



## ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СВЕРХНОРМАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗЫ АКТИВНЫХ РИБОСОМНЫХ ГЕНОВ

© А.А. Тимофеева<sup>1</sup>, В.И. Минина<sup>1,2</sup>, В.Г. Дружинин<sup>1,2</sup>, Т.А. Головина<sup>2</sup>, Т.А. Толочко<sup>2</sup>, А.В. Ларионов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, Кемерово;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово

Для цитирования: Тимофеева А.А., Минина В.И., Дружинин В.Г., и др. Цитогенетические эффекты сверхнормативного воздействия радона в зависимости от индивидуальной дозы активных рибосомных генов // Экологическая генетика. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 33–40. doi: 10.17816/ecogen15433-40.

Поступила в редакцию: 22.08.2017

Принята к печати: 27.10.2017

Обследованы 345 воспитанников школы-интерната г. Таштагола (Кемеровская область, Россия), подвергающихся воздействию сверхнормативных доз радона в жилых и учебных помещениях (468 Бк/м<sup>3</sup>). Выявлено статистически значимое увеличение уровня аберраций хромосом в данной группе ( $p = 0,00001$ ) по сравнению с детьми Кемеровской области, проживающими в благополучных по радиационным показателям условиях ( $n = 233$ ). С помощью Ag-окраски ядрышкообразующих районов хромосом и полуколичественного цитогенетического метода оценки проанализирована доза активных кластеров рибосомных генов (АкРГ) в исследуемых группах. Установлено, что уровень хромосомных нарушений у детей Таштагола был статистически значимо выше у носителей средней дозы АкРГ по сравнению с обладателями низкой дозы ( $4,27 \pm 0,22$  против  $3,24 \pm 0,29$  %,  $p = 0,003$ ). Полученные результаты свидетельствуют о значимом вкладе индивидуальных особенностей рибосомных генов в формирование генотоксических эффектов воздействия высоких доз радона.

**Ключевые слова:** радон; хромосомные аберрации; рибосомные гены.

## CYTOGENETIC EFFECTS OF EXCESSIVE RADON EXPOSURE DEPENDING ON THE INDIVIDUAL DOSAGE OF ACTIVE RIBOSOMAL GENES

© А.А. Timofeeva<sup>1</sup>, V.I. Minina<sup>1,2</sup>, V.G. Druzhinin<sup>1,2</sup>, T.A. Golovina<sup>2</sup>, T.A. Tolochko<sup>2</sup>, A.V. Larionov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of RAS, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

For citation: Timofeeva AA, Minina VI, Druzhinin VG, et al. Cytogenetic effects of excessive radon exposure depending on the individual dosage of active ribosomal genes. *Ecological genetics*. 2017;15(4):33-40. doi: 10.17816/ecogen15433-40.

Received: 22.08.2017

Accepted: 27.10.2017

**Background.** Maintaining radon safety is one of the most critical challenges in modern ecology and genetic toxicology. Radon (<sup>222</sup>Rn) and its decay daughter products (<sup>218</sup>Po, <sup>214</sup>Po, <sup>214</sup>Pb and <sup>214</sup>Bi) can interact with biological tissues and induce DNA damage. Because transcribed copies rDNA are necessary for DNA damage repair, we examined whether genomic dosages of active ribosomal genes modulate the genotoxic effects of exposure to high doses of radon. **Materials and methods.** Chromosome aberration assay in peripheral blood lymphocytes was performed in pupils of the boarding school of Tashtagol (Kemerovo region, Russia) with long-term resident exposure to radon ( $n = 345$ ) and in children of the Kemerovo Region living in radiation-safe conditions ( $n = 233$ ). The dose of active (transcription-capable) ribosomal gene (AcRG) in the studied groups has been analyzed using Ag-NOR<sub>s</sub> staining regions of chromosomes and cytogenetic semi-quantitative evaluation method. **Results.** A statistically significant increase in the level of chromosome aberrations in exposure group has been revealed compared with the children of the Kemerovo Region living in radiation-safe conditions ( $p = 0.00001$ ). It was found that the level of chromosomal abnormalities in Tashtagol's children was higher in medium-dose carriers of AcRG compared to owners of a low dose ( $4.27 \pm 0.22\%$  vs.  $3.24 \pm 0.29\%$ ,  $p = 0.003$ ). Perhaps the low level of chromosomal aberrations in children with low-dose AcRG is associated with an increase in cell death from damaged DNA under genotoxic exposure to radon. **Conclusion.** The obtained results testify to the significant contribution of the individual characteristics of ribosomal genes in the formation of genotoxic effects of exposure to high doses of radon.

**Keywords:** radon; chromosomal aberrations; ribosomal genes.

### ВВЕДЕНИЕ

Изучение последствий воздействия повышенных концентраций радона является одной из актуальных проблем

на сегодняшний день, так как постоянное низкодозовое воздействие природных источников ионизирующего излучения характерно для всех регионов мира. Известно,

что более 50 % ионизирующего излучения от природных источников обусловлено радоном и продуктами его распада [1]. Активно исследуются генотоксические и канцерогенные эффекты действия радона [2–4]. Особенный интерес представляет оценка последствий облучения населения радоноопасных территорий в регионах с развитой горнодобывающей индустрией, к числу которых относится и Кемеровская область [5].

В процессах адаптации к неблагоприятным экологическим условиям важную роль могут играть рибосомные гены, контролирующие выработку всего объема белков, необходимых для жизнедеятельности клетки, эффективной работы механизмов, предотвращающих накопление опасных повреждений ДНК (репарации, контроля клеточного цикла, антиоксидантной защиты и др.). Кластеры рибосомных генов у человека расположены в коротких плечах пяти пар акроцентрических хромосом (13–15, 21, 22). Общее число активных кластеров рибосомных генов (АкРГ), формирующих ядрышкообразующие районы (ЯОР) хромосом у различных индивидов, составляет в среднем 400 bp и отличается широкой межклеточной и межиндивидуальной вариабельностью [6]. Ранее было установлено, что характер Ag-окраски, традиционно используемой для выявления кислых негистоновых белков ЯОР (например, UBF, Treacle, ATRX, Sirt7 и др.), позволяет проводить оценки дозы АкРГ на метафазных хромосомах и служит достаточно стабильным признаком [7–10]. Было показано, что введение двунитевых разрывов в рДНК (с помощью технологий редактирования генома или лазерного микроизлучения) способно приводить к кардинальной перестройке структуры ядра, АТМ-зависимому подавлению транскрипции и активации различных механизмов репарации, что указывает на важную роль рДНК в поддержании структурной целостности генома [11].

В ряде исследований изучалась роль рибосомных генов в процессах адаптации индивидов к неблагоприятным экологическим условиям. Было показано, что появление большого числа хромосом с крупными вариантами Ag-ЯОР можно объяснить компенсаторной активацией резервных копий генов рРНК, имеющих в отдельных ЯОР, которая подразумевает приспособительное включение адаптивных механизмов и может служить важным

фактором поддержания внутриклеточного гомеостаза при стрессовых воздействиях [12, 13].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы является изучение цитогенетических эффектов воздействия сверхнормативных доз радона у индивидов с различной индивидуальной дозой АкРГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 345 воспитанников школы-интерната г. Таштагола (Кемеровская область, Россия), подвергающихся воздействию сверхнормативных доз радона. Из них 212 человек были шорской, 65 человек — русской национальности и 68 метисов — потомков шорско-русских браков. Шорцы — коренной малочисленный народ Сибири, компактно проживающий в Таштагольском районе Кемеровской области.

В группу контроля вошло 233 ребенка русской национальности из сельских населенных пунктов Кемеровской области, благополучных по радиационным показателям загрязнения среды (с. Красное, с. Пача и с. Зарубино). Половозрастная структура исследованных групп представлена в таблице 1.

В обследование не включали детей, получающих медикаментозное лечение, а также проходивших рентгенологическое обследование в течение 3 месяцев до сбора материала. На каждого обследуемого был оформлен протокол информированного согласия, подписанный родителями либо лицами, осуществляющими опеку несовершеннолетних.

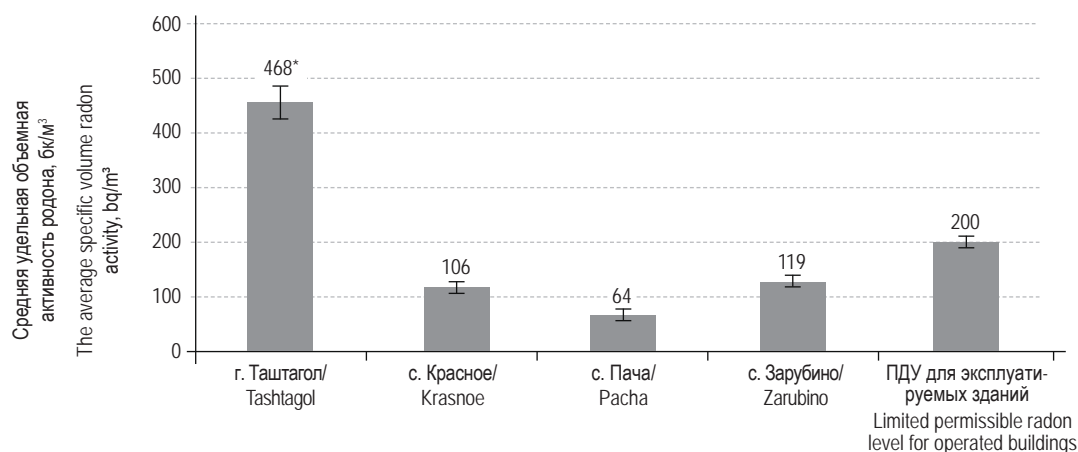
Для оценки радиационной обстановки использовали поверенные дозиметры g-излучения ДБГ-04А, ДКГ-02У «Арбитр» и поисковый гамма-радиометр СРП-88. Мощность экспозиционной дозы (МЭД) внешнего g-излучения в жилых и общественных помещениях школы-интерната измеряли в период сбора биологического материала. Удельную объемную активность (ОА) радона в воздухе жилых и учебных помещений замеряли с использованием радиометра радона РРА-01М-01 «Альфа-рад» в режиме Air 1. При проведении измерений ориентировались на нормативно-методическую документацию Минздрава России (2003) и Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора (2009). Результаты замеров удельной объемной активности радона

Таблица 1

Половозрастная структура исследованных групп  
Sex and age characteristics of studied groups

| Группа             | Мальчики |               | Девочки  |               | Всего    |               |
|--------------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|
|                    | <i>n</i> | возраст, лет* | <i>n</i> | возраст, лет* | <i>n</i> | возраст, лет* |
| Таштагол           | 181      | 12,84 ± 0,21  | 164      | 12,77 ± 0,20  | 345      | 12,81 ± 0,14  |
| Контрольная группа | 103      | 13,83 ± 0,25  | 130      | 14,58 ± 0,22  | 233      | 14,25 ± 0,16  |

Примечание. \* среднее значение ± стандартная ошибка



**Рис. 1.** Результаты измерений удельной объемной активности радона в воздухе жилых и учебных помещений школы-интерната Таштагола и в контрольных населенных пунктах (\* $p < 0,01$ ; статистически значительно отличаются от значений для контрольных групп)

**Fig. 1.** The results of measurements of average specific volume radon activity residential and educational areas of Tashtagol boarding school and control settlements (\* $p < 0,01$ ; significantly different from control groups values)

в жилых и учебных помещениях школы-интерната г. Таштагола и сел Красное, Пача и Зарубино представлены на рисунке 1.

Генотоксические эффекты в лимфоцитах крови обследованных изучали с помощью метода учета хромосомных аберраций (ХА) в 48-часовых культурах лимфоцитов периферической крови [14]. Подготовка препаратов метафазных хромосом и принципы учета ХА подробно описаны в работах, опубликованных нами ранее [15, 16]. Анализ ХА проводился на зашифрованных препаратах двумя независимыми исследователями с использованием метода рутинной окраски хромосом. Учитывали четыре основные категории ХА: хроматидные и хромосомные разрывы (фрагменты); хроматидные и хромосомные обмены. Ахроматические пробелы в число аберраций не включали, а регистрировали отдельно. Оценки независимых исследователей сопоставлялись и учитывались только при их полном совпадении.

Активность рибосомных генов оценивали на препаратах хромосом, окрашенных нитратом серебра по методу W.M. Howell, D.A. Black (1980) с модификациями. На стекло наносили 50 мкл деионизированной воды, 150 мкл 50 % раствора нитрата серебра («ПанЭко», Москва) и 100 мкл коллоидного проявляющего раствора (2 % раствор желатина в 0,1 % муравьиной кислоте). Препарат накрывали покровным стеклом и инкубировали в термостате в течение 10 мин при 56 °С. После промывки под струей водопроводной воды препарат окрашивали 1 % раствором красителя Гимзы. Размеры AgЯОР выражали в условных единицах, оценивая их визуально по 5-балльной системе: 0 баллов — окраска отсутствует, 1 — окраска слабая (зерно серебра меньше ширины хроматиды), 2 — средняя окраска (зерно серебра примерно соответствует ширине хроматиды), 3 — интенсивная окраска (зерно серебра больше ширины хроматиды), 4 — очень интенсивная окраска (зерно серебра намного больше ширины хроматиды). Количество актив-

ных копий рибосомных генов в индивидуальном геноме определяли путем суммирования усредненных по 20 метафазным пластинкам ранговых оценок размера преципитата металлического серебра над каждым из десяти ЯОР в условных единицах от 0 до 4. Дозу активных рибосомных генов удалось оценить у 216 детей и подростков из Таштагола и 127 человек из группы сравнения.

Статистический анализ первичных данных осуществляли средствами STATISTICA for WINDOWS v.8.0 и MS Excel 2007. Для анализа количественных цитогенетических показателей рассчитывались: медианы, размахи, средние величины, стандартные ошибки и стандартные отклонения. С использованием критерия Колмогорова — Смирнова проверяли соответствие распределения количественных показателей закону нормального распределения. Было установлено статистически значимое отклонение распределений от нормального всех изучаемых цитогенетических параметров ( $p < 0,05$ ). Группы сравнивались с помощью непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для минимизации статистической ошибки первого типа вводили поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Радиометрические замеры в воздухе жилых и учебных помещений школы-интерната Таштагола показали, что средняя объемная активность радона составила  $468 \pm 77$  Бк/м<sup>3</sup>, что значительно превышает нормативы радиационной безопасности для эксплуатируемых зданий (200 Бк/м<sup>3</sup>) [18]. Среднее значение частоты аберрантных метафаз (табл. 2) в когорте обследованных из Таштагола (опытная группа) статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $4,30 \pm 0,13$  против  $2,61 \pm 0,10$  %;  $p = 0,0001$ ). Уровни отдельных категорий хромосомных аберраций — хроматидных и хромосомных разрывов,

Таблица 2

**Хромосомные aberrации в группе детей и подростков, проживающих в Горной Шории и контрольной группе**  
**Chromosome aberrations in children and adolescents from Gornaya Shoria group and control group**

| Группа                           | Показатель                    | Me     | St. dev. | Min-Max    | Mean $\pm$ St. err |
|----------------------------------|-------------------------------|--------|----------|------------|--------------------|
| Таштагол ( $n = 345$ )           | Аберрантные метафазы          | 4,00*  | 2,48     | 0,00–13,50 | 4,30 $\pm$ 0,13    |
|                                  | Число aberrаций на 100 клеток | 4,00*  | 2,58     | 0,00–14,00 | 4,41 $\pm$ 0,14    |
|                                  | Одиночные фрагменты           | 2,65*  | 2,21     | 0,00–12,00 | 3,06 $\pm$ 0,12    |
|                                  | Хроматидные обмены            | 0,00   | 0,11     | 0,00–1,00  | 0,018 $\pm$ 0,006  |
|                                  | Парные фрагменты              | 1,00*  | 0,95     | 0,00–5,74  | 1,12 $\pm$ 0,05    |
|                                  | Хромосомные обмены            | 0,00** | 0,43     | 0,00–3,96  | 0,22 $\pm$ 0,02    |
| Контрольная группа ( $n = 233$ ) | Аберрантные метафазы          | 2,50   | 1,59     | 0,00–12,00 | 2,61 $\pm$ 0,10    |
|                                  | Число aberrаций на 100 клеток | 2,50   | 1,65     | 0,00–13,00 | 2,66 $\pm$ 0,11    |
|                                  | Одиночные фрагменты           | 2,00   | 1,23     | 0,00–6,50  | 1,96 $\pm$ 0,08    |
|                                  | Хроматидные обмены            | 0,00   | 0,13     | 0,00–1,00  | 0,030 $\pm$ 0,008  |
|                                  | Парные фрагменты              | 0,50   | 0,73     | 0,00–6,50  | 0,62 $\pm$ 0,05    |
|                                  | Хромосомные обмены            | 0,00   | 0,17     | 0,00–1,00  | 0,05 $\pm$ 0,01    |

*Примечание.* Здесь и далее: Me — медиана, Mean  $\pm$  St. err — среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка, St. dev. — стандартное отклонение, Min-Max — минимальное и максимальное значение. \* $p < 0,001$ ; статистически значимо отличается от соответствующих значений для контрольной группы. \*\* $p < 0,0001$ ; статистически значимо отличается от соответствующих значений для контрольной группы

Таблица 3

**Доза активных рибосомных генов у детей разной национальности**  
**Active ribosomal gene doses in children of different ethnicity**

| Группа             | Национальность ( $n$ ) | Показатель, баллы           | Me     | St. dev. | Min-Max     | Mean $\pm$ St. err |
|--------------------|------------------------|-----------------------------|--------|----------|-------------|--------------------|
| Таштагол           | Шорцы (127)            | Доза АкРГ всех хромосом     | 18,76  | 1,24     | 15,45–20,90 | 18,73 $\pm$ 0,04   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы D | 11,28  | 1,09     | 7,00–13,15  | 11,01 $\pm$ 0,03   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы G | 7,83   | 0,98     | 5,00–10,00  | 7,73 $\pm$ 0,03    |
|                    | Русские (45)           | Доза АкРГ всех хромосом     | 18,47* | 1,24     | 15,47–20,20 | 18,26 $\pm$ 0,07   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы D | 10,78* | 1,13     | 8,55–13,13  | 10,88 $\pm$ 0,06   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы G | 7,30*  | 1,08     | 4,33–9,50   | 7,38 $\pm$ 0,06    |
|                    | Метисы (44)            | Доза АкРГ всех хромосом     | 19,00  | 1,63     | 15,20–20,45 | 18,75 $\pm$ 0,08   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы D | 11,29  | 1,09     | 9,00–13,16  | 11,19 $\pm$ 0,05   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы G | 7,83   | 0,88     | 5,70–9,25   | 7,56 $\pm$ 0,05    |
| Контрольная группа | Русские (127)          | Доза АкРГ всех хромосом     | 17,89  | 0,86     | 16,00–20,70 | 18,01 $\pm$ 0,08   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы D | 10,51  | 0,71     | 8,42–12,95  | 10,61 $\pm$ 0,06   |
|                    |                        | Доза АкРГ хромосом группы G | 7,27   | 0,69     | 5,60–9,30   | 7,41 $\pm$ 0,06    |

*Примечание:* \* $p < 0,01$ ; статистически значимо отличается от соответствующих значений для групп детей шорской национальности и метисов

а также обменов хромосомного типа, включающих дисцентрические, кольцевые и атипичные хромосомы, — были достоверно выше в группе детей из Таштагола. Особое внимание обращает на себя высокая частота встречаемости в этой группе обменов хромосомного типа ( $0,21 \pm 0,03$  против  $0,06 \pm 0,013$  в группе сравнения,  $p < 0,01$ ), так как они являются известным маркером воздействия ради-

ации [19]. Статистически значимых различий по частоте встречаемости хромосомных нарушений в зависимости от пола, возраста и национальности как в экспонированной, так и в контрольной группе выявлено не было.

На следующем этапе исследования проводился анализ дозы АкРГ, результаты которого представлены в таблице 3. Статистически значимых отличий дозы актив-

Таблица 4

Частота встречаемости различной дозы рибосомных генов и уровень хромосомных нарушений в исследуемых группах

Ribosomal gene doses frequency and chromosome aberrations level in studied group

| Группа             | Национальность | Показатели       | Доза АкРГ   |              |
|--------------------|----------------|------------------|-------------|--------------|
|                    |                |                  | низкая      | средняя      |
| Таштагол           | шорцы          | <i>n</i> , %     | 41 (32,28)  | 86 (67,72)   |
|                    |                | ХА на 100 клеток | 3,29 ± 0,33 | 4,41 ± 0,29* |
|                    | русские        | <i>n</i> , %     | 17 (37,78)  | 28 (62,22)   |
|                    |                | ХА на 100 клеток | 2,50 ± 0,40 | 3,98 ± 0,53  |
|                    | метисы         | <i>n</i> , %     | 13 (29,55)  | 31 (70,45)   |
|                    |                | ХА на 100 клеток | 4,09 ± 1,13 | 4,13 ± 0,44  |
| Контрольная группа | русские        | <i>n</i> , %     | 48 (37,80)  | 79 (62,20)   |
|                    |                | ХА на 100 клеток | 2,38 ± 0,18 | 2,27 ± 0,16  |

Примечание: \* $p = 0,02$ ; статистически значимо отличается от группы детей шорской национальности с низкой дозой АкРГ

ных рибосомных генов в зависимости от пола и возраста индивидов обнаружено не было. В результате анализа впервые были выявлены межэтнические отличия дозы АкРГ всех акроцентрических хромосом, а также АкРГ хромосом групп D и G у обследованных русской национальности от значений данных показателей в группах детей и подростков шорской национальности и метисов. Отличий дозы АкРГ у обследуемых русских жителей Таштагола от значений данных показателей в группе контроля выявлено не было.

Для дифференциации когорт в зависимости от уровня активности рибосомных генов всех обследованных разделили на три группы в соответствии с рекомендациями [19]:

- 1-я группа — индивиды с низкой дозой АкРГ (от 15,00 до 17,99 усл. ед.);
- 2-я группа — индивиды со средней дозой АкРГ (от 18,00 до 20,99 усл. ед.);
- 3-я группа — индивиды с высокой дозой АкРГ (от 21,00 до 23,99 усл. ед.).

Результаты распределения когорт обследованных в зависимости от группы копияности по рибосомным генам представлены в таблице 4. Детей с высоким уровнем копияности в данном исследовании выявлено не было.

При проведении сравнительного анализа дозы активных рибосомных генов и уровня хромосомных aberrаций в группе детей и подростков шорской национальности было установлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости клеток с хромосомными aberrациями у обследуемых со средней дозой по сравнению с детьми и подростками с низкой дозой активных рибосомных генов (табл. 4).

В группе детей русской национальности со средней дозой АкРГ было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости одиночных фрагментов по сравнению с обследованными с низкой дозой (рис. 2).

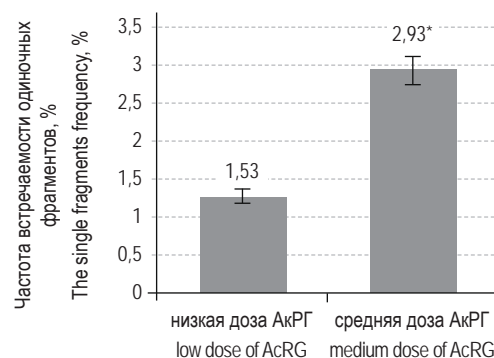


Рис. 2. Частота встречаемости одиночных фрагментов у детей и подростков Таштагола русской национальности с различной дозой активных рибосомных генов (\* $p < 0,03$ ; отличие обследованных со средней дозой АкРГ от детей с низкой дозой)

Fig. 2. Single fragments frequency in children and adolescents of Russian ethnicity from Tashtagol with different doses of active ribosomal genes (\* $p < 0,03$ , significantly difference between children with a medium dose of AcRG from children with a low dose of AcRG)

В группе метисов зависимости уровня хромосомных нарушений от дозы активных рибосомных генов обнаружено не было. В контрольной группе также не было выявлено взаимосвязи частоты встречаемости цитогенетических нарушений и дозы АкРГ.

Таким образом, полученные результаты указывают на значимый вклад индивидуальной дозы активных рибосомных генов в формирование хромосомных aberrаций у шорцев и русских в условиях воздействия повышенных доз излучения радона.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данном исследовании значения уровня хромосомных aberrаций у детей из школы-интерната Таш-

тагола, проживающих в условиях воздействия повышенных доз радона, статистически значимо превышают частоту цитогенетических нарушений у их сверстников из группы сравнения и хорошо согласуются с результатами ранее проводившихся исследований [15, 21]. Необходимо отметить, что обмены хромосомного типа (в том числе дисцентрические и кольцевые хромосомы) также чаще регистрировались у детей и подростков, экспонированных радоном. Известно, что эта категория aberrаций является общепринятым маркером воздействия радиации. Подобные кластогенные эффекты у детей, экспонированных радоном в условиях проживания и обучения в образовательном учреждении интернатного типа, ранее наблюдали исследователи из Словении [22]. Цитогенетическое обследование 85 учащихся методами оценки хромосомных aberrаций и микроядер в культурах лимфоцитов крови показало статистически значимое увеличение клеток с повреждениями в опытной группе по сравнению с контрольной.

Доза АкРГ человека в условиях воздействия высоких доз излучений радона ранее изучена не была. Средние значения АкРГ, полученные у детей Таштагола, согласуются с результатами выполненных ранее работ. Так, в группе детей и подростков Кемеровской области русской национальности, не экспонированных к радону, среднее значение дозы АкРГ составляло 18,49 балла (не различаясь по полу и возрасту), а у взрослых Кемеровской области — 18,46 балла [22]; у новорожденных Москвы — 19,10 балла [20].

Наследственные факторы, определяющие индивидуальную чувствительность к воздействию повышенных доз излучения от радона, изучены недостаточно хорошо. Имеются данные о том, что рибосомные гены могут играть роль в процессах адаптации индивидов к неблагоприятным экологическим условиям. Так, было показано увеличение частоты встречаемости экстремальных больших вариантов АгЯОР у рабочих производства пиромеллитового диангидрида [24], увеличение дозы активных рибосомных генов у рабочих коксохимического производства со стажем свыше 14 лет [25]. В исследованиях, проводимых среди жителей Курской области И.В. Амелиной и др. (2007), было показано увеличение частоты хромосомных aberrаций у лиц со средней дозой активных рибосомных генов. Самая низкая частота встречаемости хромосомных поломок была обнаружена у носителей высокой дозы рибосомных генов, что объясняется высокой пролиферативной активностью данной группы, ведущей к элиминации ХА, и более интенсивным синтезом ферментов репарации. Результаты исследований И.В. Амелиной и др. (2007) согласуются с данными, полученными в нашей работе, но остается неясным вопрос о причинах снижения уровня ХА у носителей низкой дозы рибосомных генов.

В результате обследования детей Таштагола было выявлено, что у носителей средней дозы АкРГ наблюдался повышенный уровень ХА (по сравнению с низкой до-

зой АкРГ). Возможно, низкий уровень ХА у детей с низкой дозой АкРГ связан с увеличением гибели клеток с поврежденной ДНК в условиях мощного генотоксического воздействия радона. В пользу этого говорят результаты исследования *in vitro*, проведенного на фибробластах кожи при воздействии другого генотоксиканта — хромата калия, в результате которого было установлено увеличение количественных показателей гибели клеток с низкой дозой АкРГ в геноме [27].

В данном исследовании не были зарегистрированы обладатели высокодозных АкРГ. Возможно, это обусловлено недостаточным объемом выборки. Интересно, что значимый вклад унаследованных вариантов АкРГ в показатели хромосомной нестабильности наблюдается только в группе детей, контактировавших со сверхнормативными дозами радона (как в шорской, так и в русской этнической группе). Исходя из этого, индивидуальную дозу активных рибосомных генов, наряду с уже известными факторами риска [21, 28, 29], можно отнести к группе наследственных факторов, связанных с индивидуальной чувствительностью к воздействию повышенных доз излучения радона. Полученные результаты, наряду с другими известными биомаркерами, могут быть использованы при разработке системы прогноза индивидуальной радиочувствительности человека.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 16-34-60069/15 мол\_а\_дк).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г. О состоянии контроля за радиационной безопасностью населения от природных источников ионизирующего излучения // Здоровье населения и среда обитания. — 2008. — № 4. — С. 9–11. [Onishchenko GG. O sostoyanii kontrolya za radiatsionnoi bezopasnost'yu naseleniya ot prirodnykh istochnikov ioniziruyushchego izlucheniya. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2008;(4):9-11. (In Russ.)]
2. Gawętek E, Drozdowska B, Fuchs A. Radon as a risk factor of lung cancer. *Przegl Epidemiol*. 2017;71(1):90-8.
3. Minina V, Sinitsky M, Druzhinin V, et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of lung cancer patients exposed to radon and air pollution. *Eur J Cancer Prev*. 2016;(1). doi: 10.1097/CEJ.0000000000000270.
4. Meenakshi C, Sivasubramanian K, Venkatraman B. Nucleoplasmic bridges as a biomarker of DNA damage exposed to radon. *Mutat Res*. 2017;814:22-28. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.12.004.
5. Смыслов А.А., Максимовский В.А., Харламов М.Г. Радон в земной коре и риск радоноопасности // Разведка и охрана недр. — 1995. — № 5. — С. 45–53. [Smyslov AA, Maksimovskii VA, Kharlamov MG. Radon v zemnoi kore i risk radonoopasnosti. *Razvedka i okhrana nedr*. 1995;(5):45-53. (In Russ.)]

6. Вейко Н.Н., Еголина Н.А., Радзивил Г.Г., и др. Количественные определения повторяющихся последовательностей геномной ДНК человека // Молекулярная биология. — 2003. — Т. 30. — № 5. — С. 1076–1085. [Veiko NN, Egolina NA, Radzivil GG, et al. Quantitation of Repetitive Sequences in Human Genomic DNA. *Molecular Biology*. 2003;30(5):1076-1085. (In Russ.)]
7. Taylor EF, Martin-Deleon PA. Familial silver staining patterns of human nucleolus organizer regions (NORs). *Am J Human Genet*. 1981;(33):67-76.
8. Ляпунова Н.А., Пороховник Л.Н., Косякова Н.В., и др. Жизнеспособность носителей хромосомных аномалий зависит от геномной дозы активных рибосомных генов (генов рРНК) // Генетика. — 2017. — Т. 53. — № 6. — С. 722–731. [Lyapunova NA, Porokhovnik LN, Kosyakova NV, et al. Viability of Carriers of Chromosomal Abnormalities Depends on Genomic Dosage of Active Ribosomal Genes (rRNA Genes). *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(6):722-731. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0016675817060091.
9. Valdez BC, Henning D, So RB, et al. The Treacher Collins syndrome (*TCOF1*) gene product is involved in ribosomal DNA gene transcription by interacting with up-stream binding factor. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:10709-10714.
10. Grob A, Roussel P, Wright JE, et al. Involvement of SIRT7 in resumption of rDNA transcription at the exit from mitosis. *J Cell Sci*. 2009;122:489-498.
11. McStay B. Nucleolar organizer regions: genomic 'dark matter' requiring illumination. *Genes Dev*. 2016;30(14):1598-610. doi: 10.1101/gad.283838.116.
12. Ляпунова Н.А., Еголина Н.А. Межхромосомный и межиндивидуальный полиморфизм системы рибосомных генов в геноме человека // I Всесоюз. конф. «Геном человека». — 1990. — С. 170–171. [Lyapunova NA, Egolina NA. Mezkhromosomnyi i mezindividual'nyi polimorfizm sistemy ribosomnykh genov v genome cheloveka. I Vses. konf. "Genom cheloveka". (Conference proceedings) 1990. P. 170-171. (In Russ.)]
13. Барановская Л.И., Цветкова Т.Г., Кравец И.А., Ляпунова Н.А. Выявление активных и репрессированных копий рибосомного гена в индивидуальных ядрышкообразующих районах хромосом // II Всесоюз. конф. «Геном человека». — 1991. — С. 4. [Baranovskaya LI, Tsvetkova TG, Kravets IA, Lyapunova NA. Vyyavlenie aktivnykh i repressirovannykh kopii ribosomnogo gena v individual'nykh yadryshkoobrazuyushchikh raionakh khromosom. II Vses. konf. "Genom cheloveka". (Conference proceedings). 1991. P. 4 (In Russ.)]
14. Hungerford PA. Leukocytes cultured from small in-ocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Techn*. 1965;40:333-338.
15. Дружинин В.Г., Ахматьянова В.Р., Головина Т.А., и др. Чувствительность генома и особенности проявления генотоксических эффектов у детей-подростков, подвергающихся воздействию радона в условиях проживания и обучения // Радиационная биология, радиоэкология. — 2009. — Т. 49. — № 5. — С. 568–573. [Druzhinin VG, Akhmat'yanova VR, Golovina TA, et al. Chuvstvitel'nost' genoma i osobennosti proyavleniya genotoksicheskikh effektov u detei-podrostkov, podvergayushchikhsya vozdeistviyu radona v usloviyakh prozhivaniya i obucheniya. *Radiatsionnaya biologiya, radioekologiya*. 2009;49(5):568-573. (In Russ.)]
16. Minina V, Sinitsky M, Druzhinin V, et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of lung cancer patients exposed to radon and air pollution. *Eur J Cancer Prev*. 2016;(1). doi: 10.1097/CEJ.0000000000000270.
17. Howell WM, Black DA. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. *Experientia*. 1980;36:1014-15.
18. Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка земельных участков под строительство жилых домов, зданий и сооружений общественного и производственного назначения в части обеспечения радиационной безопасности. Методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 27 с. [Radiatsionnyi kontrol' i sanitarno-epidemiologicheskaya otsenka zemel'nykh uchastkov pod stroitel'stvo zhilykh domov, zdaniy i sooruzhenii obshchestvennogo i proizvodstvennogo naznacheniya v chasti obespecheniya radiatsionnoi bezopasnosti. Metodicheskie ukazaniya. Moscow: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. 27 p. (In Russ.)]
19. Бочков Н.П. Хромосомы человека и облучение. — М.: Атомиздат, 1971. [Bochkov NP. Khromosomy cheloveka i obluchenie. Moscow: Atomizdat; 1971. (In Russ.)]
20. Ляпунова Н.А. Рибосомные гены в геноме человека: вклад в генетическую индивидуальность и фенотипическое проявление дозы гена // Вестн. Рос. АМН. — 2000. — № 5. — С. 19–23. [Lyapunova NA. Ribosomnye geny v genome cheloveka: vklad v geneticheskuyu individual'nost' i fenotipicheskoi proyavlenie dozy gena. *Vestn Ros AMN*. 2000;(5):19-23. (In Russ.)]
21. Дружинин В.Г., Волков А.Н., Глушков А.Н., и др. Роль полиморфизмов генов репарации в оценке чувствительности генома человека к воздействию сверхнормативных концентраций радона // Гигиена и санитария. — 2011. — № 5. — С. 26–30. [Druzhinin VG, Volkov AN, Glushkov AN, et al. Role of repair gene polymorphism in estimating the sensitivity of human genome to excess radon concentrations. *Gig Sanit*. 2011;(5):26-30. (In Russ.)]
22. Bilban M, Vaupoti J. Chromosome aberrations study of pupils in high radon level elementary school. *Health Phys*. 2001;80(2):157-163.

23. Минина В.И. Гигиенические аспекты формирования хромосомных aberrаций у рабочих коксохимического производства: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Кемерово, 2000. [Minina VI. Gigienicheskie aspekty formirovaniya khromosomnykh aberratsii u rabochikh koksohimicheskogo proizvodstva. [dissertation.] Kemerovo; 2000. (In Russ.)]
24. Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К., Викторов В.В., и др. Анализ хромосомных aberrаций и ядрышкообразующих районов хромосом у рабочих производства пиромеллитового диангидрида: о возможной адаптивной роли вариантов Ag-ЯОР // Генетика. — 1994. — Т. 30. — № 7. — С. 992–998. [Viktorova TV, Khusnutdinova EK, Viktorov VV, et al. Analiz khromosomnykh aberratsii i yadryshkoobrazuyushchikh raionov khromosom u rabochikh proizvodstva piromellitovogo diangidrida: O vozmozhnoi adaptivnoi roli variantov Ag-YaOR. *Russian Journal of Genetics*. 1994;30(7):992-8. (In Russ.)]
25. Минина В.И., Дружинин В.Г. Геномные дозы активных генов рРНК у рабочих коксохимического производства // Генетика. — 2004. — Т. 40. — № 12. — С. 1702–1708. [Minina VI, Druzhinin VG. Genomic dosages of active rRNA genes in coke-oven workers. *Russian Journal of Genetics*. 2004;40(12):1702-1708. (In Russ.)]
26. Амелина И.В., Медведев И.Н. Частота хромосомных aberrаций и активность ядрышкообразующих районов хромосом у человека // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 1. — С. 33–35. [Amelina IV, Medvedev IN. Chastota khromosomnykh aberratsii i aktivnost' yadryshkoobrazuyushchikh raionov khromosom u cheloveka. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007;(1):33-35. (In Russ.)]
27. Ляпунова Н.А., Вейко Н.Н. Рибосомные гены в геноме человека: структурно-функциональная организация, фенотипическое проявление и связь с патологией // Генетика в XXI веке: современное состояние и перспектива развития. — 2004. — Т. 2. — С. 12. [Lyapunova NA, Veiko NN. Ribosomnye geny v genome cheloveka: strukturno-funktsional'naya organizatsiya, fenotipicheskoye proyavlenie i svyaz' s patologiei. In: *Genetika v XXI veke: sovremennoye sostoyanie i perspektiva razvitiya*. 2004;2:12. (In Russ.)]
28. Минина В.И., Дружинин В.Г., Лунина А.А., и др. Исследование взаимосвязи между полиморфизмом генов репарации ДНК и частотой хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека // Экологическая генетика. — 2011. — Т. IX. — № 2. — С. 74–79. [Minina VI, Druzhinin VG, Lunina AA, et al. Association of DNA repair gene polymorphism with chromosomal aberrations in the human lymphocytes. *Ecological genetics*. 2011;9(2):74-79. (In Russ.)]
29. Larionov A, Sinitsky M, Druzhinin V, et al. DNA excision repair and double-strand break repair gene polymorphisms and the level of chromosome aberration in children with long-term exposure to radon. *International Journal of Radiation Biology*. 2016;(1):1-9.

☉ Информация об авторах

**Анна Александровна Тимофеева** — инженер-технолог лаборатории цитогенетики. Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (ФИЦ УУХ СО РАН), Кемерово. E-mail: annateam86@gmail.com.

**Варвара Ивановна Минина** — канд. биол. наук, доцент кафедры генетики, Кемеровский государственный университет (КемГУ); ведущий научный сотрудник лаборатории цитогенетики ФИЦ УУХ СО РАН. Кемерово. E-mail: vminina@mail.ru.

**Владимир Геннадьевич Дружинин** — д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой генетики. Кемеровский государственный университет (КемГУ), Кемерово. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Татьяна Александровна Головина** — инженер кафедры генетики. Кемеровский государственный университет (КемГУ), Кемерово. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Татьяна Андреевна Толочко** — старший преподаватель кафедры генетики. Кемеровский государственный университет (КемГУ), Кемерово. E-mail: totat@list.ru.

**Алексей Викторович Ларионов** — канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры генетики. Кемеровский государственный университет (КемГУ), Кемерово. E-mail: alekseylarionov09@gmail.com.

☉ Information about the authors

**Anna A. Timofeeva** — engineer-technologist of the cytogenetics laboratory. Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FRC CCC SB RAS), Kemerovo, Russia. E-mail: annateam86@gmail.com.

**Varvara I. Minina** — PhD, Associate Professor, Department of genetics, Kemerovo State University (KemSU); leading researcher of the Laboratory of cytogenetics FRC CCC SB RAS. Kemerovo, Russia. E-mail: vminina@mail.ru.

**Vladimir G. Druzhinin** — Doctor of biological Sciences, Professor, head, Department of genetics Kemerovo State University (KemSU); chief researcher FRC CCC SB RAS. Kemerovo, Russia. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Tatyana A. Golovina** — engineer of the Department of Genetics. Kemerovo State University (KemSU), Kemerovo, Russia. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Tatyana A. Tolochko** — senior teacher of the Department of Genetics. Kemerovo State University (KemSU), Kemerovo, Russia. E-mail: totat@list.ru.

**Alexey V. Larionov** — PhD, senior teacher of the Department of Genetics. Kemerovo State University (KemSU), Kemerovo, Russia. E-mail: alekseylarionov09@gmail.com.