрольной группой из Алматинской области. Использованный метод «случай-контроль» представляет собой эффективный способ оценки относительного потенциального генетического риска для человека.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концеп-

ции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Дубинин Н.П. с соавторами. Генофонд человека и мутагены окружающей среды. Доклады Академии Наук СССР. Сообщение 1. - 1990. - С. 19-31
- 2 Рихванов Л.П. Радиоактивные элементы в окружающей среде и проблемы радиоэкологии, монография. – Томск: Издательство Томский политехнический университет, 2009. - 428 с.
- 3 Яблоков А.В. Неадекватность официальной концепции радиационной защиты в области влияния малых доз. Материалы IV Международной конференции. – Томск, 2013. - С. 580-587
- 4 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. - Dubna, 2006. - P. 81
- 5 Bigaliev A.B. Ecological genetics. – Almaty: publisher “Kazakh Universities”, 2017. - 346 p.
- 6 Рихванов Л.П. Радиоактивность и радиоактивные элементы в биосфере и возможные экологические последствия. Материалы IV Международной конференции. – Томск, 2013. - С. 440-447
- 7 Loomis D.P., Shy C.M., Allen J.W., Saccomanno G. Micronuclei epithelial cells from sputum of uranium workers // Scand J Work Environ and Health. – 1990. - Vol. 16, No. 5. – P. 35-362
- 8 Hagmar L., Stromberg U., Bonassi S., Hansteen I.L., Knudsen L.E., Lindholm C., Norppa H. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts // Cancer Research. - 2004. – Vol. 64, No. 6. - P. 2258-2263
- 9 Ильинский Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н., Ильинских И.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. – Томск: Том. гос. ун-т, 1992. – 272 с.
- 10 Bigaliev A.B., Shalabaeva K.Z., Kulumbetov A.K., Jiyenbekov A.K., Adylova L.M., Kozhahmetova A.N., Myrzakhan A.G., Ishanova N.E. Ecology-genetical evaluation of radiation and chemical pollution (associated with heavy metals) on biota and man. Review // International Journal of research advanced. – 2017. – Vol. 5. - Issue 10. - P. 819-825
- 11 Шаметов А.К., Кожухметова А.Н., Бигалиев А.Б. Рекогносцировочное и радиоэкологическое обследование объектов окружающей среды хвостохранилища Кошкар-Ата. Биологические науки // Фундаментальные исследования. - 2014. - №12. - С. 1938-1941
- 12 Mosse I.B. Genetic effects of ionizing radiation – some questions with no answers // Env. Radioactivity. - 2012. - Vol. 112, No. 1. - P. 70-75
- 13 Сушко С.М., Шишков И.А. Уранодобывающая отрасль Казахстана и перспективы её развития. Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: материалы IV международ. конф. - Томск, 2013. - С. 506-511
- 14 Отчет НИР: «Проведение постоянного государственного мониторинга за пылением радиоактивных и токсичных отходов хвостохранилища Кошкар-Ата» (заключительный) / РГП «Национальный ядерный центр», ДГП «Институт ядерной физики». – Алматы, 2003. - 83 с.
- 15 Montero R., Serrano L., Davila V., Segura Y., Arrieta A., Fuentes R., Abad I., Valencia L., Sierra P., Camacho R. Metabolic polymorphism and the micronucleus frequency in buccal epithelium

REFERENCES

- 1 Dubinin NP, et al. *Genofond cheloveka i mutageny okruzhayushchey sredy. Doklady Akademii Nauk SSSR. Soobshchenie 1* [Human genes found and environmental mutagens Reports of UdSSR. 1 message]; 1990. P. 19-31
- 2 Rihvanov LP. *Radioaktivnye elementy v okruzhayushchey srede i problemy radioekologii, monografiya* [Radioactive elements in environment and problems of radioecology, monograph]. Tomsk: publisher “Tomsk polytechnic university”; 2009. 428 p.
- 3 Yablokov AV. *Neadekvatnost' ofitsial'noy kontseptsii radiatsionnoy zashchity v oblasti vliyaniya malykh doz. Materialy IV Mezhdunarodnoy konferentsii* [The inadequacy of the official concept of radiation protection in the area of influence of small doses. Proceedings of the IV International conference]. Tomsk; 2013. P. 580-7
- 4 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. Dubna; 2006. 81 p.
- 5 Bigaliev AB. Ecological genetics. Almaty: publisher “Kazakh Universities”; 2017. 346 p.
- 6 Rihvanov LP. *Radioaktivnost' i radioaktivnye elementy v biosfere i vozmozhnye ekologicheskie posledstviya. Materialy IV Mezhdunarodnoy konferentsii*. [Radioactivity and radioactive elements in the biosphere and possible environmental consequences. Proceedings of the IV International conference]. Tomsk; 2013. P. 440-7
- 7 Loomis DP, Shy CM, Allen JW, Saccomanno G. Micronuclei epithelial cells from sputum of uranium workers. *Scand J Work Environ and Health*. 1990;16(5):35-362
- 8 Hagmar L, Stromberg U, Bonassi S, Hansteen IL, Knudsen LE, Lindholm C, Norppa H. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Research*. 2004;64(6):2258-63
- 9 Ilyinskyh NN, Novitsky VV, Vanchugov NN, Ilyinskikh IN. *Mikroyadernyy analiz i tsitogeneticheskaya nestabil'nost'* [The micronuclear analysis and cytogenetic instability]. – Tomsk: Tom. state UN-t; 1992. 272 p.
- 10 Bigaliev AB, Shalabaeva KZ, Kulumbetov AK, Jiyenbekov AK, Adylova LM, Kozhahmetova AN, Myrzakhan AG, Ishanova NE. Ecology-genetical evaluation of radiation and chemical pollution (associated with heavy metals) on biota and man. Review. *International Journal of research advanced*. 2017;5(10):819-25
- 11 Shametov A. K., Kozhakhmetova A. N., Bigaliyev A.B. The reconnaissance and radiological surveys of the environment of the tailing Koshkar-ATA. Biological science. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental study*. 2014;12:1938-41 (In Russ.)
- 12 Mosse IB. Genetic effects of ionizing radiation – some questions with no answers. *Env. Radioactivity*. 2012;112(1):70-5
- 13 Sushko SM, Shishkov IA. Uranium Mining industry of Kazakhstan and prospects of its development. Radioactivity and radioactive elements in the environment human habitation: materials IV international. Conf. [Uranodobyvayushchaya otrasl' Kazakhstana i perspektivy ee razvitiya. Radioaktivnost' i radioaktivnye elementy v srede obitaniya cheloveka: materialy IV mezhdunarod. konf.] Tomsk; 2013. P. 506-11
- 14 Otchet NIR: «Provedenie postoyannogo gosudarstvennogo monitoringa za pyleniem radioaktivnykh i toksichnykh otkhodov kh-

- of adolescents living in an urban environment. *Environ Mol Mutagen.* - 2003. - Vol. 42, No. 3. - P. 216-222
- 16 Levan A., Fregda K., Sandberg A.A. Nomenclature for centric position on chromosomes // *Hereditas.* - 2006. - Vol. 52. - P. 201-220
- 17 Hungerford D.A. Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and preparation metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // *Stain Techn.* - 1965. - Vol. 40. - P. 333-338
- 18 Минина В.И., Дружинин В.Г., Тимофеева А.А., Ларионов А.В. Полиморфизм генов эксцизионной репарации оснований ДНК у детей коренного и пришлого населения кемеровской области // *Современные проблемы науки и образования.* - 2011. - №5
- 19 Huang Z.H., Hua D., Du X. Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin- based adjuvant chemotherapy // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2009. - Vol. 64, No. 5. - P. 1001-1007
- 20 Целоусова О.С., Волкова А.Т., Викторова Т.В. Анализ частот полиморфных вариантов генов XRCC1 (G28152A, rs25487) и XPD (A35931C, rs13181) у жителей республики Башкортостан // *Медицинский вестник Башкортостана.* - 2014. - Т. 9, № 4. - С. 60-62
- 21 Zhenqiang Fang, Fanglin Chen, Xiangwei Wang, Shanhong Yi, Wei Chen, Gang Ye. XRCC1 Arg194Trp and Arg280His Polymorphisms Increase Bladder Cancer Risk in Asian Population: Evidence from a Meta-Analysis // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8(5). - P. e64001
- 22 Liu N., Lamerdin J.E., Tebbs R.S. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages // *Mol. Cell.* - 1998. - Vol. 1. - P. 783-793
- 23 Au W.W., Salama S.A., Sierra Torres C.H. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays // *Environ. Health Perspec.* - 2003. - Vol. 111. - P. 1843-1850
- 24 «Ecological and genetic assessment of the impact of the Koshkar-ata tailing dump on the health of the population of adjacent territories», annual scientific report. - Almaty, 2016. - 119 p.
- 25 Liu Q., Jiang B., Jiang L.P., Wu Y., Wang X.G., Zhao F.L. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a ⁶⁰Co radiation accident in Henan Province in China // *Radiat. Res.* - 2008. - Vol. 49. - P. 63-69
- 26 Рыжкова А.В., Минина В.И., Баканова М.Л., Титов Р.А., Кулемин Ю.Е. Полиморфизм генов XRCC1, XRCC2, XRCC3 у жителей Кемеровской области, больных раком легкого // *Вестник Кемеровского государственного университета.* - 2014. - Т. 3, №3 (59). - С. 26-29
- 27 Казымбет П.К., Бахтин М.М., Имашева Б.С. Естественные радионуклиды и тяжелые металлы в объектах окружающей среды вблизи уранодобывающих предприятий // *Астана. Медицинский журнал.* - 2005. - №1. - С. 28-31
- vostokhranilishcha Koshkar-Ata» (zaklyuchitel'nyy) / RGP «Natsional'nyy yadernyy tseñtr», DGP «Institut yadernoy fiziki» [Research report: "Continuous state monitoring of dusting of radioactive and toxic waste of the Koshkar-ATA tailings storage" (final) / RSE "national nuclear center", DGP "Institute of nuclear physics"]. Almaty; 2003. 83 p.*
- 15 Montero R, Serrano L, Davila V, Segura Y, Arrieta A, Fuentes R, Abad I, Valencia L, Sierra P, Camacho R. Metabolic polymorphism and the micronucleus frequency in buccal epithelium of adolescents living in an urban environment. *Environ Mol Mutagen.* 2003;42(3):216-22
- 16 Levan A, Fregda K, Sandberg AA. Nomenclature for centric position on chromosomes. *Hereditas.* 2006;52:201-20
- 17 Hungerford DA. Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and preparation metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Techn.* 1965;40:333-8
- 18 Minina VI, Druzhinin VG, Timofeeva AA, Larionov AV. Polymorphism of DNA excision repair genes in children of indigenous and alien population of Kemerovo region. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2011;5:23 (In Russ.)
- 19 Huang ZH, Hua D, Du X. Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin- based adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(5):1001-7
- 20 Tselousov OS, Volkova TA, Viktorova TV. The analysis of the frequencies of polymorphic variants of genes XRCC1 (G28152A, rs25487) and XPD (A35931C, rs13181) the inhabitants of the Republic of Bashkortostan. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical vestnik of Bashkortostan.* 2014;9(4):60-2 (In Russ.)
- 21 Zhenqiang Fang, Fanglin Chen, Xiangwei Wang, Shanhong Yi, Wei Chen, Gang Ye. XRCC1 Arg194Trp and Arg280His Polymorphisms Increase Bladder Cancer Risk in Asian Population: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64001
- 22 Liu N, Lamerdin JE, Tebbs RS. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Mol. Cell.* 1998;1:783-93
- 23 Au WW, Salama SA, Sierra Torres CH. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. *Environ. Health Perspec.* 2003;111:1843-50
- 24 «Ecological and genetic assessment of the impact of the Koshkar-ata tailing dump on the health of the population of adjacent territories», Annual scientific report. Almaty; 2016. 119 p.
- 25 Liu Q, Jiang B, Jiang LP, Wu Y, Wang XG, Zhao FL. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a ⁶⁰Co radiation accident in Henan Province in China. *Radiat. Res.* 2008;49:63-9
- 26 Ryzhova AV, Minin IV, Bakanova ML, Titov RA, Kulemin YuE. Polymorphism of genes XRCC1, XRCC2, XRCC3 in residents of the Kemerovo region, patients with lung cancer. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta = Vestnik of the Kemerovo state University.* 2014;3(59):3:26-9 (In Russ.)
- 27 Kazymbet PK, Bakhtin MM, Imasheva BS. Natural radionuclides and heavy metals in environmental objects near uranium mining enterprises. *Astana Meditsinskiy zhurnal = Astana Medical Journal.* 2005;1:28-31 (In Russ.)