

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114>  
УДК 577.21:331.435

# Ассоциация уровня метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* с дозой хронического внешнего облучения $\gamma$ -излучением

Цымбал О.С.<sup>1</sup>, Вишневская Т.В.<sup>1</sup>, Цыпленкова М.Ю.<sup>1</sup>, Исубакова Д.С.<sup>1</sup>,  
Кирейкова А.В.<sup>1</sup>, Литвяков Н.В.<sup>1</sup>, Мильто И.В.<sup>1,2</sup>, Тахауов Р.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства (СБН Центр), 636013, Российская Федерация, Томская обл., ЗАТО Северск, Северск, пер. Чекист, 7, корп. 2

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

## Аннотация

**Введение.** Расширение использования ионизирующего излучения (ИИ) в атомной энергетике, военном деле, медицине ставит задачу оценки индивидуальной радиочувствительности организма людей, контактирующих или планирующих связать свою профессиональную деятельность с радиационным фактором.

**Цель исследования:** оценить уровень метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* и его ассоциацию с дозой хронического внешнего облучения  $\gamma$ -излучением и частотой хромосомных aberrаций (ХА) у работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся в ходе профессиональной деятельности радиационному воздействию.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали работники СХК, которые в ходе профессиональной деятельности не подвергались (группа контроля,  $n = 38$ ) и подвергались (группа исследования,  $n = 98$ ) хроническому воздействию ИИ в дозах от 10 до 656 мЗв. Оценку уровня метилирования генов проводили с использованием метилчувствительной ПЦР в режиме реального времени. Частоту ХА определяли рутинным цитогенетическим методом без кариотипирования, используя краситель Гимзы.

**Результаты.** Не установлено различий ( $p > 0,05$ ) по уровню метилирования генов *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* между работниками группы контроля и группы исследования. Частота дицентрических хромосом у женщин в группе исследования была ниже, чем в группе контроля, что можно объяснить меньшим возрастом работников и (или) облучением  $\gamma$ -излучением в «малых» дозах. Корреляция уровня метилирования изучаемых генов с дозой внешнего облучения 10–656 мЗв и частотой ХА у мужчин не выявлена.

**Заключение.** Проведение дополнительного исследования уровня метилирования *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* при «больших» дозах внешнего облучения  $\gamma$ -излучением, скорее всего, позволит подтвердить или опровергнуть отсутствие дозовой зависимости уровня метилирования этих генов.

<b>Ключевые слова:</b>	уровень метилирования генов; <i>GNAS</i> ; <i>RABL6</i> ; <i>RHOD</i> ; хромосомные aberrации; лимфоциты крови; хроническое облучение; $\gamma$ -излучение; человек.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено в рамках Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года», государственный контракт № 56.001.24.2.
<b>Для цитирования:</b>	Цымбал О.С., Вишневская Т.В., Цыпленкова М.Ю., Исубакова Д.С., Кирейкова А.В., Литвяков Н.В., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Ассоциация уровня метилирования генов <i>GNAS</i> , <i>RABL6</i> , <i>RHOD</i> с дозой хронического внешнего облучения $\gamma$ -излучением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):106–114. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114</a>

Цымбал Ольга Сергеевна, e-mail: [olga-tsymbal@mail.ru](mailto:olga-tsymbal@mail.ru).

© Цымбал О. С., Вишневская Т. В., Цыпленкова М. Ю., Исубакова Д. С., Кирейкова А. В., Литвяков Н. В., Мильто И. В., Тахауов Р. М., 2026

# Association of *GNAS*, *RABL6*, and *RHOD* gene methylation levels with chronic external $\gamma$ -ray exposure dose

Tsymbal O.S.<sup>1</sup>, Vishnevskaya T.V.<sup>1</sup>, Tsyplenkova M.Yu.<sup>1</sup>,  
Isubakova D.S.<sup>1</sup>, Kireikova A.V.<sup>1</sup>, Litviakov N.V.<sup>1</sup>, Milto I.V.<sup>1,2</sup>, Takhauov R.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Seversk Biophysical Research Center (SBRC), 7, Chekist lane, building 2, Seversk, Tomsk region, 636013, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** The expansion of human fields of activity where ionizing radiation is used (nuclear energy, military affairs, nuclear medicine) poses the task of assessing the individual radiosensitivity of persons in contact or planning to associate their professional activities with the radiation factor.

**Aim:** To evaluate the degree of methylation of the *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* genes and its association with the dose of chronic external radiation and the frequency of chromosomal aberrations in workers of the Siberian Chemical Plant who were exposed to radiation during their professional activities.

**Material and Methods.** The sample was made up of personnel of the Siberian Chemical Plant, who in the course of their professional activities were not exposed (control group,  $n = 38$ ) or were exposed (study group,  $n = 98$ ) to chronic exposure to ionizing radiation at doses from 10 to 656 mSv. The degree of gene methylation was assessed using real-time methyl-sensitive PCR. The frequency of chromosomal aberrations was assessed using a routine cytogenetic method without karyotyping, using Giemsa dye.

**Results.** It was found that the degree of methylation of *GNAS*, *RABL6* and *RHOD* between the control group and the study group did not differ statistically ( $p > 0.05$ ). However, it is noted that women are older than men in both groups. The frequency of dicentric chromosomes in women in the study group is lower, which may be explained by their lower age compared to the control group and (or) exposure to gamma radiation in "small" doses. There was no correlation of the degree of methylation of the studied genes with an external radiation dose of 10–656 mSv and the frequency of chromosomal aberrations in men.

**Conclusion.** An additional study of the degree of methylation of *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* at high doses of external exposure to gamma radiation is likely to confirm or deny the absence of a dose dependence of the degree of methylation of these genes.

<b>Keywords:</b>	the degree of gene methylation; <i>GNAS</i> ; <i>RABL6</i> ; <i>RHOD</i> ; chromosomal aberrations; blood lymphocytes; chronic gamma radiation; human.
<b>Funding:</b>	the study was supported by the Federal Target Program "Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period up to 2035", state contract No 56.001.24.2.
<b>For citation:</b>	Tsymbal O.S., Vishnevskaya T.V., Tsyplenkova M.Yu., Isubakova D.S., Kireikova A.V., Litviakov N.V., Milto I.V., Takhauov R.M. Association of <i>GNAS</i> , <i>RABL6</i> , and <i>RHOD</i> gene methylation levels with chronic external $\gamma$ -ray exposure dose. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):106–114. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114</a>

## Введение

Интенсивное развитие атомной отрасли, оборонной промышленности и ядерной медицины приводит к росту числа людей, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в процессе профессиональной деятельности. Последствия влияния ИИ проявляются индивидуально в зависимости от генетических особенностей организма человека. В связи с этим возникает необходимость тестирования лиц, контактирующих с ИИ или планирующих связать свою профессиональную деятельность с ИИ, для предотвращения негативных медико-биологических последствий его воздействия на организм человека (развитие инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, злокачественных новообразований (ЗНО) и др.) [1, 2].

Наиболее чувствительной молекулой к действию ИИ является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК): изменяется ее структура (однонитевые и двунитевые разрывы) и уровень метилирования. Последствия радиационного воздействия могут сохраняться длительное время после облучения ИИ. Например, в лейкоцитах крови человека показано aberrантное метилирование CpG-островков промоторов генов клеточного цикла (*RASSF1A*, *CDKN2A*, *p16/INK4A*, *p14/ARF*), детоксикации ксенобиотиков (*GSTP1*) и апоптоза (*BCL2*), которые сохраняются в отдаленном периоде после хронического воздействия ИИ [3, 4].

Ранее нами было проведено исследование по оценке уровня метилирования генов и частоты хромосомных aberrаций (ХА) после однократного воздействия  $\gamma$ -излу-

чения (1,5 Гр) *in vitro* на цельную кровь с использованием широкогеномного секвенирования Xmal-RRBS. В ходе исследования выявлена корреляция уровня метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* с повышенной частотой дицентрических хромосом (маркером радиационного воздействия) [5], а также повышение уровня метилирования *RABL6*, снижение уровня метилирования *GNAS* и *RHOD* в лимфоцитах крови после однократного облучения крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр [6].

Для оценки изменения уровня метилирования выбранных генов (*GNAS*, *RABL6*, *RHOD*) при хроническом воздействии ИИ на организм человека был выбран наиболее простой скрининговый метод анализа метилирования ДНК – метилчувствительная полимеразная цепная реакция (МЧ ПЦР). Этот метод можно применить для анализа большого количества исследуемых лиц (валидационная группа) с широким диапазоном доз внешнего облучения, с меньшими затратами по времени и финансированию. Полученные результаты позволяют подтвердить или опровергнуть участие изучаемых генов в ответе на хроническое облучение  $\gamma$ -излучением и рассматривать в дальнейшем эти гены как возможные дозозависимые маркеры радиационного воздействия.

Цель работы: оценка уровня метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* и его ассоциация с дозой хронического внешнего облучения и частотой ХА у работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся в ходе профессиональной деятельности радиационному воздействию.

## Материал и методы

В исследовании участвовали работники СХК, которые в ходе профессиональной деятельности не подвергались (группа контроля,  $n = 38$ ) и подвергались (группа исследования,  $n = 98$ ) хроническому облучению ИИ в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв.

Доноры обеих групп не имели в анамнезе ЗНО, поскольку, по литературным данным, наличие данного заболевания сопровождается изменением уровня метилирования изучаемых генов. Например, *GNAS* является одним из генов, который используется для ранней диагностики рака желудка: высокие уровни метилирования *GNAS*, *FCGBP*, *CCDC166* отмечаются в образцах тканей рака желудка при наличии метастазов в лимфатические узлы по сравнению с образцами без метастазов [7]. Уровень метилирования *RABL6* ассоциирован с ранней стадией развития рака легкого: для мужчин – прямая связь, для женщин – обратно пропорциональная [8]. Повышенная в 5–10 раз экспрессия *RHOD* (*ARHD*) была выявлена у женщин при рецидиве рака шейки матки после химиолучевой терапии по сравнению со здоровыми женщинами [9].

Источником биологического материала и сопутствующей информации к нему являлись: банк биологического материала населения ЗАТО Северск и персонала СХК, единая электронная база данных банка биологического материала, региональный медико-дозиметрический регистр населения ЗАТО Северск и персонала СХК [10]. От каждого донора получено добровольное информированное согласие на сбор биоматериала (цельной крови) и обработку персональных данных.

Для проведения исследования использовали геномную ДНК, выделенную из замороженной венозной крови. Выделение ДНК осуществляли с помощью колоночного

метода набором D-blood (Биолабмикс, Россия) согласно инструкции производителя. Чистоту ДНК оценивали на спектрофотометре EzDrop1000 (Blue-Ray Biotech, Тайвань). В работе использовали ДНК при соотношении спектров  $A260/A280 \geq 1,80$ ;  $A260/A230 > 1,80$ . Концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit 4 и набора Qubit DNA BR Assay Kit для количественного определения ДНК (Thermo Fisher Scientific, США). После этого ДНК каждого донора доводили до концентрации 20 нг/мкл, которую использовали для постановки 2 реакций: с добавлением (D-ДНК) и без добавления (ND-ДНК) фермента рестрикции BstHI I (сайт узнавания GCG/C) (SibEnzyme, Россия). Для постановки гидролиза (D-ДНК) смешивали следующие реактивы: 3,5 мкл BstHI I, 3,5 мкл SE-буфера Y, 28 мкл ДНК. Для постановки Моск-гидролиза (ND-ДНК) смешивали 3,5 мкл SE-буфера для хранения и разбавления ферментов (SibEnzyme, Россия), 3,5 мкл SE-буфера Y, 28 мкл ДНК. Затем обе пробирки со смесью хорошо перемешивали и помещали в термодолительный термостат (ДНК-Технология, Россия) на 16 ч при 50 °С. Конечная рабочая концентрация ДНК составляла 16 нг/мкл.

Постановку МЧ ПЦР проводили с ND-, D-ДНК и тест-системой (2 контрольных и 3 целевых гена). Контрольный ген *PC* (positive control) – внутренний контроль амплификации; его участок целевого района не имеет сайтов узнавания BstHI I. Следовательно, эти участки не гидролизуются метилчувствительной рестриктазой; на графике после МЧ ПЦР всегда наблюдается рост количества продукта амплификации. График амплификации *PC* у ND- и D-ДНК практически одинаковый; используется для оценки уровня метилирования целевых генов. Контрольный ген *DC* (digestion control) – контроль полноты гидролиза; его участок целевого района имеет неметилированные участки и 2 сайта узнавания фермента рестрикции, которые гидролизует BstHI I; на графике после МЧ ПЦР у D-ДНК наблюдается рост продукта амплификации после 30-го цикла. График амплификации *DC* используется для оценки прохождения (наличия) гидролиза ДНК у исследуемого образца. Контрольные гены подобрали, исходя из результатов RRBS: участки целевых районов *PC* и *DC* находятся внутри CpG-островка; участки, фланкирующие целевой район, размером не менее 50 п. н., не имеют (для участка *PC*) либо имеют (для участка *DC*) сайты узнавания BstHI I.

Районы целевых генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* подобраны, исходя из результатов ранее проведенного нами широкогеномного секвенирования Xmal-RRBS после однократного облучения  $\gamma$ -излучением цельной крови в дозе 1,5 Гр. Учитывали регионы генов, изменение среднего значения метилирования цитозинон которых составляло  $\pm 20\%$ . Исследуемый регион *GNAS* – chr20:57431146-57431381, экзон-интронная область (регион, полученный в результате Xmal-RRBS chr20:57431194-57431281), исследуемый регион *RABL6* – chr9:139715802-139715973, интронная область (регион, полученный в результате Xmal-RRBS chr9:139715839-139715970), исследуемый регион *RHOD* – chr11:66824415-66824583, экзон-интронная область (регион, полученный в результате Xmal-RRBS chr11:66824517-66824549). Последовательность праймеров генов *PC*, *GNAS*, *RABL6*, *RHOD*, необходимых для расчета уровня метилирования целевых генов, представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Последовательность праймеров генов  
**Table 1.** Primer sequences of genes

Наименование гена	Последовательность праймера, 5' → 3'		Длина ампликона, п. н.
<i>PC</i>	F	TGGGGCCAGGGTGAGCTACGA	210
	R	GGACCGCCTCCTTGGAGTCGA	
<i>GNAS</i>	F	GCCTCCGCGTAACCTTGTCTGTGTA	236
	R	CCGGACTTGCCTACAGCAGGTTG	
<i>RABL6</i>	F	ACGGGACCACCGCATGTGGA	172
	R	GCCGCGCACGCATAGCCTC	
<i>RHOD</i>	F	CGTGCGGTCCGTCGAAGGTGGT	169
	R	CCTGGGCCCGCTCCGGCAC	

Примечание: F – forward (прямой праймер); R – reverse (обратный праймер); п. н. – пары нуклеотидов.

Оценку специфичности праймеров проводили методом электрофореза в 2,5% агарозном геле (напряжение 70 В, время – 2 ч, ДНК-маркер pUC19/MspI). ПЦР-программа<sup>1</sup> состояла из следующих этапов: а) денатурация (94 °С, 5 мин); б) отжиг праймеров (94 °С, 30 с; 64 °С, 15 с) – 5 циклов; в) отжиг праймеров (94 °С, 15 с; 64 °С, 15 с) – 45 циклов, с детекцией продуктов амплификации.

Уровень метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* определяли с помощью МЧ ПЦР в режиме реального времени. Уровень метилирования генов рассчитывали по значениям порогового цикла (Ct), оцениваемого программой амплификатора CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США). МЧ ПЦР проводили с исследуемыми образцами ND- и D-ДНК, каждая в 2 повторах. Используя среднее значение Ct для каждого локуса 4 генов (*PC*, *GNAS*, *RABL6*, *RHOD*) в ND- и D-ДНК, рассчитывали уровень метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* (в %). Использовали только две одинаковые повторности в ND- и D-ДНК у каждого образца. Если кривые амплификации и Ct в ND- или D-ДНК отличались, то постановку МЧ ПЦР у такого образца переносили. Эффективность амплификации локусов целевых генов принимали равной 2 (т. е. 100%).

Помимо оценки уровня метилирования исследуемых генов у каждого донора выполняли цитогенетический анализ с целью установления частоты и спектра ХА<sup>2</sup>. Культивирование лимфоцитов осуществляли с использованием фитогемагглютинина (ФГА-П, ПанЭко, Россия) в течение 48 ч, блокировку клеточного деления на стадии метафазы проводили раствором колхицина (ПанЭко, Россия). После гипотонизации 0,56% раствором KCl и фиксации смесью этанола и ледяной уксусной кислоты (в соотношении 3 : 1) клеточную суспензию наносили на предметные стекла и окрашивали красителем Гимзы (ПанЭко, Россия), растворенным в фосфатном буфере. С помощью микроскопии (увеличение × 1000) оценивали минимум 300 метафазных пластинок, которые были обособлены друг от друга, имели 46 центромер, четкую окраску, среднюю степень конденсации хромосом, от 0 до 2 поперечных наложений хромосом. Учитывали общее число aberrантных клеток, хроматидные (одиночные) и хромосомные (парные) фрагменты, кольцевые и дицентрические хромосомы, хроматидные обмены, мульти-абerrантные клетки (МАК – метафазные пластинки, име-

ющие ≥ 5 ХА). Данные по частотам ХА пересчитывали на 100 метафазных пластинок. Цитогенетический анализ проводили на зашифрованных образцах.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Проверку соответствия значений ожидаемому нормальному закону распределению проводили с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. Для оценки различий показателей между группами применяли U-критерий Манна – Уитни. Ошибку при множественном тестировании оценивали с помощью поправки Бонферрони. Оценку зависимости уровня метилирования локусов целевых генов, а также частоты ХА от дозы внешнего облучения проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (Spearman R). Силу корреляционной связи оценивали по шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно W-критерию Шапиро – Уилка, полученные данные по уровню метилирования генов и частотам ХА не соответствовали нормальному распределению, в связи с чем для статистической обработки результатов использовали непараметрические критерии. Уровень метилирования исследуемых генов между группой контроля и группой исследования не отличался. Различий по возрасту с учетом поправки Бонферрони не отмечено (табл. 2).

**Таблица 2.** Характеристика группы контроля и группы исследования  
**Table 2.** Characteristics of the control and study groups

Показатель	Группа контроля	Группа исследования	$p / p'$
Соотношение мужчин / женщин	17 / 21	73 / 25	–
Возраст	65,000 (54,000; 72,000)	58,000 (51,00; 66,00)	0,041 / 0,124
Доза внешнего облучения, мЗв	–	56,715 (19,200; 184,800)	–
Уровень метилирования <i>GNAS</i>	22,265 (14,968; 29,118)	21,205 (17,434; 25,437)	0,721 / 2,164
Уровень метилирования <i>RABL6</i>	3,678 (3,050; 5,274)	3,749 (2,683; 6,293)	0,827 / 2,482
Уровень метилирования <i>RHOD</i>	6,164 (4,466; 9,605)	5,441 (4,039; 7,229)	0,318 / 0,953

Примечание: значения приведены в виде  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), где  $Me$  – медиана; ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) – межквартильный интервал;  $p$  – уровень статистической значимости по U-критерию Манна – Уитни;  $p'$  – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони.

Поскольку дозы внешнего облучения у мужчин и женщин отличаются (согласно нормам радиационной безопасности, НРБ-99), оценка гендерной зависимости уровня метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* была проведена по диапазону поглощенных доз женщин (10–122 мЗв). Анализ показал отсутствие различий в группе контроля и группе исследования по уровню метилирования целевых генов. Однако отмечается, что женщины в обеих группах статистически значимо старше мужчин (табл. 3).

<sup>1</sup> Температура отжига праймеров подбирается экспериментальным путем.

<sup>2</sup> Назаренко С.А., Васильева Е.О. Тест-система внешнего контроля качества цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы: Пособие для врачей. Томск: Печатная мануфактура, 2003:33. ISBN: 5-94476-030-3.

**Таблица 3.** Характеристика группы контроля и группы исследования (10–122 мЗв) в зависимости от гендерной принадлежности

**Table 3.** Characteristics of the control and study groups (10–122 mSv) depending on gender

Показатель	Группа контроля			Группа исследования (10–122 мЗв)		
	Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 21)	<i>p</i> / <i>p'</i>	Мужчины (n = 40)	Женщины (n = 25)	<i>p</i> / <i>p'</i>
Возраст	58,000 (37,000; 67,000)	66,000 (60,000; 73,000)	<b>0,011 / 0,033</b>	55,000 (49,500; 61,500)	60,000 (57,000; 68,500)	<b>0,014 / 0,042</b>
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	–	24,000 (13,065; 67,850)	33,770 (14,270; 40,616)	0,716 / 2,148
Уровень метилирования <i>GNAS</i>	20,027 (13,213; 23,407)	25,087 (19,078; 30,145)	0,131 / 0,392	20,487 (16,841; 23,125)	20,661 (17,374; 26,334)	0,604 / 1,812
Уровень метилирования <i>RABL6</i>	3,467 (2,296; 5,274)	3,703 (3,269; 5,237)	0,714 / 2,141	3,540 (2,633; 4,896)	4,167 (2,876; 6,185)	0,299 / 0,897
Уровень метилирования <i>RHOD</i>	6,228 (2,646; 8,657)	6,100 (5,007; 10,331)	0,714 / 2,141	5,197 (3,901; 7,034)	5,751 (4,639; 6,983)	0,153 / 0,459

Примечание: значения приведены в виде *Me* (Q25; Q75), где *Me* – медиана; (Q25; Q75) – межквартильный интервал; *p* – уровень статистической значимости по *U*-критерию Манна – Уитни; *p'* – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия (*p*, *p'* < 0,05).

С учетом разницы в возрасте между полами (см. табл. 3) провели сравнение изучаемых показателей и частоты ХА у мужчин и женщин в группе контроля и группе исследования (табл. 4). Было показано, что частота дицентрических хромосом у женщин в группе контроля выше, чем в группе исследования ( $0,912 \pm 0,171$  и  $0,185$

$\pm 0,061$  соответственно). Возраст у женщин в обеих группах с учетом поправки Бонферрони не отличается. Статистически значимых отличий по возрасту, уровню метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* и частоте ХА у мужчин в группе контроля и группе исследования не выявлено.

**Таблица 4.** Характеристика мужчин и женщин в группе контроля и группе исследования (диапазон доз для мужчин – 10–656 мЗв, для женщин – 10–122 мЗв)

**Table 4.** Characteristics of men and women in the control and study groups (the dose range for men is 10–656 mSv, for women 10–122 mSv)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Группа контроля (n = 17)	Группа исследования (n = 73)	<i>p</i> / <i>p'</i>	Группа контроля (n = 21)	Группа исследования (n = 25)	<i>p</i> / <i>p'</i>
Возраст	58,000 (37,000; 67,000)	56,000 (50,000; 64,000)	0,805 / 2,414	66,000 (60,000; 73,000)	60,000 (57,000; 68,500)	0,028 / 0,085
Доза внешнего облучения, мЗв	–	102,130 (20,000; 289,360)	–	–	33,770 (14,270; 40,616)	–
Уровень метилирования <i>GNAS</i>	20,027 (13,213; 23,407)	21,390 (17,556; 25,261)	0,418 / 1,255	25,087 (19,078; 30,145)	20,661 (17,374; 26,334)	0,349 / 1,046
Уровень метилирования <i>RABL6</i>	3,467 (2,296; 5,274)	3,665 (2,637; 6,293)	0,769 / 2,307	3,703 (3,269; 5,237)	4,167 (2,876; 6,185)	0,783 / 2,348
Уровень метилирования <i>RHOD</i>	6,228 (2,646; 8,657)	4,972 (3,901; 7,229)	0,603 / 1,808	6,100 (5,007; 10,331)	5,751 (4,639; 6,983)	0,886 / 2,658
Дицентрические хромосомы	0,333 (0,000; 0,940)	0,333 (0,000; 0,984)	0,926 / 6,483	0,984 (0,316; 1,316)	0,000 (0,000; 0,333)	<b>0,001 / 0,007</b>
Хромосомные фрагменты	0,000 (0,000; 0,840)	0,625 (0,000; 1,201)	0,238 / 1,665	0,662 (0,333; 1,231)	0,333 (0,000; 0,667)	0,100 / 0,703
Кольцевые хромосомы	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,333)	0,650 / 4,551	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,333)	0,501 / 3,508
Хроматидные фрагменты	0,333 (0,000; 1,120)	0,333 (0,328; 1,333)	0,351 / 2,456	0,664 (0,330; 0,946)	0,667 (0,000; 1,333)	0,724 / 5,069
Хроматидные обмены	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,430 / 3,013	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,783 / 5,480
Аберрантные клетки	1,000 (0,667; 3,195)	2,000 (1,000; 3,333)	0,106 / 0,739	2,667 (1,661; 3,607)	1,667 (0,667; 2,333)	0,112 / 0,786
МАК	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,857 / 5,998	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,817 / 5,718

Примечание: значения приведены в виде *Me* (Q25; Q75), где *Me* – медиана; (Q25; Q75) – межквартильный интервал; *p* – уровень статистической значимости по *U*-критерию Манна – Уитни; *p'* – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия (*p*, *p'* < 0,05).

Корреляционный анализ возраста с уровнем метилирования целевых генов и с частотой ХА у мужчин и женщин в группах контроля и исследования показал отсутствие связи (*p* > 0,05). Корреляцию уровня метилирования *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* с дозой внешнего облучения проводили только для мужчин, поскольку у них больше выборка и шире диапазон доз облучения  $\gamma$ -излучением (табл. 5). Выявлено, что уровни метилирования целевых

генов не коррелируют с дозой облучения 10–656 мЗв и с частотой ХА.

## Обсуждение

Отмеченное в настоящем исследовании повышение частоты дицентрических хромосом в группе контроля у женщин может быть связано с возрастом. Е.И. Воробцова и А.В. Семенов (2010) показали, что в лимфоцитах крови

**Таблица 5.** Связь уровня метилирования изучаемых генов с возрастом, дозой внешнего облучения и частотой хромосомных aberrаций в группе контроля и группе исследования у мужчин**Table 5.** Correlation of the degree of methylation of the studied genes with age, the dose of external radiation and the frequency of chromosomal aberrations in the control group and the study group in men

Сравниваемый показатель	Группа контроля ( $n = 17$ )		Группа исследования ( $n = 73$ )	
	Spearman $R$	$p / p'$	Spearman $R$	$p / p'$
Уровень метилирования <i>GNAS</i>				
Возраст, лет	0,026	0,922 / 7,372	0,032	0,789 / 6,315
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	0,235	0,045 / 0,359
Дицентрические хромосомы	-0,045	0,865 / 6,918	0,138	0,244 / 1,950
Хромосомные фрагменты	0,041	0,875 / 7,003	0,031	0,797 / 6,374
Кольцевые хромосомы	0,073	0,781 / 6,251	-0,009	0,940 / 7,523
Хроматидные фрагменты	-0,194	0,456 / 3,649	-0,001	0,993 / 7,944
Хроматидные обмены	–	–	0,002	0,984 / 7,873
Аберрантные клетки	-0,145	0,579 / 4,629	0,057	0,631 / 5,050
МАК	-0,102	0,697 / 5,574	-0,045	0,706 / 5,645
Уровень метилирования <i>RABL6</i>				
Возраст, лет	-0,470	0,057 / 0,455	-0,074	0,533 / 4,267
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	0,148	0,211 / 1,687
Дицентрические хромосомы	0,134	0,608 / 4,863	0,063	0,596 / 4,766
Хромосомные фрагменты	0,046	0,859 / 6,875	0,065	0,583 / 4,662
Кольцевые хромосомы	-0,146	0,577 / 4,618	-0,037	0,756 / 6,047
Хроматидные фрагменты	-0,199	0,444 / 3,555	0,110	0,353 / 2,820
Хроматидные обмены	–	–	0,001	0,990 / 7,923
Аберрантные клетки	-0,069	0,793 / 6,343	0,115	0,331 / 2,645
МАК	0,306	0,232 / 1,856	0,057	0,629 / 5,033
Уровень метилирования <i>RHOD</i>				
Возраст, лет	0,076	0,771 / 6,168	0,146	0,219 / 1,754
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	0,049	0,680 / 5,440
Дицентрические хромосомы	-0,278	0,280 / 2,238	-0,049	0,683 / 5,462
Хромосомные фрагменты	-0,218	0,401 / 3,209	-0,082	0,491 / 3,927
Кольцевые хромосомы	-0,232	0,371 / 2,970	0,083	0,487 / 3,898
Хроматидные фрагменты	-0,219	0,399 / 3,193	0,095	0,426 / 3,409
Хроматидные обмены	–	–	0,020	0,864 / 6,909
Аберрантные клетки	-0,452	0,068 / 0,546	-0,034	0,775 / 6,202
МАК	-0,204	0,432 / 3,456	-0,263	0,024 / 0,195

Примечание: Spearman  $R$  – коэффициент корреляции Спирмена;  $p$  – уровень статистической значимости;  $p'$  – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони.

частота данного типа ХА линейно увеличивается с возрастом как в контрольной группе, так и у лиц, контактирующих с ИИ [11]. А.В. Возилова (2023) при оценке частоты ХА Т-лимфоцитов у доноров, подвергавшихся хроническому облучению ИИ, отмечает тенденцию к повышению частоты нестабильных ХА с увеличением возраста у тех же доноров [12]. Однако корреляция возраста с частотой дицентрических хромосом не установлена. Анализ исходных данных показал, что данный тип ХА выявлен у 16 из 21 женщины группы контроля и только у 8 из 25 женщин группы исследования. В связи с вышесказанным можно предположить, что на выраженные отличия по частоте дицентрических хромосом между группами могут влиять либо возраст (в группе контроля женщины старше), либо проявление радиационного гормезиса при воздействии «малых» доз ИИ (в группе исследования) [13], либо совместное действие этих факторов (женщины в группе исследования моложе, и процессы восстановления и адаптации к «малым» дозам облучения в их клетках происходят быстрее). Повышение частоты дицентрических хромосом у женщин в группе контроля требует отдельного рассмотрения. У мужчин статистически значимых отличий по частоте ХА между группами контроля и исследования не наблюдается. Хотя в другом исследовании отмечался рост частоты аберрантных клеток, хро-

матидных и хромосомных фрагментов и дицентрических хромосом при хроническом внешнем облучении ИИ [14]. Отсутствие отличий по частоте ХА у мужчин может объясняться разным размером выборок (17 доноров в группе контроля и 73 донора в группе исследования). Гендерные различия по частоте ХА следует дополнительно рассмотреть с учетом возраста и дозовой нагрузки доноров.

Исследования метилирования импринтированного гена *GNAS* (*GNAS complex locus*) показали ассоциацию уровня метилирования этого гена с различными заболеваниями, в т. ч. с ЗНО [7]. Данных по ассоциации уровня метилирования *GNAS* с дозой внешнего облучения в современных литературных источниках не обнаружено. В настоящем исследовании у мужчин корреляция уровня метилирования *GNAS* с дозой облучения  $\gamma$ -излучением от 10 до 656 мЗв и с частотой ХА не установлена. В ранее полученных данных при однократном облучении крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр отмечалось снижение уровня метилирования этого гена [6] и отрицательная корреляция с повышенной частотой дицентрических хромосом [5]. Проведение дополнительной оценки уровня метилирования *GNAS* при дозах выше 656 мЗв у мужчин, вероятно, позволит подтвердить или опровергнуть отсутствие дозовой зависимости и связи уровня метилирования этого гена с частотой ХА при хроническом облучении  $\gamma$ -излучением.

*RABL6* (*RAB*, member *RAS* oncogene family like 6) участвует в росте и выживании клеток, а также ассоциирован с развитием ЗНО [8]. В настоящем исследовании связи *RABL6* с дозой облучения и повышенной частотой ХА у мужчин не выявлено. В ранее проведенном нами исследовании уровень метилирования *RABL6* повышался в лимфоцитах [6] и положительно коррелировал с повышенной частотой дицентрических хромосом, аберрантных клеток и хромосомных фрагментов [5] после однократного облучения крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр. По литературным данным, ассоциация уровня метилирования этого гена с дозой облучения ИИ и повышенной частотой ХА отсутствует. Можно предположить, что у мужчин при хроническом внешнем облучении ИИ в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв *RABL6* не участвует в клеточном ответе на радиационное воздействие.

*RHOD* (*ras* homolog family member D) участвует в перемещении эндосом и реорганизации цитоскелета, координирует мембранный транспорт с функцией цитоскелета. *RHOD* играет роль в регуляции внутриклеточного транспорта везикул; совместно с *Rif* выполняет функции главных регуляторов в интеграции реорганизации цитоскелета и мембранного трафика [15]. *RHOD* координирует Arp2/3 (*Actin-Related Proteins 2 and 3*)-зависимые и FLNa (*Filamin A*)-зависимые механизмы для контроля системы актиновых микрофиламентов, клеточной адгезии и клеточной миграции [16]. На разных клеточных культурах (HeLa, HUVE) было показано участие *RHOD* в дупликации centrosomes во время клеточного цикла. Высокая экспрессия этого гена сопровождалась формированием нескольких центриолей и, соответственно, веретен деления, которые приводили к аномальной сегрегации хромосом [17]. Участие *RHOD* в клеточных процессах при радиационном воздействии в научной литературе не описано. В настоящем исследовании у мужчин корреляция уровня метилирования *RHOD* с дозой облучения  $\gamma$ -излучением с частотой ХА не выявлена. В ранее полученных данных при однократном облучении  $\gamma$ -излучением крови *in vitro* отмечалось снижение уровня метилирования *RHOD*, положительная корреляция уровня метилирования этого гена с повышенной частотой дицентрических хромосом и отрицательная корреляция с повышенной частотой хроматидных фрагментов [5, 6]. В связи с этим можно предположить, что уровень метилирования *RHOD* не изменится при хроническом внешнем облучении в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв у мужчин. Проведение дополнительного исследования на большем диапазоне доз позволит подтвердить или опровергнуть отсутствие ассоциации уровня метилирования *RHOD* с дозой облучения ИИ и оценить связь повышенной с частотой ХА.

Различия с результатами ранее проведенного исследования по уровню метилирования *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* после облучения ИИ [6] и ассоциации уровня метилирования этих генов с повышенной частотой ХА [5] могут быть связаны с адаптивными способностями клеток (радиоадаптивный ответ [13]) к облучению организма «очень малыми» и «малыми» дозами в течение длительного времени в отличие от однократного облучения.

## Заключение

В результате проведенного исследования у работников СХК, не подвергающихся и подвергающихся хроническому облучению  $\gamma$ -излучением в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв, были выявлены гендерные отличия по воз-

расту (женщины были старше мужчин). У женщин группы исследования частота дицентрических хромосом была ниже, чем в группе контроля; однако корреляции частоты данного типа ХА с возрастом в обеих группах не установлено. Повышение частоты дицентрических хромосом у женщин, не подвергающихся облучению ИИ, требует отдельного рассмотрения. Уровни метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* в обеих группах у мужчин и женщин статистически значимых отличий не показали. Корреляция уровня метилирования целевых генов с дозой внешнего облучения у мужчин не выявлена.

Полученные данные с учетом разного размера групп у мужчин требуют дополнительного исследования на большей выборке с большим диапазоном доз, которое, возможно, позволит подтвердить или опровергнуть расхождения с ранее полученными результатами по оценке уровня метилирования генов после однократного облучения ИИ крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр.

## Благодарности

Коллектив авторов выражает огромную благодарность доктору биологических наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, руководителю научного направления, заведующему лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ Чердынцевой Н.В. за предоставленную возможность работать на амплификаторе CFX96 Real-Time System.

## Литература / References

1. Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Семенова Ю.В., Литвяков Н.В., Тахауов А.Р., Мильто И.В. Практико-ориентированные решения для радиационной медицины. *Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. 2022;(2):34–40. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2022-2-34-40>  
Takhauov R.M., Kalinkin D.E., Semenova J.V., Litviakov N.V., Takhauov A.R., Milto I.V. Practice-Oriented Solutions for Radiation Medicine. *A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin*. 2022;(2):34–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2022-2-34-40>
2. Минаев Ю.Л., Супильников А.А., Зарубина Е.Г., Истратов П.А. Влияние малых доз гамма-излучения на организм человека. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(1). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>  
Minaev Yu.L., Supil'nikov A.A., Zarubina E.G., Istratov P.A. Effects of low doses of gamma radiation on the human body. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1). (In Russ.). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>
3. Kuzmina N.S., Lapteva N.S., Rubanovich A.V. Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans long term after radiation exposure. *Environ. Res*. 2016;146:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.008>
4. Блинова Е.А., Никифоров В.С., Котикова А.И., Янишевская М.А., Аклеев А.В. Статус метилирования генов апоптоза и интенсивность апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови у лиц, подвергавшихся хроническому радиационному облучению. *Молекулярная биология*. 2022;56(6):1072–1082. <https://doi.org/10.31857/S0026898422050032>  
Blinova E.A., Nikiforov V.S., Kotikova A.I., Yanishevskaya M.A., Akleyev A.V. Methylation status of apoptosis genes and intensity of apoptotic death of peripheral blood lymphocytes in persons chronically exposed to radiation. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2022;56(6):1072–1082. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0026898422050032>
5. Цымбал О.С., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Николаева А.Ф., Сигин В.О., Калинин А.И. и др. Оценка ассоциации степени метилирования ДНК и частоты хромосомных aberrаций лимфоцитов человека при однократном облучении крови *in vitro*. *Генетика*. 2023;59(11):1282–1289. <https://doi.org/10.1134/S1022795423110157>  
Tsymbal O.S., Isubakova D.S., Bronikovskaya E.V., Nikolaeva A.F., Sigyn V.O., Kalinkin A.I. et al. Assessing the association of the degree

- of DNA methylation and the frequency of chromosomal aberrations in human lymphocytes in a single irradiation of blood *in vitro*. *Russian Journal of Genetics*. 2023;59(11):1282–1289. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1022795423110157>
6. Цымбал О.С., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Николаева А.Ф., Сигин В.О., Калинин А.И. и др. Оценка степени метилирования ДНК в лимфоцитах после однократного облучения крови *in vitro*. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2024;64(2):126–135. <https://doi.org/10.31857/S0869803124020021>  
Tsybmal O.S., Isubakova D.S., Bronikovskaya E.V., Nikolaeva A.F., Sigin V.O., Kalinkin A.I. et al. Assessment of the degree of DNA methylation in lymphocytes after a single blood irradiation *in vitro*. *Biology Bulletin*. 2024;51(12):11–18. <https://doi.org/10.1134/S1062359024701449>
  7. Chen Sh., Long Sh., Liu Y, Wang Sh., Hu Q., Fu L., Luo D. Evaluation of a three-gene methylation model for correlating lymph node metastasis in postoperative early gastric cancer adjacent samples. *Front. Oncol*. 2024;14:1432869. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1432869>
  8. Haixia H., Rong Q., Mengxia L., Wanjian G., Baohui H., Rongxi Y. The association between RABL6 gene methylation in peripheral blood and early lung cancer in Chinese population. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*. 2023;58(6):1030–1036. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.026>
  9. Klupp A.H., Jhingran A., Ramdas L., Story M.D., Broadus R.R., Lu K.H. et al. Gene expression changes in cervical squamous cell carcinoma after initiation of chemoradiation and correlation with clinical outcome. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008;71(1):226–236. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.068>
  10. Тахауов Р.М., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Цымбал О.С., Халюзова М.В., Тахауова Л.Р. и др. Банк биологического материала Северского биофизического научного центра. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(2):21–26. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26>  
Takhauov R.M., Isubakova D.S., Bronikovskaya E.V., Tsybmal O.S., Khalyuzova M.V., Takhauova L.R. et al. The Bank of Biological Samples by Seversk Biophysical Research Center. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(2):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26>
  11. Воробцова И.Е., Семенов А.В. Возрастная динамика частоты спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека при естественном и лучевом старении. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010;50(3):253–258.  
Vorobtsova I.E., Semenov A.V. The age dynamics of spontaneous and induced *in vitro* chromosome aberrations in human lymphocytes under natural and radiation induced senescence. *Radiation biology. Radioecology*. 2010;50(3):253–258. (In Russ.).
  12. Возилова А.В. Оценка влияния хронического облучения на преждевременное старение т-лимфоцитов человека на основе нестабильных хромосомных aberrаций. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;2(25):85–90. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.015>  
Vozilova A.V. Assessment of the effect of chronic exposure on premature aging of human t-lymphocytes based on unstable chromosome aberrations. *Extreme Medicine*. 2023;2(25):85–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.015>
  13. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015;60(3):5–31.  
Koterov A.N., Wainson A.A. Health effects of low let radiation for various dose ranges. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(3):5–31. (In Russ.).
  14. Литвяков Н.В., Фрейдин М.Б., Халюзова М.В., Сазонов А.Э., Васильева Е.О., Альбах Е.Н. и др. Частота и спектр цитогенетических нарушений у работников Сибирского химического комбината. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014;54(3):283–296. <https://doi.org/10.7868/S0869803114030084>  
Litviakov N.V., Freydin M.B., Khalyuzova M.V., Sazonov A.E., Vasilyeva E.O., Albakh E.N. et al. Frequency and spectrum of cytogenetic disorders in workers of the Siberian Chemical Combine. *Radiation biology. Radioecology*. 2014;54(3):283–296. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0869803114030084>
  15. Aspenström P. Atypical Rho GTPases RhoD and Rif integrate cytoskeletal dynamics and membrane trafficking. *Biol. Chem*. 2014;395(5):477–484. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0296>
  16. Gad A.K.B., Nehru V., Ruusala A., Aspenström P. RhoD regulates cytoskeletal dynamics via the actin nucleation-promoting factor WASp homologue associated with actin Golgi membranes and microtubules. *Mol. Biol. Cell*. 2012;23(24):4807–4819. <https://doi.org/10.1091/mbc.E12-07-0555>
  17. Kyrkou A., Soufi M., Bahtz R., Ferguson C., Bai M., Parton R.G. et al. RhoD participates in the regulation of cell-cycle progression and centrosome duplication. *Oncogene*. 2013;32:1831–1842. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.195>

## Информация о вкладе авторов

Цымбал О.С. – выделение ДНК, проведение гидролиза образцов, проведение МЧ ПЦР, анализ и статистическая обработка данных, литературный обзор, подготовка текста статьи; Вишневская Т.В. – проведение цитогенетического анализа лимфоцитов, выделение ДНК; Цыпленкова М.Ю. – выделение ДНК; Исубакова Д.С. – проведение МЧ ПЦР; Кирейкова А.В. – проведение гидролиза образцов; Литвяков Н.В. – внесение предложения по проведению корреляции степени метилирования генов с частотой хромосомных aberrаций, проверка критически важного интеллектуального содержания и редактирование. Мильто И.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование; Тахауов Р.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Цымбал Ольга Сергеевна**, научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [olga-tsybmal@mail.ru](mailto:olga-tsybmal@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2311-0451>.

**Вишневская Татьяна Валерьевна**, младший научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [vishnevskaya\\_seversk@mail.ru](mailto:vishnevskaya_seversk@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2264-0546>.

**Цыпленкова Мария Юрьевна**, младший научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [mariatsyplenkova@yandex.ru](mailto:mariatsyplenkova@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-9932-0180>.

## Information on author contributions

Tsybmal O.S. – DNA isolation, hydrolysis of samples, conducting methyl-sensitive PCR, statistical data processing, literary review, preparation of the text of the article; Vishnevskaya T.V. – cytogenetic analysis of lymphocytes, DNA isolation; Tsyplenkova M.Yu. – DNA isolation; Isubakova D.S. – conducting methyl-sensitive PCR; Kireikova A.V. – hydrolysis of samples; Litviakov N.V. – making a proposal to correlate the degree of gene methylation with the frequency of chromosomal aberrations, verification of critical intellectual content and editing; Milto I.V. – verification of critical intellectual content, editing; Takhauov R.M. – verification of critical intellectual content, editing, approval of the final version of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Olga S. Tsybmal**, Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [olga-tsybmal@mail.ru](mailto:olga-tsybmal@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2311-0451>.

**Tatiana V. Vishnevskaya**, Junior Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [vishnevskaya\\_seversk@mail.ru](mailto:vishnevskaya_seversk@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2264-0546>.

**Maria Yu. Tsyplenkova**, Junior Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [mariatsyplenkova@yandex.ru](mailto:mariatsyplenkova@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-9932-0180>.



**Исубакова Дарья Сергеевна**, научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [isubakova.daria@yandex.ru](mailto:isubakova.daria@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5032-9096>.

**Кирейкова Алена Викторовна**, лаборант-исследователь, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [kireykova.alyona@yandex.ru](mailto:kireykova.alyona@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-8455-7273>.

**Литвяков Николай Васильевич**, д-р биол. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [nvliitv72@yandex.ru](mailto:nvliitv72@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>.

**Мильто Иван Васильевич**, д-р биол. наук, доцент, заместитель директора по научной работе, СБН Центр; профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, Северск, Россия, e-mail: [milto\\_bio@mail.ru](mailto:milto_bio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

**Тахауов Равиль Манихович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор, СБН Центр, Северск, Россия; профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [niirm2007@yandex.ru](mailto:niirm2007@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1994-957X>.

Поступила 28.10.2024;  
отправлена на доработку 14.01.2025;  
повторная рецензия получена 22.12.2025;  
принята к публикации 28.01.2026.

**Daria S. Isubakova**, Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [isubakova.daria@yandex.ru](mailto:isubakova.daria@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5032-9096>.

**Alena V. Kireikova**, Research Assistant, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [kireykova.alyona@yandex.ru](mailto:kireykova.alyona@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-8455-7273>.

**Nikolay V. Litviakov**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [nvliitv72@yandex.ru](mailto:nvliitv72@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>.

**Ivan V. Milto**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Deputy Director for Research, SBRC Seversk, Russia; Professor, Department morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [milto\\_bio@mail.ru](mailto:milto_bio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

**Ravil M. Takhauov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director, SBRC, Seversk, Russia; Professor, Department of Healthcare Management and Public Health, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [niirm2007@yandex.ru](mailto:niirm2007@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1994-957X>.

Received 28.10.2024;  
Submitted for revision 14.01.2025  
Re-review received 22.12.2025;  
accepted for publication 28.01.2026.