

*Drosophila melanogaster* как модель *in vivo*  
для оценки цитогенетических эффектов  
низкоинтенсивного ионизирующего излучения

© 2024. Е. А. Юшкова, к. б. н., с. н. с.,  
Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения  
Российской академии наук,  
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28,  
e-mail: ushkova@ib.komisc.ru

Загрязнение окружающей среды радиоактивными веществами, даже в малых концентрациях и дозах, приводит к структурно-функциональным модификациям генетического аппарата клеток животных и растений. Повышенный уровень повреждений ДНК свидетельствует о наличии цитогенетического эффекта в ответ на радиационный стресс. В данной работе исследованы частоты радиационно-индуцированных повреждений ДНК в разных соматических клетках *Drosophila melanogaster* после воздействия широкого диапазона доз низкоинтенсивного облучения. Степень повреждаемости ДНК после облучения зависела от генетических характеристик испытываемых линий. Генотипы с нарушенной антиоксидантной системой имели повышенный уровень радиационно-индуцированных простых повреждений ДНК (щелочно-лабильные сайты, одонитевые разрывы) во всех соматических клетках. Особи с низким функционированием репарационных процессов были чувствительны к низкоинтенсивному облучению по показателю «двунитевые разрывы». В имагинальных дисках численность клеток с двунитевыми разрывами была выше, чем в нейробластах. Исследуемые линейные особи *D. melanogaster* могут быть использованы в качестве чувствительных моделей для оценки радиационной обстановки окружающей среды в условиях техногенного воздействия.

**Ключевые слова:** *Drosophila melanogaster*, облучение, цитогенетические эффекты, мутации в генах репарации и антиоксидантной защиты.

*Drosophila melanogaster* as an *in vivo* model  
for assessing the cytogenetic effects  
of low-intensity ionizing radiation

© 2024. E.A. Yushkova ORCID: 0000-0002-5580-2276\*  
Institute of Biology of Komi Science Centre of the Ural Branch  
of the Russian Academy of Sciences,  
28, Kommunisticheskaya St., Syktyvkar, Russia, 167982,  
e-mail: ushkova@ib.komisc.ru

The most important target of radiation damage is the cell nucleus. Structural and functional changes occurring in the nucleus under the influence of ionizing radiation affect the development of different biological effects at the cellular and organismal levels. In the present study, the Comet assay was used which makes it possible to assess the complex of DNA damage in different somatic cells of the body. The specificity of the cytogenetic effect of irradiation in low doses in *Drosophila melanogaster* has been established. The observed reactions depended not only on the irradiation dose and genotype but also on the type of DNA damage and tissue. In general, neuroblasts of individuals with low synthesis of cytoplasmic superoxide dismutase (*sod<sup>n1</sup>/+*) showed the highest sensitivity to irradiation in low doses. With an increase in the dose of ionizing radiation, the frequency of alkali-labile sites and DNA single-strand breaks in *sod<sup>n1</sup>*-genotype cells increased. The repair mutant genotypes, on the contrary, had radiosensitive traits exclusively at the level of DNA double-strand breaks. To a greater extent, an increase in the yield of radiation-induced DNA damage of this type was registered in cells of the imaginal disks of individuals with defect in the mechanisms of DNA double-strand break repair (*окр<sup>A17-11</sup>/+*), postreplicative repair, and meiotic recombination (*mei-41<sup>D5</sup>/+*). The genetically unstable strains used in the work have radiosensitive features which makes them convenient models for assessing the radioecological situation in the environment.

**Keywords:** *Drosophila melanogaster*, irradiation, cytogenetic effects, mutations in genes for repair and antioxidant protection.

В последнее время необходимость изучения эффектов малых и сверхмалых доз ионизирующего излучения приобретает всё большую актуальность. Значимость изучения этой проблемы возросла вследствие того, что человек и биота постоянно подвержены влиянию стрессовых факторов низкой интенсивности. Использование ионизирующих излучений в медицине (изотопная диагностика, компьютерная томография, флюорография и др.), испытания ядерного оружия, воздействия ядерной промышленности и т. д. – всё это источники дополнительного облучения, вносящие существенный вклад в формирование естественного радиационного фона. Стохастичность процесса действия радиации на биологические системы, отсутствие корректной методологии в выявлении тонких изменений индуцированных низкоинтенсивным облучением цитогенетических структур делают проблематичной оценку генетического риска радиационного воздействия в малых дозах.

Анализируя имеющуюся литературу, повреждения ДНК можно отнести к биомаркерам действия ионизирующих излучений [1–5]. Радиационное воздействие на клетки приводит к образованию целого спектра разнообразных повреждений ДНК, включая двунитевые и однострунчатые разрывы ДНК, повреждения азотистых оснований и сахаро-фосфатного остова молекулы ДНК [6, 7]. Образование однострунчатых разрывов (ОР) и щелочно-лабильных сайтов (ЩЛС) происходит в результате косвенного действия ионизирующего излучения посредством индукции свободных радикалов, тогда как непосредственное воздействие кванта или частицы на хромосому приводит к возникновению двунитевых разрывов (ДР). Их количество может быть увеличено при атаке свободных радикалов – при появлении близлежащих ОР на противоположных нитях ДНК, а также при репликации и репарации [8]. Двунитевые разрывы ДНК являются основным триггером, определяющим дальнейшую судьбу клетки [7].

Клеточный ответ на воздействие ионизирующей радиации напрямую зависит от числа накопленных повреждений ДНК, типа клеток и тканей. На изменение радиочувствительности влияет как структурно-функциональная организация клеток, так и уровень функционирования защитных и компенсаторных механизмов, таких как остановка клеточного цикла, репарация и рекомбинация, апоптоз или аутофагия [9, 10]. Выяснение изменения относительного количества клеток с повреждённой

ДНК является принципиальным показателем, исследование которого позволяет сделать прогноз развития радиационно-индуцированного ответа и выживаемости клеток в клеточной популяции, подвергшейся действию ионизирующей радиации малой интенсивности. Использование радиочувствительных мутантных систем дрозофилы *in vivo* может быть также полезным для изучения молекулярных особенностей ответных реакций на действие низких доз (НД) и низких мощностей дозы (НМД). В настоящее время очень сложно выполнить точную оценку риска НД/НМД для здоровья человека. Для того, чтобы преодолеть эти ограничения, необходимы исследования о радиочувствительности животных организмов как потенциальных источников информации о механизмах, участвующих в реакциях на низкоинтенсивные воздействия радиации.

Цель настоящего исследования заключалась в определении цитогенетических реакций нестабильных по механизмам репарации и антиоксидантной защите линий дрозофилы на действие низкоинтенсивного облучения.

### Объекты и методы исследования

Материалом исследования служили соматические клетки личинок третьего возраста генетически нестабильных линий *Drosophila melanogaster* с высокой (клетки имагинальных дисков) и низкой (нейробласты) пролиферацией. Облучению подвергали линию дикого типа *Canton-S* и линии с нарушениями в эксцизионной репарации нуклеотидов (*mus210<sup>G1</sup>/+*), репарации двуцепочечных разрывов ДНК (*okr<sup>A17-11</sup>/+*), пострепликативной репарации и мейотической рекомбинации (*mei-41<sup>D5</sup>/+*), детоксикации свободных радикалов (*sod<sup>n1</sup>/+* и *sod2<sup>Delta02</sup>/+*). В качестве радиационного воздействия был выбран источник гамма-излучения <sup>226</sup>Ra (56 мГр/ч). Накопленные дозы составили 0,03–0,15 Гр. Контрольные и облучённые варианты подерживали в идентичных условиях (при температуре 25±0,1 °С и режиме освещения 12 ч/сут на стандартной питательной среде).

Изучение изменения уровня радиационно-индуцированных повреждений ДНК было проведено при помощи метода электрофореза иммобилизованных в агарозный гель единичных клеток – метода «ДНК-комет» в разных версиях рН [11]. Щелочная версия метода позволяет оценить ЩЛС и ОР, в то время как анализ в нейтральных условиях электрофореза

выявляет преимущественно ДР ДНК. В качестве критерия поврежденности ДНК был применён показатель «момент хвоста по Оливе» (ОТМ, усл. ед.) [12].

Результаты исследования были статистически обработаны в программе Statistica (версия 7.0.61.0, StatSoft, Inc., США) и представлены в виде среднего арифметического значения из серии пяти независимых экспериментов и стандартной ошибки средней ( $\pm SE$ ). Различия средних величин между контрольными и опытными вариантами были рассчитаны по t-критерию Стьюдента. Величины угловых коэффициентов были определены с помощью линейной регрессии.

**Результаты и обсуждение**

Результаты оценки изменений частот простых повреждений ДНК (ЩЛС и ОР) в соматических клетках облучённых дрозофил представлены в таблице 1. Показано, что спонтанный уровень ЩЛС И ОР в клетках имагинальных дисков линии *sod<sup>n1</sup>/+* выше, чем частота повреждений такого типа в нейробластах.

Воздействие низкоинтенсивного облучения не привело к изменениям в числе клеток с ЩЛС и ОР в имагинальных дисках, за исключением дозы 0,12 Гр, при которой зарегистрирован цитогенетический эффект. Напротив, в клетках нервных ганглиев (нейробластах)

линии *sod<sup>n1</sup>/+* образование простых повреждений ДНК наблюдается практически во всём изученном диапазоне доз ионизирующего излучения. Мутанты по Мп-митохондриальной супероксиддисмутазе (*sod2<sup>Delta02</sup>/+*), а также генотипы с репарационными нарушениями (кроме *mus210<sup>G1</sup>/+*) не проявили статистически значимые радиационные эффекты по данному показателю. Особи *mus210<sup>G1</sup>/+* с нарушениями эксцизионной репарации нуклеотидов имели повышенную частоту ЩЛС и ОР только при облучении в дозах 0,05 Гр (нейробластах) и 0,08 Гр (имагинальных дисках).

Согласно результатам, представленным в таблице 2, частоты радиационно-индуцированных ДР ДНК в клетках имагинальных дисков достоверно повышены у линий *okr<sup>A17-11</sup>/+* (при облучении в дозах 0,03, 0,12 и 0,15 Гр), *mei-41<sup>D5</sup>/+* (при облучении в дозах 0,08-0,15 Гр) и *mus210<sup>G1</sup>/+* (при облучении в дозе 0,15 Гр). Наибольшая радиочувствительность по данному показателю была обнаружена у генотипов, имеющих нарушения в пострепликативной репарации (*mei-41<sup>D5</sup>/+*) и репарации ДР ДНК (*okr<sup>A17-11</sup>/+*).

В нейробластах этих генотипов высокая частота возникновения ДР была зафиксирована преимущественно при более высоких дозах низкоинтенсивного облучения. У линии *Canton-S* с нормальным функционированием систем клеточной защиты облучение в дозах 0,08 и 0,15 Гр действовало одинаково на образование повреждений ДНК, повышая их уровень. Однако доля

**Таблица 1 / Table 1**

Радиационно-индуцированная частота ЩЛС и ОР ДНК (ОТМ, усл. ед.) в соматических клетках *D. melanogaster* / Radiation-induced ALS and SSB DNA frequencies (OTM, arb. units) in somatic cells of *D. melanogaster*

Линия Strain	Доза облучения, Гр / Dose irradiation, Gy					
	Контроль Control	0,03	0,05	0,08	0,12	0,15
<i>Canton-S</i>	<u>0,78±0,12</u> 0,87±0,10	<u>0,66±0,09</u> 0,81±0,10	<u>0,44±0,04</u> 0,61±0,09	<u>0,59±0,09</u> 0,65±0,12	<u>0,84±0,11</u> 0,70±0,11	<u>0,61±0,09</u> 0,54±0,08
<i>mus210<sup>G1</sup>/+</i>	<u>0,52±0,09</u> 0,49±0,04	<u>0,71±0,13</u> 0,55±0,09	<u>1,11±0,14*</u> 0,74±0,10	<u>0,64±0,08</u> 0,94±0,12*	<u>0,78±0,12</u> 0,81±0,09	<u>0,85±0,16</u> 0,66±0,09
<i>mei-41<sup>D5</sup>/+</i>	<u>0,41±0,04</u> 0,61±0,09	<u>0,74±0,05</u> 0,64±0,10	<u>0,54±0,08</u> 0,76±0,06	<u>0,46±0,06</u> 0,38±0,03	<u>0,55±0,05</u> 0,40±0,04	<u>0,74±0,10</u> 0,63±0,09
<i>okr<sup>A17-11</sup>/+</i>	<u>0,63±0,09</u> 0,61±0,10	<u>0,59±0,09</u> 0,63±0,10	<u>0,39±0,08</u> 0,61±0,06	<u>0,50±0,04</u> 0,46±0,04	<u>0,61±0,09</u> 0,66±0,07	<u>0,55±0,06</u> 0,52±0,09
<i>sod<sup>n1</sup>/+</i>	<u>0,51±0,08</u> 1,21±0,22#	<u>1,31±0,16*</u> 1,43±0,24	<u>0,67±0,09</u> 1,09±0,10#	<u>0,91±0,11*</u> 1,46±0,15#	<u>0,81±0,12</u> 1,72±0,19*#	<u>1,14±0,18*</u> 1,59±0,28#
<i>sod2<sup>Delta02</sup>/+</i>	<u>1,10±0,11</u> 0,99±0,12	<u>1,34±0,17</u> 0,87±0,11#	<u>0,71±0,10</u> 0,62±0,09	<u>1,03±0,15</u> 0,89±0,10	<u>0,78±0,09</u> 0,94±0,15	<u>0,89±0,11</u> 0,75±0,12

Примечание: различия достоверны при \**p*<0,05 (по сравнению с контролем) и #*p*<0,05 (между ОТМ в нейробластах и имагинальных дисках), над чертой – ЩЛС и ОР ДНК в нейробластах  $\pm SE$ , под чертой – ЩЛС и ОР ДНК в имагинальных дисках  $\pm SE$ .

Note: differences are significant at \**p*<0.05 (compared to control) and #*p*<0.05 (between OTM in neuroblasts and imaginal discs), above the line – ALS and SSB DNA in neuroblasts  $\pm SE$ , below the line – ALS and SSB DNA in imaginal discs  $\pm SE$ .

Таблица 2 / Table 2

Радиационно-индуцированная частота ДР ДНК (ОТМ, усл. ед.) в соматических клетках *D. melanogaster*  
Radiation-induced DSB DNA frequencies (OTM, arb. units) in somatic cells of *D. melanogaster*

Линия Strain	Доза облучения, Гр / Dose irradiation, Gy					
	Контроль Control	0,03	0,05	0,08	0,12	0,15
<i>Canton-S</i>	<u>0,21±0,06</u> 0,58±0,10	<u>0,48±0,08</u> 0,56±0,09	<u>0,56±0,09</u> 0,78±0,11	<u>0,89±0,13*</u> 0,99±0,17*	<u>0,54±0,10</u> 0,62±0,07	<u>0,94±0,09*</u> 1,08±0,11*
<i>mus210<sup>G1</sup>/+</i>	<u>0,37±0,05</u> 0,58±0,09	<u>0,47±0,11</u> 0,52±0,09	<u>0,26±0,06</u> 0,34±0,06	<u>0,50±0,08</u> 0,47±0,09	<u>0,89±0,09*</u> 0,51±0,08	<u>1,57±0,12*</u> 2,11±0,24*#
<i>mei-41<sup>D5</sup>/+</i>	<u>0,42±0,04</u> 0,57±0,08	<u>0,44±0,09</u> 0,64±0,10	<u>0,54±0,08</u> 0,50±0,07	<u>1,07±0,14*</u> 1,43±0,23*	<u>1,37±0,12*</u> 1,64±0,19*	<u>1,69±0,11*</u> 2,95±0,25*#
<i>okr<sup>A17-11</sup>/+</i>	<u>0,48±0,09</u> 0,62±0,09	<u>0,72±0,15</u> 1,33±0,35*#	<u>0,54±0,11</u> 0,65±0,09	<u>0,61±0,13</u> 0,81±0,12	<u>0,47±0,07</u> 1,02±0,11*#	<u>1,21±0,15*</u> 1,74±0,33*#
<i>sod<sup>n1</sup>/+</i>	<u>0,30±0,04</u> 0,45±0,09	<u>0,48±0,07</u> 0,60±0,08	<u>0,58±0,09</u> 0,51±0,10	<u>0,47±0,09</u> 0,56±0,05	<u>0,58±0,11</u> 0,37±0,04	<u>0,52±0,08</u> 0,42±0,06
<i>sod2<sup>Delta02</sup>/+</i>	<u>0,49±0,04</u> 0,44±0,08	<u>0,57±0,09</u> 0,43±0,09	<u>0,62±0,09</u> 0,55±0,08	<u>0,51±0,08</u> 0,63±0,10	<u>0,66±0,11</u> 0,51±0,08	<u>0,48±0,07</u> 0,45±0,09

Примечание: см. Таблицу 1.  
Note: see Table 1.

клеток с ДР ДНК у линии *Canton-S* была ниже количества повреждённых клеток у мутантных по репарации линий.

Результаты сравнения линейных угловых коэффициентов, характеризующих прирост эффекта на единицу дозы, свидетельствуют о том, что в клетках с высокой пролиферативной активностью (имагинальных дисках) выход ДР ДНК выше примерно в два раза, чем в клетках с низкой пролиферацией (нейробластах). Исключение составляют клетки нервных ганглиев особей линии *mus210<sup>G1</sup>/+*, уровень повреждений которых превышал таковой в клетках имагинальных дисков в 1,8 раза. Этот же анализ показал, что с увеличением дозы облучения образование ДР ДНК во всех клетках (независимо от пролиферативного потенциала) достоверно повышается у генотипов *mei-41<sup>D5</sup>/+* с нарушениями в пострепликативной репарации. Подобная реакция была отмечена у мутантных по эксцизионной репарации особей (*mus210<sup>G1</sup>/+*), но только в нейробластах.

Выявленная у некоторых исследуемых генотипов гиперрадиочувствительность обусловлена тем, что системы репарации и контроля клеточного цикла зависят от определённого порогового значения дозы радиации [13]. Дозы ниже пороговой могут не вызывать клеточную гибель, а инициировать деление облучённых клеток с невосстановленными повреждениями ДНК. Как показывают результаты, при данных дозах облучения ОР и ЩЛС не случайно распределены по геному клетки. Они возникают в сайтах с повышенной чувствительностью к повреждениям и низкой эффективностью

антиоксидантной защиты. Считают, что эти сайты располагаются в местах присоединения петель хроматина к ядерному матриксу [14].

Двунитевые разрывы ДНК рассматриваются как наиболее важные повреждения генетического материала, индуцированные низкодозовым облучением. Например, их частота возникновения в соматических клетках человека возрастает и имеет линейную зависимость при облучении в диапазоне 0,002–0,2 Гр [15]. При этом дозовые зависимости, полученные после радиационного воздействия на культуры клеток человека, существенно отличаются от регрессионных моделей «доза-эффект» у животных [15]. С использованием экспериментальных животных *in vivo* была показана немонотонная дозовая зависимость, описывающая действие малых и сверхмалых доз, при которых частоты индуцированных повреждений ДНК ниже спонтанного уровня. Такой характер дозовой кривой объясняется интенсивным функционированием репарационных систем после облучения в малых дозах [16]. Соматические клетки мутантных по репарации дрозофил оказались особенно чувствительны к действию ионизирующего излучения. Это подтверждает данные о высокой радиовосприимчивости (по уровню ДР) мутантных по репарации клеток млекопитающих, летальность которых тесно коррелировала с количеством ДР [17]. Из этого следует, что для оценки радиационной безопасности окружающей среды могут подходить экспериментальные модели животных, имеющие нарушения в репарации.

Во всём мире существуют лаборатории, использующие различные модельные системы растительного и животного происхождения для изучения радиационных эффектов и их механизмов. В исследовании [18] с помощью кометного теста была обнаружена высокая радиочувствительность у растений с большим размером генома. У них так же, как и у млекопитающих была зафиксирована способность к дифференциальной репарации. Недавно была сформулирована концепция «перцептрона», в которой гены и белки рассматриваются как технологические единицы с биохимическими связями [19]. Благодаря этим единицам включается система обработки информации, способная выбрать подходящую стратегию функционирования внутриклеточных процессов в изменяющихся условиях окружающей среды. На сегодняшний день известны некоторые гены репарации, нарушения в работе которых приводят к гиперрадиочувствительности. Так, например, в норме гены *ATM/ATR* человека и млекопитающих, а также гомологичный им ген дрозофилы *mei-41* контролируют передачу сигналов о повреждении ДНК и последующую их репарацию [5]. У линии дикого типа *D. melanogaster* в ответ на облучение в малых дозах (0,05–0,2 Гр) может происходить сверхэкспрессия генов *mei-9*, *mei-41* и *mus309* [20]. В настоящем исследовании соматические клетки мутантных по репарации особей *mei-41<sup>D5</sup>/+* и *okr<sup>A17-11</sup>/+* оказались наиболее радиочувствительными. Сегодня активно обсуждаются преимущества и ограничения в применении стандартных цитогенетических методов с учётом потребности в новых биомаркерах, позволяющих оценивать дозы облучения и лучше прогнозировать последствия для здоровья человека и решать вопросы индивидуальной радиочувствительности. Используемый метод «ДНК-комет» проявил себя как чувствительный метод, способный выявить радиационно-индуцированные повреждения ДНК как в пролиферирующих, так и слабо пролиферирующих клетках.

### Заключение

Проведена оценка зависимости выхода повреждений ДНК в клетках с разной пролиферативной активностью мутантных линий дрозофилы в широком диапазоне поглощённых доз (0,03–0,15 Гр) низкоинтенсивного ионизирующего излучения. На характер зависимости выхода повреждений ДНК от дозы облучения в соматических клетках влияют генотипические

особенности животных. В клетках с высокой пролиферацией (имагинальных дисках) выход радиационно-индуцированных повреждений ДНК выше примерно в 1,6–16,6 (однонитевые разрывы и щелочно-лабильные сайты) и 2 (двунитевые разрывы) раза, чем в малопродлиферирующих клетках (нейробластах). Полученные данные свидетельствуют, что использование высоко пролиферативных систем модельных животных с нарушениями в определённых механизмах репарации ДНК и антиоксидантной защиты является многообещающим способом для изучения реакции на облучение в малых дозах. Такой подход может стать полезным в систематических разработках точных биомаркеров для оценки экологических рисков, а также для клинического использования.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Института биологии Коми НЦ УрО РАН по темам «Генетические и функциональные исследования эффектов геронпротекторных интервенций на модели *Drosophila melanogaster*» (№ 12204060022-1) и «Действие ионизирующего излучения и факторов не радиационной природы на биологические объекты и биогенная миграция тяжёлых естественных радионуклидов» (№ 12204060024-5).*

### References

1. Asaithamby A., Chen D.J. Cellular responses to DNA double-strand breaks after low-dose gamma-irradiation // *Nucleic Acids Research*. 2009. V. 37. P. 3912–3923. doi: 10.1093/nar/gkp237
2. Little M.P., Wakeford R., Tawn E.J., Bouffler S.D., Berrington de Gonzalez A. Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: why linearity may be (almost) the best we can do // *Radiology*. 2009. V. 251. P. 6–12. doi: 10.1148/radiol.25111081686
3. Bach J., Peremarti J., Annangi B., Marsor R., Hernandez A. Reduced cellular DNA repair capacity after environmentally relevant arsenic exposure. Influence of *Ogg1* deficiency // *Mutation Research*. 2015. V. 779. P. 144–151. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.07.004
4. Jayakumar S., Pal D., Sandur S.K. Nrf2 facilitates repair of radiation induced DNA damage through homologous recombination repair pathway in a ROS independent manner in cancer cells // *Mutation Research*. 2015. V. 779. P. 33–45. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.035
5. Nikitakia Z., Holác M., Donàd M., Pavlopoulou A., Michalopoulos I., Angelisc K.J., Georgakilasa A.G., Macoveig A., Balestrazz A. Integrating plant and animal biology for the search of novel DNA damage biomarkers // *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*. 2018. V. 775. P. 21–38. doi: 10.1016/j.mrrev.2018.01.001

6. Mullenders L., Atkinson M., Paretzke H., Sabatier L., Bouffler S. Assessing cancer risks of low-dose radiation // Nature Reviews Cancer. 2009. V. 9. P. 596–604. doi: 10.1038/nrc2677
7. Barnard S., Bouffler S., Rothkamm K. The shape of the radiation dose response for DNA double-strand break induction and repair // Genome Integrity. 2013. V. 4. No. 1. P. 1–8. doi: 10.1186/2041-9414-4-1
8. Banáth J.P., Klokov D., MacPhail S.H., Banuelos C.A., Olive P.L. Residual  $\gamma$ H2AX foci as an indication of lethal DNA lesions // BMC Cancer. 2010. V. 10. No. 4. P. 2–12. doi: 10.1186/1471-2407-10-4
9. Rodriguez-Rocha H., Garcia-Garcia A., Panayiotidis M., Franco R. DNA damage and autophagy // Mutat. Res. 2011. V. 711. No. 1-2. P. 158–166.
10. Dekanty A., Barrio L., Milán M. Contributions of DNA repair, cell cycle checkpoints and cell death to suppressing the DNA damage-induced tumorigenic behavior of *Drosophila* epithelial cells // Oncogene. 2015. V. 34. P. 978–985. doi: 10.1038/onc.2014.42
11. Bilbao C., Ferreiro J.A., Comendador M.A., Sierra L.M. Influence of *mus201* and *mus308* mutations of *Drosophila melanogaster* on the genotoxicity of model chemicals in somatic cells *in vivo* measured with the Comet assay // Mutation Research. 2002. V. 503. No. 1. P. 11–19. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00070-2
12. Olive P.L. DNA damage and repair in individual cells: applications of the comet assay in radiobiology // International Journal Radiation Biology. 1999. V. 75. P. 395–405. doi: 10.1080/095530099140311
13. Marples B., Wouters B.G., Joiner M.C. An association between the radiation-induced arrest of G2-phase cells and low-dose hyper-radiosensitivity: a plausible underlying mechanism? // Radiation Research. 2003. V. 160. P. 38–45. doi: 10.1667/rr3013
14. Pemov A., Bavykin S., Hamlin J.L. Attachment to the nuclear matrix mediates specific alterations in chromatin structure // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 1998. V. 95. P. 14757–14762. doi: 10.1073/pnas.95.25.14757
15. Rothkamm K., Lohrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2003. V. 100. P. 5057–5062. doi: 10.1073/pnas.0830918100
16. Azzam E.I., de Toledo S.M., Raaphorst G.P., Mitchel R.E. Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in *C3H10T1/2* Cells // Radiation Research. 1996. V. 146. P. 369–373.
17. Billen D. Spontaneous DNA Damage and Its Significance for the “Negligible Dose” Controversy in Radiation Protection // Radiation Research. 1990. V. 124. P. 242–245.
18. Einset J., Collins A.R. Genome size and sensitivity to DNA damage by X-rays-plant comets tell the story // Mutagenesis. 2018. V. 33. P. 49–51. doi:10.1093/mutage/gex029
19. Scheres B., van der Putten W.H. The plant perceptor connects environment to development // Nature. 2017. V. 543. P. 337–345. doi: 10.1038/nature22010
20. Zhikrevetskaya S., Peregudova D., Danilov A., Plyusnina E., Krasnov G., Dmitriev A., Kudryavtseva A., Shaposhnikov M., Moskalev A. Effect of low doses (5–40 sGy) of gamma irradiation on lifespan and stress-related genes expression profile in *Drosophila melanogaster* // PLoS ONE. 2015. V. 10. P. e0133840. doi: 10.1371/journal.pone.0133840