

Научная статья
УДК 575.22
doi: 10.17223/19988591/71/13

Оценка величины повреждений ядерной ДНК у работников угольных теплоэлектростанций с помощью микроядерного теста с цитокинетическим блоком в связи с индивидуальными вариантами генов системы репарации ДНК *XRCC1*, *XRCC3*, *XRCC4*

Анна Владимировна Марущак¹,
Анастасия Владимировна Торгунакова²,
Руслан Александрович Титов³, Ольга Александровна Соболева⁴,
Алексей Михайлович Елисейкин⁵,
Елена Александровна Киселева⁶, Яна Александровна Савченко⁷,
Варвара Ивановна Минина⁸

^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8} Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН,
Кемерово, Россия

^{2, 3, 4, 6, 7, 8} Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0002-9560-7563>, marushchak.av@mail.ru

⁵ elisejkinam@ihe.sbras.ru

⁸ vminina@mail.ru

Аннотация. Работники угольных теплоэлектростанций подвергаются профессиональному воздействию высоких концентраций угольной пыли, содержащей взвешенные частицы, полициклические ароматические углеводороды, тяжелые металлы, которые могут способствовать окислительному стрессу, приводя к формированию нарушений ДНК, образованию аддуктов и хромосомных аномалий. Проведена оценка повреждений ядерной ДНК у 222 работников угольных теплоэлектростанций г. Кемерово и 219 жителей той же местности, не занятых на производстве. Для оценки генотоксической нагрузки использовался микроядерный тест на лимфоцитах крови с цитохалазиновым блоком. Для учета вклада генетических факторов в формирование нарушений ДНК методом полимеразной цепной реакции выполнен анализ герминальных вариантов генов, кодирующих белки репарации ДНК: *XRCC1 rs25489*, *XRCC3 rs861539*, *XRCC4 rs2075686*, *rs2075685*. Установлено повышение частоты встречаемости ($p < 0,002$) двуядерных лимфоцитов с микроядрами, мостами и протрузиями у рабочих по сравнению с контрольной группой. Показано, что наибольшей чувствительностью к повреждающему действию факторов производственной среды обладают рабочие с генотипами: *AA XRCC1 rs25489*, *CT, TT XRCC4 rs2075686*, *TT XRCC4 rs2075685*, *TT XRCC3 rs861539*. Полученные результаты свидетельствуют о значимом вкладе генетических и средовых факторов в формирование цитогенетических эффектов у рабочих угольных теплоэлектростанций.

Ключевые слова: микроядерный тест, рабочие, угольные теплоэлектростанции, гены репарации ДНК

Источник финансирования: исследование выполнено при поддержке гранта в форме субсидий на создание научных лабораторий под руководством молодых ученых (постановление Правительства от 19.09.22 № 632).

Для цитирования: Марущак А.В., Торгунакова А.В., Титов Р.А., Соболева О.А., Елисейкин А.М., Киселева Е.А., Савченко Я.А., Минина В.И. Оценка величины повреждений ядерной ДНК у работников угольных теплоэлектростанций с помощью микроядерного теста с цитокинетическим блоком в связи с индивидуальными вариантами генов системы репарации ДНК *XRCC1*, *XRCC3*, *XRCC4* // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 71. С. 217–236. doi: 10.17223/19988591/71/13

Original article

doi: 10.17223/19988591/71/13

Estimation of the magnitude of nuclear DNA damage in coal thermal power plant workers using a micronucleus test with a cytokinetic block in connection with individual variants of the genes of the DNA repair system *XRCC1*, *XRCC3*, *XRCC4*

Anna V. Marushchak¹, Anastasia V. Torgunakova², Ruslan A. Titov³,
Olga A. Soboleva⁴, Aleksej M. Elisejkin⁵, Elena A. Kiseleva⁶,
Yana A. Savchenko⁷, Varvara I. Minina⁸

^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8} The Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS,
Kemerovo, Russia

^{2, 3, 4, 6, 7, 8} Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

¹ <https://orcid.org/0000-0002-9560-7563>, marushchak.av@mail.ru

⁵ elisejkinam@ihe.sbras.ru

⁸ vminina@mail.ru

Summary. Employees of coal-fired thermal power plants are exposed to high concentrations of coal dust containing suspended particles, polycyclic aromatic hydrocarbons, and heavy metals, which can contribute to oxidative stress, leading to DNA damage, adduct formation, and chromosomal abnormalities. Production conditions cause adverse effects that are dangerous for the human genome, thus, one of the directions of genetic toxicology tracks their effects. Workers of coal-fired thermal power plants have to have a professional contact with high level of concentrations of coal dust, food both organic and inorganic compounds, including suspended particles, polycyclic aromatic hydrocarbons, and heavy metals. An important risk factor for pathological changes in the genome is hereditary predisposition. In view of the goal, the analysis of coal-fired thermal power plants workers with an increased frequency of cytogenetic damage, detected using a micronucleus test with a cytochalasin block, began to work in connection with inherited variations of DNA repair enzymes: *XRCC1*, *XRCC3*, and *XRCC4*.

In this work, we assessed nuclear DNA damage in 222 employees of coal-fired thermal power plants in Kemerovo, whose average age was 52. The control group included 219 residents of the same area who were not employed in production, with their average age of 50. To analyze the genotoxic load, a micronucleus test on blood lymphocytes with a cytochalasin block was used. To take into account the contribution of genetic factors to the formation of disorders using the polymerase chain reaction, we analyzed the genes for DNA repair enzymes: *XRCC1 rs25489*, *XRCC3 rs861539*, *XRCC4 rs2075686*, and *rs2075685*.

An increase in the frequency of occurrence of binuclear lymphocytes with micronuclei, bridges and protrusions and the occurrence of cells in apoptosis was established. Proliferative parameters (mitosis frequency and replication index) were lower in workers compared to the control group (see Fig. 1). It was found that smoking did

not have a statistically significant effect on the performance both in the working and control groups (differences were not observed when comparing smokers and non-smokers). Most often, the cells with micronuclei and protrusions were registered in workers performing the main production operations in the fuel and transportation workshops (on average, 2,3% and 2,9%, respectively). The workers with genotypes *AA XRCC1 rs25489*, *CT, TT XRCC4 rs2075686*, *TT XRCC4 rs2075685*, and *TT rs861539 XRCC3* (see Table 1) were proved to be the most sensitive to the damaging effects of the production environment factors. The owners of these genotypic variants should become a priority group for the implementation of preventive measures. The accumulation of cytogenetic damage the immune system cells can lead to an increased risk of various (including cancer) diseases. In this study, the results obtained indicate a significant contribution of not only environmental, but also genetic factors to the formation of cytogenetic effects in workers at coal-fired thermal power plants. Understanding the complexity of relations at the genomic, epigenomic, proteomic, and metabolomic levels requires further large-scale studies using additional biomarkers of sensitivity and the effect of working environment factors on the body of the working population.

The article contains 3 Tables, 2 Figures, 37 References.

Keywords: micronucleus test, workers, coal-fired thermal power plants, DNA repair genes

For citation: Marushchak AV, Torgunakova AV, Titov RA, Soboleva OA, Elisejkin AM, Kiseleva EA, Savchenko YA, Minina VI. Estimation of the magnitude of nuclear DNA damage in coal thermal power plant workers using a micronucleus test with a cytokinetic block in connection with individual variants of the genes of the DNA repair system *XRCC1*, *XRCC3*, *XRCC4*. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;71:217-236. doi: 10.17223/19988591/71/13

Введение

Производственные условия нередко оказывают неблагоприятные, опасные для генома человека воздействия, поэтому мониторинг их эффектов является важным направлением генетической токсикологии.

Работники угольных теплоэлектростанций подвергаются профессиональному воздействию высоких концентраций угольной пыли, содержащей как органические, так и неорганические соединения, в том числе взвешенные частицы (размером преимущественно от 20 до 50 мкм), полициклические ароматические углеводороды, тяжелые металлы. Кроме того, уголь содержит природные радиоактивные вещества уранового, актиноуранового и ториевого рядов [1]. Комплексное действие этих радиационных и химических факторов может способствовать воспалению и окислительному стрессу, приводя к формированию одно- и двунитевых разрывов ДНК, образованию аддуктов и хромосомных аномалий.

Методы оценки повреждения генома включают молекулярные, молекулярно-цитогенетические, кариологические и классические цитогенетические методы. Исследуется длина теломер, рассматривается статус метилирования промоторов ключевых генов контроля клеточного цикла, производится оценка копий мтДНК для анализа влияния промышленных факторов на геном работников [2]. Среди широкого спектра тестов для оценки повреждений генома особое место принадлежит микроядерному тесту. Этот

высококочувствительный метод биологической дозиметрии позволяет оценить наличие различных ядерных аномалий, дает ценную информацию о таких клеточных событиях, как пролиферация, гибель клеток путем апоптоза. К числу основных преимуществ микроядерного теста относят его информативность в сочетании с относительной простотой в выполнении. Измерение индекса клеточного деления представляет данные о цитостатическом эффекте определенного химического или физического агента [3], может применяться для оценки иммунокомпетентности путем измерения мутагенного ответа лимфоцитов [4]. Показатель нуклеоплазменных мостов является маркером влияния ионизирующего излучения на геном [5]. Микроядерный тест широко используется в таких областях медицины, как оценка индивидуальной восприимчивости к воздействию экзогенных и эндогенных генотоксических агентов, оценка риска развития рака и других хронических заболеваний, прогностический анализ на побочные эффекты облучения у лиц после лучевой терапии [6]. Немногочисленные работы, посвященные изучению генотоксических эффектов у работников промышленных предприятий с помощью микроядерного теста, подтверждают накопление у них повреждений ДНК [7, 8].

Важным внутренним фактором риска патологического изменения генома является наследственная предрасположенность. Известно, что полиморфизм генов, кодирующих различные варианты ферментов репарации ДНК, ассоциирован с риском накопления повреждений генома [9]. Описаны ассоциации вариантов генов, участвующих в репарации ДНК: *XRCC1*, *XRCC3*, *XRCC4* с высоким уровнем повреждений ДНК [10, 11].

В связи с этим целью данной работы стал анализ у рабочих угольных теплоэлектростанций частоты цитогенетических повреждений, выявляемых с помощью микроядерного теста с цитохалазиновым блоком, в связи с унаследованными вариантами генов ферментов репарации ДНК: *XRCC1*, *XRCC3*, *XRCC4*.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 2660). Дизайн исследования («случай-контроль») одобрен локальным этическим комитетом Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (г. Кемерово). Участие людей в исследовании базировалось на принципах добровольности и информированности о целях, методах и результатах работы.

Материалами исследования стали образцы венозной периферической крови 441 неродственного индивида русской национальности, проживающих в г. Кемерово (Западная Сибирь, Россия). В том числе были обследованы 222 работника угольных теплоэлектростанций г. Кемерово, средний возраст – 52 года (0,5 – стандартная ошибка среднего (SEM)). Данная

выборка включала 176 мужчин и 46 женщин (средний возраст 51 год + 0,58 SEM и 56 лет + 0,7 SEM соответственно), 97 курящих и 125 – некурящих. В контрольную группу вошли 219 жителей той же местности, не работающих на производстве, средний возраст – 50 лет (0,47 SEM), из них 170 мужчин (средний возраст: 47 лет + 0,7 SEM) и 49 женщин (средний возраст: 51 год + 0,6 SEM), 83 курящих и 136 некурящих. *Критериями исключения* (для всех групп) стали: возраст старше 60 лет, приём лекарственных препаратов, рентгенологические обследования за 3 месяца и менее до исследования, наследственные, онкологические, инфекционно-воспалительные, аллергические заболевания.

Микроядерный тест в лимфоцитах периферической крови выполняли в соответствии с рекомендациями М. Fenech [12], с модификациями, предложенными Ф.И. Ингель [13]. С помощью микроскопов Axio Scope.A1 (Zeiss, Германия) и Eclipse E100 (Nikon, Япония) двумя независимыми исследователями на зашифрованных предметных стеклах проводили анализ 1000 двуядерных лимфоцитов, в которых регистрировали клетки с различными типами цитогенетических повреждений, таких как микроядра, мосты, протрузии. Критерии отбора двуядерных лимфоцитов, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям [14]. Кроме того, на каждом препарате подсчитывали по 500 клеток с различным количеством ядер (от одного до восьми), а также учитывали клетки, находящиеся на стадии апоптоза и митоза. В соответствие с рекомендациями Titenko–Holland [15] рассчитывали индекс репликации (ИР), который показывает долю завершённых циклов деления клеток, по формуле:

$$\text{ИР} = \frac{1\% \text{ одноядерн. кл.} + 2\% \text{ двуядерн. кл.} + 3\% \text{ 3-ядерн. кл.} + 4\% \text{ 4-ядерн. кл.}}{100}$$

Выделение ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Для анализа были отобраны гены, кодирующие белки репарации ДНК, имеющие функциональную значимость (исследовалась по базам RegulomeDB Version 1.1 (<https://regulomedb.org>), SNPinfo Web Server (<https://snpinf.niehs.nih.gov>) и HaploReg v3, для которых ранее было показано наличие ассоциации с накоплением повреждений ДНК по результатам ранее проведенных исследований [10, 11]. Характеристика выбранных полиморфных вариантов генов (по данным базы National Center for Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) представлена в табл. 1.

Выявление однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах проводилось методом аллель-пецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем, разработанных НПФ «Литех» (г. Москва). Анализ результатов амплификации осуществляли с помощью разделения продуктов методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле. Результаты электрофореза были выявлены с помощью универсальной системы гель-документации Gel Doc (BioRad, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10.0. Для проверки

**Характеристика выбранных для исследования полиморфных вариантов
[Characteristics of polymorphic variants selected for study]**

Ген [Gene]	SNP	Локализация (GRCh38) [Localization]	Замена нуклеотидов [Nucleotide substitution]
<i>XRCC1</i>	rs25489	chr19:43552260	G > A
<i>XRCC3</i>	rs861539	chr14:103699416	C > T
<i>XRCC4</i>	rs2075686	chr5:83076927	C > T
<i>XRCC4</i>	rs2075685	chr5:83076846	G > T

Примечание. SNP – однонуклеотидный полиморфизм.
[Note. SNP - single nucleotide polymorphism]

соответствия полученных данных нормальному распределению использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Учитывая полученные результаты, различия между выборками определялись непараметрическим U-критерием Манна–Уитни. Парные сравнения проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. При статистической обработке данных по частотам аллелей использовали таблицы сопряженности и критерий χ^2 с поправкой на критерий Фишера. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) проводили с помощью онлайн-ресурса: <https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>.

Результаты исследования и обсуждение

Влияние производственной среды на частоту цитогенетических нарушений и показателей пролиферации оценивалось путем сопоставления показателей микроядерного теста между группами рабочих и контрольных доноров. Данные представлены на рис. 1.

Значения показателей микроядерного теста, полученные в контрольной группе, соответствовали фоновым показателям в регионе (согласно результатам ранее проведенных исследований в Кемеровской области) [16]. У рабочих теплоэлектростанций частота микроядер, протрузий, мостов и встречаемость клеток в апоптозе оказалась статистически значимо выше, а пролиферативные показатели (частота митозов и индекс репликации) ниже, чем у не занятых на производстве индивидов. Было установлено, что курение не оказывало статистически значимого влияния на показатели как в рабочей, так и контрольной группах (не наблюдали отличий при сравнении курящих и некурящих индивидов). Наиболее часто клетки с микроядрами и протрузиями регистрировались у работников, выполняющих основные производственные операции в топливно-транспортном цехе (в среднем 2,3% и 2,9% соответственно, $n = 124$). Это машинисты и слесари топливоподдачи топливно-транспортного цеха, подвергающиеся воздействию

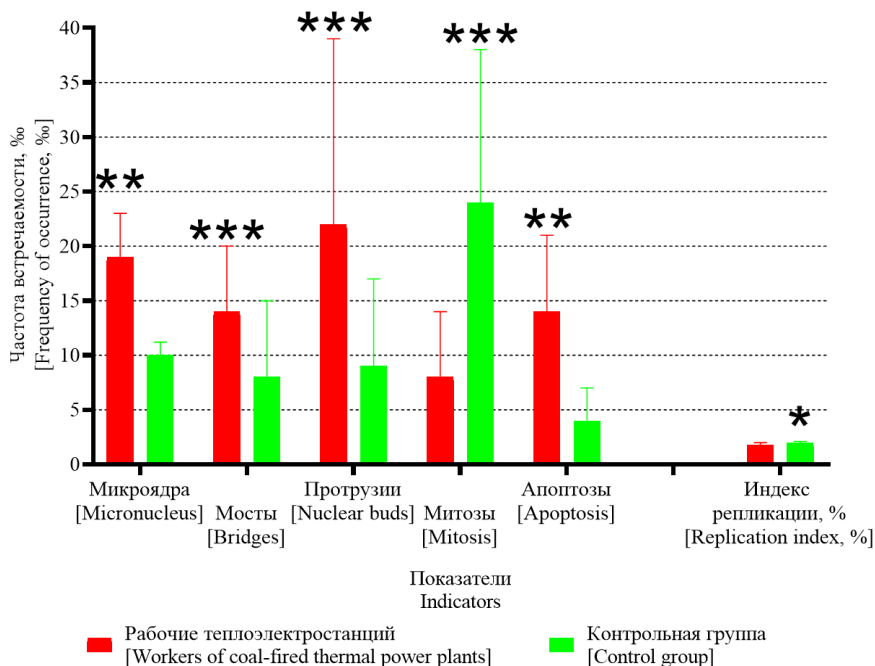


Рис. 1. Частота двухъядерных клеток с цитогенетическими нарушениями и пролиферативные показатели микроядерного теста в изученных группах: на оси X – показатели микроядерного теста, на оси Y – частота встречаемости, %. Отличается от группы сравнения по критерию Манна–Уитни: * $p = 0,01$; ** $p < 0,0002$; *** $p < 0,000001$ [Fig. 1. Frequency of binucleate cells with cytogenetic disorders and proliferative indicators of the micronucleus test in the studied groups: on the X-axis - indicators of micronucleus test, on the Y-axis - frequency of occurrence, %. Differs from the comparison group according to the Mann-Whitney test: * $p = 0.01$; ** $p < 0.0002$; *** $p < 0.000001$]

высоких концентраций угольной пыли (по данным заводской промышленной лаборатории концентрация пыли на рабочем месте составляла в среднем $23,0 \pm 16,4 \text{ мг/м}^3$), а также аэрозоля масел, шума, вибрации, перепада температур. Это указывает на то, что наблюдаемые нарушения связаны с воздействием факторов производственной среды.

Стаж работы оказывал влияние на частоту встречаемости двухъядерных лимфоцитов с микроядрами ($R = 0,42$, $p = 0,00001$), мостами ($R = 0,46$, $p = 0,00001$), протрузиями ($R = -0,17$, $p = 0,008$), а также клеток на стадии митоза ($R = -0,18$, $p = 0,005$) (рис. 2).

Микроядра и протрузии могут образовываться при разрывах и/или отставании хромосом при делении клетки из-за дисфункций сборки веретена деления или по причине ошибок механизмов репарации ДНК (в случае протрузий). Эти события могут быть вызваны окислительным стрессом, воздействием кластогенов или анеугенов, генетическими дефектами в контрольных точках клеточного цикла и/или генах репарации ДНК, а также дефицитом питательных веществ, необходимых в качестве сопутствующих факторов метаболизма ДНК и сегрегации хромосом. Повышенный уровень

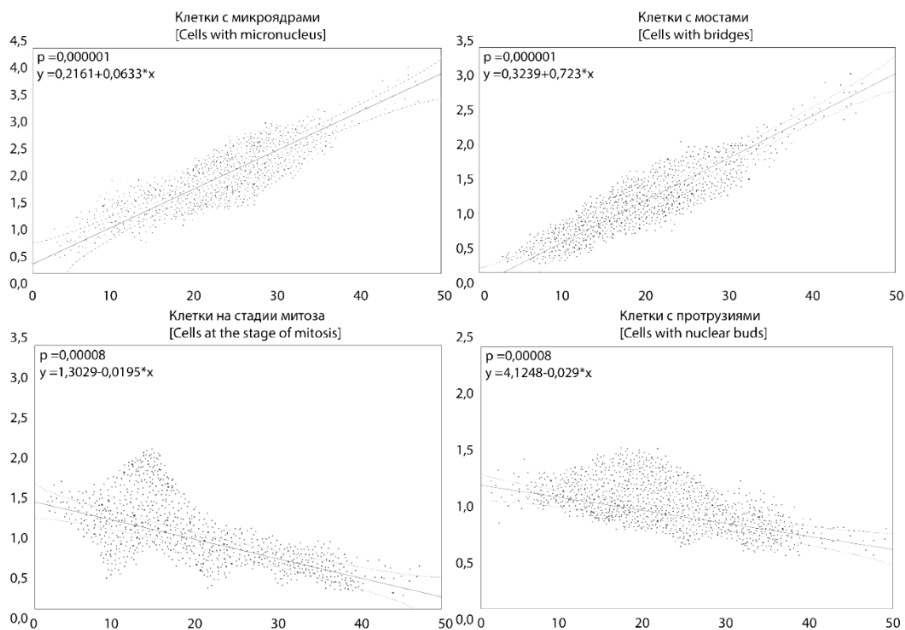


Рис. 2. Распределение частот встречаемости двухъядерных лимфоцитов с цитогенетическими нарушениями и на стадии митоза у работников угольных теплоэлектростанций в зависимости от стажа работы: на оси X – стаж работы, на оси Y – частота встречаемости клеток

[Fig. 2. Distribution of frequencies of occurrence of binucleate lymphocytes with cytogenetic disorders and at the mitosis stage in workers of coal-fired thermal power plants, depending on work experience: on the X-axis - length of service, on the Y-axis - frequency of occurrence of cells]

микроядер в лимфоцитах периферической крови связывают с риском развития рака [12].

М. Selik с соавторами [17] исследовали генотоксическую опасность для работников теплоэлектростанции Афсин-Эльбистан в Турции, которые профессионально контактируют с углём и его продуктами: пыль, зола, тяжёлые металлы и пр. Был проведён микроядерный тест у 48 некурящих и не употребляющих алкоголь работников и 30 условно-здоровых, схожих по возрасту и статусу курения, не подверженных влиянию генотоксических эффектов жителей того же региона. Исследователями выявлены повышенные показатели частоты микроядер среди группы работников, которые составили $0,8 \pm 0,1\%$, по сравнению с контрольными донорами – $0,7 \pm 0,4\%$ при $p < 0,05$.

В работе Р. Rohr с соавторами [18] было продемонстрировано, что рабочие теплоэлектростанций Бразилии, профессионально контактировавшие с угольной пылью, имели более высокую частоту не только микроядер, но и мостов, по сравнению с контрольной группой. Мосты происходят из дицентрических хромосом, в которых центромеры были оттянуты к противоположным полюсам клетки в анафазе, что указывает на неправильную репарацию ДНК, перестройку хромосом и/или слияние концов

теломер. Главной причиной формирования мостов в клетках называют радиационное воздействие, приводящее к формированию дицентрических хромосом [19].

У обследованных работников кемеровских ТЭС наблюдали повышенную ($p < 0,000001$) частоту клеток на стадии апоптоза (1,4% против 0,4%), пониженные ($p < 0,000001$) значения двухъядерных лимфоцитов на стадии митоза (0,8% против 2,4%) и сниженный индекс репликации (1,8% против 2%), по сравнению с не работающими на производстве донорами. Известно, что физические и химические мутагены, гипоксия и другие факторы клеточного стресса инициируют экспрессию белка p53, который, в свою очередь, ориентирует клетку на различные исходы в зависимости от фазы клеточного цикла, типа поражения и степени повреждения. Основными альтернативами при наличии генотоксических поражений являются толерантность к повреждению ДНК, генерация аномальной последовательности оснований, приводящие к выживанию клеток, остановка клеточного цикла для обеспечения репарации ДНК или апоптоз/некроз. Генотоксические события, которые способны вызвать апоптоз, могут включать аддукты ДНК, разрывы ДНК и/или белковые аддукты, которые накапливаются во время воздействия, и/или генотоксины, присутствующие в донорской сыворотке и, следовательно, в культуральной среде. Апоптоз может быть вызван специфическими стимулами, такими как негативные факторы, повреждающие ДНК, облучение, отсутствие рецепторов роста и другие [20].

Роль влияния однонуклеотидных полиморфизмов на частоту повреждений ДНК широко исследуется [21]. SNP изучаемых генов позволяет определить индивидуальную генетическую чувствительность к факторам окружающей среды. Для изучения влияния генетической изменчивости на частоты цитогенетических нарушений были изучены полиморфные варианты генов системы репарации ДНК *XRCC1 rs25489*, *XRCC3 rs861539*, *XRCC4 rs2075686*, *XRCC4 rs2075685*. У жителей Кемеровской области наблюдается сходство частот аллелей и генотипов с распределениями, характерными для европеоидов (по данным www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP и www.ensembl.org). Распределение частот генотипов исследуемых групп соответствует равновесию Харди–Вайнберга. Частоты аллелей в исследуемых группах представлены в табл. 2. Цитогенетические показатели микроядерного теста в зависимости от индивидуальных генотипов представлены в табл. 3.

У работников ТЭС выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) частоты встречаемости клеток с протрузиями у обладателей минорного генотипа *AA* по сравнению с мажорным и гетерозиготным вариантами гена *XRCC1 rs25489*. Ранее при обследовании рабочих, подвергающихся воздействию бензола, было отмечено значительное повышение частоты цитогенетических нарушений в производственной группе. Ассоциаций частоты микроядер с полиморфизмом гена *XRCC1* в производственной группе выявлено не было [22]. В то же время VS Dhillon с коллегами [23], обобщив результаты 37 публикаций, продемонстрировал потенциальную значимость ассоциаций вариантов генов *XRCC1 rs25489*, *ERCC2 (Lys751Gln)*, *CYP2E1 (c1/c2)*, *MTR (A2756G)* с формированием микроядер. Ген *XRCC1* локализован

Частоты аллелей в исследуемых группах
[Allele frequencies in the studied groups]

Ген [Gene]	Аллель [Allele]	Частота у работников ТЭС [Frequency among thermal power plant workers]	Частота у неработающих жителей Кузбасса [Frequency among non-working residents of Kuzbass]	χ^2	Уровень значимости (p) [significance level (p -value)]
<i>XRCC1</i> <i>rs25489</i>	G	0,8964	0,7626	13,99	<0,001
	A	0,1036	0,2374		
<i>XRCC3</i> <i>rs861539</i>	C	0,6509	0,7169	1,8	<0,216
	T	0,3419	0,2831		
<i>XRCC4</i> <i>rs2075686</i>	C	0,8716	0,8699	0,01	<0,957
	T	0,1284	0,1301		
<i>XRCC4</i> <i>rs2075685</i>	G	0,6779	0,7169	0,89	<0,403
	T	0,3221	0,2831		

в области хромосомы 19q13.2 и известен как молекулярный каркасный белок, участвующий в репарации одноцепочечных разрывов ДНК [24]. Накопленные данные показывают, что мутации в данном гене тесно связаны с различными патологиями, включая неврологические [25] и онкологические заболевания [26]. Кроме того, проводятся исследования по регуляции экспрессии белка XRCC1 и влиянию этого на результаты химиотерапии. Снижение экспрессии XRCC1 из-за гефитиниба, селективного ингибитора рецептора тирозинкиназы эпидермального фактора роста и ингибитора Hsp90 привело к синергетическим цитотоксическим эффектам на опухолевые клетки немелкоклеточного рака легкого [27].

В группе рабочих ТЭС отмечена повышенная ($p < 0,05$) частота микроядер у обладателей минорного генотипа *TT* гена *XRCC3* *rs861539*. Ген *XRCC3* локализован в области хромосомы 14q32.3. Белок XRCC3 функционирует в процессах репарации разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации [28]. Он непосредственно взаимодействует с белком Rad51 и стабилизирует его [29]. Кроме того, было показано, что адекватная работа XRCC3 способствует стабильности хромосом [29] и их правильной сегрегации в клетках млекопитающих [30].

Повышенная частота микроядер и мостов была отмечена в данном исследовании также у рабочих ТЭС с минорными генотипами *TT* гена *XRCC4* *rs2075686*. Также установлена повышенная ($p < 0,04$) частота встречаемости клеток с микроядрами, мостами и протрузиями у работников, обладающих минорным вариантом *TT* гена *XRCC4* *rs2075685*. При этом в контроле ассоциаций выявлено не было ($p > 0,05$). Известно, что *XRCC4* не обладает ферментативной активностью, но может функционировать как каркасный белок, способствуя привлечению других молекул репарации

**Цитогенетические показатели микроядерного теста у рабочих
теплоэлектростанций с различными вариантами изученных генов
[Cytogenetic parameters of the micronucleus test in workers of thermal power plants
with different variants of the studied genes]**

Цитогенетические показатели [Cytogenetic parameters]	Медиана [Median]	Квартили (25–75%) [Quartiles (25-75)]	Медиана [Median]	Квартили (25–75%) [Quartiles (25-75)]	Медиана [Median]	Квартили (25–75%) [Quartiles (25-75)]
<i>XRCCI rs25489</i>						
Генотип [Genotype]	GG (<i>n</i> = 181)		GA (<i>n</i> = 36)		AA (<i>n</i> = 5)	
Микроядра [Micronucleus]	19	13–30	23	14–34	42***	24–47
Мосты [Bridges]	13	7–25	15	7–25	15	9–25
Протрузии [Nuclear buds]	23	15–32	21	11–27	19	18–37
<i>XRCC3 rs861539</i>						
Генотип [Genotype]	CC (<i>n</i> = 94)		CT (<i>n</i> = 101)		TT (<i>n</i> = 27)	
Микроядра [Micronucleus]	19	13–30	19	13–32	38**	21–40
Мосты [Bridges]	15	6–27	14	9–23	8	5–21
Протрузии [Nuclear buds]	23	16–34	22	15–30	21	11–32
<i>XRCC4 rs2075686</i>						
Генотип [Genotype]	CC (<i>n</i> = 171)		CT (<i>n</i> = 45)		TT (<i>n</i> = 6)	
Микроядра [Micronucleus]	9*	7–11	15*	10–30	19***	15–45
Мосты [Bridges]	14	7–20	14	9–16	20***	15–30
Протрузии [Nuclear buds]	22	14–34	21	15–31	22	19–30
<i>XRCC4 rs2075685</i>						
Генотип [Genotype]	GG (<i>n</i> = 101)		GT (<i>n</i> = 99)		TT (<i>n</i> = 22)	
Микроядра [Micronucleus]	20	13–35	17	12–33	41***	21–50
Мосты [Bridges]	14	7–20	14	7–20	18**	10–25
Протрузии [Nuclear buds]	21	14–31	22	14–32	30**	21–56

Примечание. Статистически значимо различаются: * от мажорного и минорного генотипов $p < 0,04$; ** от мажорного и гетерозиготного генотипов $p < 0,04$; *** от мажорного и гетерозиготного генотипов $p < 0,01$; *n* – количество исследуемых.

[*Note.* Statistically significant differences: * from major and minor genotypes $p < 0.05$; ** from major and heterozygous genotypes $p < 0.05$; *** from major and heterozygous genotypes $p < 0.01$; *n* - number of additives].

двухнитевых разрывов путем негомологичного воссоединения концов. *XRCC4* представляет собой ядерный фосфопротеин, который связывает LIG4 с комплексом ДНК–РК, стабилизирует и стимулирует активность LIG4 [31]. Комплекс *XRCC4*–LIG4 может взаимодействовать с белками Ku, PNK, APLF, XLF и ДНК [32]. В исследованиях, проведенных ранее в группе шахтеров угольных шахт Кузбасса, изучалась значимость унаследованных вариантов гена *XRCC4* в формировании микроядер [33]. В работе М.У. Sinitsky с соавторами [33] продемонстрирован эффект комбинации генотипов: *XRCC4* (*rs6869366*) × *hOGG1* (*rs1052133*) × *ADPRT* (*rs1136410*), ассоциированный с высоким генотоксическим риском у угольщиков.

В работе не выявлено статистически значимых ассоциаций рассматриваемых вариантов генов с параметрами микроядерного теста в группе контроля, а также в рабочей группе с частотами клеток на стадии митоза, апоптоза и пролиферативными параметрами ($p > 0,05$).

Индивидуальная реакция на стресс может варьировать в зависимости от различных условий, таких как функционирование конкретной комбинации генов, скорость поглощения, метаболизма и элиминации генотоксических агентов, эффективность процессов репарации ДНК, контроль клеточного цикла и гибели клеток (апоптоз/некроз) и иммунный ответ [34].

Анализ работ, посвященных поиску ассоциаций между вариантами генов *XRCC1* *rs25489*, *XRCC3* *rs861539* и *XRCC4* (*rs2075686* и *rs2075685*) в группах лиц, подвергавшихся генотоксическому воздействию в производственных условиях, показывает неоднозначные результаты. В работе Milić M. с коллегами [35] была изучена связь между повреждением ДНК, выраженным в виде микроядер, протрузий и нуклеоплазматических мостов, и полиморфизмом генов *XRCC1* и *XRCC3* у 77 работников больниц, хронически подвергающихся воздействию низких доз ИК-излучения, и 70 работников административно-управленческого аппарата. Значительно более высокая частота микроядер была обнаружена в группе, подвергшейся воздействию низких доз ИК-излучения ($1,6 \pm 1\%$ против $1,2 \pm 0,9\%$, $p < 0,003$). Значимых ассоциаций частот микроядер с генетической изменчивостью у облученных лиц и контроля обнаружено не было. В исследовании Q. Wang с коллегами [36] группа из 317 рабочих, профессионально подвергшихся воздействию винилхлорида, и 166 неэкспонированных индивидов в провинции Шаньдун (Северный Китай) были обследованы с использованием микроядерного теста в лимфоцитах с блокировкой цитокинеза. Экспонированная группа показала более высокую частоту микроядер, чем группа сравнения ($p < 0,01$). У работников, подвергшихся воздействию винилхлорида и обладавших минорными вариантами *XRCC1* (*-77CT*, *Arg194Trp*, *Arg280His*, *Arg399Gln*), были зарегистрированы значительно более высокие частоты микроядер, по сравнению с гомозиготами дикого типа. Mateuca R.A. с коллегами был проведен [37] анализ пяти биомониторинговых исследований для оценки влияния полиморфизма генов *XRCC1* *rs25487* и *XRCC3* *rs861539* на частоту микроядер в лимфоцитах периферической крови человека. В каждом исследовании рассматривался определенный тип профессионального воздействия (стирол, ионизирующее излу-

чение, кобальт, сварочные пары и неорганические соединения арсенита), потенциально способного вызвать повреждение цепи ДНК и, следовательно, формирование микроядер. Влияние генотипа, возраста, воздействия генотоксических агентов и курения на индукцию микроядер было определено с помощью регрессионного анализа на выборках из 171 рабочего и 132 индивидов мужского пола, не подвергавшихся воздействию. Анализ взаимодействий генотип–генотип и генотип–воздействие линейными комбинациями параметров показал значительно более высокие частоты микроядер в следующих подмножествах: 1) работники, подвергшиеся профессиональному воздействию, несущие либо генотипы *TT*, либо *CT XRCC3 rs861539* по сравнению с *CC* ($p < 0,001$) и 2) носители генотипа *CC XRCC3 rs861539* по сравнению с носителями *TT XRCC3 rs861539*, если они не подвергаются воздействию.

Заключение

В работе продемонстрирован феномен значительного повышения частоты микроядер, мостов и протрузий у работников угольной теплоэлектростанции, что свидетельствует о генотоксической опасности условий труда.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о значимом вкладе не только средовых, но и генетических факторов в формирование цитогенетических эффектов у рабочих угольных теплоэлектростанций. Выявлены ассоциации минорного варианта гена *XRCC1 rs25489* с повышенной частотой клеток с микроядрами, минорного варианта гена *XRCC3 rs861539* с повышенной частотой микроядер, гетерозиготного генотипа *XRCC4 rs2075686* с повышенной частотой микроядер, минорного варианта гена *XRCC4 C1475T* с повышенными частотами клеток с микроядрами и нуклеоплазменными мостами, минорного генотипа гена *XRCC4 rs2075685* с увеличенной частотой лимфоцитов с микроядрами, нуклеоплазменными мостами и протрузиями при воздействии на организм факторов производственной среды. Таким образом, обладатели данных генотипических вариантов должны стать приоритетной группой при проведении профилактических мероприятий.

Понимание сложности взаимосвязей на геномном, эпигеномном, протеомном, метаболомном уровнях требует дальнейших масштабных исследований с использованием дополнительных биомаркеров чувствительности и эффекта действия факторов производственной среды на организм трудоспособного населения.

Список источников

1. León-Mejía G., Rueda R.A., Pérez J., Miranda-Guevara A., Moreno O.F., Quintana-Sosa M., Trindade C., De Moya Y.S., Ruiz-Benitez M., Lemus Y.B., Rodríguez I.L., Oliveros-Ortiz L., Acosta-Hoyos A., Pacheco-Londoño L.C., Muñoz A., Hernández-Rivera S.P., Olivero-Verbel J., da Silva J., Henriques J.A.P. Analysis of the cytotoxic and genotoxic effects in a population chronically exposed to coal mining residues // Envi-

- ronmental Science and Pollution Research International. 2023. № 30 (18). PP. 54095–54105. doi: 10.1007/s11356-023-26136-9
2. Pavanello S., Dioni L., Hoxha M., Fedeli U., Mielzynska-Svach D., Baccarelli A.A. Mitochondrial DNA copy number and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2013. № 22 (10). PP. 1722–1729. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0118
 3. Kato T.A. Cytokinesis blocked micronuclei aberration analysis // *Methods in Molecular Biology*. 2023. Vol. 2519. PP. 83–91. doi: 10.1007/978-1-0716-2433-3_9
 4. Hall E.J., Giaccia A.J. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, PA, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 576 p.
 5. Su C., Haskins A.H., Kato T.A. Micronuclei formation analysis after ionizing radiation // *Methods in Molecular Biology*. 2019. Vol. 1984. PP. 23–29. doi: 10.1007/978-1-4939-9432-8_3
 6. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay evolution into a more comprehensive method to measure chromosomal instability // *Genes*. 2020. № 11 (10). 1203. doi: 10.3390/genes11101203
 7. Федосеев В.И., Степанов Д.Д., Минина В.И. Изучение генотоксических эффектов действия производственной среды на рабочих угольной теплоэлектростанции с помощью микроядерного теста на лимфоцитах крови // *Экологическая генетика*. 2021. № 19 (1). С. 77–88. doi: 10.17816/ecogen42363
 8. Celik M., Donbak L., Unal F., Yüzbasioğlu D., Aksoy H., Yilmaz S. Cytogenetic damage in workers from a coal-fired power plant // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007. № 627 (2). PP. 158–163. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.11.003
 9. Stefanou D.T., Kouvela M., Stellas D., Voutetakis K., Papadodima O., Syrigos K., Souliotis V.L. Oxidative stress and deregulated DNA damage response network in lung cancer patients // *Biomedicines*. 2022. № 10 (6). 1248. doi: 10.3390/biomedicines10061248
 10. Minina V.I., Bakanova M.L., Soboleva O.A., Ryzhkova A.V., Titov R.A., Savchenko Y.A., Sinitsky M.Y., Voronina E.N., Titov V.A., Glushkov A.N. Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region // *European Journal of Cancer Prevention*. 2019. № 28 (6). PP. 522–528. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000504
 11. Sinitsky M.Y., Minina V.I., Asanov M.A., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V., Druzhinin V.G. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners // *Mutagenesis*. 2017. № 32 (5). PP. 501–509. doi: 10.1093/mutage/gex018
 12. Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique: A detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations // *Environmental Health Perspectives Supplements*. 1993. № 285 (1). PP. 35–44. doi: 10.1289/ehp.93101s3101
 13. Ингель Ф.И. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть 2. Факторы среды и индивидуальные особенности в системе нестабильности генома человека. Дополнительные возможности теста. Методика проведения экспериментов и цитогенетического анализа // *Экологическая генетика*. 2006. Т. 4, № 4. С. 38–54.
 14. Fenech M., Chang W.P., Kirsch-Volders M., Holland N., Bonassi S., Zeiger E. HUMN project: Detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2003. № 534 (1–2). PP. 65–75. doi: 10.1016/S1383-5718(02)00249-8
 15. Titenko-Holland N., Jacob R.A., Shang N., Balaraman A., Smith M.T. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes

- in folate // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 1998. № 417 (2–3). PP. 101–114. doi: 10.1016/S1383-5718(98)00104-1
16. Simitsky M.Y., Minina V.I., Gafarov N.I., Asanov M.A., Larionov A.V., Ponasenko A.V., Volobaev V.P., Druzhinin V.G. Assessment of DNA damage in underground coal miners using the cytokinesis-block micronucleus assay in peripheral blood lymphocytes // *Mutagenesis*. 2016. № 31 (6). PP. 669–675. doi: 10.1093/mutage/gew038
 17. Celik M. Cytogenic damage in workers from a coal-fired power plant // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007. № 627 (2). PP. 158–163. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.11.003
 18. Rohr P., Kvitko K., da Silva F.R., Menezes A.P., Porto C., Sarmento M., Decker N., Reyes J.M., Allgayer Mda C., Furtado T.C., Salvador M., Branco C., da Silva J. Genetic and oxidative damage of peripheral blood lymphocytes in workers with occupational exposure to coal // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013. № 758 (1–2). PP. 23–31. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.08.006
 19. Heimers A. Chromosome aberration analysis in Concorde pilots // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2000. № 467 (2). PP. 169–176. doi: 10.1016/S1383-5718(00)00032-2
 20. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a «cytome» assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2006. № 600 (1–2). PP. 58–66. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.05.028
 21. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Strömberg U., Vermeulen R., Tucker J.D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: Review of the literature and future perspectives // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2005. № 45 (2–3). PP. 258–270. doi: 10.1002/em.20115
 22. Zhang J., Lü J.P., Zhang C., Zhou L.F., Ye Y.J., Sun P., Cheng Z.X., Xia Z.L. Polymorphism of XRCC1 and chromosome damage in workers occupationally exposed to benzene // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2012. № 30 (6). PP. 423–427.
 23. Dhillon V.S., Thomas P., Iarmarcovai G., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Fenech M. Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes // *Mutagenesis*. 2011. № 26 (1). PP. 33–42. doi: 10.1093/mutage/geq076
 24. Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando C., Chang W.P., Holland N., Kirsch-Volders M., Zeiger E., Ban S., Barale R., Bigatti M.P., Bolognesi C., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Hagmar L., Joksic G., Martelli A., Migliore L., Mirkova E., Scarfi M.R., Zijno A., Norppa H., Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans // *Carcinogenesis*. 2007. № 28 (3). PP. 625–631. doi: 10.1093/carcin/bgl177
 25. O'Connor E., Vandrovicova J., Bugiardini E., Chelban V., Manole A., Davagnanam I., Wiethoff S., Pittman A., Lynch D.S., Efthymiou S., Marino S., Manzur A.Y., Roberts M., Hanna M.G., Houlden H., Matthews E., Wood NW. Mutations in XRCC1 cause cerebellar ataxia and peripheral neuropathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2018. № 89 (11). PP. 1230–1232. doi: 10.1136/jnnp-2017-317581
 26. Zhang N., Ouyang Y., Chang J., Liu P., Tian X., Yu J. Pharmacogenetic association between XRCC1 polymorphisms and response to platinum-based chemotherapy in Asian patients with NSCLC: A meta-analysis // *BioMed Research International*. 2020. 3520764. doi: 10.1155/2020/3520764
 27. Tung C.L., Jian Y.J., Syu J.J., Wang T.J., Chang P.Y., Chen C.Y., Jian Y.T., Lin Y.W. Down-regulation of ERK1/2 and AKT-mediated X-ray repair cross-complement group 1 protein (XRCC1) expression by Hsp90 inhibition enhances the gefitinib-induced cytotoxicity in human lung cancer cells // *Experimental Cell Research*. 2015. № 334 (1). PP. 126–135. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.01.016
 28. O'Driscoll M., Jeggo P.A. The role of double-strand break repair—insights from human genetics // *Nature Reviews Genetic*. 2006. № 7 (1). PP. 45–54. doi: 10.1038/nrg1746

29. Liu N., Lamerdin J.E., Tebbs R.S., Schild D., Tucker J.D., Shen M.R., Brookman K.W., Siciliano M.J., Walter C.A., Fan W., Narayana L.S., Zhou Z.Q., Adamson A.W., Sorensen K.J., Chen D.J., Jones N.J., Thompson L.H. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages // *Molecular Cell*. 1998. № 1 (6). PP. 783–793. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80078-7
30. Griffin C.S. Aneuploidy, centrosome activity and chromosome instability in cells deficient in homologous recombination repair // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002. № 504 (1–2). PP. 149–155. doi: 10.1016/S0027-5107(02)00088-X
31. Chistiakov D.A. Ligase IV syndrome // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. Vol. 685. PP. 175–185. doi: 10.1007/978-1-4419-6448-9_16
32. Bertolini L.R., Bertolini M., Anderson G.B., Maga E.A., Madden K.R., Murray J.D. Transient depletion of Ku70 and XRCC4 by RNAi as a means to manipulate the non-homologous end-joining pathway // *Journal of Biotechnology*. 2007. № 128 (2). PP. 246–257. doi: 10.1016/j.jbiotec.2006.10.003
33. Sinitsky M.Y., Minina V.I., Asanov M.A., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V., Druzhinin V.G. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners // *Mutagenesis*. 2017. № 32 (5). PP. 501–509. doi: 10.1093/mutage/gex018
34. Goode E.L., Ulrich C.M., Potter J.D. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002. № 11 (12). PP. 1513–1530.
35. Milić M., Rozgaj R., Kašuba V., Jazbec A.M., Starčević B., Lyzbicki B., Ravegnini G., Zenesini C., Musti M., Hrelia P., Angelini S. Polymorphisms in DNA repair genes: Link with biomarkers of the CBMN cytome assay in hospital workers chronically exposed to low doses of ionising radiation // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2015. № 66 (2). PP. 109–120. doi: 10.1515/aiht-2015-66-2655
36. Wang Q., Tan H.S., Zhang F., Sun Y., Feng N.N., Zhou L.F., Ye Y.J., Zhu Y.L., Li Y.L., Brandt-Rauf P.W., Shao H., Xia Z.L. Polymorphisms in BER and NER pathway genes: Effects on micronucleus frequencies among vinyl chloride-exposed workers in Northern China // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013. № 754 (1–2). PP. 7–14. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.03.007
37. Mateuca R.A., Roelants M., Iarmarcovai G., Aka P.V., Godderis L., Treppe A., Bonassi S., Fenech M., Bergé-Lefranc J.L., Kirsch-Volders M. *hOGG1*(326), *XRCC1*(399) and *XRCC3*(241) polymorphisms influence micronucleus frequencies in human lymphocytes in vivo // *Mutagenesis*. 2008. № 23 (1). PP. 35–41. doi: 10.1093/mutage/gem040

References

1. León-Mejía G, Rueda RA, Pérez J, Miranda-Guevara A, Moreno OF, Quintana-Sosa M, Trindade C, De Moya YS, Ruiz-Benitez M, Lemus YB, Rodríguez IL, Oliveros-Ortiz L, Acosta-Hoyos A, Pacheco-Londoño LC, Muñoz A, Hernández-Rivera SP, Olivero-Verbel J, da Silva J, Henriques JAP. Analysis of the cytotoxic and genotoxic effects in a population chronically exposed to coal mining residues. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2023;30(18):54095-54105. doi: 10.1007/s11356-023-26136-9
2. Pavanello S, Dioni L, Hoxha M, Fedeli U, Mielzynska-Svach D, Baccarelli AA. Mitochondrial DNA copy number and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013;22(10):1722-1729. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0118
3. Kato TA. Cytokinesis blocked micronuclei aberration analysis. *Methods in Molecular Biology*. 2023;2519:83-91. doi: 10.1007/978-1-0716-2433-3_9
4. *Radiobiology for the Radiologist*. Hall EJ, Giaccia AJ, editors. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 576 p.

5. Su C, Haskins AH, Kato TA. Micronuclei formation analysis after ionizing radiation. *Methods in Molecular Biology*. 2019;1984:23-29. doi: 10.1007/978-1-4939-9432-8_3
6. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytochrome assay evolution into a more comprehensive method to measure chromosomal instability. *Genes*. 2020;11(10):1203. doi: 10.3390/genes11101203
7. Fedoseev VI, Stepanov DD, Minina VI. Examination of the working environment genotoxic effects on the workers of a coal-fired power plant using the micronucleus test in blood lymphocytes. *Ecological Genetics*. 2021;19(1):77-88. In Russian, English summary. doi: 10.17816/ecogen42363
8. Celik M, Donbak L, Unal F, Yüzbaşıoğlu D, Aksoy H, Yılmaz S. Cytogenetic damage in workers from a coal-fired power plant. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007;627(2):158-163. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.11.003
9. Stefanou DT, Kouvela M, Stellas D, Voutetakis K, Papadodima O, Syrigos K, Souliotis VL. Oxidative stress and deregulated DNA damage response network in lung cancer patients. *Biomedicines*. 2022;10(6):1248. doi: 10.3390/biomedicines10061248
10. Minina VI, Bakanova ML, Soboleva OA, Ryzhkova AV, Titov RA, Savchenko YA, Sinitsky MY, Voronina EN, Titov VA, Glushkov AN. Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region. *Eur. J. Cancer Prev*. 2019;28(6):522-528. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000504
11. Sinitsky MY, Minina VI, Asanov MA, Yuzhalin AE, Ponasenko AV, Druzhinin VG. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners. *Mutagenesis*. 2017;32(5):501-509. doi: 10.1093/mutage/gex018
12. Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique: A detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Environmental Health Perspectives Supplements*. 1993;285(1):35-44. doi: 10.1289/ehp.93101s3101
13. Ingel FI. Prospects for using a micronucleus test on human blood lymphocytes cultured under cytokinetic block conditions. Part 2. Environmental factors and individual features in system of evaluation of human genome instability. Additional capability of the test. The technique for cytogenetic analysis. *Ecological Genetics*. 2006;4(4):38-54. In Russian, English summary. doi: 10.17816/ecogen4438-54
14. Fenech M, Chang WP, Kirsch-Volders M, Holland N, Bonassi S, Zeiger E. HUMN project: Detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2003;534(1-2):65-75. doi: 10.1016/S1383-5718(02)00249-8
15. Titenko-Holland N, Jacob RA, Shang N, Balaraman A, Smith MT. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 1998;417(2-3):101-114. doi: 10.1016/S1383-5718(98)00104-1
16. Sinitsky MY, Minina VI, Gafarov NI, Asanov MA, Larionov AV, Ponasenko AV, Volobaev VP, Druzhinin VG. Assessment of DNA damage in underground coal miners using the cytokinesis-block micronucleus assay in peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2016;31(6):669-675. doi: 10.1093/mutage/gew038
17. Celik M. Cytogenetic damage in workers from a coal-fired power plant. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007;627(2):158-163. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.11.003
18. Rohr P, Kvitko K, da Silva FR, Menezes AP, Porto C, Sarmiento M, Decker N, Reyes JM, Allgayer Mda C, Furtado TC, Salvador M, Branco C, da Silva J. Genetic and oxidative damage of peripheral blood lymphocytes in workers with occupational exposure to coal. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013;758(1-2):23-31. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.08.006
19. Heimers A. Chromosome aberration analysis in Concorde pilots. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2000;467(2):169-176. doi: 10.1016/S1383-5718(00)00032-2

20. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a “cytome” assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2006;600(1-2):58-66. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.05.028
21. Bonassi S, Ugolini D, Kirsch-Volders M, Strömberg U, Vermeulen R, Tucker JD. Human population studies with cytogenetic biomarkers: Review of the literature and future perspectives. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2005;45(2-3):258-270. doi: 10.1002/em.20115
22. Zhang J, Lü JP, Zhang C, Zhou LF, Ye YJ, Sun P, Cheng ZX, Xia ZL. Polymorphism of *XRCC1* and chromosome damage in workers occupationally exposed to benzene. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2012;30(6):423-427. In Chinese
23. Dhillon VS, Thomas P, Iarmarcovai G, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Fenech M. Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2011;26(1):33-42. doi: 10.1093/mutage/geq076
24. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):625-631. doi: 10.1093/carcin/bgl177
25. O'Connor E, Vandrovцова J, Bugiardini E, Chelban V, Manole A, Davagnanam I, Wiethoff S, Pittman A, Lynch DS, Efthymiou S, Marino S, Manzur AY, Roberts M, Hanna MG, Houlden H, Matthews E, Wood NW. Mutations in *XRCC1* cause cerebellar ataxia and peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018;89(11):1230-1232. doi: 10.1136/jnnp-2017-317581
26. Zhang N, Ouyang Y, Chang J, Liu P, Tian X, Yu J. Pharmacogenetic association between *XRCC1* polymorphisms and response to platinum-based chemotherapy in Asian patients with NSCLC: A meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020;3520764. doi: 10.1155/2020/3520764
27. Tung CL, Jian YJ, Syu JJ, Wang TJ, Chang PY, Chen CY, Jian YT, Lin YW. Down-regulation of ERK1/2 and AKT-mediated X-ray repair cross-complement group 1 protein (*XRCC1*) expression by Hsp90 inhibition enhances the gefitinib-induced cytotoxicity in human lung cancer cells. *Experimental Cell Research*. 2015;334(1):126-135. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.01.016
28. O'Driscoll M, Jeggo PA. The role of double-strand break repair-insights from human genetics. *Nature Reviews Genetics*. 2006;7(1):45-54. doi: 10.1038/nrg1746
29. Liu N, Lamerdin JE, Tebbs RS, Schild D, Tucker JD, Shen MR, Brookman KW, Siciliano MJ, Walter CA, Fan W, Narayana LS, Zhou ZQ, Adamson AW, Sorensen KJ, Chen DJ, Jones NJ, Thompson LH. *XRCC2* and *XRCC3*, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Molecular Cell*. 1998;1(6):783-793. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80078-7
30. Griffin CS. Aneuploidy, centrosome activity and chromosome instability in cells deficient in homologous recombination repair. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002;504(1-2):149-155. doi: 10.1016/S0027-5107(02)00088-X
31. Chistiakov DA. Ligase IV syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010;685:175-185. doi: 10.1007/978-1-4419-6448-9_16
32. Bertolini LR, Bertolini M, Anderson GB, Maga EA, Madden KR, Murray JD. Transient depletion of Ku70 and *XRCC4* by RNAi as a means to manipulate the non-homologous end-joining pathway. *Journal of Biotechnology*. 2007;128(2):246-257. doi: 10.1016/j.jbiotec.2006.10.003

33. Sinitsky MY, Minina VI, Asanov MA, Yuzhalin AE, Ponasenko AV, Druzhinin VG. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners. *Mutagenesis*. 2017;32(5):501-509. doi: 10.1093/mutage/gex018
34. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1513-1530.
35. Milić M, Rozgaj R, Kašuba V, Jazbec AM, Starčević B, Lyzbicki B, Ravegnini G, Zenesini C, Musti M, Hrelia P, Angelini S. Polymorphisms in DNA repair genes: Link with biomarkers of the CBMN cytome assay in hospital workers chronically exposed to low doses of ionising radiation. *Arh. Hig. Rada Toksikol*. 2015;66(2):109-120. doi: 10.1515/aiht-2015-66-2655
36. Wang Q, Tan HS, Zhang F, Sun Y, Feng NN, Zhou LF, Ye YJ, Zhu YL, Li YL, Brandt-Rauf PW, Shao H, Xia ZL. Polymorphisms in BER and NER pathway genes: Effects on micronucleus frequencies among vinyl chloride-exposed workers in Northern China. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013;754(1-2):7-14. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.03.007
37. Mateuca RA, Roelants M, Iarmarcovai G, Aka PV, Godderis L, Tremp A, Bonassi S, Fenech M, Bergé-Lefranc JL, Kirsch-Volders M. *hOGG1*(326), *XRCC1*(399) and *XRCC3*(241) polymorphisms influence micronucleus frequencies in human lymphocytes in vivo. *Mutagenesis*. 2008;23(1):35-41. doi: 10.1093/mutage/gem040

Информация об авторах:

Марущак Анна Владимировна, старший инженер-технолог лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Кемерово, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9560-7563>

E-mail: marushchak.av@mail.ru

Торгунакова Анастасия Владимировна, ведущий инженер-технолог лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия).

Титов Руслан Александрович, ведущий инженер-технолог лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия).

Соболева Ольга Александровна, ведущий инженер-технолог лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия).

Елисейкин Алексей Михайлович, ведущий инженер-технолог лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Кемерово, Россия).

E-mail: elisejkinam@ihe.sbras.ru

Киселева Елена Александровна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой стоматологии общей практики, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия).

Савченко Яна Александровна, канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН; доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия).

Минина Варвара Ивановна, д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН; доцент, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия).

E-mail: vminina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Anna V. Marushchak, process engineer of the Laboratory of Cytogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS (Kemerovo, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9560-7563>

E-mail: marushchak.av@mail.ru

Anastasia V. Torgunakova, lead. process engineer of the Laboratory of Cytogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS; engineer of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation).

Ruslan A. Titov, lead. process engineer of the Laboratory of Cytogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS; engineer of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation).

Olga A. Soboleva, lead. process engineer of the Laboratory of Cytogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS; engineer of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation).

Aleksej M. Elisejkin, lead. process engineer of the Laboratory of Biotechnology, Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS (Kemerovo, Russian Federation).

E-mail: elisejkinam@ihe.sbras.ru

Elena A. Kiseleva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of General Practice Dentistry, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation).

Yana A. Savchenko, Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Cytogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS; Assoc. Prof. of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation).

Varvara I. Minina, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Cytogenetics, The Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of SB RAS; Assoc. Prof., Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation).

E-mail: vminina@mail.ru

The Authors declare no conflict of interest.

*Статья поступила в редакцию 15.08.2023;
одобрена после рецензирования 16.03.2024; принята к публикации 04.09.2025*

*The article was submitted 15.08.2023;
approved after reviewing 16.03.2024; accepted for publication 04.09.2025*