әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті

ӘОЖ 60:575 (043.3)

Қолжазба құқығында

БОТБАЕВ ДАУРЕН МУСЛИМОВИЧ

Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне генетикалық тұрақтылықты бағалау әдісін әзірлеу

6D070100 – Биотехнология

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Отандық ғылыми кеңесші
Биология ғылымдарының
кандидаты Хансеитова А.К.

Шетелдік ғылыми кеңесші
PhD, Sabrina Angelini,
Bologna, Italy

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2025

МАЗМҰНЫ

	АНЫҚТАМАЛАР	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	6
	КІРІСПЕ	7
1	**ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ**	13
1.1	Радиосезімталдық критерийлері	13
1.2	Бір нуклеотидті полиморфизм және аз мөлшердегі радиацияның әсеріне байланысты радиосезімталдық	16
1.3	Қазақстанның уран өндіру саласы	22
1.3.1	Қазақстанның уран өндіру саласындағы экологиялық мәселелер мен денсаулыққа әсері	23
1.4	Жасушалық циклді бақылау және апоптозды реттейтін гендердің аз мөлшерлі радиация жағдайындағы полиморфизмдері	25
1.4.1	*TP53* гені: ісік супрессор ретіндегі рөлі және оның аз мөлшерлі радиациямен ассоциацияланған полиморфизмдері	25
1.4.2	CDKN1A (*p21)* генінің аз дозалық радиация жағдайындағы полиморфтық өзгерістері	28
1.4.3	APC гені және оның апоптоздағы рөлі: аз мөлшерлі радиацияға сезімтал полиморфизмдер	30
1.5	VEGF генінің полиморфизмі мен аз дозалы радиация әсерінің өзара байланысы	31
1.6	ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендердің аз мөлшерлі радиациялық әсермен байланысты полиморфизмдері	33
1.6.1	Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын *RAD51* генінің полиморфизмі	33
1.6.2	Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын *XPD* генінің полиморфизмі	36
1.6.3	Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын *XRCC1* генінің полиморфизмі	37
1.7	Аз мөлшерлі радиацияның иммундық жүйеге әсері	38
1.7.1	Аз мөлшерлі радиацияның иммунитетке жауапты гендерге әсері	41
1.7.2	Аз мөлшерлі радиацияның hIFNα-2b геніне әсері: Кәсіби созылмалы радиациялық әсерді бағалаудағы рөлі	43
2	**ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ**	46
2.1	Зерттеу материалдарын жинау	46
2.2	Радиоактивті ластанудың кешенді бағалануы	48
2.2.1	Сәулелену деңгейлерін өлшеу әдістемесі	48
2.2.2	Италиялық медицина қызметкерлерінің сәулелену деңгейлерін өлшеу әдістемесі	49
2.2.3	Алматы қаласының радиациялық ахуалы	50
2.3	ДНҚ-ны бөліп алу және тазарту	50
2.3.1	Геномдық ДНҚ молекуласын фенол-хлороформдық әдіспен бөліп алу	51

2.4	ДНҚ молекуласын сандық және сапалық бағалау	51
2.5	Полиморфты учаскелер мен сәйкес праймерлерді таңдау	51
2.5.1	Полимеразды тізбекті реакция (ПТР)	52
2.5.2	Агарозды гель-электрофорез әдісімен ДНҚ-ның тазалығы мен бүтіндігін тексеру	53
2.5.3	Нәтижелерді цифрлық форматта тіркеу және талдау	55
2.6	Статистикалық талдау	55
2.6.1	Көптік регрессиялық талдау	56
2.7	IFNa-2b генінің мутациялары	57
2.7.1	Нақты уақыттағы ПТР негізінде генотиптеу әдісі	58
2.7.2	Секвенирлеу арқылы ПТР өніміндегі мутациялық учаскелерді нақтылау	58
3	**ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ**	59
3.1.	Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысушы гендердің полиморфизмдік аудандарын зерттеу	59
3.1.1	*p53* генінің 3 интронындағы полиморфизмді талдау	59
3.1.2	*p53* генінің 6 интронындағы полиморфизмді талдау	59
3.1.3	*p53* генінің 4 экзонңындағы полиморфизмді талдау	63
3.1.4	*p21* генінің 31 кодонындағы полиморфизмді талдау	65
3.1.5	*APC* генінің 11-экзоны полиморфизмін талдау	68
3.2	Ангиогенезді реттеуге қатысатын ген	70
3.2.1	*VEGF* генінің -2549 позициясындағы инсерциялық-делециялық полиморфизм нәтижелері	70
3.3	ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендер	74
3.3.1	*RAD51* генінің rs1801320 полиморфизмін талдау	74
3.3.2	*XPD* генінің rs13181 полиморфизмін талдау	76
3.3.3	Көптік регрессиялық талдау	79
3.3.3	Ақсу кенті тұрғындарында радиациялық әсер жағдайындағы репарациялық гендер полиморфизмдерінің салыстырмалы талдауы	81
3.4	Иммундық жүйе гендерінің мутацияларын талдау	85
3.4.1	IFNα-2b геніндегі мутациялардың анықталмауы және себептерін талдау	89
3.5	Тест система	91
	ҚОРЫТЫНДЫ	94
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	96
	ҚОСЫМША (А)	123

АНЫҚТАМАЛАР

Радиация – иондаушы сәулелерді (гамма, рентген, альфа, бета сәулелерін) немесе атом ядросындағы энергияның бөлінуінен туындайтын сәулеленуді сипаттайтын жалпы ұғым.

Полиморфизм – бір геннің әртүрлі аллельдерінің популяцияда белгілі бір жиілікпен кездесуі. Генетикалық полиморфизм, әсіресе бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNPs), организмнің сыртқы факторларға сезімталдығын анықтайтын маңызды фактор.

Генетикалық тұрақсыздық – жасушаның генетикалық материалындағы мутациялар, хромосомалық аберрациялар және репарация жүйесінің бұзылуынан туындаған өзгерістер. Бұл тұрақсыздық қатерлі ісіктердің дамуына әкелуі мүмкін.

ДНҚ репарациясы – генетикалық материалдың зақымдануын қалпына келтіретін жасушалық механизмдер жиынтығы. Бұл механизмдер радиация әсерінен туындаған мутацияларды жоюға мүмкіндік береді.

Ангиогенез – қан тамырларының түзілу процесі, ол ісіктердің өсуіне және метастаздардың таралуына жағдай жасайды. *VEGF* гені ангиогенезді реттейтін негізгі факторлардың бірі.

Биомаркер– белгілі бір биологиялық немесе патологиялық процестерді сипаттайтын және организмдегі өзгерістерді анықтауға қолданылатын молекулалық көрсеткіш.

Радиосезімталдық – организмнің, ұлпалардың немесе жасушалардың иондаушы радиацияға сезімталдығы. Бұл қасиет генетикалық және эпигенетикалық факторларға байланысты.

Мутация – генетикалық материалдағы өзгерістер, олар ДНҚ тізбегінің құрылымы мен қызметіне әсер етеді. Радиация мутагендік факторлардың бірі болып табылады.

IFNα-2b – иммундық жүйенің вирустық инфекциялар мен ісіктерге қарсы жауап беруін реттейтін интерферон гені. Бұл гендегі өзгерістер иммунитеттің төмендеуіне және радиацияға төзімділіктің бұзылуына әкелуі мүмкін.

Рестрикциялық фрагмент ұзындығының полиморфизмі (RFLP) – ДНҚ тізбектерін рестрикциялық ферменттермен кесу арқылы генетикалық полиморфизмдерді зерттеу әдісі.

TaqMan Assay – нақты нуклеотидті полиморфизмдерді (SNP) анықтау үшін қолданылатын флуоресценттік әдіс, ол ДНҚ немесе РНҚ үлгілеріндегі генетикалық өзгерістерді жоғары дәлдікпен анықтауға мүмкіндік береді.

Сэнгер секвенирлеу – ДНҚ-ның нуклеотидтік тізбегін анықтауға арналған әдіс, ол мутацияларды зерттеу үшін қолданылады.

Эпигенетика – генетикалық ақпарат өзгермей-ақ гендердің экспрессиясына әсер ететін механизмдерді зерттейтін ғылым саласы.

Уран өндіру – ядролық отын ретінде пайдаланылатын уран кенін өндіру және қайта өңдеу процесі. Бұл салада жұмыс істейтін адамдар радиацияның созылмалы әсеріне ұшырайды.

Хромосомалық аберрациялар – хромосомалардың құрылымындағы өзгерістер. Олар генетикалық тұрақсыздықтың және радиацияның әсерінің негізгі көрсеткіштері болып табылады.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ДНҚ – Дезоксирибонуклеин қышқылы.

РНҚ – Рибонуклеин қышқылы.

БНП – Бір нуклеотидті полиморфизм.

мЗв – миллизиверт

IFNα-2b – Интерферон альфа-2b гені.

ПТР – Полимеразды тізбекті реакция.

РФҰП (RFLP) – Рестрикциялық фрагменттер ұзындығының полиморфизмі (Restriction Fragment Length Polymorphism).

TaqMan Assay – Генетикалық өзгерістерді талдау үшін қолданылатын молекулярлы әдіс.

РТ-ПТР (RT-PCR) – нақты уақыт режиміндегі полимеразды тізбекті реакция (Real-Time Polymerase Chain Reaction).

γH2AX – ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерін көрсететін маркер.

VEGF – Қан тамырларының эндотелиальды өсу факторы (Vascular Endothelial Growth Factor).

TP53 (p53) – Қатерлі ісіктердің супрессорлық гені.

XRCC1 – X-ray repair cross-complementing protein 1

RAD51 – Гомологтық рекомбинация арқылы ДНҚ репарациясына қатысатын ген.

XPD (ERCC2) – ДНҚ эксцизиялық репарациясына қатысатын ген.

APC – Аденоматоздық полипоз коли гені.

НЭР – Нуклеотидтік эксцизиялық репарация

ЭЖД (LET) – Энергия жоғалту деңгейі.

ИС – Иондаушы сәулелену.

ОБТ (ROS) – Оттегінің белсенді түрлері.

мГр – миллигрей.

АБТ (RNS) – Азоттың белсенді түрлері.

DSBs – ДНҚ қос тізбекті үзілістері

АФК – Апоптозды факторлық каскад.

АЭС – Атом электр станциясы.

КІРІСПЕ

Жұмыстың жалпы сипаттамасы

Бұл диссертациялық жұмыс уран өндіретін кәсіпорындарда жұмыс істейтін қызметкерлердің, осы аймақтарға жақын орналасқан тұрғындардың және созылмалы радиациялық сәулеленуге ұшыраған медициналық қызметкерлердің генетикалық материалындағы аз мөлшерлі радиацияның әсерінен туындайтын өзгерістерді молекула-генетикалық деңгейде зерттеуге арналған. Қазақстан уран қоры мен өндірісі бойынша әлемдегі көшбасшы елдердің бірі болып табылады. 2022 жылы Қазақстан әлемдегі уран өндірісінің шамамен 43%-ын қамтамасыз етіп, 21 227 тонна уран өндірді, ал 2024 жылы бұл көрсеткіш 23 270 тоннаға дейін артты, алдағы 2025 жылға жоспарланған көлем – 25 000-26 500 тонна [1]. Елдің дәлелденген уран қоры шамамен 900 000 тонна, бұл оны Австралиядан кейінгі екінші орынға шығарады [2]. Уран өндірумен айналысатын өңірлерде мыңдаған адам тұрақты түрде жұмыс істейді, ал сол аймақта тұратын тұрғындар ұзақ мерзімді созылмалы радиациялық сәулеленуге ұшырауы мүмкін. Радиоактивті сәулеленудің адам ағзасына, әсіресе генетикалық деңгейдегі ұзақ мерзімді әсері – әлі толық зерттелмеген өзекті мәселе. Аз мөлшерлі радиацияның ықпалынан туындайтын генетикалық өзгерістерді зерттеу ерекше маңызды, себебі бұл өзгерістерді биомаркер ретінде қолдануға болады. Мұндай биомаркерлер радиациялық сәулеленуге ұшыраған адамдардың денсаулығына ұзақ мерзімді мониторинг жүргізуге және генетикалық өзгерістерді ерте кезеңде анықтауға мүмкіндік береді. Осы арқылы сәулеленудің зиянды әсерлерін ерте анықтап, алдын алу шараларын әзірлеу мүмкіндігі артады. Сонымен қатар, уран өндірісімен байланысты қауіпті топтар арасында радиацияның генетикалық және иммундық жүйеге әсері туралы ғылыми негізделген ақпараттың тапшылығы бұл зерттеудің маңыздылығын айқындай түседі. Бұл диссертациялық жұмыста алынған нәтижелер радиациялық қауіпсіздік, мониторинг және кәсіби аурулардың алдын алу салаларында қолдануға болатын маңызды ғылыми-тәжірибелік база қалыптастырады.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан әлемдегі уран өндіретін жетекші елдердің бірі болғандықтан, уран өндірісінде жұмыс істейтін қызметкерлер мен бұл кәсіпорындардың маңында тұратын халық үшін созылмалы радиациялық сәулелену қаупі маңызды мәселе болып табылады. [3]. Уран өндірісі еліміздің оңтүстік және орталық аймақтарында шоғырланған, әсіресе Түркістан, Қызылорда, Жамбыл облыстарында. Бұл аймақтарда уран өндірумен айналысатын 10 мыңнан астам жұмысшы бар, ал радиациялық әсер ету аймағында тұратын тұрғындар саны 100 мыңнан асады [4].

Созылмалы аз мөлшерлі радиация ұғымы ұзақ уақыт бойы иондаушы сәулеленудің төмен дозалармен әсер етуін білдіреді. Бұл термин, әдетте, жылдық тиімді сәулелену дозасы 100 мЗв-тан аспайтын жағдайларды сипаттау үшін қолданылады. Біріккен Ұлттар Ұйымының Атомдық радиацияның әсерін

зерттеу жөніндегі ғылыми комитетінің (UNSCEAR) [5] және Халықаралық атом энергиясы агенттігінің (IAEA) [6] мәліметтері бойынша, дәл осы шек – аз мөлшерлі радиациялық әсердің жоғарғы шегі ретінде белгіленген.

Созылмалы сәулелену – бұл төмен дозаларда, бірақ ұзақ уақыт бойы жүйелі түрде иондаушы радиацияға ұшырау. Мұндай әсер уран өндірісінде жұмыс істейтін қызметкерлер мен осы өндірістік объектілерге іргелес аумақта тұратын тұрғындар үшін тән жағдай болып табылады. Халықаралық радиациялық қорғау жөніндегі комиссияның (ICRP) 2007 жылғы №103 ұсынымына сәйкес, кәсіби экспозицияға ұшырайтын тұлғалар үшін рұқсат етілетін орташа жылдық доза – 20 миллизиверт (мЗв) (бес жыл ішінде жиынтық доза 100 мЗв-тан аспауы тиіс), ал халық үшін бұл көрсеткіш жылына 1 мЗв деңгейінде шектелген [7].

Уран өндіру және оны қайта өңдеу кезінде пайда болатын аз мөлшерлі радиацияның ұзақ мерзімді әсері генетикалық материалға өзгерістер енгізуі мүмкін, бұл мутациялар мен генетикалық ауытқулардың дамуына алып келуі ықтимал. Радиациялық әсердің генетикалық деңгейде ДНҚ құрылымына зақым келтіретіні, оның нәтижесінде қатерлі ісік және басқа да аурулардың пайда болуы ғылыми тұрғыдан дәлелденген [8]. Сонымен қатар, созылмалы радиациялық сәулелену иммундық жүйенің әлсіреуіне, организмнің патогендерге қарсы төзімділігінің төмендеуіне және радиация әсеріне сезімталдықтың артуына алып келуі мүмкін. Радиацияның ұзақ мерзімді салдарын зерттеу аурулардың алдын алу және денсаулық сақтау шараларын жақсарту үшін ерекше маңызға ие [9]. Мұндай зерттеулер радиоактивті сәулеленудің адам ағзасына әсер ету механизмдерін түсініп, қауіпті топтарда профилактикалық әдістерді әзірлеуге мүмкіндік береді.

Уран өндірісімен айналысатын аймақтарда жұмыс істейтіндер мен тұрғындар созылмалы радиациялық сәулеленуге ұшырау арқылы генетикалық деңгейде түрлі өзгерістерге тап болуы мүмкін. ДНҚ-дағы мутациялар бастапқы кезеңде байқалмауы ықтимал, алайда олар ұзақ мерзімде қатерлі ісік пен генетикалық ауытқулардың дамуына себеп болуы мүмкін [10]. Сонымен қатар, радиацияның эпигенетикалық әсері де маңызды фактор ретінде қарастырылады. Қазіргі зерттеулер көрсеткендей, иондаушы сәулелену ДНҚ метилденуі, гистон модификациясы және микроРНҚ экспрессиясы сияқты эпигенетикалық өзгерістерге алып келеді, бұл ген экспрессиясының бұзылуына және ағзаның ұзақ мерзімді әлсіреуіне себеп болуы мүмкін [11]. Мұндай эпигенетикалық бұзылыстар кей жағдайларда ұрпақтан ұрпаққа берілуі ықтимал екені Чернобыль, Хиросима және басқа апаттардан кейінгі зерттеулерде дәлелденген [12, 13].

Осыған байланысты радиациялық әсерді ерте кезеңде анықтап, оны биомаркерлік әдістер арқылы бақылау маңызды міндет болып табылады. Тұрғындар мен өндіріс жұмысшыларының денсаулығын қорғау мақсатында радиацияның ықтимал әсерлерін генетикалық және эпигенетикалық деңгейде жан-жақты зерттеу қажет. Бұл бағытта тиімді диагностикалық және профилактикалық әдістерді әзірлеу – радиациялық қауіп-қатерді бағалаудың

және оның салдарын азайтудың маңызды алғышарты. Мұндай ғылыми негізделген тәсілдер қауіпті аймақтарда тұратын халықтың денсаулығын сақтауға және радиацияның ұзақ мерзімді жағымсыз әсерлерін болжауға мүмкіндік береді.

Зерттеу жұмысының мақсаты: аз мөлшерлі радиация әсеріне ұшыраған адамдарда функционалды маңызды гендердің полиморфизмдері мен мутацияларын зерттеу арқылы генетикалық тұрақтылық пен жеке радиосезімталдықты бағалауға мүмкіндік беретін молекулалық маркерлерді анықтау.

Зерттеу міндеттері:

1. Уран өнеркәсібі жұмысшыларының, жақын маңдағы аудандар тұрғындарының, жұмыс орнында аз мөлшерлі радиация әсеріне ұшырайтын медицина қызметкерлерінің, сондай-ақ радиациялық фоны қалыпты аймақ тұрғындарының (салыстырмалы топ) қан үлгілері мен ДНҚ үлгілерінің коллекциясын қалыптастыру.
2. Жасушалық циклді, апоптозды және ангиогенезді реттейтін, ДНҚ репарация жүйесіне тартылған гендердің маңызды полиморфизмдерінің созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне тұрақтылықпен байланысын зерттеу.
3. Созылмалы аз мөлшерлі радиация әсерінде иммундық жүйе гендеріндегі мутациялық өзгерістер деңгейін зерттеу.
4. Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне генетикалық тұрақтылықты бағалау әдісін әзірлеу.

Зерттеу нысандары: зерттеу нысаны ретінде Қазақстандағы уран өндіру және өңдеу кәсіпорындарының жұмысшылары мен жақын маңдағы аудандардың тұрғындарының, сондай-ақ Италияда аз мөлшерлі радиациялық сәулеленуге ұшыраған медицина қызметкерлерінің ДНҚ үлгілері алынды. Бұл топтар ұзақ мерзімді радиациялық әсердің салдарын зерттеу үшін бірегей дереккөз болып табылады. Салыстырмалы топ ретінде радиациялық фоны қалыпты аймақтардан алынған сау донорлардың ДНҚ үлгілері пайдаланылды.

Зерттеу пәні: созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсеріне тұрақтылықпен ассоциацияланған ДНҚ полиморфизмі, сондай-ақ созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсерінен туындаған ДНҚ-дағы өзгерістер.

Зерттеу әдістері: полимеразды тізбекті реакция (ПТР), рестрикциялық фрагменттер ұзындығының полиморфизмі (RFLP), нақты уақыттағы ПТР (RT-PCR), Сэнгер бойынша секвенирлеу, TaqMan Assay әдісі.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Зерттеуде алғаш рет Қазақстандағы уран өндіру кәсіпорындары жұмысшыларының геномындағы өзгерістерге аз мөлшерлі иондаушы сәулеленудің әсері бағаланды және алғаш рет жасушалық циклді, апоптозды және ангиогенезді реттейтін, ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысты кейбір гендердің аллельдік варианттарының созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен байланысы жөніндегі деректер ұсынылды. Жасушалық цикл мен апоптозды реттеуге қатысатын TP53 және CDKN1A (p21) гендерінің

полиморфизмдері бойынша кәсіби сәулеленген топтар мен салыстырмалы топ арасында сенімді генотиптік және аллельдік айырмашылықтар анықталды. Бұл нәтижелер аталған гендерді радиациялық экспозицияға сезімталдықтың биомаркерлері ретінде қолдану мүмкіндігін негіздейді. Сонымен қатар, зерттелген VEGF, RAD51, XPD, XRCC1 және IFNα-2b гендерінің маңызды полиморфизмдері аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен байланысын көрсеткен жоқ. Бұл зерттеу Қазақстанда кәсіби радиациялық тәуекелдің генетикалық аспектілеріне арналған алғашқы іргелі еңбектердің бірі болып табылады және радиациялық эпидемиология, генетикалық скрининг пен профилактикалық медицина саласында одан әрі ғылыми-практикалық негіз қалыптастырады.

Жұмыстың теориялық маңыздылығы

Диссертациялық жұмыстың теориялық маңызы радиациялық тұрақтылықтың ықтимал молекулалық механизмдерін ашуда жатыр. Жүргізілген зерттеу ДНҚ репарациясы жүйесі, жасушалық цикл мен апоптоз, сондай-ақ иммундық жауап гендерінің кейбір аллельдік варианттары созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне тұрақтылықпен ассоциацияланатынын анықтауға мүмкіндік берді. Алынған деректер радиациялық тұрақтылықтың молекулалық механизмдері биологиялық реттелудің әртүрлі деңгейінде әрекет етуі мүмкін екенін көрсетеді. Зерттеу радиациялық тұрақтылықтың көпдеңгейлі табиғатын тереңірек түсінуге жол ашып, әртүрлі жүйелер арасындағы өзара байланыс болуын болжайды. Жүргізілген жұмыс осы саладағы болашақ зерттеулерге серпін береді.

Практикалық құндылығы

Жұмыстың практикалық маңызы уран кеніштері жұмысшылары, радиологиялық бейіндегі медицина қызметкерлері және радиациялық қауіпті аймақтар тұрғындары арасында созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне жеке тұрақтылықты бағалау мен жүйелі мониторинг жүргізу үшін генетикалық полиморфизмдерді маркерлер ретінде қолдану мүмкіндігінде жатыр. Мұндай маркерлер радиациялық әсерге жоғары сезімталдық немесе тұрақтылық танытатын адамдарды анықтауға, кәсіби іріктеуді дұрыс жүргізуге және профилактикалық шараларды дер кезінде қабылдауға мүмкіндік береді. Бұл тәсіл кәсіби қауіпсіздік деңгейін арттыруға және радиацияға байланысты аурулардың даму қаупін төмендетуге ықпал етеді. Зерттеу нәтижелері медициналық тәжірибеге, радиациялық гигиена және кәсіби генетика саласына енгізілуі мүмкін, сондай-ақ тәуекел топтары арасында генетикалық мониторинг жүйесін жетілдіру және нормативтік-әдістемелік құжаттарды әзірлеу барысында пайдаланылуы ықтимал.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:

1. *p53* генінің 6-интронындағы полиморфизм созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен ассоциацияланады: A аллелі жоғары радиорезистенттілікпен, ал G аллелі төмен радиорезистенттілікпен байланысты.

2. *p53* генінің 3-интронындағы инсерциялық полиморфизм созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен ассоциацияланады: инсерция жоғары радиорезистенттілікпен, ал делеция төмен радиорезистенттілікпен байланысты.

3. *p53* генінің 4-экзонында орналасқан Arg72Pro (rs1042522) полиморфизмі созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен ассоциацияланады: C (Pro) аллелі жоғары радиорезистенттілікпен, ал G (Arg) аллелі төмен радиорезистенттілікпен байланысты.

4. *p21* (CDKN1A) генінің 31-кодонындағы полиморфизм созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен ассоциацияланады: A аллелі жоғары радиорезистенттілікпен, ал C аллелі төмен радиорезистенттілікпен байланысты.

5. Созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне генетикалық тұрақтылықты бағалау әдісі әзірленді. Ол радиациялық фоны жоғары салаларда қызметкерлерді іріктеуде қолданылуы мүмкін.

Автордың жеке үлесі: автор зерттеу дизайнын әзірлеуден бастап, деректерді жинау, талдау, нәтижелерді интерпретациялау және оларды ғылыми-практикалық қолдануға бейімдеуге дейінгі барлық негізгі кезеңдерге тікелей үлес қосты.

Жұмыстың мемлекеттік бағдарламалар жоспарымен байланыстылығы

Диссертациялық жұмыс Денсаулық сақтау министрлігінің ғылыми-техникалық 013 бағдарламасы «Уран кеніштерінде жұмыс істейтін қызметкерлердің ДНҚ-ның молекулалық-генетикалық сипаттамасын жасау және аз мөлшердегі радиацияның созылмалы әсеріне ұшыраған адамдардың генотиптерінің электронды деректер базасын құру» (2011-2015 жж.); және Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым министрлігінің О.0592 ғылыми-техникалық бағдарламасы «Қазақстан Республикасындағы уран өнеркәсібі жұмысшылары арасында кәсіби аурулардың тәуекелін азайту» (2013-2015 жж.) бойынша орындалған. «Радиоактивті қалдықтар қоймаларының әсер ету аймағында тұратын халықтың радиациялық тәуекелін азайту әдістерін зерттеу және әзірлеу» (2018-2020 жж.) жобалары аясында жүрді. Ғылыми зерттеу жұмысының тәжірибелік бөліктері М.А. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтында және Болонья университететінің Фармакология және Биотехнология (Италия) кафедрасында жүргізілді (2018ж.).

Жұмыстың сыннан өтуі: Диссертациялық жұмыстың материалдары төмендегі ғылыми конференцияларда баяндалды және талқыланды:

1. «Студенттермен жас ғылымдардың Фараби әлемі» халықаралық ғылыми конференциясы (2014-2018жж. Алматы, Қазақстан).

2. «Уран өндіру өңірлеріндегі медициналық-биологиялық және радиоэкологиялық мәселелер» атты конференция, Радиобиология және радиациялық қорғау институтының 10 жылдығына арналған (2015ж., Астана, Қазақстан).

3. «М.А. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтының 40 жылдығына арналған» жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясы (2019ж. Алматы, Қазақстан).

4. «XVIII Международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (2018ж. Москва, Россия).

5. «Сәтбаев оқулары – 2021» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясының еңбектері (2021ж. Алматы, Қазақстан).

Басылымдар: Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері 14 баспа еңбекте жарияланған, оның ішінде Scopus және Web of Knowledge деректер базасында индекстелетін импакт-факторы бар халықаралық журналдарда – 2 мақала, ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетінің тізіміне енгізілген басылымдарда – 7 мақала, халықаралық конференциялар материалдарында – 5 тезис жарияланды. Сонымен қатар 1 енгізу актісі, 1 патент және 1 пайдалы модельге патент алынды.

Диссертациялық жұмыстың құрылымы мен көлемі: Диссертациялық жұмыс 125 беттен тұрады, оған мына бөлімдер кіреді: терминдер, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістері, нәтижелер және олардың талқылауы, қорытынды. Пайдаланылған дереккөздер тізімі 262 атауды қамтиды. Жұмыс 18 кесте мен 14 суретті қамтиды.

1 ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

1.1 Радиосезімталдық критерийлері

Биологиялық объектілердің радиосезімталдығы бірнеше критерийлер арқылы бағаланады, бұл процесті кешенді зерттеу қажет етеді. Дәстүрлі тәсіл ретінде клетка дақылдары немесе зертханалық жануарлардағы тірі қалу деңгейін қолдану кең таралған, мұнда радиосезімталдық өлімге әкелетін дозаның шамасымен сипатталады [15]. Адамға қатысты радиосезімталдықты бағалауда көбінесе тіндер мен органдардағы ерте және кеш әсерлер қолданылады. Бұл әсерлер толық зерттелген және сіңірілген дозаның белгілі бір шегіне жеткенге дейін байқалмайды. Мысалы, қан түзілуін басу үшін радиацияның шекті дозасы шамамен 0,5 Гр, ал сәулеленуден кейін 6-9 күн ішінде ішек өліміне әкелетін өткір дозаның шегі шамамен 6 Гр. Сонымен қатар, жұлын миелитінің шекті дозасы фракцияланған сәулелендіру кезінде шамамен 50 Гр құрайды. Мұндай шектер ғылыми зерттеулерде нақты анықталған және маңызды клиникалық деректерге негізделеді [16].

Радиосезімталдық критерийлерін бағалауда генетикалық және эпигенетикалық факторлардың рөлі ерекше маңызды болып табылады. Генетикалық деңгейде ДНҚ-ның репарация механизмдері, генетикалық полиморфизмдер және мутациялар радиосезімталдыққа айтарлықтай әсер етеді. Кейбір адамдардың радиацияға сезімталдығының жоғарылауы ДНҚ қалпына келтіру процестерінің бұзылуына немесе антиоксиданттық жүйенің әлсіздігіне байланысты болуы мүмкін [17]. Эпигенетикалық өзгерістер, соның ішінде ДНҚ метилденуі мен микроРНҚ деңгейіндегі өзгерістер, радиацияның жасуша деңгейіндегі әсерлерін күшейтіп, жасушалардың тірі қалу қабілетін төмендетуі мүмкін [18]. Критикалық жүйелердің белгілі бір диапазондағы иондаушы сәулеленуге (ИС) радиосезімталдығы бүкіл организмнің радиосезімталдығын анықтайды. Мұндай әсерлер көбінесе төтенше жағдайларда немесе жоғары қуатты ИС әсерінде көрініс табады, әсіресе радиотерапия барысында маңызды рөл атқарады. Дегенмен, қазіргі кезде адамзат көбінесе техногендік көздерден шығатын аз мөлшерлі созылмалы сәулеленуге ұшырауда, бұл жағдайда радиацияның зақымдаушы әсерлерінің динамикасы қалпына келтіру және бейімделу реакцияларымен анықталады [19].

Соңғы зерттеулер көрсеткендей, аз дозадағы ИС-тың төмен деңгейдегі энергия жоғалтуымен (LET) жасушалар мен тіндерде ерекше биохимиялық және функционалдық өзгерістер тудыратыны белгілі болды [20]. Мұндай өзгерістер биохимиялық сигналды процестердің кешіктірілген және өтпелі өзгерістерімен сипатталады. Олар ферментативті белсенділікке, белсенді оттегі формаларына клеткалардың жауабына, ДНҚ синтезі мен репарациясына, апоптозға, жасушалардың дифференциациясына және иммундық жауапқа әсер етеді. Бұл процестер аз мөлшердегі ИС-тың гендер экспрессиясына ықпал етуімен байланысты, бұл өзгерістер радиосезімталдықтың биомаркерлері ретінде зерттелуде. Аз дозадағы ИС әсерінен белсенді оттегі формаларының түзілуі жасуша ішінде тотығу стресін тудырып, ДНҚ-ның зақымдану жиілігін

арттырады, өз кезегінде генетикалық тұрақсыздыққа әкелуі мүмкін [21]. Сонымен қатар, бұл процестер жасушалардың бағдарламаланған өлімі (апоптоз) мен олардың дифференциациясын өзгертеді, бұл организмнің тіндік және жасушалық деңгейдегі регенерация қабілетіне әсер етеді [22].

Жасушалардың ИС әсеріне жауабы сонымен қатар «негізгі емес» эффектілерді қамтиды. Мысалы, «көрші жасуша әсері» немесе радиациялық индуцирленген геномдық тұрақсыздық сияқты әсерлер сәулеленген жасушалардың ұрпақтарында бірнеше цикл бойы сақталып, канцерогенездің басталуына ықпал етуі мүмкін [23]. Сонымен қатар, бұл эффектілер ұзақ мерзімді генетикалық тұрақсыздық тудыруы мүмкін екендігі белгілі болды [24]. Сондықтан созылмалы аз мөлшерлі ИС-қа ұшыраған адам ағзасының радиосезімталдығын зерттеу бүгінгі таңда өзекті болып отыр [25].

Зерттеу әдістерінің алуан түрлілігі мен жаңа технологиялардың арқасында жасушалардың радиосезімталдығын бағалау үшін көптеген критерийлер анықталған. Бұл критерийлер цитогенетикалық маркерлерден бастап, ДНҚ зақымдану биомаркерлері, генетикалық және эпигенетикалық маркерлерге дейін кең ауқымды қамтиды [26]. Цитогенетикалық маркерлерге хромосомалық аберрациялар (ХА), хромосомалардың ерте конденсациясы, теломер ұзындығы және микроядролар жатады [27]. ДНҚ зақымдану биомаркерлері ретінде бір тізбекті және екі тізбекті ДНҚ үзілістері, γH2AX локустары және жасушадан тыс 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-оксоДГ) қолданылады [28].

Генетикалық бейімділік маркерлері ішінде бірнуклеотидті полиморфизмдер (БНП), ген мутациялары және көшірме санының вариациялары үлкен маңызға ие [29]. Сонымен қатар, индукцияланған генетикалық маркерлер ретінде Гликофорин-А локусы, гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза және Т-клеткалық рецептор (TCR) локустары зерттеледі [30]. Бұл маркерлер радиацияның генетикалық деңгейдегі әсерін бағалауда маңызды рөл атқарады. Осындай генетикалық маркерлер радиацияның ұзақ мерзімді әсерін түсінуге және радиосезімталдықты зерттеуге арналған заманауи зерттеулерде қолданылуда. Олардың көмегімен радиацияға ұшыраған адамдар арасындағы генетикалық ауытқуларды ерте анықтап, қауіпті топтарды дер кезінде анықтауға және алдын алу шараларын енгізуге болады. Бұдан бөлек, бұл маркерлер радиацияның биологиялық салдарын зерттеуде ғылыми негізді қамтамасыз етіп, денсаулық сақтау саласындағы диагностикалық әдістерді жетілдіруге ықпал етеді [31].

ДНҚ метилденуі радиация әсерінен белгілі бір гендердің белсенділігін төмендетуі немесе арттыруы мүмкін, бұл генетикалық тұрақсыздықты арттырып, радиацияның канцерогенезге әсерін күшейтеді. Гистондардың модификациясы жасушалық стресс пен репарациялық процестерді реттей отырып, радиосезімталдықтың күшеюіне ықпал етеді. Сонымен қатар, микроРНҚ деңгейіндегі өзгерістер гендердің посттранскрипциялық реттелуіне әсер етіп, радиацияға ұшыраған жасушалардағы сигналдық жолдардың бұзылуына әкелуі мүмкін [32]. Эпигенетикалық маркерлерді зерттеу

радиацияның жасушаларға әсерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді және оларды биомаркерлер ретінде қолдану радиосезімтал топтарды ерте анықтау мен алдын алу шараларын әзірлеуде маңызды рөл атқарады. Бұған қоса, бұл маркерлер радиацияға ұзақ мерзімді әсердің салдарын бағалау мен зерттеуде перспективалы бағыт ретінде танылады [33].

ИС әсерінен жасушаның негізгі нысаны ядролық ДНҚ болып табылады. Ең қауіпті зақымданулар – екі тізбекті ДНҚ үзілістері, олар жасушаның генетикалық тұрақтылығы мен өміршеңдігіне елеулі қауіп төндіреді. Мұндай зақымданулар тиімді түрде қалпына келтірілмесе, олар хромосомалық аберрациялар, мутациялар және канцерогенездің басталуына әкелуі мүмкін [34]. Сонымен қатар, екі тізбекті үзілістер жасушаның репликациясына, транскрипциясына және жалпы жұмыс істеу қабілетіне кедергі жасай отырып, апоптоз немесе жасушалық қартаю процестерін белсендіруі мүмкін. Сондықтан, радиосезімталдықты зерттеу барысында ДНҚ зақымдануының деңгейін анықтау аса маңызды [35]. Бұл зақымданулардың мөлшері мен сипатын зерттеу радиация әсерінен туындайтын генетикалық тұрақсыздық механизмдерін түсінуге мүмкіндік береді. Сонымен бірге, ДНҚ зақымдану деңгейін анықтау радиация әсерінің ауырлығын бағалау, радиосезімтал топтарды анықтау және олардың радиациялық қауіптерге төзімділігін жақсарту бойынша стратегиялық шешімдер әзірлеу үшін маңызды. Осы зерттеулер радиацияға қарсы қорғаныс шараларын күшейту және радиация әсерін азайтуға бағытталған ғылыми негіз қалыптастырады. Осылайша, радиосезімталдық – бұл молекулалық деңгейдегі алғашқы бұзылыстар мен организмнің қалпына келтіру және бейімделу жүйелерінің өзара әрекеттесуін сипаттайтын кешенді процесс. Организмнің жауап беруіне әсер ететін генетикалық және эпигенетикалық факторлардың рөлі бұл құбылысты тереңірек зерттеуге қажеттілік туғызады [36].

Зерттеу барысында салыстырмалы түрде біртекті популяция ішінде фенотиптік тұрғыда жоғары радиорезистенттілікпен сипатталатын жеке генетикалық айырмашылықтар анықталды. Бұл айырмашылықтар аллельдік полиморфизмдерге байланысты және оларды генетикалық маркерлер ретінде қолдану мүмкіндігі бар. Ұзақ мерзімді болашақта мұндай маркерлерді қолдану созылмалы сәулеленудің кешіктірілген стохастикалық әсерлеріне (әсіресе қатерлі ісіктердің пайда болу ықтималдығына) төзімділігі жоғары тұлғаларды анықтау үшін пайдаланылуы мүмкін. Консервативті бекітілген бірыңғай радиациялық қауіпсіздік критерийлері индивидтің генотипіне қарай өзгермейтініне қарамастан, бұрын жоғары дозадағы сәулеленуге ұшыраған адамдардың денсаулығын мониторингтеу кезінде жеке диагностикалық тәсілдерді қолдану тиімді болуы ықтимал. Бұл нәтижелер сонымен бірге персоналды жоғары сәулелену жағдайында жұмысқа тартуды жоспарлауда, соның ішінде радиациялық апат салдарын жоюға ерікті түрде қатысуға келісім берген қызметкерлер арасынан радиорезистенттілігі жоғары тұлғаларды алдын ала іріктеуде пайдалы болуы мүмкін.

Жеке радиосезімталдық деңгейі адамның генетикалық ерекшеліктерімен анықталып, иондаушы сәулеленуге ағзаның бейімделу қабілетіне тікелей әсер етеді. Радиосезімталдықты анықтайтын негізгі факторлардың бірі – ДНҚ репарациясы мен антиоксиданттық қорғаныс жүйелеріне қатысатын гендердегі БНП. XRCC1, TP53, ATM, RAD51 сияқты гендердің аллельдік вариантары ДНҚ зақымдалуына жауап реакцияның тиімділігін өзгертетіні анықталған.

Атом және медицина қызметкерлері созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне ұшырайтындықтан, олардың жеке радиосезімталдығын генетикалық тұрғыда бағалау кәсіби іріктеудің маңызды бағыты болып табылады. БНП негізіндегі генетикалық скрининг радиациялық төзімділігі жоғары тұлғаларды анықтап, кәсіби қауіпсіздікті арттыруға және жеке дозиметриялық бақылауды жетілдіруге мүмкіндік береді.

1.2 Бір нуклеотидті полиморфизмдердің және аз мөлшердегі радиацияның әсеріне байланысты радиосезімталдық

Адамдардың ИС-ке әртүрлі сезімталдық танытуы ғылыми ортада кеңінен танылған құбылыс. Радиосезімтал фенотип тек сирек кездесетін генетикалық аурулармен (мысалы, Фанкони анемиясы, Ниймеген синдромы, атаксия-телеангиоэктазия) ғана шектелмейді [37]. Радиотерапия алған онкологиялық науқастардың шамамен 10%-ында радиосезімталдықтың артуы және радиотерапиядан кейін қалыпты тіндерде ауыр жанама әсерлер байқалады. Бұл құбылыстың генетикалық ерекшеліктермен тікелей байланысты екендігі дәлелденген [38].

Радиосезімталдықтың генетикалық негіздерін зерттеу барысында БНП-лар маңызды рөл атқарады, өйткені олар генетикалық әртүрлілікті қамтамасыз етіп, радиациялық әсерге организмнің жеке реакцияларын модуляциялайды [39]. БНП-лар белгілі бір гендердің экспрессиясына немесе функционалдық белсенділігіне әсер ете отырып, радиосезімталдық деңгейіне ықпал етеді [40]. Мысалы, ДНҚ репарациясына жауапты гендердегі БНП-лар радиация әсерінен туындаған зақымдануларды қалпына келтіру жылдамдығын өзгертеді, бұл жасуша тіршілігі мен геном тұрақтылығына әсер етуі мүмкін [41].

Сонымен қатар, радиосезімталдықты генетикалық деңгейде зерттеу, әсіресе БНП-ларды талдау, радиацияның организмге жеке әсерін болжауға және радиотерапияны жекешелендіруге мүмкіндік береді. Бұл бағыттағы зерттеулер радиациялық қауіптерді басқару, қауіпті топтарды анықтау және радиацияның биологиялық әсерін азайту стратегияларын әзірлеу үшін маңызды. Соңғы жылдары БНП мен аз мөлшердегі радиацияға деген сезімталдық арасындағы байланысты зерттеу радиогеномика саласындағы негізгі бағыттардың бірі болып отыр. Аз мөлшердегі ИС-ке ұзақ уақыт бойы ұшырау организмде генетикалық тұрақсыздық тудыруы мүмкін, және бұл процесте БНП-дер айтарлықтай рөл атқарады [42].

XRCC1 және *XRCC3* сияқты ДНҚ репарациясына жауап беретін гендердегі полиморфизмдер радиациядан туындаған ДНҚ зақымдарын қалпына келтіру қабілетін төмендетуі мүмкін [43]. Мысалы, *XRCC1* генінің rs1799782

локусындағы Arg399Gln полиморфизмі репарация тиімділігін төмендетіп, радиосезімталдықтың артуына ықпал етеді [45].

Seibold және әріптестерінің зерттеуі *XRCC1* генінің rs2682585 локусының минорлы аллелінің радиотерапиядан кейінгі тері мен жалпы интоксикациядағы токсикалық реакциялардың төмендеуімен байланысты екенін көрсетті [45]. Бұл деректер БНП-лардың аз мөлшердегі радиацияға ұзақ уақыт ұшыраған адамдарда радиосезімталдықты модуляциялау қабілетін көрсетеді.

Сонымен қатар, *p53* және *ATM* сияқты гендердегі полиморфизмдердің радиосезімталдыққа әсері маңызды рөл атқарады. Хіе және әріптестері *P53* генінің Arg72Pro полиморфизмі мен радиацияға жеке сезімталдық арасындағы тікелей байланысты анықтады. Бұл зерттеулер аз мөлшердегі радиацияға жеке генетикалық бейімділік әсерін тереңірек түсінуге бағытталған [46].

Аз мөлшердегі радиацияның әсері тек онкологиялық науқастарда ғана емес, сонымен қатар кәсіби қауіпті топтарда, атап айтқанда атом өнеркәсібі жұмысшыларында да зерттелуде. Бұл топтар аз мөлшердегі иондаушы сәулеленуге ұзақ уақыт бойы ұшырайды, бұл олардың генетикалық тұрақтылығына елеулі әсер етеді [47-48]. *XRCC3* және *RAD51* гендеріндегі БНП-лар радиациялық зақымдануларды модуляциялап, цитогенетикалық өзгерістерге алып келуі мүмкін. Соңғы зерттеулер көрсеткендей, *XRCC3* генінің 241Met аллелін тасымалдаушылар аз мөлшердегі радиацияға ұшыраған кезде жоғары деңгейде цитогенетикалық зақымданулар көрсеткен [49]. Бұл зерттеулер аз мөлшердегі радиацияның әсерін зерттеудің маңыздылығын және бұл генетикалық өзгерістердің кәсіби топтардағы радиосезімталдықты күшейту мүмкіндігін көрсетеді. Интервенциялық кардиологтар мен атом өнеркәсібі жұмысшылары сияқты радиацияның аз мөлшеріне үнемі ұшырайтын адамдарда жүргізілген зерттеулер *XRCC3* 241Met аллелін тасымалдаушылардың радиацияға сезімталдық деңгейінің жоғары екенін және бұл топтарда микроядролар санының артуын көрсетті [50]. Бұл деректер аз мөлшердегі радиацияның ұзақ мерзімді әсерін зерттеудің маңыздылығын және мұндай өзгерістердің кәсіби топтардағы радиосезімталдықты күшейту мүмкіндігін растайды.

Аз мөлшердегі радиацияның әсеріне қатысты тарихи жағдайлар зерттеу саласында ерекше орын алады. Мысалы, Жапониядағы атомдық бомбалауға ұшыраған адамдар арасында жүргізілген зерттеулер *IL-10* генінің полиморфизмдері (мысалы, -819A>G және -592T>G) радиацияға иммундық жауапты модуляциялайтынын және диффузды асқазан рагының төмендеу қаупімен байланысты екенін көрсетті [51]. Бұл зерттеулер радиацияның иммундық жүйеге генетикалық деңгейде әсер ететінін және белгілі бір генетикалық полиморфизмдердің қорғаныш рөл атқаруы мүмкін екенін дәлелдеді.

Қазақстандағы Семей полигонында радиациялық сынақтарға ұшыраған адамдарда RET және *XRCC1* гендеріндегі полиморфизмдердің қалқанша безі қатерлі ісігінің даму қаупін арттыратыны анықталды [52]. Бұл гендер ДНҚ репарациясы мен жасушалық сигналдық жолдарға жауапты, сондықтан

олардың өзгерістері радиация әсерінен геном тұрақсыздығын арттырады. Бұл тарихи жағдайлар аз мөлшердегі радиацияның ұзақ мерзімді әсерін зерттеу қажеттілігін ерекше атап көрсетеді. Мұндай зерттеулер радиацияның адам денсаулығына тигізетін әсерін тереңірек түсінуге, қауіпті топтарды анықтауға және радиацияға ұшыраған популяциялар арасында аурулардың алдын алу шараларын әзірлеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, тарихи жағдайлар радиацияның әсеріне байланысты биомаркерлерді анықтау үшін құнды дереккөз ретінде қызмет етеді [53].

Атом өнеркәсібі жұмысшыларына қатысты жүргізілген зерттеулерде *XPD, GSTP1* және *p53* гендеріндегі полиморфизмдердің радиация әсерінен ДНҚ зақымдануына және хромосомалық аберрацияларға қалай ықпал ететіні анықталды [54]. Бұл гендер ДНҚ репарациясы, апоптоз және антиоксиданттық қорғаныс механизмдерінде маңызды рөл атқарады, сондықтан олардың өзгерістері геном тұрақсыздығын күшейтіп, радиосезімталдықты арттырады.

Соңғы зерттеулер көрсеткендей, атом өнеркәсібі жұмысшыларының аз мөлшердегі радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшырауы генетикалық тұрақсыздықты тудыруы мүмкін [55-56]. Бұл генетикалық тұрақсыздық хромосомалық аберрациялардың артуы, ДНҚ-ның екі тізбекті үзілістері және микроядролардың түзілуімен сипатталады. Мұндай өзгерістер радиацияның бірнеше онжылдыққа созылатын ұзақ мерзімді салдарын көрсетеді және олардың денсаулыққа әсері уақыт өте келе айқындала түседі [57-58].

Сонымен қатар, Schneider және әріптестері Чернобыль апатынан кейін радиацияның созылмалы әсеріне ұшыраған жұмысшыларды зерттей отырып, ұзақ мерзімді радиация әсерінен туындайтын денсаулық мәселелерін талдады Олар радиацияның белгілі бір генетикалық полиморфизмдер арқылы организмге қалай әсер ететінін және радиацияға сезімталдықты арттыратынын анықтады. Зерттеу нәтижелері радиацияның ДНҚ репарациясына, генетикалық тұрақтылыққа және иммундық жүйеге әсерін көрсетіп, бұл өзгерістердің радиосезімталдықты күшейтіп, аурулардың даму қаупін арттыратынын дәлелдеді [59].

Ұзақ мерзімді радиацияның әсері тек онкологиялық аурулардың дамуымен ғана шектелмей, созылмалы қабыну процестері мен генетикалық өзгерістерді тудыруы мүмкін екендігі атап өтілді. Бұл зерттеулер жұмысшылардың денсаулығын қорғауға арналған алдын алу шараларын күшейту қажеттігін көрсетеді. Атап айтқанда, радиацияның әсерін ерте анықтау үшін биомаркерлерді қолдану, жұмысшыларды тұрақты бақылау және радиацияға сезімтал топтарды анықтау шаралары маңызды болып табылады.

Turner және әріптестері атом өнеркәсібі жұмысшыларының радиациялық сезімталдығын генетикалық деңгейде зерттей отырып, БНП-дер радиацияға жауап беру механизмдерінде маңызды рөл атқаратынын анықтады. Олар бұл полиморфизмдердің радиацияның жасушаларға әсерін модификациялап, ДНҚ репарациясы, апоптоз және жасушалық стресс жауаптары сияқты негізгі процестерді өзгерте алатынын көрсетті. Бұл зерттеу нәтижелері радиацияның биологиялық әсеріне генетикалық факторлардың ықпалын тереңірек түсінуге

мүмкіндік беріп, генетикалық әртүрліліктің радиосезімталдық деңгейіне қалай әсер ететінін айқындайды [60].

Сонымен қатар, Melia және әріптестері ДНҚ репарациясына жауап беретін гендердегі полиморфизмдердің радиация әсерінен туындаған хромосомалық аберрацияларға қалай әсер ететінін анықтады [61]. Зерттеу нәтижелері белгілі бір генетикалық полиморфизмдердің, әсіресе *XRCC1, XRCC3,* және *RAD51* гендеріндегі өзгерістердің, радиациялық зақымдануларды қалпына келтіру тиімділігін төмендетуі мүмкін екенін көрсетті. Jacobs және әріптестері денсаулық сақтау саласында радиацияға ұшырайтын қызметкерлер арасында жүргізген зерттеулерінде БНП-лардың төмен дозалы радиацияға жауап беруіндегі рөліне назар аударған. Бұл зерттеу радиациялық әсерге сезімталдықты түсінуде геномдық зерттеулердің маңыздылығын атап өтті [62].

Әсіресе аз мөлшерлі радиацияға күнделікті ұшырайтын медицина қызметкерлерінде радиацияның ДНҚ-ға тигізетін әсері ұзақ уақыт бойы жинақталып, генетикалық тұрақсыздыққа алып келуі мүмкін [63-64]. Соңғы зерттеулер генетикалық полиморфизмдер арқылы радиацияға сезімталдықты анықтайтын және радиациялық жауапты модуляциялайтын белгілі БНП-лерді зерттеді. Бұл зерттеу геномдық ассоциациялық зерттеулер (GWAS) арқылы жеке адамдардың радиацияға генетикалық бейімділігін анықтауға арналған маңызды қадам болып табылады [65-66].

Wang және әріптестері радиацияның хромосомалық аберрацияларға қалай әсер ететінін зерттей отырып, ДНҚ репарациясына жауап беретін гендердегі полиморфизмдерді қарастырды. Олардың зерттеулері ДНҚ репарациясын қамтамасыз ететін гендердегі БНП-дердің радиация әсерінен туындаған хромосомалық аберрациялардың ауырлығын және жиілігін өзгерте алатынын көрсетті [67]. Атап айтқанда, *XRCC1, XRCC3, BRCA1*, және *BRCA2* гендеріндегі полиморфизмдер ДНҚ-ның зақымданған бөліктерін қалпына келтіру қабілетіне айтарлықтай әсер ететіні анықталды. Бұл гендер зақымданған ДНҚ-ны қалпына келтіру процестеріне тікелей қатысады, сондықтан олардың өзгерістері репарация тиімділігін төмендетіп, хромосомалық тұрақсыздық пен генетикалық зақымдану қаупін арттырады [68].

Осы зерттеу радиацияның жасушалардағы генетикалық материалға тікелей әсерін тереңірек талдай отырып, репарация процесіне әсер ететін генетикалық факторларды анықтауға бағытталды. Зерттеу нәтижелері генетикалық бейімділіктің адам организмінің радиациядан кейін қалпына келу қабілетін анықтайтын негізгі факторлардың бірі екенін көрсетті. Бұл мәліметтер радиосезімталдықты болжау және қауіпті топтарды ерте анықтау үшін биомаркерлерді әзірлеуде маңызды рөл атқарады [69].

Sorensen және әріптестері радиацияның қатерлі ісік тудыру қаупін арттыратын генетикалық бейімділікті зерттей отырып, ДНҚ репарациясына жауап беретін гендердегі БНП-лердің маңызды рөлін көрсетті [70]. Олар радиациялық әсерден кейін ұзақ мерзімді қатерлі ісіктердің қаупін арттыратын негізгі факторларды анықтауға назар аударды. Зерттеу нәтижелері БНП-лердің белгілі бір комбинациялары радиацияға ұшыраған адамдарда қатерлі ісік

дамуының ықтималдығын арттыратынын көрсетті. Бұл комбинациялар ДНҚ репарациясы механизмдерінің тиімділігіне әсер етіп, генетикалық тұрақсыздықтың күшеюіне әкелуі мүмкін.

Сонымен қатар, зерттеу радиацияның ДНҚ құрылымын зақымдап, генетикалық мутацияларға себеп болуы мүмкін екенін, ал бұл өзгерістер репарация процестерінің бұзылуы кезінде қатерлі ісіктің дамуына түрткі болатынын дәлелдеді. Sorensen және әріптестерінің жұмысы генетикалық полиморфизмдер мен радиация әсерінің онкологиялық аурулар дамуындағы рөлін анықтай отырып, радиацияның ұзақ мерзімді салдарын тереңірек түсінуге мүмкіндік береді [71-72].

Чернобыль апатына қатысты зерттеулер радиацияның адамдарға ұзақ мерзімді әсерін жан-жақты талдады. Кейбір зерттеулер радиацияның ата-анадан балаға берілетін мутацияларды тудырмайтынын көрсетті. Мысалы, Чернобыль апатынан кейін туған балалардың геномында радиацияның мұрагерлік әсері байқалмады. Бұл деректер радиацияның ата-аналардың ұрпақтарына генетикалық өзгерістерді бермейтінін көрсетеді, яғни радиация тікелей мұрагерлік мутацияларға ықпал етпейтінін дәлелдейді. Дегенмен, радиацияның ұзақ мерзімді генетикалық және эпигенетикалық әсерлері әлі де толық зерттеуді қажет етеді. Ұрпақтар бойы жалғасуы мүмкін ықтимал эпигенетикалық өзгерістер немесе радиацияның иммундық жүйеге, генетикалық тұрақтылыққа әсер етуі сияқты мәселелер болашақ зерттеулерде назар аударуды талап етеді. Бұл бағыттағы зерттеулер радиацияның адамдарға әсерін тереңірек түсініп, радиацияға ұшыраған қауіпті топтар арасында денсаулықты қорғауға арналған нақты шараларды әзірлеу үшін өте маңызды [73-74].

Сонымен қатар, радиацияның қалқанша безі қатерлі ісігіне әсері туралы зерттеулерде радиация әсерінен туындаған мутациялар анықталды. Hlozek және әріптестері радиацияның қалқанша безі қатерлі ісігіне әкелетін мутацияларға, әсіресе *BRAF, RAS,* және *RET* гендеріндегі өзгерістерге әсерін зерттеді [75]. Зерттеу нәтижелері радиацияның ДНҚ қос тізбекті үзілістерін тудыратынын және бұл үзілістердің ісік дамуының алғашқы кезеңдерінде шешуші рөл атқаратынын көрсетті. Бұл үзілістер ДНҚ репарациясы механизмдерінің бұзылуына байланысты хромосомалық қайта құрылымдарға және онкогендердің белсендірілуіне алып келеді. Атап айтқанда, *BRAF V600E* мутациясы радиация әсерінен жиі кездеседі және ол қалқанша безінің папиллярлық қатерлі ісігінің дамуында негізгі рөл атқарады. Бұл зерттеулер радиацияның қалқанша безі ісіктерін дамытуға әсерін тереңірек түсінуге мүмкіндік беріп, оның генетикалық механизмдерін ашуда маңызды деректер ұсынады. Сонымен қатар, радиация әсерінен туындаған мутацияларды анықтау радиациялық онкология саласында ерте диагностикалау және алдын алу шараларын әзірлеу үшін маңызды [76].

Оңтүстік Корея атомдық энергия аймағындағы тұрғындардың арасында жүргізілген зерттеулер радиацияның қалқанша безі қатерлі ісіктеріне және BRAF V600E мутациясына әсерін анықтады. Радиация әсерінен бұл мутациялардың жиі кездескені және олардың қалқанша безі ісіктерінің

дамуында маңызды рөл атқаратыны анықталды. Сонымен қатар, RET/PTC қайта құрылымдалуы радиация әсерінен болған ерекше генетикалық өзгеріс ретінде қарастырылды. Бұл қайта құрылымдар қалқанша безі ісігінің дамуының молекулалық негізінде радиацияның әсерін нақты көрсетеді. Зерттеулер радиацияның генетикалық тұрақсыздыққа алып келіп, хромосомалық қайта құрылымдарды, мутацияларды және онкогендердің белсендірілуін тудыруы мүмкін екенін дәлелдейді. Бұл өзгерістер ұзақ мерзімді перспективада радиацияға ұшыраған популяциялар арасында қатерлі ісіктердің даму қаупін арттыруы мүмкін. Бұл нәтижелер радиацияның адам геномына әсерін тереңірек түсінуге және радиацияның ұзақ мерзімді салдарын бақылау үшін молекулалық биомаркерлерді қолдану қажеттігін көрсетеді [77].

Атом өнеркәсібі жұмысшылары мен радиациялық қауіпті аймақтарда тұратын адамдардың радиосезімталдығын зерттеу маңызды генетикалық өзгерістердің болуын көрсетті. *XRCC1, XRCC3, p53*, және *ATM* сияқты ДНҚ репарациясына жауап беретін гендердегі полиморфизмдер радиация әсерінен туындайтын ДНҚ зақымдануларын қалпына келтіру қабілетіне айтарлықтай әсер етеді. Бұл генетикалық өзгерістер жасушалардың зақымданған ДНҚ-ны тиімді түрде репарациялау қабілетін төмендетіп, хромосомалық тұрақсыздық пен генетикалық мутациялардың жиілігін арттырады. Атап айтқанда, *XRCC1* геніндегі полиморфизмдер базалық репарация механизмдеріне кедергі келтірсе, *ATM* геніндегі өзгерістер қос тізбекті ДНҚ үзілістерінің репарациясына әсер етеді. Бұл механизмдердің бұзылуы радиосезімталдық деңгейінің артуына әкеледі және қатерлі ісіктер мен басқа да радиацияға байланысты аурулардың даму қаупін арттырады. Бұл деректер аз мөлшердегі иондаушы сәулеленуге ұзақ уақыт бойы ұшыраған адамдарда радиосезімталдықтың артуына ықпал етеді және қауіпті топтарды анықтау үшін генетикалық маркерлерді зерттеудің маңыздылығын көрсетеді [78-79].

Зерттеулер көрсеткендей, радиациялық әсерден туындаған хромосомалық аберрациялар мен генетикалық тұрақсыздық қатерлі ісік және басқа да аурулардың дамуына ықпал етеді. Радиогеномика саласында жүргізілген зерттеулер радиацияға деген жеке генетикалық бейімділікті тереңірек түсінуге мүмкіндік беріп, болашақта радиациялық қауіпке байланысты алдын алу шараларын жетілдіруді көздейді [80].

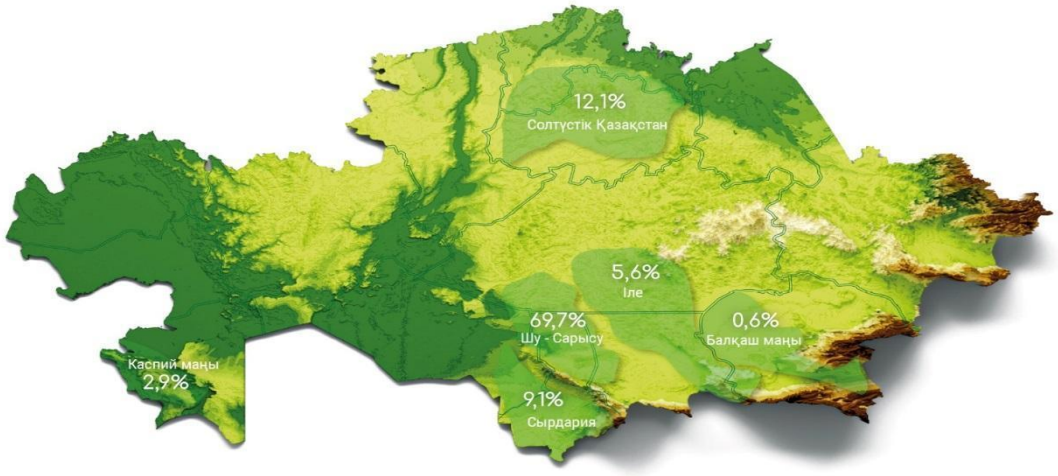
Бұл зерттеулер белгілі бір гендердегі полиморфизмдердің радиацияға сезімталдық пен генетикалық тұрақсыздыққа қалай әсер ететінін түсінуге көмектеседі. Сонымен қатар, Чернобыль апаты мен Семей полигоны сияқты тарихи жағдайлар радиацияның ұзақ мерзімді әсерінің денсаулыққа тигізетін салдарын зерттеуде ерекше маңызды болып табылады [81]. Бұл жағдайлар радиацияның бірнеше ұрпаққа созылатын генетикалық және эпигенетикалық әсерлерін талдау үшін құнды дереккөз болып саналады [82-83].

Жинақталған зерттеулер нәтижелері аз мөлшерлі иондаушы сәулеленудің (ИС) ұзақ мерзімді әсері адамның генетикалық тұрақтылығына айтарлықтай ықпал ететінін және бұл әсердің деңгейі жеке радиосезімталдықпен тығыз байланысты екенін көрсетеді. Радиосезімталдықтың генетикалық негізінде ДНҚ

репарациясына, апоптозға және антиоксиданттық қорғанысқа жауап беретін XRCC1, XRCC3, TP53, ATM, RAD51 сияқты гендердегі бірнуклеотидті полиморфизмдер (БНП) шешуші рөл атқарады. Бұл аллельдік варианттар жасушаның радиациялық зақымдануға жауап беру тиімділігін өзгертеді, нәтижесінде кейбір адамдарда радиацияға сезімталдық жоғары болады.

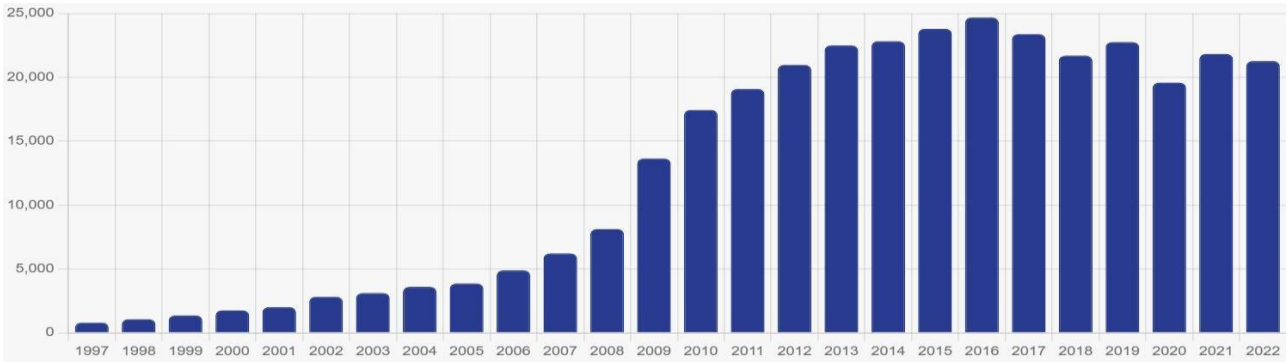
1.3 Қазақстанның уран өндіру саласы

Қазақстан уран өндіру бойынша әлемдегі жетекші мемлекеттердің бірі болып табылады. 2022 жылғы деректерге сәйкес, ел әлемдік табиғи уран өндірісінің шамамен 43%-ын қамтамасыз етті, бұл көрсеткіш Қазақстанның жаһандық ядролық энергетика саласындағы стратегиялық маңызын көрсетеді [84]. Еліміздегі уран қоры негізінен Шу-Сарысу (70%), Солтүстік Қазақстан (12%) және Сырдария (9%) өңірлерінде шоғырланған. Сонымен қатар, Іле, Каспий маңы және Балқаш маңы сияқты аймақтарда уран қорының аз мөлшері бар, бірақ олардың өндірістік әлеуеті әлі де зерттелуде.



Сурет 1 – Қазақстан Республикасындағы негізгі уран кен орындарының орналасуы [85]

Қазақстан – әлемдегі уран өндірісі бойынша көшбасшы елдердің бірі. 1997 жылдан бастап 2022 жылға дейін уран өндірісі қарқынды дамып, елдің жаһандық нарықтағы рөлі күшейе түсті (сурет 2). Қазақстанның бұл саладағы жетістіктері өндіріс көлемінің қарқынды өсуі мен заманауи технологияларды қолдану арқылы ерекшеленеді, бұл оны басқа өндіруші елдерден айырмашылығын көрсетеді.



Сурет 2 – 1997-2022 жылдар аралығындағы Қазақстандағы уран өндірісінің динамикасы [85]

Қазақстанда уран өндіруде жер асты ұңғымалы шаймалау (ЖҰШ) әдісі қолданылады. Бұл әдіс қоршаған ортаға минималды әсер етіп, радиациялық экспозицияның жұмысшылар мен жергілікті тұрғындарға таралуын шектеуге бағытталған экологиялық тұрғыдан тиімді технология ретінде танылған.

1.3.1 Қазақстанның уран өндіру саласындағы экологиялық мәселелер мен денсаулыққа әсері

Қазақстанның уран өндіру саласы жаһандық деңгейде маңызды орынға ие болғанымен, бұл салада бірқатар экологиялық және денсаулыққа қатысты мәселелер туындауда. Әсіресе, радиацияның ұзақ мерзімді әсері мен қоршаған ортаға келтіретін зияны айтарлықтай алаңдаушылық тудырады. Қазақстандағы уран өндірісінің көп бөлігі жер асты ұңғымалы шаймалау әдісімен жүзеге асырылады. Бұл әдіс дәстүрлі шахталық әдістерге қарағанда экологиялық тұрғыдан тиімді деп саналса да, оның экожүйеге және адам денсаулығына ұзақ мерзімді әсері толық зерттелмеген. Ұңғымалы шаймалау кезінде қолданылатын химиялық реагенттердің топырақ пен жерасты суларына сіңу қаупі жоғары, бұл жергілікті экожүйелердің ластануына әкелуі мүмкін. Радиоактивті қалдықтардың жинақталуы және олардың табиғи ортаға таралуы – басты мәселелердің бірі. Уран өндіру орындарында радионуклидтердің атмосфераға, су ресурстарына және топыраққа бөлінуі өсімдіктер, жануарлар және адамдар үшін елеулі қауіп төндіреді. Бұл әсіресе өндіру орындарына жақын тұратын тұрғындар арасында радиациялық әсерге байланысты аурулардың (қатерлі ісік, тыныс алу органдарының аурулары және т.б.) даму қаупін арттырады [86-87].

Созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулелену адам ағзасына бірнеше жүйелі әсер етеді. Біріншіден, иммундық жүйе әлсірейді: радиация NK-жасушалар мен Т-лимфоциттердің белсенділігін төмендетіп, организмнің инфекцияларға қарсы төзімділігін азайтады [88-89]. Екіншіден, радиация ДНҚ құрылымына зақым келтіріп, хромосомалық аберрациялар мен микронуклеус түзілуін күшейтеді. Бұл өзгерістер генетикалық тұрақсыздықтың артуына және қатерлі ісік дамуына әкелуі мүмкін [90]. Үшіншіден, репродуктивті жүйеге радиацияның әсері бедеулік, жүктіліктің бұзылуы және ұрықтың даму ақаулары

сияқты салдарға соқтыруы ықтимал [91]. Бұл факторлар радиацияның биологиялық әсерлерін бағалауда маңызды бағыттар болып табылады.

Радиацияға ұшыраған қауіпті топтар, соның ішінде уран өндірумен айналысатын жұмысшылар мен осы өндіріс орындарына жақын маңдағы тұрғындар, тұрақты бақылауды және денсаулықты қорғауға бағытталған шараларды қажет етеді. Бұл топтар арасында ауруларды ерте анықтау және алдын алу мақсатында тұрақты медициналық тексерулер жүргізу, радиациялық әсерді азайту үшін жеке қорғаныс құралдарын қолдану және ақпараттандыру шараларын ұйымдастыру маңызды. Аз мөлшердегі радиация ұзақ уақыт бойы жинақталған жағдайда генетикалық өзгерістерге, жасуша мутацияларына, және қатерлі ісік ауруларының даму қаупіне алып келуі ықтимал. Аз мөлшердегі радиацияның ұзақ мерзімді әсері адам денсаулығына зиянды салдарлар туғызуы мүмкін. Бұл әсіресе уран өндірумен айналысатын жұмысшыларға қатысты өзекті мәселе болып отыр (сурет 3) [92-93].



Уран өндірісінен бөлінетін радиация қоршаған орта факторларымен (температура, жауын-шашын, жел) өзара әрекеттесіп, кең таралуы мүмкін. Бұл радиация адам ағзасында ДНҚ зақымдануына әкеліп, ісік және басқа да әлеуметтік маңызы бар аурулардың даму қаупін арттырады.

Сурет 3 – Уран өндірісінің қоршаған ортаға және адам денсаулығына әсері (сурет автордың үлесінде BIORENDER бағдарламасы арқылы бейнеленді).

Уран өндіру процесі жер асты сулары мен топырақтың ластануына да себеп болуы мүмкін. Жер асты ұңғымалы шаймалау әдісінде уранды бөліп алу үшін қолданылатын химиялық реагенттер, мысалы, күкірт қышқылы немесе азот қышқылы, жер асты су көздеріне енуі мүмкін. Бұл су ресурстарының ластануына әкеліп, экожүйеге және адамдардың денсаулығына айтарлықтай зиян тигізуі ықтимал. Ластанған су көздері ауылдық және қалалық аймақтарда адамдардың тұтынуы үшін қауіпті болуы мүмкін, себебі радионуклидтер мен

ауыр металдардың жоғары деңгейі қатерлі ісік, генетикалық бұзылыстар және басқа да аурулардың даму қаупін арттырады. Бұл мәселе әсіресе уран кен орындарына жақын орналасқан ауылдық аймақтар үшін өзекті, өйткені мұндай аудандарда тұрғындар жиі жергілікті су көздеріне тәуелді. Уран өндіру аймақтарында топырақ пен судың сапасын тұрақты бақылау жүргізу және ластанудың алдын алу үшін тиімді шараларды енгізу қажеттілігі туындап отыр [94-95]. Бұл мәселені шешу үшін радиоактивті және химиялық ластанудың таралуын шектейтін экологиялық қауіпсіз технологияларды қолдану және уран өндіру саласындағы экологиялық стандарттарды күшейту маңызды. Сонымен қатар, топырақтың ластануы радиациялық қалдықтар мен химиялық заттардың әсерінен орын алуы мүмкін. Топырақтың құрамына радиоактивті заттардың енуі ауыл шаруашылығына кері әсерін тигізіп, экожүйенің тепе-теңдігін бұзуы мүмкін. Радиоактивті қалдықтарды дұрыс басқармау және оларды қауіпсіз сақтау шараларының болмауы ұзақ мерзімді экологиялық зиян келтіре алады. Бұл жағдайлар қоршаған ортаға елеулі әсер етіп, топырақта жинақталған радиоактивті заттар өсімдіктер мен жануарлардың денсаулығына да әсер етеді [96-97].

Қазақстанда уран өндіру орындарында радиоактивті қалдықтарды дұрыс басқару қажеттілігі өте маңызды. Радиоактивті қалдықтарды тиісті түрде сақтамау олардың топыраққа, суға, және атмосфераға таралуына әкелуі мүмкін. Мұндай ластану аймақтың экологиялық жағдайына ұзақ мерзімді зиян тигізіп, жергілікті экожүйелер мен тұрғындар үшін елеулі қауіп тудырады. Осыған байланысты, радиоактивті қалдықтарды өңдеу және сақтауға арналған қауіпсіздік шараларын қатаң сақтау қажет [98-99].

Қазақстанның уран өндірісі ел экономикасы үшін стратегиялық маңызға ие болғанымен, оның экологиялық салдары мен радиацияның денсаулыққа тигізетін әсері айтарлықтай тәуекелдер тудырады. Уран өндірісі нәтижесінде жер асты суларының ластануы, топырақтың радиоактивті заттармен ластануы, сондай-ақ аз мөлшердегі радиацияның жинақталған ұзақ мерзімді әсері экологиялық тепе-теңдікті бұзып, адам денсаулығына зиян келтіруі мүмкін. Мұндай жағдайлар қатерлі ісік, генетикалық бұзылулар, және иммундық жүйенің әлсіреуі сияқты аурулардың даму қаупін арттырады. Уран өндірісіндегі жұмысшылар мен жергілікті тұрғындар үшін қауіпсіздік шараларын күшейту, радиоактивті қалдықтарды басқарудың тиімді жүйесін енгізу, сондай-ақ өндірістік процестердің экологиялық қауіпсіздігін қамтамасыз ету бұл саладағы басты басымдықтар болып табылады. Радиоактивті қалдықтарды жинау, өңдеу және сақтау стандарттарын жетілдіру арқылы өндіріс орындарының қоршаған ортаға тигізетін теріс әсерін азайту және тұрғындардың денсаулығын қорғау шараларын іске асыру қажет [100].

1.4 Жасушалық циклді бақылау және апоптозды реттейтін гендердің аз мөлшерлі радиация жағдайындағы полиморфизмдері

1.4.1 TP53 гені: ісік супрессор ретіндегі рөлі және оның аз мөлшерлі радиациямен ассоциацияланған полиморфизмі

Полифункционалды *p53* гені және оның өнімдері ғалымдардың ерекше назарын аударуда. Бұл ген жасушалық циклді реттеуге, апоптозды индукциялауға және геном тұрақтылығын сақтауға қатысатын негізгі факторлардың бірі болып табылады. ДНҚ-ның әртүрлі генотоксикалық агенттердің, әсіресе ИР әсерінен зақымдалуы *p53* генінің экспрессиясын индукциялайды. Бұл жасуша ішінде радиоиндуцирленген зақымдарды қалпына келтіру, апоптоз немесе жасушалық қартаю процестерін белсендіретін көптеген қорғаныс механизмдерін іске қосатын реакциялар тізбегін бастайды. *p53* генінің ақуыз өнімі жасушалық циклдің G1-S және G2-M фазалары арасындағы бақылау нүктелерінде әрекет етіп, зақымдалған ДНҚ-ны репликацияға жол бермейді. Егер ДНҚ қалпына келтірілмесе, *p53* апоптоз бағдарламасын іске қосып, зақымдалған жасушаның өлуін қамтамасыз етеді. Осылайша, *p53* гені жасушалардың радиациялық зақымдарға реакциясын модуляциялайтын негізгі фактор болып табылады [101]. Сонымен қатар, *p53* генінің мутациялары радиацияға ұшыраған жасушаларда жиі байқалады және бұл генетикалық өзгерістер қатерлі ісік дамуының негізгі себептерінің бірі болып табылады. Бұл мутациялар геннің қорғаныс функциясын бұзып, геном тұрақсыздығын күшейтіп, канцерогенезге әкелуі мүмкін. Сондықтан *p53* генінің функцияларын зерттеу радиацияның жасуша деңгейіндегі әсерін түсіну және радиосезімталдықты бағалау үшін маңызды болып табылады [102].

P53 генінің маңызды нысаналарының бірі – *p21/WAF1* гені (ағылш. *wild-type activated factor*), ол циклинге тәуелді киназалардың ингибиторы *CIP18*-ді кодтайды. Бұл ген жасушалық циклді реттеуде маңызды рөл атқарады, әсіресе ДНҚ зақымданған кезде жасушаның бөлінуін тоқтату арқылы оның тұрақтылығын сақтауға көмектеседі. *p21* генінің өнімі циклин D1/CDk4 және циклин E/CDk2 кешендерінің белсенділігін селективті түрде тежейді, бұл жасушаның G1 фазасынан S фазасына өтуін тежеп, бөліну процесін баяулатады. Бұл механизм зақымдалған ДНҚ-ны репликация алдында қалпына келтіру үшін қажет уақытты қамтамасыз етеді. Егер ДНҚ қалпына келтіру мүмкін болмаса, *p53*-тің әсері арқылы апоптоз бағдарламасы іске қосылады. *p21* генінің экспрессиясы *p53* генінің белсенділігімен тығыз байланысты және бұл каскад ДНҚ-ға кез келген зақым келтіретін факторларға, соның ішінде иондаушы радиация, еркін радикалдар, және рестрикциялық эндонуклеазалар сияқты генотоксикалық агенттерге жауап ретінде жүзеге асады [103-104]. Бұл процесс жасушаның генетикалық тұрақтылығын сақтауға бағытталған негізгі қорғаныс тетіктерінің бірі болып табылады. *p53-p21* осі арқылы жүзеге асатын бұл бақылау механизмі жасушалардың радиацияға реакциясын түсінуде және радиосезімталдықты зерттеуде ерекше маңызға ие.

Сонымен қатар, *p53* ақуызы ДНҚ репликациясын тежеп қана қоймай, оның қалпына келуін де ынталандырады. Бұл механизмнің маңызды бөлігі *GADD45* генінің транскрипциясын белсендіру болып табылады, ол зақымдалған ДНҚ учаскелерін тану және репарациялау процестерінде негізгі рөл атқарады. Сонымен қатар, *p53* ақуызы ERCC3 ақуызымен өзара әрекеттесіп, ДНҚ зақымданған аймақтарды тану мен алып тастауға тікелей қатысады. Бұл

механизмдер *p53*-тің жасушалық деңгейдегі қорғаныс процестеріндегі маңызды орнын көрсетеді. *p53* генінде орын алатын миссенс мутациялары сирек кездесетін Ли-Фраумени синдромының дамуымен байланысты. Бұл синдром қатерлі ісіктердің ерте жаста дамуымен сипатталады және *p53* генінің мутациялары геном тұрақсыздығына алып келетінін көрсетеді. Сонымен қатар, *p53* және *p21* гендерінің полиморфизмдері кең таралған онкологиялық ауруларда, атап айтқанда, өкпе және сүт безі қатерлі ісігінде сипатталған. Бұл генетикалық өзгерістер жасушалардың радиацияға сезімталдығын арттырып, канцерогенездің даму ықтималдығын көбейтеді [105-106].

p53 гені генетикалық тұрақтылықты сақтап, қатерлі ісікке қарсы күресте маңызды рөл атқарады. Бұл ген жасушалық циклді реттеп, зақымдалған ДНҚ-ны қалпына келтіру немесе апоптозды (жасуша өлімін) іске қосу арқылы геномның тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Аз мөлшердегі радиацияның *p53* геніне әсері соңғы он жыл ішінде кеңінен зерттелді. Радиация сияқты генотоксикалық агенттерге жауап ретінде *p53* гені белсендіріледі, бұл ДНҚ зақымданған кезде қорғаныс механизмдерін іске қосатын негізгі фактор болып табылады. *P53* ақуызы зақымдалған жасушалардың пролиферациясына жол бермей, жасушалық циклдің G1 фазасында тоқтауын қамтамасыз етеді немесе қалпына келтірілмейтін зақымданған жасушаларда апоптозды бастайды. Алайда, ұзақ уақыт бойы аз мөлшердегі радиацияға ұшырау *p53* генінің мутациясына алып келуі мүмкін. Мұндай мутациялар геннің қатерлі ісікке қарсы функциясын төмендетіп, генетикалық тұрақсыздықты күшейтеді және жасушалардың бақылаусыз көбеюіне ықпал етеді. Бұл процесс қатерлі ісіктің пайда болу қаупін арттырады және радиацияның ұзақ мерзімді генетикалық салдарын көрсетеді [107].

Зерттеулер көрсеткендей, аз мөлшердегі радиация *p53* генінің экспрессиясын күшейтеді, бұл жасушалардың ДНҚ зақымдалуын қалпына келтіру мүмкіндігін арттырады. Жасушалардың радиацияға жауабы реттеледі, бұл процесте *p53* белсенділігі маңызды рөл атқарады, әсіресе апоптозды тежейді және радиациялық зақымдалуға бейім жасушаларды сақтап қалады. Бірақ, созылмалы әсер ету жағдайында *p53* мутациясы оның қалыпты қызметін бұзып, радиацияға сезімталдықты төмендетеді [108-109].

p53 мутациялары аз мөлшердегі радиацияға ұшыраған жасушаларда жиі кездеседі, бұл геннің апоптозды индукциялау қабілетін төмендетеді, нәтижесінде қатерлі ісіктердің дамуына әкелуі мүмкін. Жасушалардың радиацияға бейімделуі жасуша циклін баяулатып, ДНҚ қалпына келуіне мүмкіндік береді, бірақ созылмалы радиациялық әсерлер кезінде бұл процесте ақаулар болуы мүмкін [110]. Созылмалы аз мөлшердегі радиация *p53* генінің мутацияларын тудырып, оның қатерлі ісікке қарсы қасиеттерін төмендетуі мүмкін, бұл жасушалардың ДНҚ-ны қалпына келтіру мүмкіндіктерін азайтады. *p53* мутациялары өкпе, сүт безі және өңеш қатерлі ісіктерінің дамуымен байланысты екені анықталған. Сонымен қатар, *p53* мутациялары бар жасушалар радиотерапия барысында радиацияға төзімділігін көрсетеді, бұл оларды емдеуде қиындықтар туғызуы мүмкін [111]. p53 генінің

мутацияларының зерттелуі қатерлі ісік ауруларын диагностикалау және алдын алу үшін маңызды бағыт болып табылады. *p53* генінің полиморфизмдерін зерттеу арқылы аз мөлшердегі радиацияның жасушалық және генетикалық деңгейде қандай өзгерістерге алып келетінін анықтау маңызды болып отыр [112].

Зерттеулер уран өндіруші жұмысшылардың *p53* геніне радиацияның әсерін жан-жақты зерттеді. PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis) жобасы арқылы жүргізілген зерттеулер АҚШ, Канада, және бірнеше Еуропа елдеріндегі жұмысшылардың өкпенің қатерлі ісігіне шалдығу қаупінің артқанын көрсетті. Бұл жұмысшылардың ұзақ уақыт бойы радон мен оның ұрпақ элементтеріне ұшырауы *p53* мутациялары мен генетикалық тұрақсыздықты тудырғаны анықталды. Уран өндіру кезінде жұмысшылардың радиацияға жиі ұшырауы қатерлі ісікке шалдығу мүмкіндігін едәуір арттырады [113].

Италия мен Германияда жүргізілген зерттеулерде де жұмысшылардың радонға ұзақ уақыт әсері салдарынан *p53* мутациялары жиі кездесетіні байқалды. Бұл мутациялар қатерлі ісіктердің, әсіресе өкпе және бауыр қатерлі ісігінің пайда болу ықтималдығын арттырды. Германияның Висмут компаниясында жұмыс істеген жұмысшылар ең үлкен зерттеу когортын құрады, олардың арасында өкпенің қатерлі ісігінің жоғары деңгейі байқалды [114].

p53 генінің интрон 6 және экзон 4 аймақтарындағы мутациялар қатерлі ісіктердің дамуына айтарлықтай әсер етеді және радиацияға ұшыраған адамдар үшін ерекше маңызды. 4 экзон пен 4 интрон арасындағы мутациялар, әсіресе педиатриялық адренокортикальді ісіктерде байқалады. Бұл мутациялар геннің дұрыс сплайсингін бұзып, *p53* ақуызының тұрақсыздығына әкеледі, бұл қатерлі ісіктердің дамуына және радиацияға жауап берудегі өзгерістерге ықпал етеді. Сонымен қатар, интрон 6 мутациялары p53 ақуызының қызметін төмендетіп, генетикалық тұрақсыздықты күшейтеді [115-116].

Зерттеулердің нәтижелері көрсеткендей, бұл мутациялар әсіресе радиацияға ұшыраған адамдарда маңызды рөл атқарады. 6 интрон мен 4 экзон аймақтарындағы мутациялар радиацияның әсерінен жасушалардың ДНҚ қалпына келтіру қабілетін төмендетіп, қатерлі ісік ауруларының даму қаупін арттырады. Радиациялық зақымданулардың ұзақ мерзімді әсері осы мутациялар арқылы күшейіп, генетикалық тұрақсыздық пен қатерлі ісікке қарсы қорғаныс механизмдерінің бұзылуына әкеледі *p53* генінің полиморфизмдері жасушалардың радиацияға жауап реакциясын және радиосезімталдық деңгейін айқындайтын маңызды генетикалық факторлардың бірі болып табылады. Ең көп зерттелген полиморфизмдердің бірі – Arg72Pro (rs1042522) вариантты, онда аргинин (Arg) орнына пролин (Pro) аминқышқылының ауысуы байқалады. Arg/Arg генотипі бар тұлғаларда *p53* ақуызы апоптозды белсендіргіш қасиетке ие болып, радиациялық зақымданған жасушаларды тиімді жояды, сондықтан олар төмен радиосезімталдықпен сипатталады. Ал Pro/Pro генотипі бар адамдарда *p53* ақуызының транскрипциялық белсенділігі жоғары болғанымен,

апоптоз индукциясы әлсіз жүреді, нәтижесінде зақымдалған жасушалар тірі қалып, жоғары радиосезімталдық байқалады [117-118].

1.4.2 CDKN1A (p21) генінің аз дозалық радиация жағдайындағы полиморфтық өзгерістері

p21 (CDKN1A) гені жасуша циклін реттейтін және ДНҚ-ның зақымдануына жауап ретінде жасуша бөлінуін тоқтататын негізгі гендердің бірі болып табылады. Аз мөлшерлі радиация *p21* генінің жұмысын өзгертіп, оның экспрессиясы мен полиморфизмдеріне айтарлықтай әсер етеді. Генетикалық деңгейдегі өзгерістер, әсіресе Ser31Arg және C98A полиморфизмдері, радиосезімталдық пен генетикалық тұрақсыздықты арттырып, қатерлі ісікке шалдығу қаупін күшейтеді. Бұл генетикалық өзгерістер аз мөлшерлі радиацияның ұзақ мерзімді әсеріне ұшыраған адамдарда жиі кездеседі [119-120].

Уран өндірісімен айналысатын жұмысшылар аз мөлшерлі радиацияның тұрақты әсеріне ұшырап, бұл генетикалық өзгерістерге бейімделеді. Зерттеулерде *p21* генінің Ser31Arg полиморфизмі осы жұмысшыларда жиі анықталған. Бұл полиморфизм радиосезімталдықты күшейтіп, хромосомалық аберрациялардың деңгейін арттырады, ал бұл өз кезегінде генетикалық тұрақсыздық пен қатерлі ісікке бейімділікті күшейтеді. Сонымен қатар, уран өндірісінде жұмыс істейтін адамдар арасында C98A полиморфизмімен байланысты өзгерістер де байқалған. Бұл полиморфизм жасуша циклінің реттелуіне әсер етіп, ДНҚ жөндеу механизмдерінің тиімділігін төмендетеді, бұл генетикалық зақымданулардың жинақталуына және қатерлі ісікке бейімділіктің артуына ықпал етеді [121].

Медицина қызметкерлері де радиацияның аз мөлшерлі әсеріне жиі ұшырайтын қауіпті топқа жатады. Зерттеулер *p21* генінің Ser31Arg және C98A полиморфизмдерінің медицина қызметкерлерінде жиі кездесетінін және олардың генетикалық тұрақсыздық пен радиосезімталдықты күшейтетінін көрсетеді. Жапониядағы рентгенологтар мен ядролық медицина саласындағы мамандарға жүргізілген зерттеулерде Ser31Arg полиморфизмінің жоғары жиілігі анықталған. Аз мөлшерлі радиация *p21* генінің жұмысына әсер етіп, ДНҚ жөндеу қабілетін төмендетеді, бұл қатерлі ісікке бейімділіктің артуына ықпал етеді. Мұндай генетикалық өзгерістер медицина қызметкерлерінде ұзақ мерзімді денсаулыққа зиянды әсерлер тудыруы мүмкін [122].

Семей ядролық сынақ полигонына жақын аудандарда тұратын тұрғындар ондаған жылдар бойы аз мөлшерлі радиацияның әсеріне ұшыраған. *p21* генінің Ser31Arg және C98A полиморфизмдері бұл аймақтағы адамдарда жиі анықталған, бұл генетикалық тұрақсыздықтың артуына және қатерлі ісікке бейімділіктің күшеюіне ықпал етеді. Полиморфизмдер радиацияның ұзақ мерзімді генетикалық әсерін күшейтіп, ДНҚ жөндеу механизмдерінің тиімділігін төмендетеді. Бұл генетикалық бейімділік радиацияның зиянды әсерлерін ерте анықтауға және денсаулықты қорғау шараларын жақсартуға мүмкіндік береді [123].

p21 генінің Ser31Arg және C98A полиморфизмдері аз мөлшерлі радиацияға ұшыраған адамдардың радиосезімталдығын күшейтеді, бұл олардың қатерлі ісікке шалдығу қаупін арттырады. Уран өндірісі жұмысшылары, медицина қызметкерлері және ядролық сынақ аудандарында тұратын тұрғындар арасында бұл полиморфизмдер радиосезімталдық пен генетикалық тұрақсыздықтың жоғарылауына ықпал етеді. Зерттеулер бұл полиморфизмдерді аз мөлшерлі радиацияның генетикалық зақымдануларға әсерін бағалау үшін маңызды биомаркерлер ретінде қарастырады [124-125].

1.4.3 APC гені және оның апоптоздағы рөлі: аз мөлшерлі радиацияға сезімтал полиморфизмдер

APC гені (*adenomatous polyposis coli*) *p53* гені сияқты онкосупрессор болып табылады және жасушалардың бақылаусыз бөлінуіне жол бермейді. Бұл ген β-катениннің деңгейін реттеп, Wnt сигналдық жолын бақылау арқылы жасушалық циклді реттеуде маңызды рөл атқарады. APC генінің дұрыс жұмыс істеуі жасушалардың өсуі мен дифференциациясын қамтамасыз етеді, сондай-ақ геном тұрақтылығын сақтауға көмектеседі. *APC* геніндегі мутациялар жасушалардағы β-катенин деңгейінің артуына және оның ядроға жиналуына алып келеді, бұл онкогендердің белсендірілуін күшейтіп, бақылаусыз жасушалық пролиферацияны тудырады. Мұндай өзгерістер тұқым қуалайтын аденоматоздық полипоз нәтижесінде пайда болады және көбінесе тоқ ішек немесе жуан ішек қатерлі ісігіне әкеледі [126].

APC гені кодтайтын ақуыз жасушалардың бөліну жиілігін реттеуге, жасушалардың тіндерге бекітілуіне және олардың көшуіне жауапты. Бұл ақуыз цитоскелеттің тұрақтылығын қамтамасыз етіп, жасушалық адгезия және миграция процестерінде маңызды рөл атқарады. Сонымен қатар, APC ақуызы жасушалық циклдің прогрессиясын реттей отырып, β-катениннің деңгейін бақылау арқылы Wnt сигналдық жолының белсенділігін шектейді. APC генін инактивтейтін мутациялар көбінесе аденоматоздық полипоздың дамуына әкеледі. Бұл тұқым қуалайтын аурудың негізінде тоқ ішектің шырышты қабатында көптеген полиптердің пайда болуы жатыр, олардың басым көпшілігі емделмеген жағдайда тоқ ішек қатерлі ісігіне айналады. Тоқ ішек қатерлі ісігі әлемдегі ең жиі кездесетін қатерлі ісіктердің бірі болып табылады және онкологиялық өлім-жітімнің басты себептерінің қатарында тұр. APC геніндегі мутациялардың рөлі бұл қатерлі ісіктің дамуының алғашқы кезеңдерінде маңызды болып табылады. Бұл мутациялар β-катениннің жинақталуына және онкогендердің белсендірілуіне ықпал етеді, бұл жасушалардың бақылаусыз пролиферациясын тудырады [127].

Молекулярлы-генетикалық зерттеулер 5-хромосоманың ұзын иығында *APC* генін қамтитын делецияны анықтады, бұл өзгерістер ісік жасушаларында (соматикалық мутация) және қалыпты жасушаларда (генеративтік мутация) да байқалады. Бұл делеция ісік өсуін тежейтін гендердің жоғалуына және нәтижесінде осы гендер кодтайтын ақуыздардың жоғалуына әкеледі, бұл қалыпты жағдайда ісік өсуін тежейді [128].

APC генінің аз мөлшердегі радиациямен байланысын жан-жақты қарастыратын зерттеулер бұл геннің қатерлі ісікке қарсы қызметін қалай бұзатынын көрсетеді. Бірнеше зерттеу нәтижелерін біріктіре отырып, аз мөлшердегі радиацияның генетикалық тұрақтылыққа, ДНҚ қалпына келтіру механизмдеріне және иммундық жүйеге қалай әсер ететіні туралы түсінік алуға болады [129].

Аз мөлшердегі радиация ДНҚ-ның зақымдануына ықпал етеді, әсіресе APC гені сияқты онкосупрессорлар зақымдалғанда, қатерлі ісіктердің дамуына әкелетін мутациялар туындайды. Мета-талдаулар аз мөлшердегі радиацияның (>100 мГр) қатерлі ісікке әкелетін дәлелденген қауіпті арттыратынын көрсетеді, мұнда 26 зерттеуден алынған деректер APC генінің мутациясы қатерлі ісіктің дамуындағы маңызды факторлардың бірі екенін растайды [130].

Сонымен қатар, аз мөлшердегі радиация APC генінің ДНҚ қалпына келтіру функциясын бұза отырып, генетикалық тұрақсыздыққа әкеледі. Бұл генетикалық өзгерістер қатерлі ісіктердің пайда болуына себепші болады. APC генінің бұл мутациялары радиация әсерінен түзілетін тізбекті реакциялармен байланысты, мұндай зақымдар жасушаның қалыпты циклін бұзады және жасушалардың бақылаусыз бөлінуіне әкеледі.

APC генінің мутациясы сонымен қатар иммундық жүйенің функциясын бұзады, бұл қатерлі ісікке қарсы табиғи қорғанысты әлсіретеді. Аз мөлшердегі радиацияның иммундық жасушаларға әсері APC генінің мутацияларымен байланысты болғандықтан, қатерлі ісіктің дамуы әлдеқайда жылдам жүреді [131].

Аз мөлшердегі радиацияның *APC* геніне ұзақ мерзімді әсері бұл геннің онкосупрессорлық қызметін әлсіретіп, қатерлі ісіктің даму қаупін арттырады. Радиация *APC* геніндегі мутациялар мен дисфункцияларды тудыру арқылы β-катенин деңгейінің бақыланбайтын көтерілуіне және жасушалардың бақылаусыз бөлінуіне алып келуі мүмкін. Мұндай өзгерістер қатерлі ісік дамуының негізгі триггерлерінің бірі болып табылады. Бұл зерттеулер APC гені мен радиация арасындағы байланысты тереңірек түсінуге мүмкіндік береді және радиацияның геном тұрақтылығына тигізетін ұзақ мерзімді салдарын бағалауда маңызды болып табылады. Сонымен қатар, мұндай зерттеулер радиациялық әсерге байланысты қатерлі ісік қаупін азайту үшін биомаркерлерді анықтауға және қорғау шараларын әзірлеуге ықпал етеді. Осы бағыттағы жұмыстар радиацияға сезімтал топтарды анықтауға және олардың денсаулығын қорғау үшін тиімді алдын алу және ерте диагностикалау әдістерін енгізуге негіз болады [132].

1.5 VEGF генінің полиморфизмі мен аз дозалы радиация әсерінің өзара байланысы

VEGF (васкулярлық эндотелиальды өсу факторы) гені радиацияның әсерін зерттеуде маңызды тақырып болып табылады, әсіресе атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медициналық қызметкерлер арасында. *VEGF* гені ангиогенезді (қан тамырларының түзілуін) реттейтін маңызды гендердің бірі

болып табылады және онкогенезбен тығыз байланысты. Бұл ген қатерлі ісіктердің өсуі мен таралуына қажетті қан тамырларының қалыптасуын қамтамасыз етеді. *VEGF* генінің өнімдері эндотелиальдық жасушалармен байланысатын гликопротеиндер, олар жасушалардың пролиферациясын және миграциясын ынталандырады, бұл ісік тіндеріндегі қан тамырларының түзілуін ынталандырады. *VEGF* экспрессиясының радиациямен индукциясы жұмыртқа безінің қатерлі ісігі сияқты кейбір ісіктердің жасушаларында байқалады. Бұл процесс ісіктің неоваскуляризациясына (жаңа қан тамырларының қалыптасуы) және оның диссеминациясына (таралудың) ықпал етеді. Мұндай механизмдер ісіктердің инвазивтілігі мен метастаздық потенциалын арттырады, бұл қатерлі ісіктердің агрессивті түрде дамуына әкеледі [133-134].

VEGF тек ангиогенезді ғана емес, сонымен қатар қан тамырларының өткізгіштігін де арттырады. Бұл қасиет *VEGF*-тің эндотелиальды жасушалардың арасындағы байланыстарды әлсірету арқылы қан тамырлары қабырғасының өткізгіштігін арттырып, сұйықтықтың айналасындағы тіндерге экссудациясына (шығуына) ықпал ететінін көрсетеді. Бұл механизм, мысалы, жұмыртқа безінің қатерлі ісігі кезінде асциттің (іш қуысында сұйықтықтың жиналуы) қалыптасуына себеп болуы мүмкін. Асциттің түзілуі *VEGF*-тің әсерінен қан тамырларынан сұйықтықтың іш қуысына локалды экстравазациясымен (сұйықтықтың тамыр сыртына өтуі) тікелей байланысты [135].

VEGF генінің экспрессиясы гипоксия (оттегінің жетіспеушілігі) немесе белгілі онкогендердің активациясы кезінде жоғарылайды. *VEGF* экспрессиясы ангиогенез процестерін күшейтіп, қатерлі ісіктердің өсуі мен таралуына ықпал етеді. Сонымен қатар, *p53* генінің жоғары экспрессиясы *VEGF* және HIF-1 (гипоксияға жауап беретін фактор) гендерінің транскрипциясын репрессиялай алады, бұл ангиогенезді тежеуге және ісік өсуін бақылауға мүмкіндік береді. Мутанттық типтегі *p53* гені бар ісіктерде *VEGF* экспрессиясының төмен болуы байқалады, бұл ісіктердің васкуляризация деңгейінің төмендігін көрсетеді. Атап айтқанда, жалпақ жасушалы карциномаларда *VEGF* экспрессиясының деңгейі науқастардың жалпы өмір сүру мерзімімен кері корреляция көрсетеді, ал *VEGF* деңгейі өкпенің метастаздары бар ісіктерде жоғары болады [136]. *VEGF* геніне аз мөлшердегі радиацияның әсері маңызды зерттеу тақырыбы болып табылады. Зерттеулер көрсеткендей, иондаушы сәулеленудің төмен дозалары (0,1–0,3 Гр) ангиогенезді белсендіруі мүмкін. Атап айтқанда, бұл дозалар VEGF (vascular endothelial growth factor) экспрессиясын арттырып, VEGFR-2 рецепторларының фосфорлануына ықпал етеді. Бұл өзгерістер жасуша миграциясы мен өміршеңдігін күшейтіп, ісік жасушаларының радиацияға төзімділігін арттыруы мүмкін [137]. Сонымен қатар, жануарлық модельдерде жүргізілген зерттеулерде VEGF/VEGFR-2 сигналдық жолының белсендірілуі ангиогенезді күшейтіп, ісік өсуі мен метастазданууына жағдай жасайтыны анықталған [138].

Бұл деректер *VEGF*-тің ісік өсуі мен таралуындағы рөлін және радиацияның төмен дозаларының ангиогенезге ықпалын тереңірек түсінуге

мүмкіндік береді. Сонымен қатар, *VEGF* экспрессиясын зерттеу радиацияның ұзақ мерзімді салдарын анықтауда және онкологиялық ауруларды емдеуге арналған жаңа терапевтік тәсілдерді әзірлеуде маңызды. *VEGF*-ке бағытталған терапия, мысалы, *VEGF* ингибиторларын қолдану, радиациялық әсердің және ісіктердің өсуінің жағымсыз салдарын азайтуға ықпал етуі мүмкін.

Зерттеулер нәтижелері *VEGF*-тің генетикалық және клеткалық механизмдері арқылы радиация әсеріне жауап ретінде өзгеретінін және бұл процесс жасушалардың радиацияға қарсы тұру қабілетін арттыратынын көрсетті. *HIF-1α* (гипоксияға жауап беретін фактор) *VEGF*-тің экспрессиясын күшейтуде маңызды рөл атқаратыны анықталды, бұл радиацияның әсерінен *VEGF* деңгейінің жоғарылау механизмдерін түсінуге көмектеседі [139].

VEGF экспрессиясының жоғарылауы ісік айналасындағы микроортаға және қан тамырлары жүйесіне әсер етеді, бұл ісіктердің неоваскуляризациясына (жаңа қан тамырларының түзілуі) және олардың өсуіне қолайлы жағдай жасайды. Бұл фактордың ангиогенетикалық рөлі қатерлі ісік жасушаларының өсуін қолдай отырып, олардың инвазивтілігі мен метастаздық қабілетін арттыруы мүмкін. Осылайша, радиация әсері мен *VEGF* арасындағы байланысты тереңірек зерттеу онкологиялық ауруларды емдеу стратегияларын дамыту үшін маңызды болып табылады [140-141].

Медициналық қызметкерлер радиацияға рентген сияқты диагностикалық процедуралар арқылы жиі ұшырайды. Бұл әсер иммундық және тамыр жүйелеріне теріс әсер етіп, *VEGF* экспрессиясын жоғарылататыны анықталды [142-143]. Сонымен қатар, -2549 полиморфизмі радиацияның әсерінен жиі кездеседі, бұл қатерлі ісік дамуына және репродуктивті денсаулыққа теріс әсер етуі мүмкін [144].

VEGF генінің полиморфизмдері (әсіресе - 2549 инсерция/делеция (I/D) және +936C>T варианттары) радиацияға жеке генетикалық жауап пен ангиогенездің белсенділігін анықтайтын маңызды факторлар болып табылады. Зерттеу нәтижелері *VEGF* генінің D және T аллельдері радиация әсеріне жоғары сезімталдықпен (радиосезімталдық) байланысы бар екенін, ал I және C аллельдері салыстырмалы түрде радиорезистенттілікпен сипатталатынын көрсетеді. Бұл айырмашылықтар *VEGF* экспрессиясының деңгейіне тікелей әсер етіп, эндотелиальды жасушалардың пролиферациясы мен тамыр өткізгіштігін өзгертеді [145].

1.6 ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендердің аз мөлшерлі радиациялық әсермен байланысты полиморфизмдері

1.6.1 Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын RAD51 генінің полиморфизмі

RAD51 гені ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерін (DSBs) жөндеу процесінде шешуші рөл атқарады. Бұл ген гомологтық рекомбинация арқылы ДНҚ-ның зақымданған бөліктерін қалпына келтіруге қатысады, бұл жасушаның генетикалық тұрақтылығын сақтау үшін өте маңызды. *RAD51* ақуызы зақымдалған ДНҚ-ның учаскесіне бекітіліп, гомологтық тізбектің болуын

таниды және жөндеу процесін бастайды. Алайда, радиацияның аз мөлшерлі әсері *RAD51* генінің экспрессиясына және полиморфизмдеріне теріс әсер етуі мүмкін. Мұндай өзгерістер ДНҚ жөндеу тиімділігінің төмендеуіне, хромосомалық аберрациялардың жиілеуіне және жасушалық генетикалық тұрақсыздықтың күшеюіне әкеледі. Нәтижесінде, бұл өзгерістер жасушалардың зақымдануын арттырып, қатерлі ісік дамуының қаупін күшейтеді [146].

Аз мөлшерлі ИС радиация әсерінен туындайтын ең қауіпті факторлардың бірі болып табылады, өйткені оның ұзақ уақыт бойы жинақталуы ДНҚ-ның бұзылуына және генетикалық тұрақсыздыққа әкеледі. Бұл құбылыс радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшыраған адамдар арасында қатерлі ісік пен басқа да генетикалық аурулардың даму қаупін арттырады. *RAD51* генінің мутациялары мен полиморфизмдері радиацияға жауап ретінде жиі байқалады, әсіресе атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медицина қызметкерлері арасында. Бұл ген ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерін жөндеуде маңызды рөл атқаратындықтан, оның өзгерістері жасушалардың радиацияға сезімталдығын арттырып, онкогенездің дамуына ықпал етеді. Мысалы, Германиядағы Wismut уран шахталарының жұмысшылары арасында жүргізілген зерттеулер *RAD51* полиморфизмдерінің, атап айтқанда G135C полиморфизмінің, өкпе қатерлі ісіктерінің жиі кездесуіне байланысы бар екенін анықтады. Бұл жұмысшылардың радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшырауы G135C полиморфизмінің жиілігін арттырған, бұл өз кезегінде қатерлі ісікке бейімділікті күшейткен [147]. Бұл деректер *RAD51* генінің радиацияға сезімталдық пен қатерлі ісік дамуындағы рөлін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, *RAD51* полиморфизмдерін зерттеу радиацияға ұшыраған қауіпті топтарды анықтау және қатерлі ісік қаупін азайтуға бағытталған тиімді профилактикалық және терапиялық стратегияларды әзірлеу үшін маңызды болып табылады.

G135C полиморфизмі, әсіресе rs1801320 генетикалық нұсқасы, *RAD51* генінің ең жиі зерттелетін полиморфизмдерінің бірі болып табылады. Бұл полиморфизм ДНҚ жөндеу тиімділігіне тікелей әсер етіп, жасушалардың радиосезімталдығын арттырады. G135C полиморфизмінің генетикалық вариациялары радиацияға ұшыраған адамдарда генетикалық тұрақсыздықтың күшеюіне және қатерлі ісік қаупінің артуына ықпал етуі мүмкін. Зерттеулер көрсеткендей, бұл полиморфизм, әсіресе, медицина қызметкерлері арасында жиі кездеседі. Рентгенология және ядролық медицина мамандары күнделікті жұмыс барысында аз мөлшерлі радиацияға ұшырайды, бұл *RAD*51 экспрессиясының жоғарылауымен қатар жүреді. G135C полиморфизмінің гомозиготты (CC) түрі радиацияға жоғары сезімталдықпен байланысты болып, қатерлі ісікке шалдығу ықтималдығын арттырады. Бұл медициналық қызметкерлер арасында өкпе, сүт безі және қалқанша безі қатерлі ісіктерінің даму қаупін күшейтуі мүмкін [148-149].

Сонымен қатар, АҚШ пен Канададағы уран өндірісінде жұмыс істейтін қызметкерлер арасында жүргізілген зерттеулер rs1801320 полиморфизмімен байланысты генетикалық зақымданулардың жиі кездесетінін анықтады. G135C

полиморфизмінің гетерозиготты нұсқалары (GC) радиация әсеріне бейімділікті арттырып, ДНҚ-ны қалпына келтіру процестерінің баяулауына себеп болды. Бұл жасушалық деңгейде радиосезімталдықтың күшеюімен және генетикалық тұрақсыздықтың артуымен байланысты. Мысалы, АҚШ-тың Колорадо штатындағы уран шахталары жұмысшыларында *RAD51* экспрессиясының төмендеуі байқалды. Бұл өзгеріс ДНҚ жөндеу тиімділігінің төмендеуіне, хромосомалық аберрациялардың жиілеуіне және қатерлі ісік даму ықтималдығының артуына себеп болған [150-151].

Медицина қызметкерлері арасында жүргізілген зерттеулер RAD51 полиморфизмдерінің радиацияға жауап беру процесінде маңызды рөл атқаратынын растайды. Италиядағы медициналық қызметкерлер арасында жасалған зерттеу радиацияның аз мөлшерінің *RAD51* геніне әсерін бағалауға бағытталған. Бұл зерттеу нәтижелері rs1801320 полиморфизмінің медицина қызметкерлерінің радиосезімталдығын арттыратынын көрсетті. Атап айтқанда, гомозиготты (CC) түрі бар қызметкерлерде радиацияға ұшырау кезінде қатерлі ісік даму қаупі едәуір жоғарылағаны байқалды. Бұл генетикалық вариация ДНҚ жөндеу тиімділігін төмендетіп, жасушалардың радиацияға сезімталдығын арттырып, генетикалық тұрақсыздыққа әкеледі. G135C полиморфизмі бар медицина қызметкерлері, әсіресе, рентгенология және ядролық медицина мамандары, радиацияның ұзақ уақыт бойы жинақталған әсеріне бейім болады [152-153].

Бұдан бөлек, Франциядағы уран өндірісінде жұмыс істейтін қызметкерлер арасында жүргізілген зерттеулер *RAD51* полиморфизмдерінің генетикалық тұрақсыздықты арттыратынын көрсетті. Аз мөлшерлі радиация әсеріне ұшыраған жұмысшыларда rs1801320 полиморфизмінің жоғары жиілігі анықталды. Бұл полиморфизмнің болуы олардың қатерлі ісікке бейімділігін күшейткенін көрсетті. G135C полиморфизмі, әсіресе оның гетерозиготты (GC) және гомозиготты (CC) түрлері, радиацияға ұшыраған жұмысшыларда радиосезімталдықты арттырып, ДНҚ жөндеу тиімділігін төмендеткені байқалды [154].

RAD51 полиморфизмдерінің радиацияға ұшыраған адамдардағы маңызы тек қатерлі ісікке шалдығу қаупімен шектелмейді. Бұл полиморфизмдер сонымен қатар репродуктивті денсаулыққа да әсер етуі мүмкін. Зерттеулер көрсеткендей, аз мөлшерлі радиация әсері әйелдерде *RAD51* экспрессиясын арттырып, спонтанды түсік қаупін күшейтеді. Атап айтқанда, rs1801320 полиморфизмі бар әйелдер арасында ұрықтың дамуының бұзылу ықтималдығы жоғары екені анықталған. Бұл полиморфизмнің болуы ұрықтың генетикалық тұрақсыздығына және жүктіліктің сақталуына әсер ететін ДНҚ жөндеу процестерінің бұзылуына ықпал етеді. Осылайша, *RAD51* полиморфизмдері тек қатерлі ісіктердің даму қаупін ғана емес, сонымен бірге репродуктивті жүйеге де теріс әсерін тигізеді. Жалпы алғанда, *RAD51* генінің полиморфизмдері радиация әсерінен туындайтын генетикалық тұрақсыздық пен қатерлі ісік қаупінің негізгі факторлары болып табылады. Атом өнеркәсібі жұмысшылары

мен медицина қызметкерлері арасында бұл полиморфизмдердің жиі кездесуі олардың радиосезімталдық деңгейін арттырады [155-158].

1.6.2 Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын XPD генінің полиморфизмі

XPD (ERCC2) гені ДНҚ-ның нуклеотидтік эксцизиялық репарациясына (NER) қатысып, генетикалық тұрақтылықты сақтауда маңызды рөл атқарады. NER механизмі арқылы *XPD* гені ультракүлгін сәулелердің, химиялық заттардың немесе радиацияның әсерінен зақымданған ДНҚ учаскелерін жөндейді, бұл жасушалық геномды тұрақты күйде ұстауға мүмкіндік береді. Аз мөлшерлі радиация XPD генінің жұмысына айтарлықтай әсер етіп, ДНҚ жөндеу механизмдерінің тиімділігін төмендетеді. Бұл генетикалық тұрақсыздық пен радиосезімталдықтың күшеюіне әкеліп соғады. *XPD* генінің Lys751Gln және Asp312Asn полиморфизмдері радиация әсерінен жиі кездесетін өзгерістер болып табылады. Бұл полиморфизмдер жасушалардың ДНҚ жөндеу тиімділігіне кері әсер етіп, хромосомалық аберрациялардың жиілігін арттырады. Зерттеулер көрсеткендей, Lys751Gln және Asp312Asn полиморфизмдері радиациялық дозаның артуымен бірге қатерлі ісікке шалдығу қаупін арттырады. Бұл өзгерістердің болуы радиацияның созылмалы әсерінен туындаған генетикалық тұрақсыздықтың негізгі факторларының бірі ретінде қарастырылады [159].

Уран өндірісіндегі жұмысшылар ұзақ уақыт бойы аз мөлшерлі иондаушы сәулеленуге ұшырайды, бұл олардың генетикалық деңгейдегі өзгерістеріне ықпал етеді. Зерттеулер көрсеткендей, Германиядағы уран шахтерлерінде Lys751Gln полиморфизмі жиі кездеседі және хромосомалық аберрациялар деңгейін арттырады. Бұл полиморфизмдер радиацияның генетикалық тұрақсыздыққа ұзақ мерзімді әсерін күшейтеді. Уран өндірісінде жұмыс істейтін адамдарда *XPD* генінің полиморфизмдерімен байланысты қатерлі ісікке шалдығу қаупінің жоғарылауы байқалады. Бұл генетикалық өзгерістердің болуы радиацияның денсаулыққа зиянды әсерін түсінуге және ұзақ мерзімді генетикалық бейімделуді анықтауға мүмкіндік береді [160-161].

Аз мөлшерлі радиацияның әсеріне жиі ұшырайтын медицина қызметкерлері арасында да *XPD* генінің Lys751Gln және Asp312Asn полиморфизмдері жиі анықталады. Зерттеулерде көрсетілгендей, бұл полиморфизмдер медицина қызметкерлерінің радиосезімталдық деңгейін арттырып, генетикалық тұрақсыздықты күшейтеді. Бұл полиморфизмдер ДНҚ жөндеу механизмдерінің тиімділігін төмендетіп, қатерлі ісікке бейімділікті арттырады. Мысалы, Жапониядағы медицина қызметкерлеріне жүргізілген зерттеулерде Lys751Gln полиморфизмінің жоғары жиілігі анықталды, бұл өзгерістер ДНҚ жөндеу тиімділігін төмендетіп, генетикалық тұрақсыздықты күшейтеді. Нәтижесінде, медицина қызметкерлері арасында қатерлі ісікке шалдығу қаупінің артуы байқалады [161-162].

Семей ядролық сынақ полигонына жақын аудандарда тұратын тұрғындар бірнеше онжылдықтар бойы радиацияның аз мөлшерлі әсеріне ұшыраған. Бұл

созылмалы әсердің салдары ретінде *XPD* генінің Lys751Gln полиморфизмі жиі анықталған, ол генетикалық тұрақсыздықтың артуына және қатерлі ісікке шалдығу қаупінің күшеюіне ықпал етеді. Бұл полиморфизмнің жоғары жиілігі радиациялық дозаның ұлғаюымен тікелей байланысты, бұл оның генетикалық деңгейдегі өзгерістерге әсерін күшейтетінін көрсетеді. *XPD* генінің Lys751Gln өзгерістері ДНҚ жөндеу процестерінің тиімділігін төмендетіп, радиацияның жасуша деңгейінде қалпына келмейтін зақымдарды тудыру ықтималдығын арттырады. Бұл, әсіресе, қатерлі ісіктер мен басқа да радиациялық әсерден туындайтын аурулардың даму қаупін күшейтеді. Зерттеулер көрсеткендей, бұл аймақтардағы радиацияның ұзақ мерзімді генетикалық әсерін зерттеу радиосезімталдықтың молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді [163].

XPD генінің Lys751Gln және Asp312Asn полиморфизмдері радиацияға ұшыраған адамдардың генетикалық тұрақтылығын төмендетіп, қатерлі ісікке бейімділікті арттырады. Бұл полиморфизмдер аз мөлшерлі радиацияның генетикалық зақымдануларға әсерін зерттеу үшін маңызды биомаркерлер ретінде қарастырылады.

Уран өндірісі жұмысшылары, медицина қызметкерлері, және ядролық қондырғыларға жақын аудандарда тұратын тұрғындар арасында бұл генетикалық өзгерістер радиацияның ұзақ мерзімді зиянды әсерін анықтау және радиациялық қауіптердің салдарын бақылау үшін ерекше мәнге ие. Бұл топтарда XPD генінің өзгерістері радиацияның жинақталған әсерінен туындаған генетикалық тұрақсыздықты күшейтіп, қатерлі ісікке шалдығу қаупін едәуір арттырады. Радиациялық дозаның жоғарылауы *XPD* генінің полиморфизмдерімен тікелей байланысты екені анықталған. Бұл өзгерістер ДНҚ жөндеу механизмдерінің тиімділігін төмендетіп, хромосомалық аберрациялардың жиілігін арттырады. Сондықтан *XPD* полиморфизмдерін зерттеу радиосезімталдықты ерте кезеңде анықтау және радиацияға ұшыраған қауіпті топтарды қорғау шараларын әзірлеу үшін маңызды [164].

1.6.3 Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын *XRCC1* генінің полиморфизмі

XRCC1 гені ДНҚ-ның базалық эксцизиялық репарациясына (BER) қатысып, генетикалық тұрақтылықты сақтауда маңызды рөл атқарады. BER механизмі арқылы *XRCC1* гені иондаушы сәулелердің, химиялық мутагендердің немесе басқа сыртқы факторлардың әсерінен зақымданған ДНҚ учаскелерін қалпына келтіреді. Бұл механизм жасушалардың тіршілік қабілеттілігін қамтамасыз етіп, геномды тұрақты күйде сақтауға мүмкіндік береді [165].

Аз мөлшерлі радиация *XRCC1* генінің жұмысына айтарлықтай әсер етіп, ДНҚ жөндеу процестерінің тиімділігін төмендетуі мүмкін. *XRCC1* генінің Arg399Gln (rs25487) полиморфизмі радиацияның әсерінен жиі кездесетін генетикалық өзгерістердің бірі болып табылады. Бұл полиморфизм ДНҚ

репарациясының тиімділігін төмендетіп, жасушалардың геномдық тұрақтылығын бұзуға ықпал етеді [166].

Зерттеулер көрсеткендей, Arg399Gln полиморфизмі бар адамдарда хромосомалық аберрациялардың жиілігі жоғарылайды және радиацияның канцерогендік әсеріне сезімталдық күшейеді. Бұл өзгеріс радиацияның әсерінен ДНҚ репарациясының тиімділігін төмендетіп, генетикалық тұрақсыздық пен қатерлі ісікке шалдығу қаупін арттырады. *XRCC1* генінің Arg399Gln полиморфизмінің болуы радиацияның созылмалы әсерінен туындаған генетикалық тұрақсыздықтың негізгі факторларының бірі ретінде қарастырылады [167].

XRCC1 генінің Arg399Gln (rs25487) полиморфизмі ДНҚ жөндеу механизмінің тиімділігін төмендетіп, қатерлі ісікке шалдығу қаупін арттыруы мүмкін. 2013 жылы жүргізілген мета-анализ (18 зерттеу, 10 846 ісікті жағдай және 11 723 бақылау) бұл полиморфизмнің қатерлі ісікпен статистикалық байланысын растады: доминантты модель бойынша қауіптілік коэффициенті OR = 1.12 (95% CI: 1.02–1.24), ал аддитивтік модель бойынша OR = 1.07 (95% CI: 1.01–1.14) [168].

XRCC1 Arg399Gln полиморфизмі мен сүт безі қатерлі ісігінің арасындағы байланыс бірнеше зерттеулерде талқыланған. 2009 жылы жарияланған мета-анализде бұл полиморфизмнің сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупін арттыруы мүмкін екені көрсетілді [169].

XRCC1 Arg399Gln полиморфизмінің хроникалық миелопролиферативті аурулармен байланысы зерттелген. 2016 жылы жарияланған зерттеуде бұл полиморфизмнің хроникалық миелоидты лейкемия және эссенциалды тромбоцитемиямен байланысы анықталды [170].

XRCC1 Arg399Gln және Arg194Trp полиморфизмдерінің жасуша өміршеңдігіне, апоптозға және *XRCC1* экспрессиясына әсері зерттелген. Бұл полиморфизмдер жасушалардың цисплатинге сезімталдығын реттеуде маңызды рөл атқаратыны анықталды [171].

1.7 Аз мөлшерлі радиацияның иммундық жүйеге әсері

Аз мөлшерлі радиация иммундық жүйеге көпқырлы әсер етіп, оның функцияларын бұзуы мүмкін. Иондаушы сәулеленудің аз мөлшерлі, бірақ ұзақ уақыт бойы әсер етуі иммундық жүйенің жасушалық және гуморальдық механизмдерін бұзады, бұл иммундық жауаптың тиімділігін төмендетеді. Аз мөлшерлі радиация әсерінен иммундық жасушалардың саны мен сапасы өзгереді [172]. Мысалы, Т-лимфоциттер, В-лимфоциттер, және нейтрофилдер сияқты иммундық жүйенің негізгі жасушаларының саны азаюы немесе олардың қызметінің әлсіреуі байқалады. Бұл әсерлер иммундық супрессияны күшейтіп, организмді инфекцияларға, қабыну процестеріне және қатерлі ісіктерге бейім етеді. Иммундық жүйе инфекциялардан, қабынудан, және қатерлі ісіктерден қорғануда маңызды рөл атқарады. Алайда, аз мөлшерлі радиация бұл қорғаныс функциясын әлсіретіп, иммундық жүйенің патогендерге

қарсы төзімділігін төмендетеді және ісік жасушаларының иммундық бақылаудан өтіп кетуін жеңілдетеді [173].

Иммундық жүйенің негізгі компоненттері – лимфоциттер, Т-жасушалары, В-жасушалары, табиғи киллерлер (NK-жасушалары), макрофагтар. Радиацияның аз мөлшерлі ұзақ әсері бұл жасушаларға теріс әсер етеді. Зерттеулер көрсеткендей, лимфоциттердің саны мен белсенділігі азайып, антигендерге қарсы иммундық жауаптың төмендейтіні анықталған [174]. Бұл жағдай инфекцияларға, қабыну ауруларына және қатерлі ісікке шалдығу қаупінің артуына ықпал етеді. Иммундық супрессия иммундық жүйенің патогендерге және ісік жасушаларына қарсы күресу қабілетін әлсіретіп, денсаулыққа қауіп төндіреді [175].

Цитокиндер иммундық жүйенің дұрыс жұмыс істеуінде шешуші рөл атқарады, өйткені олар иммундық жасушалар арасындағы сигналдарды тасымалдайды және олардың пролиферациясын, дифференциациясын, миграциясын реттейді. Цитокиндер иммундық жауаптың қалыптасуын және оны күшейтуді қамтамасыз етіп, инфекциялармен және қатерлі ісік жасушаларымен күресте маңызды рөл атқарады [176].

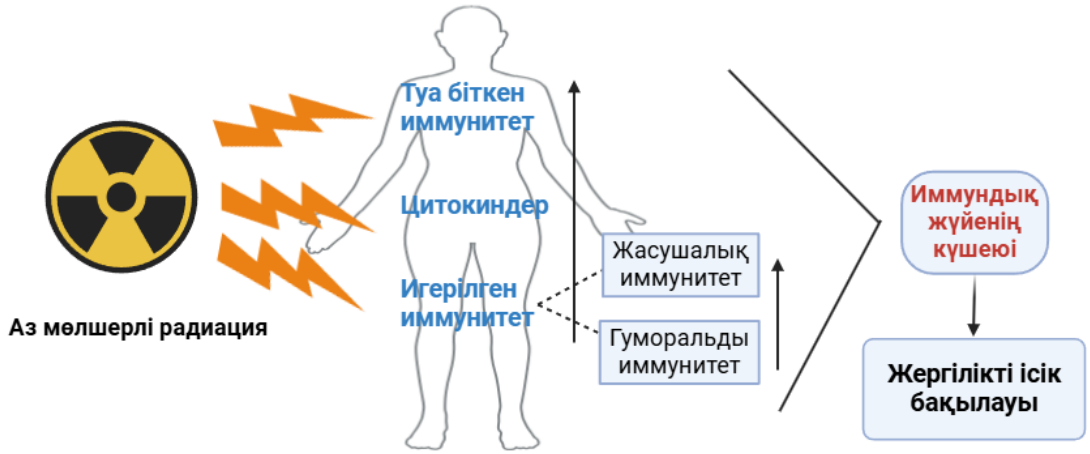
Алайда, аз мөлшерлі радиация цитокиндердің өндірісіне және олардың қызметіне тікелей әсер етуі мүмкін. Бұл цитокиндердің синтезін өзгертіп, кейбір маңызды белсенділікті төмендетуі мүмкін. АЗР-дың әсерінен вирусқа қарсы және ісікке қарсы қасиеттері бар цитокиндердің деңгейі төмендеп, олардың белсенділігі тежеледі. Нәтижесінде, иммундық жүйе патогендерге және қатерлі жасушаларға қарсы жеткілікті деңгейде тиімді жауап бере алмайды.

Бұл жағдай иммундық жауаптың әлсіреуіне, инфекциялар мен ісік ауруларының даму қаупінің артуына алып келеді. Сонымен қатар, аз мөлшерлі радиацияның әсері иммундық жүйенің балансы мен үйлесімділігін бұзып, созылмалы қабыну процестерінің және аутоиммундық бұзылыстардың дамуына себеп болуы мүмкін. Осылайша, аз мөлшерлі радиация цитокиндердің рөлі арқылы иммундық жүйеге жанама әсер етеді, бұл оның жалпы функцияларын төмендетеді [177-178].

Жақында жүргізілген зерттеулер аз мөлшерлі радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшыраған қауіпті топтарда, атап айтқанда, уран өндірісіндегі жұмысшылар мен медицина қызметкерлерінде, иммундық жауаптың әлсірегенін көрсетті. Уран өндірісінде жұмыс істейтін шахтерлерде радиация әсерінен иммундық жүйенің әлсіреуі байқалған, бұл инфекцияларға және қатерлі ісікке бейімділіктің артуына алып келеді. Иммундық жасушалардың қызметі мен санының төмендеуі радиацияның ұзақ уақыттық әсерімен байланысты [179]. Бұл өзгерістер иммундық жүйенің инфекцияларға және қатерлі ісіктерге қарсы тиімді жауап беру қабілетін төмендетеді. Т-лимфоциттердің, нейтрофилдердің және макрофагтардың белсенділігі азаяды, бұл инфекциялардың жиілеуіне және иммундық бақылаудан тыс қатерлі ісік жасушаларының өсуіне ықпал етеді. Мұндай деректер уран өндірісіндегі жұмысшылар мен медицина қызметкерлерінің денсаулығын жақсарту үшін радиациялық әсерді бақылау,

тұрақты медициналық тексерулер жүргізу және иммундық жүйені қалпына келтіруге бағытталған шаралардың маңыздылығын көрсетеді [180].

Аз мөлшерлі радиация иммундық жүйеге стимулятор ретінде әсер етіп, оның туа біткен және игерілген компоненттерін белсендіреді. Бұл процесс тікелей цитокиндер арқылы реттеледі және иммундық жүйенің күшеюіне әкеледі. Туа біткен иммунитет (Innate immunity) радиация әсерінен белсенділігі артып, алғашқы қорғаныс механизмі ретінде әрекет етеді. Бұл кезеңде макрофагтар, табиғи киллер жасушалары және басқа иммундық жасушалар патогендер мен зақымдалған жасушаларды жоюға қатысады [166]. Сонымен қатар, цитокиндер өндірісі артып, туа біткен және игерілген иммунитет арасындағы байланыс күшейеді. Цитокиндер иммундық жасушалардың белсенділігін арттырып, олардың қызметін үйлестіреді [181-182] (сурет 4).



Радиацияның әсерінен туа біткен иммунитет және жүре пайда болған иммунитет белсенеді, олардың арасындағы байланысты цитокиндер реттейді. Игерілген иммунитет жасушалық және гуморальды тармақтарға бөлініп, иммундық жүйенің жалпы күшеюіне ықпал етеді. Бұл процесс жергілікті ісік бақылауын қамтамасыз ете отырып, организмнің қорғаныс қабілетін арттырады.

Сурет 4 – Аз мөлшерлі радиацияның иммундық жүйеге әсер ету механизмі (сурет автордың үлесінде BIORENDER бағдарламасы арқылы бейнеленді)

Медицина қызметкерлерінің барлығы емес, негізінен иондаушы сәулеленумен тікелей жұмыс істейтін белгілі бір топтары – радиологтар, рентгенологтар, ядролық медицина және радиациялық онкология саласындағы мамандар – созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсеріне ұшырайтын негізгі қауіпті топқа жатады. Бұл мамандардың жыл сайын алатын орташа сәулелену дозасы 1–5 мЗв аралығында болса, кейбір жағдайларда бұл көрсеткіш 20 мЗв-ге дейін жетуі мүмкін. Бұл шама рұқсат етілген кәсіби шекті доза – жылына 20 мЗв (IAEA, ICRP стандарттары) көлемінде болғанымен, ұзақмерзімді әсерлері,

әсіресе иммундық жүйе мен онкогендік процестерге ықпалы ғылыми тұрғыда алаңдаушылық тудырады. Радиацияның бұл әсері иммундық жүйенің функцияларын төмендетіп, ағзаның инфекцияларға қарсы төзімділігін әлсіретеді және қатерлі ісікке шалдығу қаупін арттырады. Медицина қызметкерлеріне жүргізілген зерттеулер иммундық жүйенің реактивтілігінің төмендегенін көрсетті. Бұл әсіресе иммундық супрессияның күшеюі арқылы көрініс табады, нәтижесінде инфекцияларға бейімділік және иммундық бақылаудың әлсіреуі байқалады. Иммундық жасушалардың радиацияға сезімталдығының артуы радиацияның ұзақ мерзімді әсерінің негізгі салдарының бірі болып табылады. Бұл жасушалардың, соның ішінде Т-лимфоциттердің, нейтрофилдердің, және дендриттік жасушалардың, белсенділігі мен қызметінің төмендеуіне ықпал етеді, бұл иммундық жүйенің жалпы тиімділігін нашарлатады. Мұндай нәтижелер медицина қызметкерлерінің денсаулығын қорғау үшін радиация деңгейін қадағалау, қорғаныс құралдарын қолдану, және иммундық жүйені нығайтуға бағытталған профилактикалық шаралардың маңыздылығын көрсетеді [183].

Аз мөлшерлі радиацияның ұзақ мерзімді әсері иммундық жүйенің жалпы реактивтілігін төмендетеді. Бұл әсіресе созылмалы инфекциялар мен қатерлі ісіктердің даму қаупін арттырады. Сондықтан радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшыраған қауіпті топтарда иммундық жүйенің өзгерістерін бақылау маңызды. Иммундық жауаптың әлсіреуі радиацияның денсаулыққа зиянды әсерін көрсетеді және иммундық өзгерістерді ерте анықтау денсаулықты қорғау шараларын жақсартуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бұл профилактикалық әдістерді, соның ішінде антиоксиданттық терапияны немесе иммундық модуляция әдістерін енгізуге негіз бола алады. Иммундық жүйенің параметрлерін үнемі бақылау радиацияның әсеріне ұшыраған топтарда аурулардың алдын алуға және жалпы денсаулықты сақтауға бағытталған нақты шараларды әзірлеуге мүмкіндік береді. Бұл тәсіл радиация әсерінің биологиялық салдарын тереңірек түсінуге және денсаулық сақтау саласында тиімді профилактикалық стратегияларды енгізуге көмектеседі [184].

1.7.1 Аз мөлшерлі радиацияның иммунитетке жауапты гендерге әсері

Аз мөлшерлі радиация иммундық жүйе гендеріне көп қырлы әсер етеді. Бұл әсер әсіресе интерферондар, цитокиндер, және HLA (адамның лейкоцитарлық антигені) сияқты иммундық жауапты реттейтін гендерге қатысты байқалады. Радиацияның ұзақ мерзімді және аз мөлшерлі әсері иммундық жүйедегі генетикалық өзгерістерге әкеледі. Бұл өзгерістер иммундық жауаптың әлсіреуіне, иммундық супрессияның күшеюіне, және қатерлі ісікке бейімділіктің артуына себеп болады. Иммунитетке жауапты гендердің экспрессиясы мен қызметіндегі ауытқулар иммундық жасушалардың қалыпты қызметін бұзады, бұл патогендерге, қабыну процестеріне және ісік жасушаларына қарсы тиімді қорғаныстың төмендеуіне әкеледі. Атом өнеркәсібі жұмысшылары, сондай-ақ радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшыраған басқа қауіпті топтар, генетикалық деңгейде өзгерістерге бейімделеді. Бұл бейімделу

процестері, көбінесе, иммундық жүйенің жұмысын әлсіретеді, нәтижесінде радиосезімталдық пен инфекцияларға және қатерлі ісікке қарсы иммундық бақылаудың жоғалуы күшейеді. Зерттеулер HLA гендерінің полиморфизмдері, интерферон-гамма және *IL-6* сияқты негізгі цитокиндердің деңгейіндегі өзгерістер аз мөлшерлі радиацияның иммундық жүйеге қалай әсер ететінін көрсетеді. Мұндай өзгерістер иммундық жүйенің ұзақ мерзімді тұрақтылығына әсер етіп, иммуногенетикалық зерттеулердің маңыздылығын арттырады [173, 174]. Бұл деректер аз мөлшерлі радиацияның иммундық жүйеге тигізетін әсерін тереңірек түсінуге және радиацияға ұшыраған қауіпті топтардың денсаулығын қорғау шараларын жақсартуға мүмкіндік береді. TNFα гені қабыну процесінде маңызды рөл атқарады және иммундық жүйенің реактивтілігін реттейді. Аз мөлшерлі радиация TNFα-308G/A полиморфизмін тудыруы мүмкін, бұл радиосезімталдықты күшейтіп, иммундық жауаптың әлсіреуіне әкеледі. Радиацияның бұл әсері иммундық жүйенің қабынуға қарсы және ісікке қарсы жауаптарын төмендетіп, инфекцияларға және ісік жасушаларына қарсы иммундық реакцияны әлсіретеді [185].

IL-10 гені иммундық жүйенің қабынуға қарсы жауабын қамтамасыз етеді және жалпы иммундық жауапты реттеуде маңызды рөл атқарады. Бұл геннің дұрыс жұмыс істеуі иммундық жүйенің қабыну реакцияларын бақылауда ұстап, иммундық тұрақтылықты қамтамасыз етеді. Радиацияның *IL-10* геніне әсері, атап айтқанда, *IL-10 -1082A/G* полиморфизмінің өзгерістері, иммундық жүйенің қабынуға қарсы жауаптарына кері әсер етеді. Атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медицина қызметкерлері арасында бұл полиморфизмнің жиі кездесуі байқалады. Бұл өзгеріс иммундық жүйенің қабынуға қарсы жауабының төмендеуіне, қабыну процестерінің жиілеуіне, және инфекциялардың көбеюіне алып келеді. *IL-10* полиморфизмі иммундық жауаптың тұрақсыздығын күшейтеді, бұл иммундық супрессияның артуына және иммундық жүйенің тиімділігінің әлсіреуіне себеп болады. Мұндай жағдайлар ағзаның инфекциялар мен басқа да патологиялық жағдайларға төзімділігін төмендетеді, әсіресе радиацияның ұзақ мерзімді әсеріне ұшыраған адамдар арасында. *IL-10* генін зерттеу радиацияның иммундық жүйеге әсерін терең түсінуге және қауіпті топтар арасында иммунитеттің әлсіреуін болдырмауға бағытталған шараларды әзірлеуге мүмкіндік береді. Бұл геннің полиморфизмдерін анықтау иммундық жүйенің жұмысын жақсарту және радиацияның зиянды әсерлерін азайту үшін маңызды [186].

HLA гендері антигендерді тануда және иммундық жауапты күшейтуде маңызды рөл атқарады. Аз мөлшерлі радиация *HLA-DRB1* және *HLA-DQB1* гендеріндегі мутациялар мен полиморфизмдерді тудыруы мүмкін. Уран өндірісіндегі жұмысшылар мен медицина қызметкерлері арасында *HLA-DRB115 және HLA-DQB1*06 аллельдері жиі анықталады [187]. Бұл генетикалық өзгерістер иммундық тұрақсыздықты күшейтіп, иммундық жүйенің патогендерге және қатерлі ісік жасушаларына қарсы күресу қабілетін төмендетеді. Аз мөлшерлі радиация иммундық жүйенің көптеген компоненттеріне әсер етіп, олардың жұмысын әлсіретеді. Иммундық жүйеге

жауапты гендердегі мутациялар мен полиморфизмдер радиосезімталдықтың жоғарылауына, иммундық жауаптың төмендеуіне және қатерлі ісікке бейімділіктің артуына ықпал етеді. Бұл генетикалық өзгерістер атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медицина қызметкерлерінде жиі кездеседі, бұл радиацияның ұзақ мерзімді зиянды әсерлерін көрсетеді және оларды анықтау денсаулықты бақылау үшін маңызды рөл атқарады. Сонымен қатар, *HLA* гендеріндегі өзгерістер инфекцияларға және аутоиммундық ауруларға сезімталдықты арттыруы мүмкін, бұл радиацияға ұшыраған популяциялар арасында қосымша қауіп факторларын қалыптастырады. Мұндай генетикалық зерттеулер қауіпті топтарда радиацияның салдарын ерте кезеңде анықтап, профилактика мен емдеу стратегияларын әзірлеуге ықпал етеді [188-190].

1.7.2 Аз мөлшерлі радиацияның *hIFNα-2b* геніне әсері: Кәсіби созылмалы радиациялық әсерді бағалаудағы рөлі

Адамның интерферон альфа-2b *(hIFNα-2b*) гені иммундық жүйенің маңызды бөлігі ретінде белгілі. Бұл ген I типті интерферондар тобына жатады және вирусқа қарсы, қатерлі ісікке қарсы, және иммундық модульдеуші қасиеттерге ие. *hIFNα-2b* гені Т-жасушаларының және табиғи киллер (NK) жасушаларының белсенділігін күшейтіп, патогендерге және ісік жасушаларына қарсы иммундық жауапты қамтамасыз етеді. Аз мөлшерлі иондаушы радиация *hIFNα-2b* генінің жұмысына генетикалық деңгейде әсер етіп, оның функцияларын бұзуы мүмкін [191]. Радиацияның ұзақ мерзімді созылмалы әсері *hIFNα-2b* генінде мутациялар мен полиморфизмдердің пайда болуына себеп болуы мүмкін. Бұл өзгерістер иммундық жауаптың тиімділігінің төмендеуіне, әсіресе патогендер мен ісік жасушаларына қарсы әрекетте, және қатерлі ісікке бейімділіктің артуына алып келеді. Зерттеулер көрсеткендей, *hIFNα-2b* генінің өзгерістері кәсіби қауіпті топтарда, мысалы, атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медицина қызметкерлері арасында жиі кездеседі. Бұл өзгерістер иммундық жүйенің тиімділігін төмендетіп, радиацияға ұшыраған адамдардың инфекциялар мен қатерлі ісіктерге бейімділігін арттырады. Атап айтқанда, Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсері генетикалық тұрақсыздықты күшейтіп, иммундық жауапты басатын механизмдерді ынталандырады. *hIFNα-2b* генінің мутацияларын зерттеу радиацияның иммундық жүйеге әсерін түсінуде және қауіпті топтардың денсаулығын қорғау шараларын жақсартуда маңызды рөл атқарады. Бұл генетикалық өзгерістер радиация әсерін ерте кезеңде анықтау үшін биомаркер ретінде қызмет ете алады және радиацияның ұзақ мерзімді зиянды әсерін азайтуға бағытталған профилактикалық шараларды әзірлеуге мүмкіндік береді [192-193].

Аз мөлшерлі радиацияның генетикалық әсері көбінесе БНП-лар және оқылу шегінің ығысуы түрінде көрініс табады. *hIFNα-2b* геніндегі мұндай өзгерістер оның экспрессиясын төмендетіп, иммундық жүйенің тиімділігін азайтады. Бұл өзгерістер қабынудың күшеюіне, инфекцияларға, қатерлі ісікке бейімділіктің артуына және радиосезімталдықтың жоғарылауына әкеледі. Атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медицина қызметкерлері сияқты қауіпті топтар

аз мөлшерлі радиацияның ұзақ уақыт бойы әсеріне ұшырайды, сондықтан олардың hIFNα-2b геніндегі өзгерістер жиі кездеседі [194].

Пәкістандағы зерттеулер табиғи радиацияның аз мөлшерінің әсерін зерттеуге бағытталды. Бұл зерттеулер табиғи радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшыраған тұрғындар арасында *hIFNα-2b* геніндегі мутациялар мен полиморфизмдердің жиілігінің жоғарылағанын көрсетті. Аталған гендегі өзгерістер иммундық жауаптың төмендеуіне және қатерлі ісікке шалдығу қаупінің артуына алып келді. *hIFNα-2b* генінің экспрессиясындағы өзгерістер қабыну реакцияларын әлсіретіп, инфекциялар мен қатерлі ісікке қарсы иммундық жүйенің тиімділігін айтарлықтай төмендетті [195]. Зерттеулер бұл генетикалық өзгерістердің аз мөлшерлі табиғи радиацияға ұзақ мерзімді ұшыраудың салдары екенін көрсетеді. Иммундық жүйенің әлсіреуі және қабынуға қарсы реакциялардың тиімділігінің төмендеуі тұрғындардың инфекциялық ауруларға және қатерлі ісіктерге бейімділігін арттырады. Бұл нәтижелер табиғи радиация әсерін және оның иммундық жүйенің жұмысындағы өзгерістерді зерттеудің маңыздылығын көрсетеді. Сонымен қатар, *hIFNα-2b* генінің өзгерістері иммундық тұрақсыздықты және радиацияға бейім топтардағы денсаулыққа қауіптерді ерте кезеңде анықтау үшін маңызды биомаркер болып табылады [196].

Сонымен қатар Италияда жүргізілген зерттеулер медицина қызметкерлерінің, әсіресе рентгенология және ядролық медицина саласындағы мамандардың, аз мөлшерлі радиацияның ұзақ мерзімді созылмалы әсеріне жиі ұшырайтынын анықтады. Бұл топта *hIFNα-2b* геніндегі мутациялар жиі байқалды, және олардың иммундық жүйенің қабілетін төмендететіні анықталды [197].

Зерттеулер көрсеткендей, *hIFNα-2b* геніндегі БНП-лар геннің функционалдық белсенділігін төмендетіп, иммундық жауаптың әлсіреуіне және радиосезімталдықтың жоғарылауына себеп болды. Мұндай өзгерістер иммундық жүйенің вирусқа, қатерлі ісік жасушаларына және инфекцияларға қарсы тиімді әрекет ету қабілетін төмендетті. Сонымен қатар, бұл өзгерістер қатерлі ісікке бейімділіктің артуына ықпал етті.

Рентгенология және ядролық медицина мамандарындағы аз мөлшерлі радиацияның жинақталған әсері генетикалық өзгерістердің пайда болуына және иммундық жүйенің әлсіреуіне себеп болатын негізгі факторлардың бірі ретінде анықталды. Бұл деректер медицина қызметкерлерінің денсаулығына ерекше назар аударуды және иммундық жүйенің күйін бақылауға бағытталған профилактикалық шараларды енгізуді қажет етеді [198-199]. Бұл нәтижелер *hIFNα-2b* генінің өзгерістерін радиацияға ұшыраған қауіпті топтар арасында анықтау үшін биомаркер ретінде қолданудың маңыздылығын көрсетеді.

Қазақстандағы уран өндірумен айналысатын жұмысшылар арасында жүргізілген зерттеулер *hIFNα-2b* геніндегі мутациялардың анықталмағанын көрсетті. 51 уран шахтері мен 21 медицина қызметкерінің ДНҚ үлгілері талданғанымен, бұл гендегі ешқандай өзгерістер байқалмады. Зерттеу нәтижелері басқа популяцияларда анықталған мутациялармен сәйкес

келмегеніне қарамастан, бұл генетикалық өзгерістерді ерте анықтау қажеттілігін және қосымша зерттеулер жүргізудің маңыздылығын көрсетеді [200]. Радиация әсеріне байланысты мутациялар мен полиморфизмдердің әртүрлі популяциялардағы көрінісінің айырмашылықтары генетикалық ерекшеліктерге, қоршаған орта факторларына және радиацияға ұшырау деңгейіне байланысты болуы мүмкін. Бұл зерттеулер уран өндірісімен айналысатын жұмысшылардың денсаулығын қорғау және генетикалық мониторинг жүргізу қажеттілігін күшейтеді. Қосымша зерттеулер радиацияның генетикалық әсерлерін тереңірек түсінуге, оның денсаулыққа ұзақ мерзімді салдарын бағалауға және радиацияға сезімтал топтарды анықтауға мүмкіндік береді [201-202].

hIFNα-2b генін аз мөлшерлі радиацияның ұзақ мерзімді созылмалы әсерін бағалау үшін биомаркер ретінде қолдану перспективалық әдіс болып табылады. Бұл геннің мутациялары радиосезімталдықты арттырып, иммундық жауапты әлсіретеді. Нәтижесінде, инфекциялар мен қатерлі ісікке шалдығу қаупі күшейеді. hIFNα-2b геніндегі өзгерістерді анықтау радиацияға ұшыраған қауіпті топтардағы денсаулық жағдайын бақылау үшін маңызды рөл атқара алады [203]. Бұл геннің иммундық жүйенің функцияларына әсер етуі, әсіресе патогендер мен қатерлі ісіктерге қарсы қорғаныстағы маңыздылығы, оны радиация әсерінің ұзақ мерзімді салдарын зерттеуде құнды құралға айналдырады. hIFNα-2b генінің мутациялары радиацияның әсерінен иммундық жүйенің тиімділігін төмендетіп, қатерлі ауруларға бейімділікті күшейтеді.

hIFNα-2b гені аз мөлшерлі радиацияның денсаулыққа әсерін бағалау үшін перспективалық биомаркер болып саналады. Бұл геннің өзгерістері иммундық жауаптың төмендеуіне және қатерлі ісіктердің даму қаупінің артуына ықпал етеді. Әртүрлі зерттеулер нәтижелері арасында айырмашылықтар болғанымен, *hIFNα-2b* мутацияларын анықтау және оларды радиацияның әсерін бақылауда қолдану маңызды ғылыми және практикалық қадам болып табылады [204].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдарын жинау

Онкогенезге қатысатын негізгі гендердің полиморфизмдерін анықтау мақсатында, зерттеуге Акмола облысы, Шантөбе кентіндегі «Балқашинское» уран кенішінің жұмысшыларынан 238 (54 қазақ, 184 орыс) және Степногорск тау-кен-химия комбинатынан (СТКХК) 224 (52 қазақ, 172 орыс) және Түркістан облысындағы «Заречное» кен орынының 49 қазақ ұлтты жұмысшыларынан веноздық қан үлгілері енгізілді. Сонымен қатар, ДНҚ-ның полиморфизмдерін анықтау үшін уран кенішіне жақын орналасқан Ақсу елді мекенде ұзақ уақыт бойы тұратын қазақ ұлтты тұрғындарынан алынған 100 веноздық қан үлгілері. Бақылау тобы ретінде, Алматы қаласының Қан орталығынан алынған 289 веноздық қан үлгілері (129 қазақ, 160 орыс) зерттелді (кесте 1). Зерттеуге тек қазақ және орыс ұлтынан шыққан ер адамдар енгізілді, олардың жақын туыстары арасында ауызша мәліметтер бойынша онкологиялық аурулар тіркелмеген. Шахтерлер арасында басқа ұлт өкілдері аз сандық мөлшерде болғандықтан, зерттеуге енгізілмеді. Әрбір кенішке іс сапар Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының қызметкерлерінің қатысуымен жүзеге асырылды.

Кесте 1 – Уран өндіру саласындағы жұмысшылар мен бақылау тобының жас және еңбек өтілі көрсеткіштері

Зерттелген топ	Жалпы үлгі саны	Қазақ	Орыс	Орта жас (қазақ)	Орта жұмыс өтілі (қазақ)	Орта жас (орыс)	Орта жұмыс өтілі (орыс)
Бақылау тобы	289	129	169	47,7	-	42,1	-
«Балқашинское»	238	54	184	44	11 жыл	49	13,7 жыл
СТКХК	224	52	172	35	15,5	40	17,3
«Заречное»	49	49	-	41,3	8,5	-	-
Ақсу елді мекені	100	100	-	42	-	-	-
Барлығы	676	384	292				

Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсерін иммунитетке жауап беретін негізгі гендерінің бірі *hIFN-α2b*-дегі негізгі мутацияларды анықтау мақсатында, иондаушы сәулеленуге кәсіби түрде ұшырайтын 21 дәрігер қатысты. Олар Болонья қаласындағы Sant'Orsola-Malpighi ауруханасының радиология, радиотерапия және кардиология бөлімшелерінде жұмыс істейді. Бұл жұмысшылардың ешқайсысы иондаушы сәулеленуден басқа қандай да бір канцерогендік агенттерге кәсіби тұрғыда ұшырамаған. Бақылау тобы ретінде сол ауруханада жұмыс істейтін, бірақ кәсіби қызмет барысында зиянды агенттердің әсеріне ұшырамаған 21 адам таңдалды (кесте 2). Сонымен қатар, Қазақстандық 51 уран өндірушінің және 38 бақылау тобының ДНҚ үлгілері

арнайы Болонья университетінің Фармация және Биотехнология лабораториясына жеткізіліп сыналды.

Итальяндық радиология, радиотерапия және кардиология салаларында жұмыс істейтін дәрігерлер тобын зерттеуге енгізудің басты мақсаты – аз мөлшерлі иондаушы сәулеленудің иммунитетке жауап беретін *IFNα-2b* геніндегі мутациялармен байланысын бағалау және әртүрлі популяциялық контексте радиосезімталдықтың генетикалық сипаттарын салыстыру болды. Бұл топ кәсіби сәулелену жағдайындағы еуропалық популяцияны сипаттайтын бірегей үлгі ретінде қарастырылды. Зерттеуге тек иондаушы радиацияға ұзақ мерзімді ұшыраған, бірақ басқа канцерогендік факторлармен жанаспаған медицина қызметкерлері енгізілді, бұл нәтижелердің нақты бағытталуына мүмкіндік берді.

Сәйкестендірілген бақылау тобы сол медициналық мекемеден алынған, бұл әлеуметтік-экологиялық факторлардың ықпалын барынша теңестіруге жағдай жасады. Сонымен қатар, Қазақстандағы уран өндірісі қызметкерлерінен алынған ДНҚ үлгілерінің дәл осы итальяндық үлгілермен бірдей зертханалық жағдайда (Болонья университетінің Фармация және биотехнология зертханасында) талдануы – әдістемелік стандарт пен техникалық бірізділікті қамтамасыз етті. Бұл фактор зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен салыстырмалылығын арттырады.

Кесте 2 – Болонья қаласындағы сәулеленуге ұшыраған жұмысшылар мен салыстырмалы топтың сипаттамалары

Топ	Үлгі саны	Жасы (орташа)	Жынысы
Сәулеленуге ұшыраған жұмысшылар			
Барлық қатысушылар	21	43.67	21 ер
Бақылау топ			
Барлық қатысушылар	21	41.62	21 ер

Популяциялық бақылау тобы ретінде жасы сәйкес келетін, сау ер адамдардың таңдамасы пайдаланылды. Зерттелген ген полиморфизмдерінің нұсқалары бойынша зерттеу тобы мен бақылау тобындағы генотиптердің таралуы Харди – Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкес келді.

Зерттеу ақпараттандыру, еріктілік және құпиялылық қағидаттарын сақтай отырып жүргізілді. Үлгілерді жинау кезінде әрбір қатысушыға зерттеуге қатысуға жазбаша түрде келісім алу мақсатында сауалнама жүргізілді, онда қатысушы өзінің қатысуға келісімін жазбаша түрде растады (ақпараттандырылған келісім және сауалнама қосымша бөлімде көрсетілген).

Қосымша сақтық шаралары ретінде қан үлгілері залалсыздандырылған жабдықтарда алынып, зертханалық талдауларға дайындалды. Анкеталық сауалнамалар құпиялылықты сақтау үшін арнайы нөмірленіп, жеке мәліметтерден тәуелсіз өңделді.

Қан үлгілері құрамында ЭДТА реагенті бар Venosafe пробиркаларына (Левен, Бельгия) жиналып, биоматериалдарды тасымалдауға арналған арнайы контейнерлерге орналастырылды. Үлгілер Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының Құрылымдық және Функционалдық геномика зертханасына жеткізіліп, ДНҚ бөліп алу процесіне дейін -25 °С температурада мұздатқышта сақталды.

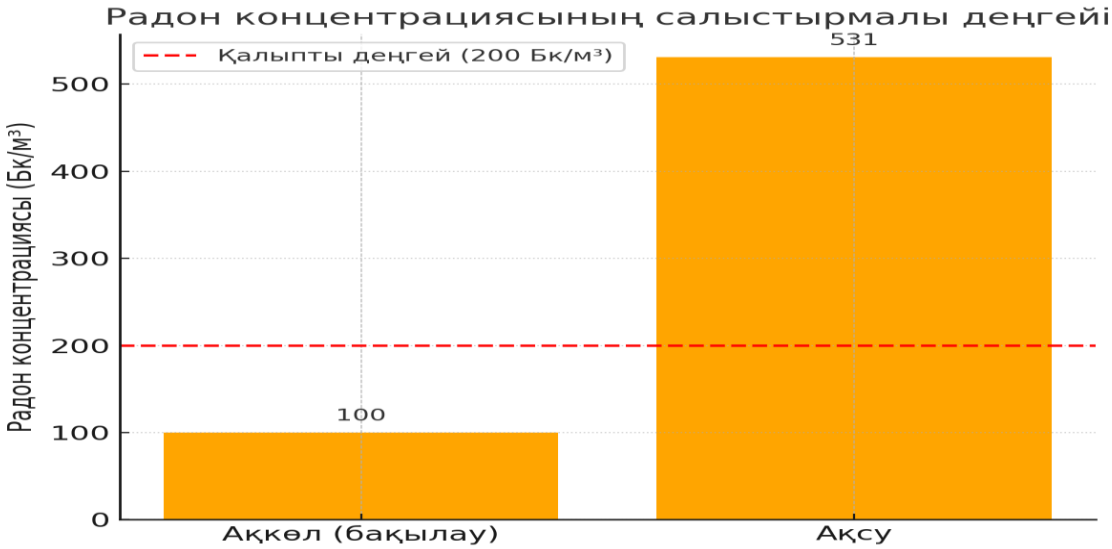
2.2 Радиоактивті ластанудың кешенді бағалануы

2.2.1 Сәулелену деңгейлерін өлшеу әдістемесі

Алынған зерттеу тобының радиациялық жүктемесін бағалау үшін келесі әдістер қолданылды. Табиғи гамма-сәулеленудің мөлшерлік эквивалентті дозасының (МАЭД) мәндері ДКС-96, ДКС-АТ-1123 және РКС-01-СОЛО дозиметрлерінің көмегімен топырақтың беткі қабатында және 1 метр биіктікте өлшеу әдістемесіне сәйкес жүргізілді [205].

Радонның тиімді радиоактивті эквивалентті активтілігі (ЭРОА) «РАМОН-02» және «РАМОН-02А» радон мониторлары арқылы анықталды. Бұл әдіс радон мен тороннның ыдырау өнімдерінен түзілетін аэрозольдерді арнайы сүзгілерге жинақтау, содан кейін сол сүзгідегі альфа-сәулелендіретін изотоптардың (RaA, RaC1 және ThC1) белсенділігін өлшеу кезеңдерінен тұрды. Альфа-бөлшектердің импульстері жартылай өткізгіш кремнийлі детектордың көмегімен тіркелді [206].

Аталған зерттеу жұмыстары Радиобиология және радиациялық қорғау институты, «Астана медициналық университеті» базасында жүргізілді. Зерттеу әдістемелері аймақтардағы радиациялық жүктемені бағалауға және жұмысшылар мен тұрғындардың сәулелену деңгейін кешенді түрде сипаттауға мүмкіндік берді.



Сурет 5 – Ақсу кенті мен бақылау аумағындағы радон концентрация

Зерттеу барысында радиоактивті қалдықтарды сақтау қоймасына (СГХК) жақын орналасқан Ақсу кентінің радиациялық жағдайына кешенді бағалау

жүргізілді. Бұл елді мекен қалдық қоймасынан шамамен 4-5 км қашықтықта орналасқан. Салыстырмалы (бақылау) топ ретінде негізгі зерттеу аймағынан 112 км қашықтықта орналасқан Ақмола облысындағы Аққөл елді мекені таңдалды.

Жергілікті жерде жаяу гамма-сәуле шығару түсірілімдері жүргізіліп, радиоактивті ластанған учаскелер тіркелді. Ақсу кенті аумағында гамма-фонның артуы мен тұрғын үй-жайларда радон газының жоғары концентрациясы байқалды. Кейбір үйлерде радон деңгейі 531 Бк/м³-ке жетіп, бұл қалыпты деңгейден (200 Бк/м³) едәуір жоғары екені (сурет 5) анықталды [207].

2.2.2 Италиялық медицина қызметкерлерінің сәулелену деңгейлерін өлшеу әдістемесі

ИС кәсіптік әсер ету деңгейі жүйелі түрде жеке бақылау құрылғылары (фильм-бейджде) арқылы бақылауға алынып отырды. Бұл құрылғылар жұмысшылардың бүкіл еңбек қызметі кезеңіндегі сыртқы сәулелену дозасын есептеуге мүмкіндік берді. Жиналған дозиметриялық мәліметтерге сәйкес, бүкіл денеге түскен иондаушы сәуле мөлшерінің эквивалентті дозасы 0.90 мЗв-тан 116.74 мЗв-қа дейінгі аралықта тіркелген. Бұл көрсеткіштердің орташа мәні 40.61 мЗв, ал стандартты ауытқуы 37.70 мЗв болды [208].

Кесте 3 – Уран өндіру саласында жұмыс істейтін қызметкерлерге әсер ететін иондаушы сәулеленудің сипаттамалық көрсеткіштері

Көрсеткіш	Мәліметтер	Түсініктеме
Жылдық орташа тиімді эквивалентті доза	2–15 мЗв/жыл	IAEA және "Қазатомөнеркәсіп" мәліметтері бойынша; бұл рұқсат етілген шекті мөлшерден (20 мЗв/жыл) төмен.
Рұқсат етілген шекті доза (ICRP ұсынысы бойынша)	20 мЗв/жыл (орташа 5 жыл ішінде); бір реттік максимум – 50 мЗв	Бұл жұмысшылар үшін белгіленген кәсіби қауіпсіздік шегі.
Орташа еңбек өтілі (созылмалы әсер уақыты)	10–25 жыл	Көптеген шахтерлер уран өндіру саласында ұзақ жылдар бойы үздіксіз жұмыс істейді.
Кумулятивті доза (25 жылда)	50–125 мЗв	Бұл созылмалы аз дозалы радиацияның жинақталған мөлшері.
Негізгі сәулелену көздері	Радон және оның туынды өнімдері, гамма-сәулелер	Шахтаішілік ортада кездесетін радионуклидтер әсер етеді.
Ескерту- бұл кестеде уран өндірісінде жұмыс істейтін қызметкерлерге әсер ететін иондаушы сәулеленудің негізгі сипаттамалық көрсеткіштері берілген [209].		

Жұмыс өтілі әр қызметкерде әртүрлі болып, төрт жылдан бастап 34 жылға дейінгі уақыт аралығын қамтыған. Осы кезең ішінде жұмысшылар ұзақ уақыт бойы аз мөлшерлі иондаушы сәулелердің әсеріне ұшыраған, бұл өз кезегінде олардың денсаулығына ықтимал әсерін зерттеу үшін маңызды мәлімет көзі болып табылады. Жеке дозиметрия нәтижелері сәулеленудің жинақталған дозасын нақты бағалауға және радиациялық әсердің ұзақ мерзімді салдарын бағалауға мүмкіндік берді.

2.2.3 Алматы қаласының радиациялық ахуалы

Алматы қаласын бақылау тобы ретінде қолданудың ғылыми негізі оның радиациялық ахуалының салыстырмалы түрде қауіпсіз болуымен түсіндіріледі. Қазақстан Республикасының Ұлттық ядролық орталығы мен «Казгидромет» жүргізген радиациялық мониторинг деректеріне сәйкес, Алматы қаласындағы табиғи гамма-фон деңгейі орта есеппен 0,10–0,18 мкЗв/сағ аралығында тіркелген, бұл көрсеткіш Халықаралық радиациялық қорғау комиссиясы (ICRP) ұсынған шекті мән – 1 мЗв/жыл шамасынан төмен [210].

Сондай-ақ, Алматы қаласындағы тұрғын үйлерде радон газына қатысты жүргізілген зерттеулерде оның концентрациясы 20-40 Бк/м³ аралығында болғаны анықталған. Бұл деңгей Бүкіләлемдік денсаулық сақтау ұйымы (WHO) мен Еуропалық экономикалық комиссияның (UNECE) ұсынған қауіпсіз шек – 100 Бк/м³ мәнінен едәуір төмен екені дәлелденген [211].

Бұған қоса, Алматы қаласының тұрғындары радиациялық тұрғыдан «таза» эталондық популяция ретінде бірнеше отандық және халықаралық зерттеулерде, соның ішінде Д.Ыбыраева және әріптестері [212], сондай-ақ Т.Балмұханов және әріптестері [213] жүргізген жұмыстарда пайдаланылған. Бұл деректердің негізінде Алматы тұрғындарының генетикалық материалын бақылау тобы ретінде қолдану орынды әрі ғылыми тұрғыдан негізді шешім болып табылады.

2.3 ДНҚ-ны бөліп алу және тазарту

Зерттеу барысында екі түрлі әдіс қолданылды: бірі – коммерциялық жиынтық негізінде, екіншісі – классикалық фенол-хлороформ экстракциясы әдісі. Бірінші әдіс ретінде, ДНҚ бөлуді “Qiagen” (АҚШ) компаниясының QIAamp DNA Mini Kit жинағын пайдалана отырып [214], қоса берілген хаттамаға сәйкес жүргізілді. Барлық центрифугалау қадамдары бөлме температурасында (15-25°C) орындалды. Buffer AL және Buffer ATL ерітінділерінде пайда болған тұнбаларды толық ерітіліп, Buffer AW1 25 мл және Buffer AW2 30 мл концентраттарына 96% этанол қосылып, мұздатылған қан үлгілерін бөлме температурасына дейін жеткізіп, инкубаторды алдын ала 56°C температураға дейін қыздырып, барлық дайындық жұмыстары жүргізілді. ДНҚ бөліп алу барысында 2 мл микроцентрифуга түтігіне 20 мкл протеиназа K ерітіндісін құйып, оған 5–10 мкл антикоагулянтпен өңделген қан үлгісін қосып, жалпы көлемді 220 мкл-ге дейін PBS ерітіндісімен толықтырып, алынған қоспа мұқият араластырылды. Осыдан кейін 200 мкл Buffer AL қосып, үлгіні вортекстеу әдісі арқылы толық араластырып, 56°C температурада 10 минут бойы инкубацияланды. Инкубация аяқталғаннан кейін 200 мкл этанол (96–100%) қосып, тағы да вортекстеу арқылы жақсылап араластырып, қоспаның біртектілігі қамтамасыз етілді. Алынған қоспаны DNeasy Mini айналмалы колонкасына құйып, оны 2 мл жинау түтігіне орналастырып, 6000 × g (8000 айн/мин) жылдамдықта 1 минут центрифугалап, сүзілген сұйықтық пен қолданылған жинау түтігін тастап, процесті әрі қарай жалғастырдық. Одан кейін айналмалы колонканы жаңа 2 мл жинау түтігіне ауыстырып, оған 500 мкл

Buffer AW1 қосып, 6000 × g жылдамдықта 1 минут центрифугалап, тағы да сүзілген сұйықтық пен жинау түтігін тастап, ДНҚ тазарту процесі жалғастырылды. Кейіннен айналмалы колонканы жаңа 2 мл жинау түтігіне ауыстырып, оған 500 мкл Buffer AW2 қосып, 20,000 × g (14,000 айн/мин) жылдамдықта 3 минут бойы центрифугалап, алынған сұйықтық пен жинау түтігін тастап, колонка толық тазаланды. Соңғы кезеңде айналмалы колонканы жаңа 2 мл микроцентрифуга түтігіне ауыстырып, оның мембранасының ортасына 200 мкл Buffer AE қосып, бөлме температурасында (15–25°C) 1 минут инкубациялап, 6000 × g жылдамдықта 1 минут центрифугалап, ДНҚ элюциясы жүзеге асырылды. ДНҚ шығымын арттыру мақсатында бұл қадамды тағы да қайталап, алынған үлгілердің сапасы қамтамасыз етілді.

2.3.1 Геномдық ДНҚ молекуласын фенол-хлороформдық әдіспен бөліп алу

Ал екінші әдіс ретінде**,** классикалық фенол-хлороформдық экстракция тәсілі қолданылды. Геномдық ДНҚ мұздатылған перифериялық қан лимфоциттерінен стандартты фенол-хлороформ экстракциясы әдісі арқылы бөлініп алынды [215]. Барлық процедуралар стерильді жағдайда жүргізіліп, қолданылған буферлер мен реактивтердің pH деңгейі мен концентрациясы қатаң бақылауда болды.

ДНҚ оқшаулау үшін алдымен 500 мкл жасуша суспензиясына 1% SDS және ақуыздарды ыдырату мақсатында 20 мкг/мл финалдық концентрацияда протеиназа K енгізіліп, қоспа 56°C температурада 1–2 сағат инкубацияланды. Одан кейін нуклеин қышқылдарын бөлу үшін 500 мкл көлемінде фенол:хлороформ:изоамил спирті (25:24:1) қосылып, араластырылып, 10 000 g жылдамдықта 10 минут бойы центрифугаланды. Процесс нәтижесінде екі фаза (су фазасы және органикалық фаза) пайда болды.

Жоғарғы су фазасы мұқият бөлініп алынып, қалдық ақуыздарды толық жою үшін фенол-хлороформды экстракция тағы бір рет қайталанды. Осыдан кейін нуклеин қышқылдарын тұндыру үшін бөлінген су фазасына 0,1 көлемдік бөлік натрий ацетаты (3M, pH 5.2) және 2,5 көлемдік бөлік 96% этанол қосылып, -20°C температурада 30 минут бойы инкубацияланды. Қоспа 12 000 g жылдамдықта 15 минут центрифугаланды. Түзілген ДНҚ тұнбасы 70% этанолмен жуылып, бөлме температурасында бір түн бойы кептірілді. Соңында, ДНҚ тұнбасы шамамен 100 мкл көлемінде нуклеазадан таза ионсыздандырылған суда ерітілді және әрі қарай қолдануға −20 °C температурада сақталды.

2.4 ДНҚ молекуласын сандық және сапалық бағалау

Жоғарыда көрсетілген әдістер нәтижесінде алынған ДНҚ үлгілері келесі кезеңде сапалық және сандық тұрғыдан бағаланды. ДНҚ молекуласының мөлшері мен сапасы *NanoDrop One* (ThermoScientific, Уолтем, АҚШ) спектрофотометрі және *Qubit* флуориметрі арқылы анықталды. Бұл үшін *Qubit™ dsDNA HS (High Sensitivity) Quantification Assay Kit* (ThermoScientific,

Уолтем, АҚШ) жинағы қолданылды. Құралдар мен реактивтер өндіруші ұсынған ресми хаттамаға сәйкес пайдаланылды [216].

2.5 Полиморфты учаскелер мен сәйкес праймерлерді таңдау

Әдебиеттер мен NCBI (National Center for Biotechnology Information) және ENSEMBL сияқты жетекші биоинформатикалық мәліметтер базасы бойынша жүргізілген ізденістер нәтижесінде зерттеуге молекулалық-генетикалық тұрғыдан перспективалы болып табылатын келесі гендік локустар таңдалды: *p53* генінің 3- және 6-интрондары мен 4-экзоны, сондай-ақ *p21* (CDKN1A), *APC, VEGF, RAD51, XPD* (ERCC2) және *XRCC1* гендеріндегі бірнуклеотидті (SNP) және инсерциялық-делециялық (indel) полиморфизмдер. Аталған локустар соңғы ғылыми жарияланымдарда радиациялық экспозициямен және онкогенезбен байланыстырылып, индикативті биомаркерлер ретінде жоғары ақпараттылыққа ие екендігі көрсетілген [217–229].

Амплификация үшін қажетті праймерлерді жобалау *Primer Express* бағдарламасы (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific) арқылы жүзеге асырылды. Бұл бағдарлама праймерлерді автоматты түрде жобалауға, балқу температурасы (Tm), GC құрамы және димеризация мүмкіндігі сияқты параметрлерді ескере отырып, мақсатты ДНҚ аймағына сай келетін нақты праймерлерді таңдауға мүмкіндік береді [220]. Төмендегі 4-кестеден зерттелген гендер мен олардың полиморфизмдік учаскелеріне сәйкес қолданылған рестриктазалар, фрагменттердің ұзындықтары және рестрикциялық фермент қажет етілетін жағдайлар анық көрсетілген. Бұл мәліметтер Рестрикциялық фрагменттер ұзындығының полиморфизмі (РФҰП) әдісін қолдану арқылы полиморфизмдерді сипаттауға мүмкіндік береді.

Кесте 4 – РФҰП талдау сипаттамалары

Ген және учаске	Рестриктаза	Фрагменттердің мөлшері (ж.н.)	Рестрикция қажеттілігі
p53 генінің экзон 4	BstuI	165 ж.н., 231 ж.н., 396 ж.н.	Қажет
p53 генінің интрон 6	MspI	68 ж.н., 336 ж.н., 404 ж.н.	Қажет
APC генінің экзон 11	RsaI	133 ж.н., 87 ж.н., 46 ж.н.	Қажет
p21 гені 31 кодон	BlpI	272 ж.н., 183 ж.н., 89 ж.н.	Қажет
p53 генінің интрон 3	Жоқ	180 ж.н., 196 ж.н.	Қажет емес
VEGF генінің -2549 учаскесі	Жоқ	221 ж.н., 229 ж.н.	Қажет емес
RAD51 генінің rs1801320	Bst2UI	118 ж.н., 113 ж.н., 231 ж.н.	Қажет
XPD генінің rs313181	PstI	222 ж.н., 158 ж.н., 102 ж.н., 64 ж.н.	Қажет
XRCC генінің rs25487	MspI	615 ж.н., 377 ж.н., 238 ж.н.	Қажет

Рестрикциялық талдауға қажетті ақпараттарды сипаттағаннан кейін, келесі кезең ретінде мақсатты генетикалық аймақтарды көбейту үшін полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісі қолданылды

2.5.1 Полимеразды тізбекті реакция (ПТР)

Бұл зерттеуде полимеразды тізбекті реакция (ПТР) Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының Taq DNA Polymerase with Standard Buffer Kit жинағына [221] сәйкес орындалды. Стерильді ПТР түтікшесіне 50 нг геномдық ДНҚ, 2 пМ финалдық концентрацияда мағыналы және кері праймерлер, 4 мкл көлемінде 5× ПТР-буфер (құрамы: 60 мМ Tris-HCl, pH 8.8; 25 мМ KCl; 1.5 мМ $MgCl_2$; 10 мМ β-меркаптоэтанол; 0.1% Triton X-100), 2 мкл 2 мМ dNTP қоспасы (әрбір нуклеотидтің соңғы концентрациясы 0.2 мМ), 1 мкл көлемінде Taq ДНҚ-полимераза (1 бірлік/мкл) қосылды. Реакциялық қоспаның жалпы көлемі 20 мкл-ді құрады. Барлық компоненттер араластырылып, түтік қабырғаларындағы сұйықтықты шоғырландыру үшін қысқа уақытқа үстелдік центрифугада өңделді. Тестелетін бөліктің комплементарлы олигонуклеотидтік праймер тізбектері «Primer-Express» бағдарламасының көмегімен құрастырылды [15], және олар «Ensemble data base» электрондық деректер базасынан алынған мәліметтер негізінде жасалды [16]. Зерттеуде ПТР Thermo Fisher Scientific Taq DNA Polymerase жинағымен 20 мкл реакция көлемінде орындалды, праймерлер «Primer-Express» және «Ensemble» базасы арқылы жобаланды. Шарттар тәжірибелік оңтайландырылып, агарозды гель электрофорезімен тексерілді, нәтижесінде жоғары спецификалық амплификацияға қол жеткізілді.

Әр таңдалған ген учаскесіне арналған ПТР шарттарын анықтау үшін жеке тәжірибелер жүргізілді. Праймерлердің еріту температурасы (Tm), жасыту температурасы, цикл саны мен амплификация ұзақтығы тәжірибелік жолмен оңтайландырылды. Термиялық цикл параметрлері праймерлердің нуклеотидтік құрамына, мақсатты фрагменттің ұзындығына және ДНҚ үлгілерінің сапасына қарай бейімделді. ПТР өнімдерінің тиімділігі агарозды гель электрофорезі арқылы тексеріліп, қажет болған жағдайда буфер құрамындағы $MgCl_2$ концентрациясы мен праймер мөлшері өзгертіліп отырды. Праймерлерді жобалау және Tm есебі Thermo Fisher Scientific ұсынған нұсқаулықтар мен Primer3 бағдарламасы негізінде жүргізілді [222 - 223].

ПТР шарттары әр ген учаскесі үшін жеке тәжірибелер арқылы оңтайландырылып, праймерлердің Tm, жасыту температурасы, цикл саны және амплификация ұзақтығы тәжірибелік жолмен анықталды. Термиялық цикл параметрлері праймер құрамына, фрагмент ұзындығына және ДНҚ сапасына бейімделіп, өнім тиімділігі агарозды гель электрофорезімен тексерілді, қажет кезде $MgCl_2$ концентрациясы мен праймер мөлшері түзетілді. Праймерлерді жобалау және Tm есебі Thermo Fisher Scientific нұсқаулықтары мен Primer3 бағдарламасы негізінде жүргізілді. Осы әдістердің арқасында ПТР амплификациясы жоғары спецификалық және тиімділікпен жүзеге асырылды. Оңтайландыру нәтижесінде әр ген үшін ең қолайлы реакциялық жағдайлар таңдалып, қайталанбалы және сенімді нәтижелер алынды. Алынған ПТР өнімдері кейінгі генотиптеу және мутацияларды талдау сатыларында пайдалануға мүмкіндік берді.

Кесте 5 – ПТР шарттары

Ген сегменті	Мағыналы (F)	Кері (R)	Бастапқы денатурация	Цикл шарттары	Соңғы элонгация
p53 генінің интрон 3	5'-GGGACTGACTTTCTGCTCTT-3'	5'-TCAAATCATCCATTGCTTGG-3'	95°C - 10 мин	40 цикл: 95°C - 1 мин, 55°C - 1 мин, 72°C - 1 мин	72°C - 10 мин
p53 генінің интрон 6	5'TGGCCATCTACAAGCAGTCA-3'	5'-TTGCACATCTCATGGGGTTA-3'	94°C - 1 мин	10 цикл: 94°C - 30 сек, 60°C - 30 сек, 72°C - 30 сек; 10 цикл: 94°C - 30 сек, 58°C - 30 сек, 72°C - 30 сек; 10 цикл: 94°C - 30 сек, 56°C - 30 сек, 72°C - 30 сек	72°C - 10 мин
p53 генінің экзон 4	5'-GGTAAGGACAAGGGTTGG-3'	5'-ACTGACCGTGCAAGTCACAG-3'	95°C - 5 мин	35 цикл: 95°C - 30 сек, 58°C - 40 сек, 72°C - 40 сек	72°C - 5 мин
APC генінің экзон 11	5'-GGACTACAGGCCATTGCAGAA-3'	5'-GGCTACTCTCCAAAAGTCAA-3'	95°C - 6 мин	35 цикл: 95°C - 1 мин, 58°C - 30 сек, 72°C - 30 сек	72°C - 5 мин
p21 генінің 31 кодоны	5'-GTCAGAACCGGCTGGGGATG-3'	5'-CTCCTCCCAACTCATCCCGG-3'	94°C - 5 мин	35 цикл: 94°C - 30 сек, 57.2°C - 30 сек, 72°C - 30 сек	72°C - 7 мин
VEGF генінің -2549 учаскесі	5′-GCTGAGAGTGGGGCTGACTAGGTA-3′	5′-GTTTCTGACCTGGCTATTTCCAGG-3′	95°C - 6 мин	35 цикл: 94°C - 1 мин, 57°C - 1.5 мин, 72°C - 2 мин	72°C - 10 мин
RAD51 генінің rs1801320	5'AGAGACCGAGCCCTAAGGA3'	5'CGCCTCACACACTCACCTC'3	95°C - 3 мин	35 цикл: 94°C - 30 сек, 60.5°C - 30 сек, 72°C - 1.5 мин	72°C - 5 мин
XPD генінің rs13181	5'ATCCTGTCCCTACTGGCCATTC3'	5'TGTGGACGTGACAGTGACAAAT3'	95°C - 5 мин	35 цикл: 94°C - 30 сек, 64°C - 30 сек, 72°C - 30 сек	72°C - 3 мин
XRCC генінің rs25487	5'TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA3'	5'TTCTCCAGCCTTTCTGATA3'	94°C - 4 мин	35 цикл: 94°C - 30 сек, 63°C - 30 сек, 72°C - 30 сек	72°C - 2 мин

5-кестеде зерттелген гендерінің нақты полиморфизмдік учаскелеріне арналған ПТР үшін қолданылған праймерлердің тізбектері, термиялық цикл параметрлері және амплификация шарттары көрсетілген.

2.5.2 Агарозды гель-электрофорез әдісімен ДНҚ-ның тазалығы мен бүтіндігін тексеру

ДНҚ-ның сапасын, бүтіндігін және фрагменттік құрамын визуализациялау үшін 2% агарозды гельде горизонтальды гель-электрофорез әдісі қолданылды. Агароз гелі төмендегідей дайындалды: 2 г агароз өлшеніп, 100 мл 1× TAE буферінде (40 мМ Tris-ацетат, 1 мМ EDTA, pH ~8.0) ерітілді. Ерітінді қайнау температурасына дейін қыздырылып, агароза толық ерігенше араластырылды. Гель температурасы ~55°C-қа дейін төмендегеннен кейін оған финалдық концентрациясы 0.5 мкг/мл болатын этидий бромиді (EtBr) қосылып, жақсылап араластырылды. Дайын ерітінді гель құю табақшасына құйылып, гель қатқанша бөлме температурасында 30-40 минут суытылды. Гель қатқаннан кейін ол электрофорез камерасына орналастырылып, үстіне 1× TAE буфері құйылды (гельдің толық жабылуын қамтамасыз ету үшін).

ДНҚ үлгілері гель ұяшықтарына жүктеуге дайындалды: 5 мкл ДНҚ ерітіндісі 1–3 мкл жүктеу буферімен (0.25% бромфенол көгі, 0.25% ксиленцианол, 40% сахароза) араластырылып, микропипетка көмегімен гель ұяшықтарына мұқият жүктелді. Молекулалық салмақ маркері 100 bp DNA Ladder (АҚШ)) салыстыру үшін бөлек ұяшыққа енгізілді.

Электрофорез 100 В тұрақты кернеуде 1 сағат бойы жүргізілді. Электрофорез аяқталғаннан кейін гель ультракүлгін жарықта (UV трансиллюминаторда) визуализацияланып, ДНҚ жолақтарының айқындылығы мен бүтіндігі бағаланды. Этидий бромидімен боялған ДНҚ жолақтарының болуы және олардың таралу сипаты ДНҚ-ның сапасы мен деградация дәрежесін анықтауға мүмкіндік берді [221].

2.5.3 Нәтижелерді цифрлық форматта тіркеу және талдау

Гель-электрофорезден кейін алынған ДНҚ жолақтарын визуализациялау және құжаттау мақсатында Bio-Rad (АҚШ) компаниясының заманауи гель-документтеу жүйесі пайдаланылды. Бұл жүйе құрамында жоғары сезімталдықтағы CCD-камера, ультракүлгін (UV) жарық көзі және бейнекамерадан түсетін кескіндерді нақты түсіруді қамтамасыз ететін бағдарламалық жасақтамамен жабдықталған. Визуализация үшін алдын ала этидий бромидімен боялған ДНҚ жолақтары 302 нм толқын ұзындығындағы ультракүлгін сәуле аясында жарықтандырылып, жоғары ажыратымдылықтағы суретке түсірілді.

Түскен кескіндер Image Lab бағдарламасы (Bio-Rad) арқылы өңделіп, нәтижелер сандық форматта сақталды. Бұл бағдарлама жолақтардың жарықтығын, өлшемін, молекулалық салмағын және концентрациялық айырмашылығын нақты бағалауға мүмкіндік берді. Осы арқылы алынған ДНҚ сапасы мен амплификация өнімдерінің ұзындығы салыстырмалы түрде дәл тіркеліп, зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен қайталанушылығы қамтамасыз етілді.

2.6 Статистикалық талдау

Алынған зерттеу нәтижелеріне статистикалық өңдеу жүргізу үшін Statistica 2005 және Statistica v5.0 (StatSoft Inc., USA) бағдарламалық пакеттері пайдаланылды. Бұл бағдарламалар Microsoft Windows операциялық жүйесімен үйлесімді және биомедициналық зерттеулердегі деректерді өңдеуге кеңінен қолданылады [224].

Сандық және сапалық деректерге статистикалық баға беру үшін параметрлік және параметрлік емес әдістер қолданылды. Генотиптер мен аллельдердің жиіліктерін салыстырмалы түрде бағалау Пирсонның χ^2 (хи-квадрат) сәйкестік критерийі арқылы жүргізілді. Бұл әдіс топтар арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығын бағалауға мүмкіндік берді. Нөлдік гипотезадан (яғни топтар арасында айырмашылық жоқ) бас тарту үшін $p < 0,05$ мәні статистикалық маңыздылық шегі ретінде қабылданды [225].

Генотиптік және аллельдік ассоциацияларды бағалау үшін odds ratio (OR) және оның 95% сенімділік интервалы (CI) есептелді. Бұл көрсеткіштер белгілі бір генотиптің зерттелетін фенотиппен немесе әсер ету факторымен байланысты болу ықтималдығын бағалауға көмектесті [226].

Зерттеу популяциясында Харди–Вайнберг тепе-теңдігіне (HWE) сәйкестік те тексерілді. Бұл талдау генотиптердің кездейсоқ үйлесу нәтижесінде қалыптасқанын немесе популяцияда генетикалық тепе-теңдікті бұзатын факторлардың бар-жоғын бағалау үшін жүргізілді [227].

Генотиптердің клиникалық немесе биологиялық сипаттамалармен байланысын бағалау мақсатында бір және көп айнымалы логистикалық регрессия модельдері қолданылды. Бұл тәсілдер тәуелсіз айнымалы ретінде генотиптерді, ал тәуелді айнымалы ретінде патологиялық белгілерді пайдалану арқылы олардың арасындағы ықтимал статистикалық байланысты анықтауға мүмкіндік берді [228].

Барлық статистикалық нәтижелер кестелік және графикалық түрде рәсімделіп, Statistica 2005 бағдарламасының визуализациялау мүмкіндіктері арқылы көрнекі ұсынылды. Бұл тәсіл алынған мәліметтердің дәлдігі мен сенімділігін арттырумен қатар, нәтижелерді интерпретациялауды жеңілдетті.

2.6.1 Көптік регрессиялық талдау

Радиацияның созылмалы аз дозалы әсерінің адам денсаулығына ықпалы, әсіресе уран өндіру өнеркәсібінде жұмыс істейтіндер үшін маңызды зерттеу тақырыбы болып табылады. Гендердің аллельдік варианттары радиацияға төзімділікті анықтауда маңызды рөл атқаруы мүмкін деген гипотеза осы саладағы зерттеулердің негізі болып саналады. Бұл зерттеу уран өндіру кәсіпорындарында тұрақты түрде радиация әсеріне ұшырайтын жұмысшылар тобында табиғи сұрыпталудың болуын және оның генетикалық факторлармен байланысын тексеруге бағытталған. Гипотезаға сәйкес, кейбір гендердің аллельдік варианттары радиацияға төзімділікті арттырып, жұмысшыларға өндірісте ұзақ уақыт еңбек етуге және жоғары радиация дозасын жинақтауға мүмкіндік береді.

Осы гипотезаны тексеру мақсатында уран өндіру өнеркәсібінің 335 жұмысшысының деректері негізінде көптік регрессиялық талдау жүргізілді. Бұл талдаудың мақсаты – жинақталған радиация дозасына (ЖРД) әсер ететін факторларды анықтау және олардың әсер ету дәрежесін бағалау. Көптік регрессиялық талдау демографиялық факторлар (жас, ұлт, жыныс), генетикалық варианттар (*p53, p21, APC, VEGF, XRCC1, XPD, RAD51* гендері) және өмір салты мен орта факторлары (алкогольді қолдану, зиянды химиялық заттармен байланыс, туыстардағы қатерлі ісік, темекі шегу) сияқты бірнеше предикторлардың ЖРД-ға әсерін бір мезгілде бағалауға мүмкіндік береді.

Көптік регрессиялық талдау осы зерттеуде қолданылды, өйткені ол әр фактордың ЖРД-ға тәуелсіз әсерін анықтап, олардың байланысын сандық түрде бағалауға және статистикалық маңыздылығын ($p < 0,05$) анықтауға мүмкіндік береді. Модельде стандартталған бағалар (Stand. Estimate) пайдаланылды, бұл

әр фактордың салыстырмалы әсер күшін бағалауға мүмкіндік берді. Регрессиялық талдау нәтижелері 10-кестеде келтірілген, онда коэффициенттердің оң мәндері ЖРД-ның жоғары деңгейімен, ал теріс мәндері төмен деңгейімен байланысты екендігі көрсетілген. Тұрақты шама (Intercept) референстік категориялар үшін ЖРД-ның базалық деңгейін сипаттайды (p = 0,145, яғни статистикалық тұрғыдан мәнді емес). Бұл зерттеудің мақсаты – радиацияға төзімділікпен байланысты генотиптердің болуын растау және олардың өндірістегі ұзақ мерзімді жұмысқа және радиация дозасының жинақталуына ықпалын анықтау.

2.7 IFNa-2b генінің мутациялары

Бұл мутациялар пакистандық зерттеуші Shahid et al. [199] еңбегінен алынған және олар әртүрлі аурулармен, соның ішінде вирустық инфекциялар мен иммунологиялық бұзылыстармен ассоциацияда болуы мүмкін деген ғылыми болжамдар бар.

Кесте 6 – IFNa-2b генінің мутациясының сипаттамалары [199]

Мутация (негізгі позициясы)	Жиілігі (%)	Әдістері
C инсерция (8–9)	5.4%	Нақты уақыттағы ПТР
A-дан T-ға (187)	8%	Нақты уақыттағы ПТР
T-дан A-ға (219)	8%	Нақты уақыттағы ПТР
A-дан G-ға (256)	8%	Нақты уақыттағы ПТР
C инсерция (330–331)	8%	Нақты уақыттағы ПТР
A делеция(435)	3.3%	Sanger секвенирлеу
G-дан A-ға (436)	4.3%	Sanger секвенирлеу
A-дан G-ға (437)	3.3%	Sanger секвенирлеу
A делеция (439)	4.3%	Sanger секвенирлеу
A делеция (477)	3.3%	Нақты уақыттағы ПТР

Кесте 6-да көрсетілген IFNa-2b генінің мутацияларының сипаттамалары бұл ген аймағындағы нуклеотидтік ауысулардың ақуыздың құрылымы мен функциясына ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді. Shahid және әріптестері анықтаған мутациялар интерферон α-2b молекуласының антивирустық және иммуномодуляторлық белсенділігін өзгертуі ықтимал деген болжам бар. Бұл өзгерістер организмнің вирустық инфекцияларға және иммундық реакцияларға жауап беру тиімділігін төмендетіп, әртүрлі патологиялық процестердің дамуына әсер етуі мүмкін.

2.7.1 Нақты уақыттағы ПТР негізінде генотиптеу әдісі

Нақты уақыттағы ПТР үшін Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, АҚШ) компаниясының Applied Biosystems™ брендімен шығарылған TaqMan® SNP Genotyping Assay жүйесі пайдаланылды. Бұл әдіс жоғары сезімталдықпен мутацияны анықтауға және нақты аллельдік детекция жүргізуге мүмкіндік берді. Реакция 96 ұяшықты микропланшетте StepOnePlus™ Real-Time PCR құрылғысында жүргізілді. Реакциялық қоспаның жалпы көлемі 20 мкл құрады

және келесі компоненттерден тұрды: 10 мкл TaqMan® Genotyping Master Mix (2×), 1 мкл праймер-пробалар қоспасы (TaqMan® SNP Genotyping Assay Mix), 20–50 нг геномдық ДНҚ және 9 мкл нуклеаза-фри су. Амплификация келесі циклдік бағдарлама бойынша жүргізілді: бастапқы денатурация – 95°C-та 10 минут, кейін 40 цикл: 95°C – 15 секунд (денатурация), 60°C – 1 минут (аннеалинг және элонгация). Генотиптерді интерпретациялау және аллельдерді анықтау SDS Software бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды [229]. Алынған ПТР өнімдеріндегі генетикалық өзгерістердің сипатын тереңірек талдау үшін секвенирлеу әдісі қолданылды. Бұл әдіс жоғары сезімталдықпен аллельдік детекция мен генетикалық өзгерістерді терең талдауға мүмкіндік берді.

2.7.2 Секвенирлеу арқылы ПТР өніміндегі мутациялық учаскелерді нақтылау

Мутациялық учаскелерді нақтылау және растап секвенирлеу үшін ABI PRISM™ 310 Genetic Analyzer (АҚШ) автоматты капиллярлық секвенаторы пайдаланылды. Секвенирлеу реакциялары BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems™) көмегімен жүргізілді. Жалпы көлемі 10 мкл болатын реакциялық қоспа құрамына: 1.5 мкл BigDye® Terminator Ready Reaction Mix, 3.5 мкл 5× Sequencing Buffer, 1 мкл (3.2 пмоль/мкл) праймер (бір бағытты), 20–50 нг ПТР өнімі және нуклеаза-фри су енгізілді. Циклдік секвенирлеу режимі: 96°C – 10 секунд (денатурация), 50°C – 5 секунд (аннеалинг), 60°C – 4 минут (элонгация), барлығы 25 цикл. Реакциядан кейінгі өнім NaAc/этанол әдісімен тазартылып, кептіріліп, Hi-Di™ Formamide ерітіндісінде қайта ерітілген соң секвенсорға жүктелді. Алынған хроматограммалар Sequencing Analysis Software v5.4 және BioEdit бағдарламалары арқылы өңделіп, сапасы мен мутациялық ауысымдар сарапталды .

Барлық реагенттер Thermo Fisher Scientific және Promega (АҚШ) компанияларының ресми хаттамаларына сәйкес дайындалды [230]. Қолданылған буферлер, ферменттер мен праймер-пробалар өндіруші спецификациясы бойынша тексеріліп, ұсынылған концентрацияларда пайдаланылды.

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

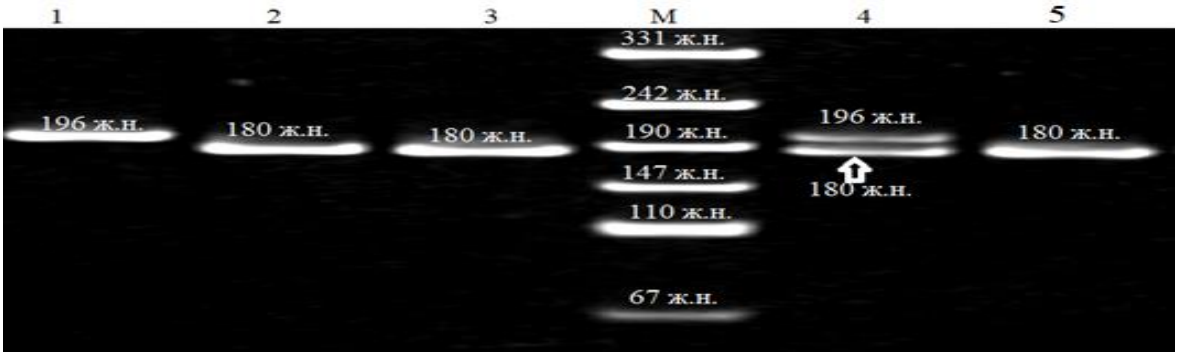
3.1. Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысушы гендердің полиморфизмдік аудандарын зерттеу

3.1.1 *p53* генінің 3-ші интронындағы полиморфизмді талдау

Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысушы *p53* генінің 3-интронындағы полиморфизмдік өзгерістерді талдау нәтижелері радиация әсерінен туындайтын мутациялық процестерді бағалауда маңызды ақпарат берді. Бұл учаскеде 16 жұп негіздік (ж.н.) инсерция түріндегі мутация анықталды. Мутация түрлерін айқындау мақсатында амплификация өнімдері 8% полиакриламидті гельде (ПААГ) электрофорез әдісі арқылы талданды.

Алынған нәтижелерге сәйкес, гомозиготты жабайы (wild-type) генотип тек 180 ж.н. фрагментінің болуымен сипатталды, бұл мутацияның жоқтығын көрсетті. Гетерозиготты генотипте екі жолақ – 180 ж.н. және 196 ж.н. – тіркелді, бұл бір аллельде инсерция бар екенін білдіреді. Ал мутантты гомозиготты генотип тек 196 ж.н. фрагментімен анықталып, мутацияның екі аллельде де бар екенін растады (сурет 6).

Бұл нәтижелер радиация әсерінен туындайтын мутациялардың *p53* генінің құрылымына ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді. Геннің бұл учаскесіндегі өзгерістер оның транскрипциялық белсенділігіне, апоптозды реттеу функциясына және геном тұрақтылығын сақтау қабілетіне әсер етуі ықтимал. Сондықтан бұл полиморфизм радиациялық экспозицияға жауап ретінде маңызды молекулалық индикатор бола алады. Зерттеу нәтижелері *p53* генінің 3-интронындағы мутациялық өзгерістердің радиосезімталдықты бағалау мен қатерлі ісіктердің даму қаупін ерте болжаудағы әлеуетін айқындай түседі [231].



Молекулалық масса маркері ретінде "M"(Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232] жолақтары қызмет атқарады. 1-гомозиготты мутантты генотип (16 ж.н. инсерциясы) көрінеді. 2, 3 және 5- инсерция жоқ, гомозиготты жабайы генотип орын алған. 4-гетерозиготты генотипті білдіреді

Сурет 6 – *p53* генінің 3 интронының амплификация өнімдерінің 8% ПААГ-тағы типтік электрофореграммасы көрсетілген

Зерттеу нәтижелері *p53* генінің 3-интронындағы аллель жиіліктерінің ұзақ мерзімді кәсіби радиациялық әсерге ұшырайтын топтарда қайта таралуы мүмкін екендігін көрсетті. Атап айтқанда, Ақмола облысындағы СТКХК қызметкерлері мен бақылау тобы арасындағы орыс этникалық топтары арасында мутацияланған аллель жиілігінде статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылық анықталды (6- кесте) ($\chi^2 = 5,886$; $p = 0,015$).

Бақылау тобымен салыстырғанда шахтёрлар тобында p53 генінің 3-интронындағы инсерцияланған аллельдің жиілігінің жоғарылауы анықталды. Бұл аллельдің жоғары таралуы радиорезистенттілік қасиетінің қалыптасуымен байланысты болуы мүмкін. Созылмалы аз дозалы радиация әсері жағдайында инсерцияланған аллель жасушалық ДНҚ-ның зақымдануына төзімділікті арттырып, организмнің радиациялық стресс жағдайында бейімделуіне ықпал етеді. Осыған орай, мұндай генетикалық ерекшелік табиғи сұрыпталудың нәтижесі ретінде қарастырылып, инсерцияланған аллельді иеленген тұлғалар ұзақ мерзімді радиациялық ортада жұмыс қызметін тиімді жалғастыруға бейімделген деп бағаланады.

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, p53 генінің 3-интронындағы инсерцияланған аллельдің жиілігі шахтёрлар тобында бақылау тобына қарағанда айтарлықтай жоғары. Мұндай таралу ерекшелігі созылмалы аз мөлшерлі радиация жағдайында осы аллельдің организмге бейімделушілік артықшылық беретінін айғақтайды. Инсерцияланған аллельдің жоғары үлесі ДНҚ-ның зақымдануын тиімді қалпына келтіру мен жасушалық тұрақтылықты сақтауға мүмкіндік беріп, радиациялық ортада ұзақ мерзімді жұмыс қабілеттілігін қамтамасыз етеді. Бұл құбылыс табиғи сұрыпталу нәтижесінде қалыптасқан радиорезистентті генетикалық бейімделудің дәлелі ретінде бағалануы мүмкін.

Мұндай өзгерістер радиацияның геном тұрақтылығына ұзақ мерзімді ықпалын молекулалық деңгейде талдауда маңызды индикатор бола алады. Сонымен қатар, бұл полиморфизмдер радиациялық әсерге жоғары сезімтал немесе бейім адамдарды ерте анықтау және кәсіби скринингтік бақылау бағдарламаларын жетілдіру үшін әлеуетті биомаркерлер ретінде қарастырылуы мүмкін. Жалпы алғанда, алынған нәтижелер p53 генінің 3-интронындағы инсерцияланған аллельдің радиациялық әсерге ұзақ мерзімді бейімделуде маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. Бұл аллельдің шахтёрлар тобында жиірек кездесуі оның радиорезистенттілік қасиеттерімен және ДНҚ-ның зақымдануын тиімді қалпына келтіру қабілетімен байланысты болуы мүмкін. Мұндай генетикалық ерекшелік созылмалы аз дозалы радиация жағдайында организмнің тұрақтылығын арттырып, кәсіби радиациялық ортаға бейімделудің молекулалық тетіктерін айқындайды. Осыған сәйкес, p53 генінің 3-интронындағы инсерцияланған аллель табиғи сұрыпталу нәтижесінде қалыптасқан радиациялық төзімділіктің ықтимал генетикалық маркері ретінде қарастырылуы мүмкін.

Кесте 6 – *p53* генінің 3 интронындағы генотиптер мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногор тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	I-/I-	0,750	0,756	1,391	0,455-2,056	0,554	0,456	0,291	0,589
	I-/I+	0,250	0,193						
	I+/I+	0,000	0,050						
Орыстар	I-/I-	0,559	0,758	1,711	1,105-2,646	16,55	4,736	5,886	0,015
	I-/I+	0,429	0,192						
	I+/I+	0,011	0,050						
«Балкашинское» Шантөбе									
Қазақтар	I-/I-	0,709	0,829	1,876	0,959-3,670	3,086	0,078	3,404	0,065
	I-/I+	0,273	0,163						
	I+/I+	0,018	0,008						
Орыстар	I-/I-	0,708	0,75	1,034	0,660-1,621	1,835	0,175	0,027	0,869
	I-/I+	0,276	0,202						
	I+/I+	0,016	0,048						
«Заречное»									
Қазақтар	I-/I-	0,102	0,162	1,567	0,209-1,662	0,092	1,001	1,569	0,210
	I-/I+	0,020	0,008						
	I+/I+	0,878	0,831						

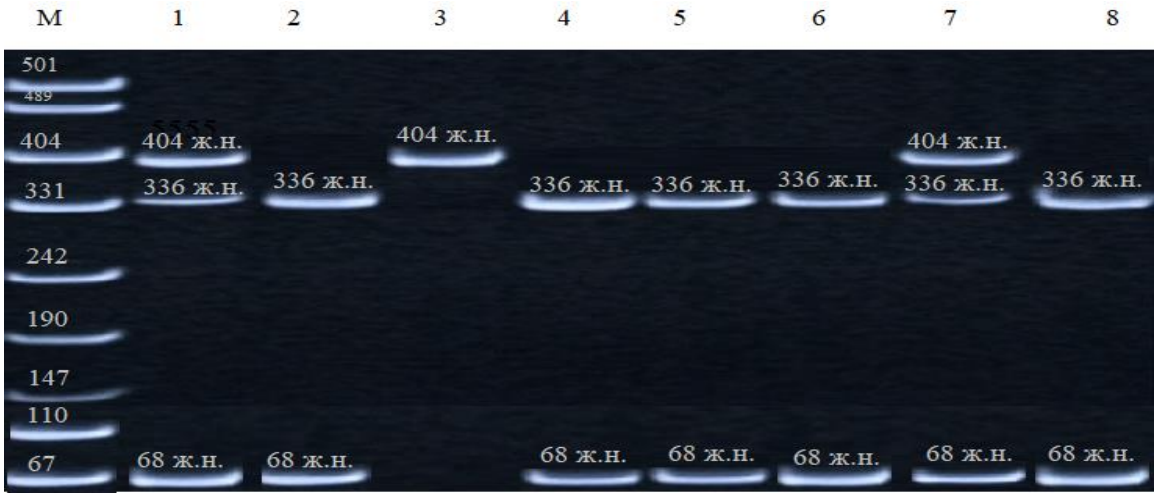
*I-/I+ - 16 ж.н. инсерциясының бар-жоқтығы.

Бұл радиацияның геном тұрақтылығына ұзақ мерзімді әсерін молекулалық деңгейде бағалау үшін маңызды көрсеткіш болуы ықтимал. Осындай генетикалық өзгерістер радиациялық әсерге бейім топтарды ерте анықтауға және кәсіби скринингтік бағдарламаларды әзірлеуге мүмкіндік беретін ықтимал биомаркер ретінде ұсынылуы мүмкін [234].

3.1.2. *p53* генінің 6 интронындағы полиморфизмді талдау

Зерттеу барысында *p53* генінің 6-интронында орналасқан G→A нуклеотидтік ауысуға байланысты рестрикциялық сайттың бұзылуынан туындайтын полиморфизм анықталды. Бұл өзгеріс MspI рестрикциялық эндонуклеазасы танитын CCGG сайтының жойылуына алып келеді. Нәтижесінде мутация кезінде ферменттің кесу қабілеті бұзылады. Генотиптерді анықтау үшін осы сайтты қамтитын 404 ж.н. ұзындықтағы амплификацияланған ДНҚ фрагменті MspI ферментімен өңделді. Гомозиготты жабайы типте (G/G) ферменттің кесуі толық жүзеге асып, 336 ж.н. және 68 ж.н. фрагменттері пайда болды. Гетерозиготты үлгілерде (G/A) кесу тек бір аллельде жүргендіктен, электрофорез нәтижесінде үш жолақ – 404 ж.н., 336

ж.н. және 68 ж.н. фрагменттері анықталды. Ал гомозиготты мутантты үлгілерде (A/A) рестрикция сайты толық жойылғандықтан, тек 404 жн бүтін фрагмент тіркелді. Бұл айырмашылықтар 8% полиакриламидті гельдегі электрофорез арқылы сенімді түрде визуализацияланды. Гельдегі жолақтардың үлгісіне қарап әрбір үлгінің генотипі нақтыланып, зерттеу және бақылау топтары арасындағы полиморфизмнің таралу жиіліктері салыстырылды. G→A мутациясы интрондық аймақта орналасқанымен, ол потенциалды түрде мРНҚ сплайсингіне немесе регуляторлық элементтерге әсер ету арқылы *p53* ақуызының функционалдық белсенділігіне ықпал етуі мүмкін. Аталған мутацияны рестрикциялық талдау арқылы анықтау әдісі сенімді нәтиже берді.



Мұнда жолақтар келесідей сипатталады: M (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232] - молекулалық масса маркері, фрагменттердің мөлшерін салыстыруға арналған; 2, 4, 5, 6, 8 - гомозиготты жабайы генотиптер, яғни бұл жолақтарда рестрикция сайтын қамтитын мутация жоқ; 1, 7 - гетерозиготты фрагменттер, мұнда мутация тек бір ДНҚ жіпшесінде бар, 3 - -гомозиготты мутантты генотип. Бұл электрофореграммада әр түрлі жолақтар комбинациясы арқылы p53 генінің 6 интронындағы генотиптерді ажыратуға мүмкіндік беретін полиморфизм көрініс тапқан

Сурет 7 – *p53* генінің 6 интронындағы амплификацияланған фрагменттің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

Зерттеу нәтижелері *p53* генінің 6 интронындағы полиморфизмнің этникалық және кәсіби топтар арасында біркелкі таралмайтынын көрсетті. Атап айтқанда, қазақ этникалық тобында генотиптік жиіліктер бойынша статистикалық маңызды айырмашылық анықталды ($\chi^2 = 8{,}642$; $p = 0{,}003$), бұл белгілі бір генотиптердің осы популяцияда жиі кездесетінін көрсетуі мүмкін. Сонымен қатар, Ақмола облысындағы СТКХК кәсіпорнының орыс этникалық тобы арасында генотиптік ($\chi^2 = 13{,}86$; $p = 0{,}0001$) және аллельдік ($\chi^2 = 9{,}395$; $p = 0{,}002$) деңгейлерде анықталған айтарлықтай айырмашылықтар бұл нәтижелердің атом өнеркәсібі қызметкерлері арасында табиғи сұрыпталу үдерістерінің ықпалымен қалыптасқан бейімделушілік генетикалық

өзгерістерді көрсетуі мүмкін екенін меңзейді. Мұндай генетикалық құрылымның ерекшелігі ұзақ мерзімді радиациялық ортада жұмыс істеуге қабілетті, радиорезистентті фенотиптерді сақтауға бағытталған іріктелудің ықтимал нәтижесі ретінде қарастырылуы ықтимал.

Бұл нәтижелердің басты артықшылығы – *p53* генінің 6 интронындағы полиморфизмнің радиациялық сезімталдықтың молекулалық маркері ретінде қолданылу мүмкіндігін көрсететінінде. Себебі *p53* гені жасушалық циклді тоқтату, ДНҚ қалпына келтіру және апоптозды индукциялау процестеріне тікелей қатысатын онкосупрессорлық ген болып табылады [235]. Интрондық мутациялар трансляция процесіне әсер етпесе де, сплайсинг регуляциясы немесе транскрипциялық тиімділікке ықпал етуі мүмкін, бұл радиациямен индуцирленген зақымдарға жасушалық жауапты өзгертуі ықтимал [236 - 237].

Практикалық тұрғыдан, *p53* генінің 6 интронындағы полиморфизм болашақта атом өнеркәсібіне қызметкерлерді қабылдау кезінде радиацияға сезімталдықты бағалау үшін қолданылатын скринингтік биомаркер ретінде ұсынылуы мүмкін. Осындай алдын ала генетикалық скрининг жүргізу – кәсіби радиациялық экспозицияның ұзақ мерзімді салдарын азайтуға, жұмысшылардың қауіпсіздігін арттыруға және онкологиялық аурулардың даму қаупін төмендетуге бағытталған алдын алу шараларын оңтайландыруға мүмкіндік береді Зерттеудің шектеулері популяция көлемі мен географиялық ауқымының шектеулілігі және этникалық айырмашылықтардың генетикалық немесе қоршаған орта факторларынан туындауының толық айқындалмауы болып табылады. *p53* генінің 6 интронындағы полиморфизм атом өнеркәсібі қызметкерлерін скринингте радиация сезімталдығын бағалау үшін биомаркер ретінде ұсынылады, бұл кәсіби экспозиция салдарын азайтуға және онкологиялық қауіпті төмендетуге мүмкіндік береді [238].

Алынған нәтижелер атом өнеркәсібі қызметкерлері популяциясында радиациялық факторлардың ұзақ мерзімді әсерінен туындайтын радиоселективті бейімделу процестерінің ықтимал бар екенін көрсетеді. Мұндай процестер барысында созылмалы радиациялық ортада қызмет ететін тұлғалар арасында ДНҚ қалпына келтіру және жасушалық цикл реттелуіне жауапты гендердің белгілі бір аллельдері жиірек кездесуі мүмкін. Бұл аллельдердің таралуы кәсіби экспозиция жағдайында организмнің радиорезистентті фенотиптерін сақтауға және радиациялық стресс жағдайында жасушалық тұрақтылықты қамтамасыз етуге бағытталған табиғи бейімделудің генетикалық көрінісі ретінде қарастырылуы ықтимал.

Практикалық тұрғыдан, мұндай радиоселективті бейімделу механизмдерін анықтау кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары салаларда жұмыс істейтін қызметкерлердің генетикалық скринингі мен биомониторингін жетілдіруге, сондай-ақ радиацияға жеке төзімділікті бағалауға мүмкіндік береді.

Кесте 7 – *p53* генінің 6 интронындағы генотиптер мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	GG	0,385	0,186	0,328	0,162-0,662	8,642	0,003	2,201	0,137
	GA	0,577	0,806						
	AA	0,038	0,008						
Орыстар	GG	0,559	0,765	0,391	0,233–0,655	13,86	0,0001	9,395	0,002
	GA	0,429	0,218						
	AA	0,011	0,017						
«Балкашинское»									
Қазақтар	GG	0,727	0,806	1,519	0,779-2,960	1,183	0,276	1,522	0,217
	GA	0,255	0,186						
	AA	0,018	0,008						
Орыстар	GG	0,746	0,771	1,083	0,669-1,752	0,328	0,566	0,118	0,731
	GA	0,243	0,214						
	AA	0,011	0,016						
«Заречное»									
Қазақтар	GG	0,023	0,008	1,111	0,483-2,553	0,156	0,692	0,061	0,803
	GA	0,136	0,185						
	AA	0,841	0,808						

Дегенмен, бұл зерттеулердің кейбір шектеулері де бар. Біріншіден, таңдалған популяциялардың көлемі мен географиялық ауқымы шектеулі болуы ықтимал, бұл нәтижелерді жалпылау мүмкіндігін азайтады. Екіншіден, этникалық топтар арасындағы айырмашылықтардың нақты себебі – генетикалық бейімділік пе, әлде қоршаған орта факторлары ма, ол толық айқындалмаған. Мысалы, қазақ және орыс этникалық топтарының генетикалық фоны, радиациялық әсерге дейінгі базалық мутациялық жүктемесі немесе өмір сүру салты ерекшеленуі ықтимал [237].

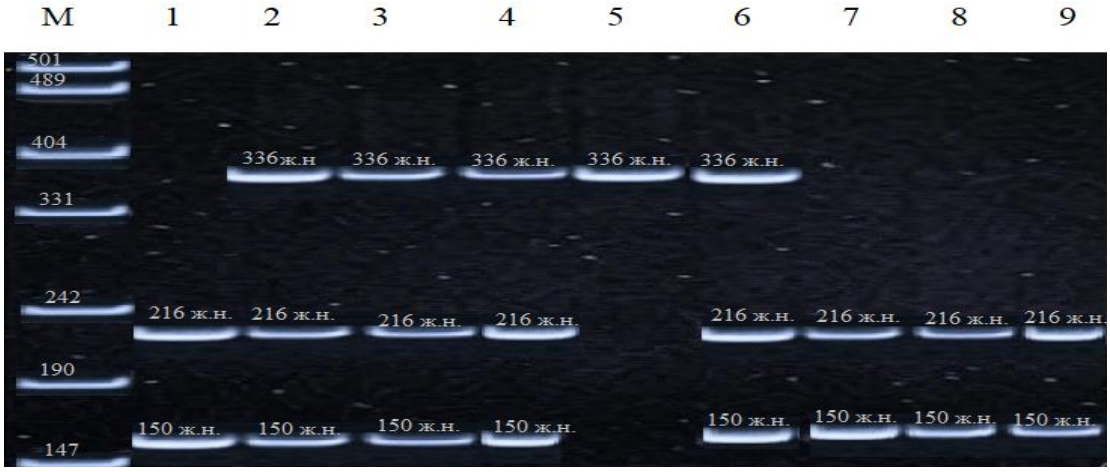
Практикалық тұрғыдан, *p53* генінің 6 интронындағы полиморфизм болашақта атом өнеркәсібіне қызметкерлерді қабылдау кезінде радиацияға сезімталдықты бағалау үшін қолданылатын скринингтік биомаркер ретінде ұсынылуы мүмкін. Осындай алдын ала генетикалық скрининг жүргізу – кәсіби радиациялық экспозицияның ұзақ мерзімді салдарын азайтуға, жұмысшылардың қауіпсіздігін арттыруға және онкологиялық аурулардың даму қаупін төмендетуге бағытталған алдын алу шараларын оңтайландыруға мүмкіндік береді [238].

p53 генінің 6 интронындағы полиморфизм атом өнеркәсібі қызметкерлерін қабылдау кезінде радиацияға сезімталдықты бағалау үшін скринингтік биомаркер ретінде ұсынылады.

3.1.3. *p53* генінің 4 экзонындағы полиморфизмді талдау

Зерттеу барысында *p53* генінің 4-экзонында орналасқан полиморфизм анықталды. Бұл нуклеотидтік өзгеріс гуанин (G) негізінің аденинге (A) ауысуына негізделген және BstUI рестрикциялық эндонуклеазасының CGCG тізбегін тану сайтының жойылуына алып келеді. Бұл өзгеріс амплификацияланған фрагментке рестрикциялық фермент әсер еткен кезде анық байқалады. 8-суретте *p53* генінің 4-экзонының рестрикция өнімдерінің электрофорез нәтижелері көрсетілген.

Аталған полиморфизм кодтаушы аймақта, яғни ақуызды кодтайтын тізбекте орналасқандықтан, оның *p53* ақуызының аминқышқылдық құрамына әсер етуі мүмкін. Полиморфизм нәтижесінде Arg72Pro аминқышқылдық ауысуы жүреді – яғни, аргининнің орнына пролин қосылады. Бұл ауысу *p53* ақуызының апоптоз индукциясына және жасушалық циклді реттеуге қатысатын биологиялық функцияларына әсер етуі мүмкін. Зерттеулерге сәйкес, Arg72Pro полиморфизмі *p53* ақуызының митохондриялық локализациясына, сондай-ақ Fas/APO-1 арқылы индуцирленетін жасушалық өлімге бейімділікті өзгертуі мүмкін деп есептеледі [239].



Жолақтар сипаттамасы: M (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232] - молекулалық масса маркері ретінде қызмет атқарады; 1, 7, 8, және 9 - гомозиготты жабайы генотиптер, 2, 3, 4 және 6 - рестрикция сайты бойынша гетерозиготты генотиптер; 5 - гомозиготты мутантты генотип.
Бұл электрофореграмма p53 генінің 4 экзонындағы мутациялардың генотиптік ерекшеліктерін анықтауға мүмкіндік береді, мұнда әр түрлі генотиптерді айқындауға арналған жолақтардың нақты комбинациясы көрсетілген

Сурет 8 – *p53* генінің 4 экзонындағы тестелетін учаскенің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

Зерттеу барысында *p53* генінің 4-экзонындағы Arg72Pro полиморфизмінің жиілігі кәсіби радиациялық әсерге ұшыраған топтарда жоғары екені анықталды. Қазақ этникалық тобында аллель жиіліктері бойынша зерттеу және бақылау топтары арасында статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылық тіркелді (χ^2 = 7,411; p = 0,006), ал орыс этникалық тобында

генотиптер (χ^2 = 7,886; p = 0,019) және аллельдер (χ^2 = 10,07; p = 0,001) жиілігінде сенімді айырмашылықтар байқалды. Бұл мутацияланған Pro аллелінің және гомозиготты Pro/Pro (CC) генотипінің кәсіби экспозицияға ұшыраған контингенттерде жиі кездесетінін көрсетті.

Pro/Pro (CC) аллелінің жиілігінің жоғарылауы уран және тау-кен өндірісі қызметкерлерінде жоғары радиорезистенттілікпен байланысты болуы мүмкін. Бұл аллельдің басымдылығы *p53* ақуызының құрылымдық тұрақтылығын қамтамасыз етіп, ДНҚ зақымдануына жауап беретін жасушалық механизмдердің тиімділігін сақтауға ықпал етеді. Нәтижесінде, Pro/Pro (CC) аллелі созылмалы аз дозалы радиация әсеріне бейімделудің молекулалық негіздерінің бірі ретінде қарастырылады және радиациялық төзімділікті сипаттайтын генетикалық маркер бола алады.

Whibley және әріптестерінің (2009) зерттеуінде *p53* генінің 72-позициясындағы пролин аминқышқылы апоптозды белсендіру тиімділігін төмендетіп, ДНҚ зақымдарына жауап беретін молекулалық жолдарды әлсіретететіні көрсетілген [240]. Сондықтан бұл полиморфизм радиациялық әсерге сезімталдықтың молекулалық маркері ретінде қарастырылады. Tan және әріптестерінің (2006) зерттеуінде бұл локустың клиникалық және радиобиологиялық мәні қатерлі ісікке бейімділікпен және ДНҚ-ны қалпына келтіру жолдарының тиімділігімен тығыз байланысты екені көрсетілген [241].

Зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, осы полиморфизмді анықтауға арналған диагностикалық тест-жүйе әзірленіп, ол Қазақстан Республикасының патентімен тіркелген [242]. Бұл әдісте BstFNI рестрикциялық ферменті қолданылып, генотиптерді (Arg/Arg, Arg/Pro және Pro/Pro) жоғары нақтылықпен және қайталанғыштықпен айқындауға мүмкіндік береді. Ұсынылған тест жүйесі кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары топтарда – мысалы, атом және тау-кен өнеркәсібі жұмысшылары мен медициналық рентгенологтар арасында – биомониторинг, скрининг және профилактикалық бақылау шараларын жүргізу үшін тиімді құрал ретінде пайдалануға бағытталған. Сонымен қатар, бұл әдіс радиациялық әсерге жеке сезімталдықты бағалауға және радиациямен байланысты аурулардың даму қаупін ерте болжауға мүмкіндік береді [242].

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер *p53* генінің 4-экзонындағы Arg72Pro полиморфизмі кәсіби радиациялық әсер жағдайында радиоселективті бейімделу процестерінің ықпалымен таралатынын көрсетеді. Созылмалы аз дозалы радиация фонында Pro/Pro (CC) генотипін иеленген тұлғаларда жасушалық ДНҚ-ның зақымдануына тұрақтылық пен қалпына келтіру жүйелерінің тиімділігі артып, бұл олардың радиациялық ортаға ұзақ мерзімді бейімделу қабілетін арттырады. Мұндай генетикалық бейімделу радиациялық стресс жағдайында жасушалық гомеостазды сақтауға бағытталған іріктелген радиорезистентті фенотиптердің қалыптасуын білдіреді. Сондықтан *p53* Arg72Pro полиморфизмі кәсіби экспозицияға ұшырайтын контингенттерде радиацияға төзімділіктің сенімді молекулалық-генетикалық маркері ретінде қарастырылып, жұмысшылардың жеке радиациялық сезімталдығын бағалауға,

скрининг пен профилактикалық бақылау жүйесін жетілдіруге маңызды практикалық негіз бола алады.

Кесте 8 – *p53* генінің 4 экзонындағы генотиптер мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	AA	0,385	0,528	1,188	0,731-1,934	6,058	0,048	0,488	0,491
	AP	0,558	0,346						
	PP	0,058	0,126						
Орыстар	AA	0,408	0,512	0,656	0,411-1,047	3,621	0,163	1,632	0,212
	AP	0,489	0,380						
	PP	0,103	0,107						
«Балкашинское»									
Қазақтар	AA	0,354	0,527	1,867	0,323-0,835	4,264	0,118	7,411	0,006
	AP	0,146	0,124						
	PP	0,500	0,349						
Орыстар	AA	0,399	0,504	1,901	1,190-3,036	7,886	0,019	10,07	0,001
	AP	0,071	0,124						
	PP	0,530	0,372						
«Заречное»									
Қазақтар	AA	0,469	0,523	0,884	0,527-1,483	3,575	0,167	0,218	0,640
	AP	0,510	0,352						
	PP	0,020	0,125						

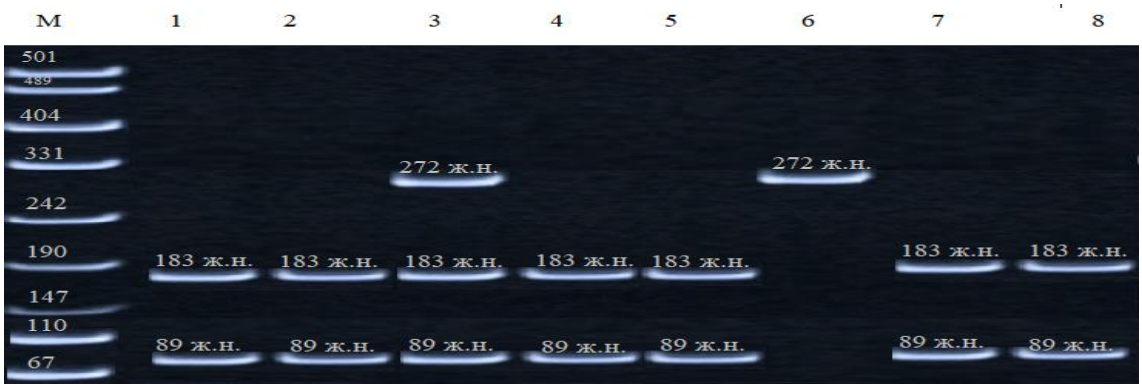
Whibley және әріптестерінің (2009) зерттеуінде *p53* генінің 72-позициясындағы пролин аминқышқылы апоптозды белсендіру тиімділігін төмендетіп, ДНҚ зақымдарына жауап беретін молекулалық жолдарды әлсіретететіні көрсетілген [240]. Сондықтан бұл полиморфизм радиациялық әсерге сезімталдықтың молекулалық маркері ретінде қарастырылады. Tan және әріптестерінің (2006) зерттеуінде бұл локустың клиникалық және радиобиологиялық мәні қатерлі ісікке бейімділікпен және ДНҚ-ны қалпына келтіру жолдарының тиімділігімен тығыз байланысты екені көрсетілген [241].

Зерттеу нәтижелеріне негізделе отырып, осы полиморфизмді анықтайтын тест-системаны Қазақстан Республикасының патентімен тіркеген болатынбыз [242]. Бұл әдіс BstFNI рестрикциялық ферментін қолдана отырып, генотипті (Arg/Arg, Arg/Pro немесе Pro/Pro) сенімді анықтауға мүмкіндік береді. Тест кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары топтарда биомониторинг, скрининг және профилактикалық шаралар жүргізу кезінде қолдануға арналған.

3.1.4. *p21* генінің 31 кодонындағы полиморфизмді талдау

p21 (CDKN1A) генінің 31-ші кодонында (Ser31Arg) болатын полиморфизмді анықтау үшін PCR–RFLP әдісі қолданылады. Бұл әдісте шамамен 272 bp ұзындықтағы ДНҚ фрагменті амплификацияланады және Bpu1102I (BlpI) ферментімен өңделеді. Егер Ser (C) аллелі болса, фермент кесу сайтын танып, фрагментті 183 bp және 89 bp болып бөледі. Ал Arg (A) аллелі бар болса, фермент кесу сайтын танымастан, фрагмент бүтін күйінде 272 bp болып қалады. Нәтижесінде гель электрофорезінде C/C (Ser/Ser) генотипінде екі жолақ (183 және 89 bp), C/A (Ser/Arg) генотипінде үш жолақ (272, 183 және 89 bp), ал A/A (Arg/Arg) генотипінде бір ғана 272 bp жолақ көрінеді [243].

Алынған нәтижелер көрсеткендей, кәсіби радиациялық әсерге ұшыраған топтарда (мысалы, уран шахталарындағы жұмысшылар мен СТКХК қызметкерлері арасында) мутацияланған аллельдердің (A) жиілігі бақылау тобына қарағанда айтарлықтай жоғары болды. Бұл *p21* генінің 31 кодонындағы полиморфизм ұзақ мерзімді иондалған сәулеленудің генетикалық әсерінің маркері ретінде қарастырылуы мүмкін. Мұндай өзгерістер жасушалық циклдің тоқтауына және ДНҚ репарациясының бұзылуына әкеліп, онкогенез процесінде маңызды рөл атқарады [243].



Жолақтар сипаттамасы: M – молекулалық масса маркері (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232]; 1, 2, 4, 5,7, 8 – гомозиготты жабайы генотиптер; 6 – гомозиготты мутантты генотип; 3 – рестрикция сайты бойынша гетерозиготты фрагменттер

Сурет 9 - *p21* генінің 31 кодонының амплификацияланған фрагментінің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

Зерттеу нәтижелері *p21* (CDKN1A) генінің 31-кодонындағы бірнуклеотидті полиморфизмнің этникалық және кәсіби факторларға байланысты әртүрлі таралуын көрсетті. Бұл полиморфизм цитозин (C) негізінің аденинге (A) ауысуымен сипатталады, нәтижесінде BspI рестрикция сайты пайда болып, генетикалық талдау жүргізуге мүмкіндік береді. Жүргізілген молекулалық-генетикалық талдаулар кезінде мутацияланған A аллелінің жиілігі кәсіби экспозицияға ұшыраған топтарда жоғары болып шықты. Мәселен, СГХК кәсіпорнында жұмыс істейтін қазақ этникалық тобының өкілдерінде бақылау тобымен салыстырғанда аллель жиілігінде статистикалық маңызды

айырмашылық анықталды (χ^2 = 5,641, p = 0,012), бұл кәсіби радиациялық әсердің ықпалын көрсетеді.

Сол сияқты, «Балкашинское» кен орнында жұмыс істейтін қазақ этносындағы жұмысшыларда да генотиптер таралуында бақылау тобымен салыстырғанда елеулі айырмашылықтар байқалды (χ^2 = 4,221; p = 0,041), бұл созылмалы радиациялық әсерге ұшыраудың ықтимал нәтижесі ретінде қарастырылады. Орыс этникалық тобы арасында да осыған ұқсас үрдіс байқалды: генотиптер бойынша айырмашылықтар өте айқын болды (χ^2 = 10,91; p = 0,009), ал аллель жиілігі бойынша p = 0,055 болып, статистикалық шектік мәнге жақын нәтиже көрсетті.

Кесте 9 – *p21* генінің генотиптері мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	CC	0,588	0,500	1,429	0,740-2,758	3,171	0,074	5,641	0,012
	CA	0,294	0,468						
	AA	0,118	0,032						
Орыстар	CC	0,715	0,683	1,165	0,731-1,859	1,043	0,302	1,053	0,301
	CA	0,244	0,299						
	AA	0,041	0,018						
Месторождение «Балкашинское»									
Қазақтар	CA	0,636	0,500	1,750	0,236-0,919	4,221	0,041	0,925	0,336
	CC	0,291	0,468						
	AA	0,073	0,032						
Орыстар	CA	0,148	0,294	1,351	0,993-1,837	10,910	0,009	3,677	0,055
	CC	0,836	0,688						
	AA	0,016	0,019						
Месторождения «Заречное»									
Қазақтар	CC	0,571	0,496	1,506	0,299-1,175	1,661	0,197	2,87	0,091
	CA	0,347	0,472						
	AA	0,082	0,031						

CDKN1A (*p21*) генінің C98A полиморфизміндегі A (аденин) аллелі зерттеу нәтижелерінде радиациялық төзімділіктің сенімді генетикалық маркері ретінде анықталды. Бұл аллель уран және тау-кен өндірісі қызметкерлері тобында бақылау тобымен салыстырғанда жиірек кездесіп, иондаушы сәулеленуге бейімделу қабілетінің жоғарылауымен ассоциацияланды. Мұндай бейімделу механизмі организмнің ұзақ мерзімді радиациялық әсер жағдайында табиғи сұрыпталу нәтижесінде қалыптасқан болуы мүмкін, себебі радиацияға төзімді фенотипке ие тұлғалардың генетикалық ерекшеліктері олардың кәсіби ортада тіршілік ету қабілетін арттырады.

А аллелі *p21* ақуызының экспрессиясына әсер етіп, ДНҚ-ның зақымдануына жауап беретін жасушалық циклдің тоқтауын тиімді реттеуі мүмкін, бұл өз кезегінде геномдық тұрақтылықты сақтап, апоптоз және репарациялық процестердің теңгерімді жүруін қамтамасыз етеді.

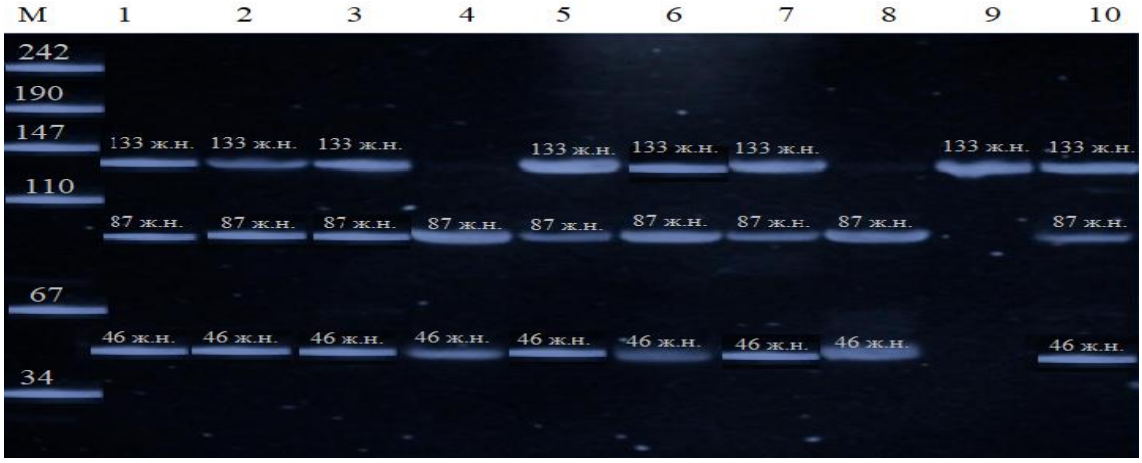
Осылайша, А аллелі кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары популяцияларда биомониторинг, скрининг және жеке профилактикалық шараларды жоспарлауда перспективалы молекулалық-генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін. Сонымен қатар, бұл аллельдің адаптациялық маңыздылығын және табиғи сұрыпталу үдерісіндегі рөлін нақтылау үшін әртүрлі этникалық топтарда жүргізілетін кең ауқымды когорталық және функционалдық зерттеулер қажет.

Этникалық және кәсіби факторлардың мұндай полиморфизмнің таралуына ықпал етуі ықтимал. Этникалық айырмашылықтар әр популяцияның генетикалық фонының әртүрлілігіне негізделсе, кәсіби факторлар – әсіресе созылмалы иондаушы сәулеленуге ұшырау арқылы полиморфизмдердің жиі кездесуіне әкелуі мүмкін. Зерттеу нәтижелері *p21* геніндегі мутациялардың биологиялық маңыздылығын арттырады, өйткені *p21* – жасушалық циклды тоқтату және ДНҚ репарациясын реттеуде негізгі рөл атқарады. Оның функцияларының бұзылуы жасушалардың апоптозға ұшырауына немесе канцерогенездің дамуына себеп болуы мүмкін [245-246].

3.1.5 *APC* генінің 11-экзоны полиморфизмін талдау

Зерттеу барысында APC генінің 11-экзонындағы бірнуклеотидтік полиморфизм анықталды, ол цитозин (C) негізінің тиминге (T) ауысуымен сипатталады. Бұл нуклеотидтік ауысу 133 ж.н. тұратын амплификацияланған ДНҚ фрагментінде орын алып, *RsaI* рестрикциялық эндонуклеазасы үшін қажетті спецификалық рестрикция сайтының жоғалуына әкеледі. Мұндай мутация болған жағдайда рестрикциялық фермент мутацияланған аллельді танымай, фрагментті кеспейді. Ал жабайы типтегі аллельде фермент әрекет етіп, фрагментті екіге бөледі. Нәтижесінде электрофорездік талдау кезінде үш түрлі жолақ паттерндері байқалды: 133 ж.н.. бір жолақ – мутантты гомозиготты TT генотипі, 87 және 46 ж.н. екі жолақ – жабайы гомозиготты CC генотипі, ал осы үш жолақтың барлығы байқалған жағдайда – гетерозиготты CT генотипі деп есептелді. Мұндай талдау мутацияның генотиптік таралуын сенімді анықтауға мүмкіндік берді. APC гені ісікке қарсы қызмет атқаратын ген ретінде белгілі, оның экспрессиясы жасушалық цикл мен апоптоз процестерін реттеуге қатысады. 11-экзондағы мұндай нүктелік мутация APC ақуызының транскрипциясы мен функциясын бұзып, β-катенинмен байланысын әлсіретуі мүмкін, бұл Wnt сигнал жолының активациясына және жасуша пролиферациясының бақылаусыз өсуіне әкелуі ықтимал. Бұл полиморфизмнің мутациялық әсері қатерлі ісікке бейімділіктің артуымен тікелей байланысты болуы мүмкін және кейбір зерттеулерде APC мутациялары колоректалды обырдың дамуымен байланыстырылған [247]. Осылайша, алынған нәтижелер APC генінің 11-экзонында анықталған өзгерістердің генетикалық

тұрақсыздықтың көрсеткіші ретінде қарастырылатынын және кәсіби факторлар немесе радиациялық әсер жағдайында осы мутацияның таралу ерекшеліктерін зерттеу қажеттігін айғақтайды.



Жолақтар: М – молекулалық масса маркерлері (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232]; 9 – ТТ генотипі (рестрикция сайты жоқ гомозиготты мутантты тип, 133 ж.н.); 4, 8 – СС генотипі (рестрикция сайты бар гомозиготты жабайы тип, 87 ж.н.. және 46 ж.н.); 1, 2, 3, 5, 7, 10 – СТ генотипі (рестрикция сайты бойынша гетерозиготты тип, 133ж.н., 87 ж.н. және 46 ж.н.)

Сурет 10 – *APC* генінің 11-экзоны амплификацияланған фрагментінің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы.

10-кестеде келтірілген деректерге сүйенсек, APC генінің 11-экзонына қатысты генотиптер мен аллель жиіліктері бойынша Степногорск тау-кен-химия комбинаты мен «Балкашинское» кен орнының жұмысшылары арасында, сондай-ақ осы өндіріс орындарындағы зерттеу және бақылау топтары арасында қазақ және орыс этникалық топтарында айтарлықтай статистикалық айырмашылықтар байқалмады. Ал «Заречное» кен орнының жұмысшылары мен бақылау тобы арасында аллель жиіліктерінде белгілі бір айырмашылықтар тіркелді: бұл айырмашылықтың статистикалық маңыздылығы p = 0,052 деңгейінде болды. Мұндай нәтиже 95% сенімділік шегіне өте жақын, яғни шекті мәнде орналасқан. Бұл APC генінің осы аймағындағы полиморфизмнің кейбір кәсіби немесе радиациялық әсерге ұшыраған топтарда белгілі бір генетикалық ерекшеліктерді көрсетуі мүмкін екенін көрсетеді. Дегенмен, бұл айырмашылықтың статистикалық тұрғыдан нақты маңыздылығы болмағандықтан, оның кездейсоқтық әсерінен туындауы да жоққа шығарылмайды.

APC гені – ісік супрессорлық ген ретінде бета-катениннің деградациясын реттеу арқылы Wnt сигналдық жолының белсенділігін тежейді және жасуша пролиферациясын бақылайды. Біздің зерттеуімізде талданған 11-экзондағы полиморфизм аминқышқылдың ауысуына (мысалы, валин → аланин) алып келуі мүмкін. Бұл миссенс-мутация ретінде сипатталады және нәтижесінде ақуыздың құрылымы мен функциясы өзгеруі ықтимал. Мұндай өзгеріс APC

ақуызының бета-катенинмен байланысу тиімділігін төмендетіп, жасушалық циклдің реттелуін бұзуы және ісік дамуына жағдай жасауы мүмкін.

Қазіргі ғылыми әдебиеттерде APC генінің мутациялары мен радиациялық әсер арасындағы байланыс әлі де нақты әрі жүйелі түрде зерттеліп жатқан бағыттардың бірі. Кейбір зерттеулерде бұл геннің мутациялары радиациялық әсерден кейінгі қатерлі ісік дамуымен байланысты екені айтылған. Мысалы, Ohnishi және әріптестері [248] жүргізген тәжірибелік жұмыстарда иондалған сәулелену әсерінен туындаған ісік үлгілерінде APC мутациялары жиі кездескені көрсетілген.

Сондай-ақ, Wang және басқалар [249] радиацияның жоғары дозалары APC генінде мутациялар туындатуы мүмкін екенін анықтаған. Бұл зерттеулер радиациялық факторлардың осы геннің құрылымына ықпал ету мүмкіндігін көрсетеді.

APC генінің 11-экзондағы полиморфизмі миссенс-мутация тудырып, ақуыз құрылымы мен бета-катенин байланысын өзгертіп, Wnt жолының бұзылуы арқылы ісік дамуына ықпал етуі мүмкін. Ғылыми әдебиеттер радиацияның APC мутацияларын индукциялауы мүмкіндігін көрсеткенімен, осы полиморфизмнің сәулеленумен байланысын растау үшін кең популяциялық және молекулалық зерттеулер қажет.

Кесте 10 – APC генінің 11-экзонындағы генотиптердің таралуы және аллель жиіліктері уран кеніштерінің жұмысшылары (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасында таралуы

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	CC	0,250	0,305	2,181	0,366–1,581	3,825	0,147	0,425	0,514
	CT	0,692	0,508						
	TT	0,058	0,188						
Орыстар	CC	0,266	0,275	0,953	0,566-1,605	4,687	0,095	0,814	0,366
	CT	0,627	0,533						
	TT	0,107	0,192						
«Балкашинское»									
Қазақтар	CC	0,375	0,305	0,969	0,343-2,741	0,061	0,970	0,095	0,757
	CT	0,500	0,508						
	TT	0,125	0,188						
Орыстар	CC	0,296	0,217	0,851	0,448-1,619	1,244	0,536	0,207	0,988
	CT	0,481	0,522						
	TT	0,222	0,261						
«Заречное»									
Қазақтар	CC	0,592	0,469	0,608	0,363-1,017	1,624	0,443	3,775	0,052
	CT	0,286	0,313						
	TT	0,122	0,219						

Қазіргі ғылыми әдебиеттерде APC генінің мутациялары мен радиациялық әсер арасындағы байланыс әлі де нақты әрі жүйелі түрде зерттеліп жатқан бағыттардың бірі. Кейбір зерттеулерде бұл геннің мутациялары радиациялық әсерден кейінгі қатерлі ісік дамуымен байланысты екені айтылған. Мысалы, Ohnishi және әріптестері [248] жүргізген тәжірибелік жұмыстарда иондалған сәулелену әсерінен туындаған ісік үлгілерінде APC мутациялары жиі кездескені көрсетілген.

Сондай-ақ, Wang және басқалар [249] радиацияның жоғары дозалары APC генінде мутациялар туындатуы мүмкін екенін анықтаған. Бұл зерттеулер радиациялық факторлардың осы геннің құрылымына ықпал ету мүмкіндігін көрсетеді. Бірақ бұған қарамастан, дәл осы полиморфизмнің сәулеленумен нақты байланысын растау үшін кең ауқымды популяциялық зерттеулер мен молекулалық-генетикалық сараптамалар қажет.

Зерттеу нәтижелері апоптозға қатысатын гендердің төрт (*p53*, CDKN1A) маңызды полиморфизмдері бойынша кәсіби радиациялық әсерге ұшыраған және бақылау топтары арасында аллельдік таралуда статистикалық тұрғыдан айтарлықтай айырмашылықтардың бар екенін көрсетті. Бұл айырмашылықтар радиацияның ұзақ мерзімді созылмалы экспозициясы жағдайында популяцияда радиоселективті бейімделу процестерінің жүру ықтималдығын көрсетеді. Басқаша айтқанда, радиациялық ортада ұзақ уақыт жұмыс істейтін контингенттерде организмнің геном тұрақтылығын сақтау, ДНҚ репарациясын тиімді жүргізу және апоптоздық жауапты реттеу бағытында табиғи сұрыпталу ықпал еткен болуы мүмкін.

Мұндай молекулалық бейімделу тетіктері радиациялық стресс жағдайында жасушалық өлім мен қалпына келу арасындағы теңгерімді қамтамасыз етуге бағытталған және ұзақ мерзімді экспозиция жағдайында радиорезистентті фенотиптердің қалыптасуына ықпал етеді. Бұл құбылыс кәсіби ортадағы эволюциялық радиоселективті сұрыпталудың нәтижесі ретінде қарастырылуы мүмкін.

Сонымен қатар, APC генінің полиморфизмі бойынша айқын тенденцияның анықталуы бұл геннің радиациялық әсерге жанама түрде қатысу мүмкіндігін көрсетеді. APC гені негізінен ісік супрессорлық қызмет атқарғанымен, ол жасушалық цикл мен апоптозды реттеу, сондай-ақ ДНҚ қалпына келтіру жолдарына қатысу арқылы радиациялық зақымдарға жауап беретін молекулалық желілерге қосылуы ықтимал. Сондықтан анықталған тенденция APC генінің радиобиологиялық тұрғыдан функционалдық маңызын айқындауға бағытталған қосымша зерттеулердің қажеттілігін көрсетеді.

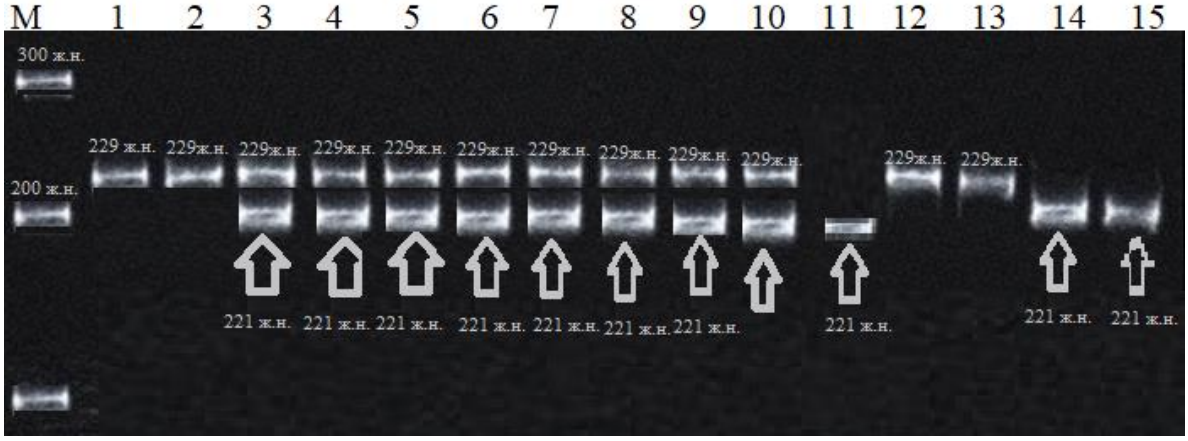
Жалпы алғанда, алынған нәтижелер апоптозға қатысатын гендердің полиморфизмдері кәсіби радиациялық әсер жағдайында адаптациялық радиобиологиялық жауаптың молекулалық негізін сипаттайтынын және потенциалды биомаркерлер ретінде қолданылу мүмкіндігін айқындайды. Бұл генетикалық көрсеткіштер кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары контингенттерде биомониторинг пен скринингтік бағдарламаларды жетілдіру,

сондай-ақ жеке радиациялық сезімталдықты бағалау үшін перспективалы бағыт болып табылады.

3.2 Ангиогенезді реттеуге қатысатын ген

3.2.1 *VEGF* генінің -2549 позициясындағы инсерциялық-делециялық полиморфизм нәтижелері

VEGF генінің ангиогенез процестеріндегі маңызды рөлін ескере отырып, оның – 2549 позициясындағы инсерциялық-делециялық (I/D) полиморфизмінің зерттелуі кәсіби әсерге ұшыраған популяциялар үшін ерекше маңызға ие. Бұл зерттеу аясында шахтерлер (зерттеу тобы) мен дені сау тұлғалардан (бақылау тобы) алынған үлгілер талданды. Генотиптерді анықтау үшін полимеразалық тізбекті реакция (ПТР) әдісі қолданылып, амплификацияланған өнімдер гельдік электрофорез арқылы сарапталды. Генотиптер келесідей сипатталды: II генотип амплификацияланған өнім ұзындығы 229 н.ж. берді; DD генотип – 221 н.ж.; ал DI генотип екі жолақты көрініспен сипатталып, 229 және 221 н.ж. өнімдерін көрсетті. Осы әдіс полиморфизмді дәл әрі сенімді анықтауға мүмкіндік берді (сурет 11).



Электрофореграммада зерттеудегі әртүрлі үлгілердің молекулалық маркерлері мен генотиптері көрсетілген: M: (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232].1, 2, 12, 13: II гомозиготты генотип, амплификацияланған өнімнің ұзындығы 229 нуклеотид жұбы (н.ж.). 11, 14, 15: DD гомозиготты генотип, амплификацияланған өнімнің ұзындығы 221 н.ж. 4–10: DI гетерозиготты генотип, екі түрлі ұзындықтағы өнімдер байқалады (229 және 221 н.ж.)

Сурет 11 – *VEGF* генінің амплификацияланған фрагментінің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

Зерттеу нәтижелерінде VEGF генінің -2549 позициясындағы инсерциялық-делециялық полиморфизмінің генотиптік және аллельдік таралуы зерттеу тобы мен салыстырмалы (бақылау) топ арасында статистикалық тұрғыдан айтарлықтай айырмашылықтар көрсетпеді (барлық $P>0.05$). Бұл нәтиже зерттеліп отырған шахталарда (Степногорск ТКХК, «Балкашинское», «Заречное») жұмыс істейтін қазақ және орыс этникалық топтарындағы жеке

топтар үшін де өзекті. Генотиптік таралу (χ^2 және P мәндері) мен аллель жиіліктері де біркелкі болып шықты.

Кесте 11 – *VEGF* генінің -2549 позициясындағы генотиптер мен аллельдердің таралуы уран кен орындарының жұмысшылары (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасында

Ұлты	Генотип	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель	Ұлты
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	DD	0,442	0,419	0,781	0,415-1,501	0,696	0,705	0,014	0,903
	DI	0,365	0,426						
	II	0,192	0,155						
Орыстар	DD	0,285	0,272	0,735	0,474-1,121	2,556	0,278	0,431	0,511
	DI	0,453	0,531						
	II	0,262	0,198						
«Балкашинское»									
Қазақтар	DD	0,431	0,423	0,969	0,532-1,771	0,012	0,912	0,842	0,941
	DI	0,415	0,423						
	II	0,154	0,154						
Орыстар	DD	0,218	0,243	0,869	0,471-1,582	2,403	0,301	1,503	0,221
	DI	0,489	0,551						
	II	0,293	0,206						
«Заречное»									
Қазақтар	DD	0,449	0,419	1,132	0,583-2,196	0,114	0,944	0,139	0,709
	DI	0,408	0,426						
	II	0,143	0,155						

Бұл деректер VEGF генінің -2549 I/D полиморфизмінің таралуы зерттеліп отырған этникалық және кәсіби топтарда салыстырмалы түрде ұқсас екенін көрсетеді және бұл локустың радиациялық немесе өндірістік кәсіби факторлармен тікелей байланысы болмауы мүмкін екенін айғақтайды. VEGF гені ангиогенезді реттеуде маңызды рөл атқаратынына қарамастан, бұл нақты полиморфизмнің әсері ген экспрессиясына немесе функционалдық өзгерістерге тікелей әсер етпеуі мүмкін.

Функционалдық тұрғыдан, -2549 I/D полиморфизмі VEGF генінің промотор аймағында орналасқан және ол транскрипцияны реттейтін cis-элементтердің байланысу мүмкіндігіне әсер етуі мүмкін. Бірқатар зерттеулерде, инсерциялық аллельдің (I) VEGF мРНҚ экспрессиясын жоғарылатуға бейімді екені көрсетілген, нәтижесінде VEGF ақуызының деңгейі де жоғары болуы мүмкін. Алайда басқа жұмыстарда бұл байланыстың популяция мен ауру түріне тәуелді өзгеретіні көрсетілген.

Бұл полиморфизмнің ықтимал механизмі – инсерциялық нұсқаның (I) транскрипция факторларының байланысу орнын күшейтуі, ал делециялық нұсқаның (D) – керісінше, транскрипция белсенділігін төмендетуі мүмкін. Бұл мРНҚ синтез деңгейіне және ақуыз өніміне ықпал етуі мүмкін. Алайда, біздің

зерттеуімізде VEGF экспрессия деңгейі немесе ақуыз өнімінің өзгерісі өлшенбегендіктен, функционалдық өзгерістер туралы тікелей қорытынды жасауға болмайды.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер VEGF генінің –2549 I/D полиморфизмі зерттелген кәсіби және этникалық топтар арасында генетикалық біртектілікті көрсетіп, бұл локустың радиациялық немесе өндірістік факторларға қатысты айқын радиоселективті әсерге ұшырамағанын меңзейді.

Сондықтан VEGF –2549 I/D локусы зерттелген контингенттерде радиациялық бейімделудің жетекші молекулалық маркері ретінде танылмағанымен, оның ангиогендік жауапты және тіндік регенерацияны модуляциялаудағы ықтимал рөлі болашақта радиациялық стресс жағдайындағы жүйелік адаптациялық реакцияларды кешенді бағалауда қосалқы маркер ретінде зерттелуі мүмкін.

Кейбір ғылыми еңбектерде VEGF –2549 I/D полиморфизмінің маңыздылығы нақты популяция мен патологиялық жағдайларға байланысты өзгеретіндігі айтылған. Мысалы, Awata және әріптестері (2002) бұл полиморфизмнің диабеттік ретинопатиямен байланысты екенін көрсетсе, басқа зерттеулерде оның клиникалық мәні байқалмаған [250].

Сәйкесінше, біздің зерттеу нәтижелерінде VEGF генінің бұл локусы кәсіби зиянды факторлармен байланысты маркер ретінде қолдануға жеткіліксіз болуы мүмкін. Бұл полиморфизмнің әсерін дәл бағалау үшін функционалдық зерттеулер мен VEGF экспрессиясын өлшеу қажет. Сонымен қатар, VEGF генінің басқа да полиморфты локустарын (мысалы, –634G>C немесе +405G>C) зерттеу және ангиогенезге қатысатын басқа гендермен бірге талдау жүргізу орынды болады.

3.3 ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендер

3.3.1 *RAD51* генінің rs1801320 полиморфизмін талдау

RAD51 гені – гомологиялық рекомбинация арқылы ДНҚ-ның екіжіпті үзілістерін қалпына келтіруге қатысатын маңызды репарациялық гендердің бірі. Бұл геннің rs1801320 нүктелік полиморфизмі гуанин (G) нуклеотидінің цитозинге (C) ауысуымен сипатталады. Аталған өзгеріс молекулалық-биологиялық деңгейде Bst2UI рестрикция ферментінің тану орнын – 5′-CGCG-3′ тізбегін – бұзуға алып келеді. Жабайы типтегі аллельде (G) бұл тану тізбегі сақталғандықтан, фермент ДНҚ-ны дәл осы жерде кеседі. Ал мутацияланған аллельде (C) тізбектің құрылымы өзгереді, нәтижесінде рестрикциялық сайт жойылып, ферменттің әрекет етуі мүмкін болмай қалады. Полиморфизмді анықтау үшін ұзындығы 231 н.ж. болатын амплификация өнімі алынады. Егер GG генотипі болса, екі аллельде де рестрикция сайты сақталғандықтан, фермент амплификатты толық кесіп, 118 және 113 н.ж. болатын екі фрагмент түзіледі. Бұл үлгі электрофореграммада екі жолақ түрінде көрінеді. Егер GC гетерозиготты генотипі анықталса, амплификаттың бір бөлігі ғана кесіледі, өйткені тек бір аллельде ғана рестрикция сайты сақталған. Бұл жағдайда электрофореграммада үш жолақ – 231, 118 және 113 н.ж. көрінеді. Ал егер CC

генотипі болса, рестрикция сайты мүлде болмайды, сондықтан амплификат ферментпен мүлде кесілмейді. Мұндай жағдайда электрофореграммада тек бір жолақ – 231 н.ж. ұзындығындағы толық өнім байқалады. Осы рестрикциялық талдау нәтижелері RAD51 генінің мутацияларын нақты анықтауға мүмкіндік береді және бұл мутациялардың ДНҚ репарациясы жүйесінің тиімділігіне әсерін, сондай-ақ радиациялық немесе басқа мутагендік факторларға генетикалық сезімталдықты бағалауда маңызды рөл атқарады. rs1801320 нүктелік ауысуы RAD51 генінің экспрессиясына, функционалдық белсенділігіне және жасушалардың мутагендік факторларға жауап беру қабілетіне ықпал етуі мүмкін



M (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232] (молекулалық массаның стандартты көрсеткіштері).2 - CC гомозиготты генотипі, мутантты аллельге сәйкес келеді. 3, 6 - GC гетерозиготты генотипі, жабайы және мутантты аллельдердің қосындысын көрсетеді. 1, 4, 5,7 - GG гомозиготты генотипі, жабайы аллельге тән

12 сурет – *RAD51* генінің rs1801320 учаскесіне ПДРФ (рестрикциялық фрагменттердің ұзындығының полиморфизмі) талдау өнімдерінің электрофореграммасы

12 – кестеде келтірілген мәліметтерге сәйкес, RAD51 генінің rs1801320 учаскесіндегі аллельдердің жиіліктері мен генотиптердің таралуын шахтерлер тобы мен бақылау тобы арасында салыстыру кезінде қазақтар арасында белгілі бір айырмашылықтар байқалды (χ^2 = 3,172, p = 0,074). Бұл мән 95% сенімділік деңгейіне жақын орналасқанымен, p<0,05 шегінен аспағандықтан, алынған нәтиже статистикалық тұрғыдан маңызсыз деп бағаланады. Алайда, мұндай шекті мәнге жақын көрсеткіш RAD51 генінің бұл полиморфизмінің зерттелген топтар арасындағы белгілі бір биологиялық немесе популяциялық ерекшеліктерін көрсетуі мүмкін.

Әдеби деректерге сүйенсек, RAD51 rs1801320 полиморфизмі қатерлі ісік ауруларына бейімділікпен байланысты жиі зерттелетін маркерлердің бірі болып табылады. Кейбір зерттеулерде C аллелінің немесе CC гомозиготты генотиптің қатерлі ісік даму қаупін арттыруы мүмкін екені көрсетілген. Мысалы, Wang және әріптестері жүргізген мета-талдауында RAD51 rs1801320 полиморфизмі мен сүт безі қатерлі ісігі арасындағы айтарлықтай байланыс анықталған, әсіресе Азия популяцияларында CC генотипі ауру қаупін 2 есеге дейін арттырады (OR = 2,19; 95% CI: 1,45–3,31; p < 0,001) [251]. Сондай-ақ, Грецияда жүргізілген зерттеуде GC

генотипінің глиобластома даму қаупін жоғарылататыны анықталған (χ^2 = 10,75; OR = 3,01; p = 0,001) [252].

Сондай-ақ, rs1801320 полиморфизмі RAD51 генінің транскрипция деңгейіне әсер етуі мүмкін. Бұл өзгеріс геннің кодталмайтын 5'-аймағында орналасқандықтан, ақуыз тізбегіне тікелей әсер етпейді (яғни, аминқышқылдық ауысу жоқ), бірақ мРНҚ экспрессиясын реттеу арқылы ақуыздың мөлшерін азайтуы мүмкін. Бұл өз кезегінде ДНҚ репарациясының бұзылуына және мутациялық қауіптің артуына ықпал етеді.

Сонымен қатар, Түркия популяциясында жүргізілген зерттеуде RAD51 rs1801320 полиморфизмі мен қатерлі ісік арасындағы статистикалық тұрғыда маңызға ие байланыс анықталмаған (p = 0,653) [253], бұл полиморфизмнің этникалық және аймақтық ерекшеліктеріне байланысты әсері әртүрлі болуы мүмкін екенін көрсетеді.

Жалпы алғанда, біздің зерттеуде алынған нәтижелер RAD51 rs1801320 полиморфизмінің қазақ шахтерлеріндегі таралу ерекшеліктерін көрсетуі мүмкін. Бұл мутация ДНҚ-ны қалпына келтіру механизмінің тиімділігіне және мутагендік факторларға, соның ішінде иондалған радиацияға сезімталдыққа әсер етуі ықтимал. Алайда, статистикалық сенімділіктің жеткіліксіздігі себепті бұл болжамды растау үшін кең көлемді, көпфакторлы және популяциялық зерттеулер жүргізу қажет.

Кесте 12 – *RAD51* генінің rs1801320 учаскесіндегі генотиптер мен аллельдердің таралуы шахтерлер (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасында

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	GG	0,865	0,822	1,395	0,552-3,481	0,291	0,582	0,231	0,621
	GC	0,115	0,171						
	CC	0,019	0,008						
Орыстар	GG	0,808	0,750	1,400	0,831-2,351	1,453	0,221	1,661	0,193
	GC	0,163	0,213						
	CC	0,029	0,038						
«Балкашинское»									
Қазақтар	GG	0,704	0,822	1,871	0,882-3,967	2,838	0,092	3,172	0,074
	GC	0,278	0,171						
	CC	0,019	0,008						
Орыстар	GG	0,734	0,751	1,271	0,566-1,491	0,701	0,403	0,037	0,846
	GC	0,255	0,213						
	CC	0,011	0,038						
«Заречное»									
Қазақтар	GG	0,898	0,815	1,992	0,714-5,557	0,638	0,424	1,888	0,169
	GC	0,102	0,177						
	CC	0,000	0,008						

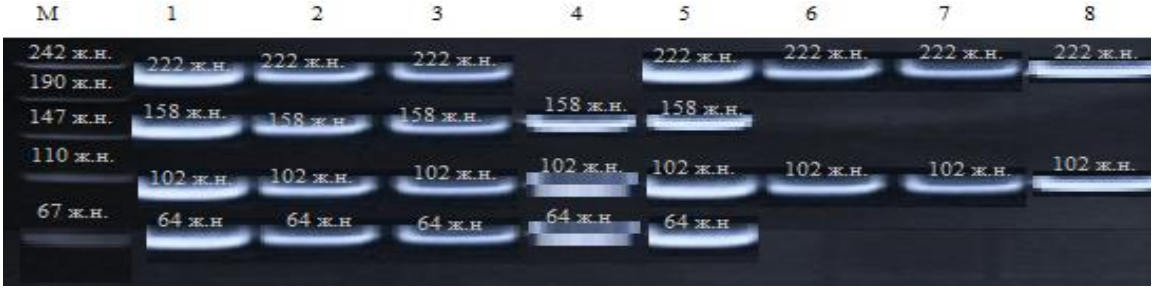
Сонымен қатар, Түркия популяциясында жүргізілген зерттеуде RAD51 rs1801320 полиморфизмі мен қатерлі ісік арасындағы статистикалық тұрғыда

маңызға ие байланыс анықталмаған (p = 0,653) [253], бұл полиморфизмнің этникалық және аймақтық ерекшеліктеріне байланысты әсері әртүрлі болуы мүмкін екенін көрсетеді.

Жалпы алғанда, біздің зерттеуде алынған нәтижелер RAD51 rs1801320 полиморфизмінің қазақ шахтерлеріндегі таралу ерекшеліктерін көрсетуі мүмкін. Бұл мутация ДНҚ-ны қалпына келтіру механизмінің тиімділігіне және мутагендік факторларға, соның ішінде иондалған радиацияға сезімталдыққа әсер етуі ықтимал. Алайда, статистикалық сенімділіктің жеткіліксіздігі себепті бұл болжамды растау үшін кең көлемді, көпфакторлы және популяциялық зерттеулер жүргізу қажет.

3.3.2 *XPD* генінің rs13181 полиморфизмін талдау

13-суретте XPD генінің rs13181 учаскесіндегі РФҰП талдау нәтижелері көрсетілген. Бұл талдау PstI рестрикциялық эндонуклеазасын пайдалану арқылы жүзеге асырылды. Аталған фермент ДНҚ тізбегіндегі нақты нуклеотидтік тізбекті – 5′-CTGCAG-3′ – таниды және осы жерде кесу жүргізеді. Бұл полиморфизм нәтижесінде рестрикциялық сайттың пайда болуына немесе жойылуына байланысты генотиптерді ажыратуға мүмкіндік береді. xpd генінің rs13181 учаскесіндегі нүктелік мутация аденинның (A) цитозинге (C) ауысуымен сипатталады. Бұл өзгеріс мутацияланған аллельде PstI ферментінің тану тізбегін (5′-CTGCAG-3′) қалыптастырып, жаңа рестрикциялық сайттың пайда болуына алып келеді. Ал жабайы типті аллельде (A) бұл тізбек жоқ, сондықтан фермент әрекет етпейді. Амплификация өнімі бастапқыда 222 ж.н. ұзындығындағы біртұтас фрагменттен тұрады. Егер PstI рестрикциясы орын алса, мутация болған жағдайда бұл өнім бірнеше фрагменттерге бөлінеді. AA генотипінде мутация болмағандықтан, амплификат кесілмейді және электрофореграммада бір ғана жолақ – 222 ж.н. көрінеді. AC гетерозиготты генотипінде амплификаттың бір бөлігі ғана кесіледі, нәтижесінде үш фрагмент – 222 ж.н., 158 ж.н. және 64 ж.н. түзіледі. CC генотипінде екі аллельде де мутация болғандықтан, фермент амплификациялық өнімді толық кеседі. Бұл жағдайда төрт фрагмент түзіледі: 158 ж.н., 102 ж.н. және 64 ж.н.



M: (Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясының GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder) [232] (молекулалық массаның стандартты көрсеткіштері). 1, 2, 3, 5: TG генотипі (гетерозиготты). 4: GG генотипі (мутантты гомозиготты). 6, 7, 8: TT генотипі (жабайы гомозиготты)

Сурет 13 – *XPD* генінің rs13181 учаскесіне ПДРФ талдау өнімдерінің электрофореграммасы

13-кестеде XPD генінің rs13181 учаскесіндегі генотиптер мен аллельдердің таралу жиіліктері көрсетілген. Бұл салыстырмалы зерттеу уран кен орындарында жұмыс істейтін қазақ және орыс этникалық топтарының өкілдерінен тұратын зерттеу тобы мен дені сау адамдардан құралған бақылау тобы арасында жүргізілді. Алынған нәтижелерге сүйенсек, генотиптер мен аллельдердің таралуында зерттеліп отырған топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмады (p мәндері барлық жағдайларда > 0,05). Яғни, X^2 және p көрсеткіштері этникалық топтар арасында да, кәсіптік әсер тұрғысынан да маңыздылық шегінен аспаған.

Кесте 13 – *XPD* генінің rs13181 полиморфизміндегі генотиптер мен аллельдердің таралуы

Ұлты	Генотип	Жиілігі, жағдай	Жиілігі, бақылау	OR (ШҚ)	CI, 95% (Сенімділік интервалы)	X^2 генотип	P генотип	X^2 аллель	P аллель
Степногорск тау-кен-химия комбинаты									
Қазақтар	TT	0,192	0,202	1,423	0,731-2,762	1,131	0,567	0,307	0,579
	GT	0,404	0,323						
	GG	0,404	0,476						
Орыстар	TT	0,295	0,265	0,856	0,561-1,301	0,599	0,741	0,092	0,761
	GT	0,420	0,459						
	GG	0,284	0,276						
«Балкашинское»									
Қазақтар	TT	0,018	0,202	0,073	0,021-0,571	3,489	0,061	2,780	0,095
	GT	0,509	0,323						
	GG	0,473	0,476						
Орыстар	TT	0,205	0,281	1,121	0,732-1,711	2,826	0,243	2,630	0,104
	GT	0,459	0,431						
	GG	0,335	0,288						
«Заречное»									
Қазақтар	TT	0,421	0,200	0,409	0,242-0,691	3.231	0,611	4.522	0.712
	GT	0,316	0,320						
	GG	0,263	0,480						

Бұл жағдай XPD генінің rs13181 учаскесіндегі полиморфизмнің зерттелген популяцияда кәсіптік факторларға немесе этникалық айырмашылықтарға айқын тәуелді еместігін көрсетуі мүмкін. Сонымен қатар, бұл нұсқадағы нуклеотидтік ауысым (A→C) нәтижесінде пайда болатын генетикалық өзгерістің ДНҚ репарациясының тиімділігіне немесе өндірістік әсерлерге жауап ретінде өзгеру ықтималдығы шектеулі екені байқалады. Бұған қоса, кәсіптік әсердің дозасы, экспозиция уақыты және басқа да қоршаған орта факторлары генетикалық маркерлердің нақты әсерін көрсетпеген болуы мүмкін.

Функционалдық тұрғыдан алғанда, rs13181 (Lys751Gln) полиморфизмі XPD (ERCC2) генінің 23-экзонында орналасқан және A→C нуклеотидтік ауысу нәтижесінде лизиннің (Lys, K) глутаминге (Gln, Q) ауысуына алып келеді

(позиция 751). Бұл миссенс-түрдегі мутация XPD ақуызының үшөлшемді құрылымына, атап айтқанда, хеликазалық доменге әсер етіп, оның нуклеотидті эксцизиялық репарация (NER) жүйесіндегі қызметін әлсіретуі мүмкін].

XPD ақуызы – транскрипцияны және ДНҚ жөндеу жолдарын біріктіретін TFIIH мультифункционалды кешенінің маңызды компоненті. Бұл ақуыз ДНҚ-дағы ақауларды тану мен жөндеуге қатысады. 751-позициядағы аминқышқылдық ауысу осы кешендегі басқа компоненттермен, мысалы ERCC1 және XPA ақуыздарымен, әрекеттесу тиімділігін төмендетуі мүмкін. Нәтижесінде ДНҚ зақымын жөндеу процесі баяулап, мутация жинақталуы мен генетикалық тұрақсыздықтың артуына ықпал етеді.

Ғылыми әдебиеттегі мәліметтерге сәйкес, XPD rs13181 (Lys751Gln) полиморфизмі бірқатар обыр түрлеріне, соның ішінде өкпе, тері және қуық ісіктеріне бейімділікпен байланысты екені айтылған. Алайда, бұл байланыс барлық этникалық топтарда бірдей байқалмайды. Мысалы, Zhang және әріптестері [254] жүргізген мета-талдауда rs13181 полиморфизмінің қатерлі ісікке бейімділігі азиялық популяцияда әлсіз, ал еуропалық топтарда күшті байланыс көрсеткені анықталған. Басқа бір зерттеуде, Torres-Bugarín және әріптестері бұл полиморфизмнің радиациямен жұмыс істейтін қызметкерлердегі хромосомалық аберрациялар жиілігімен байланысын көрсете алмағанын мәлімдеген [255]

Осылайша, біздің зерттеу нәтижелері де аталған әдебиеттермен үйлесімді: XPD rs13181 полиморфизмі зерттеліп отырған популяцияда радиациялық немесе өндірістік факторларға тікелей әсер ететін маркер ретінде айқындалмады.

Қорытындылай келе, бұл полиморфизмнің белгілі бір онкологиялық аурулармен байланысты болуы мүмкін екені ғылыми деректерде айтылғанымен, біздің зерттеуімізде бұл нұсқаның радиациялық әсерге немесе кәсіби факторларға маркерлік сезімталдығы байқалмады. Сондықтан XPD rs13181 (Lys751Gln) полиморфизмін қазіргі популяциялық контексте сенімді молекулалық-генетикалық маркер ретінде қолдану ұсынылмайды. Оның нақты маркер ретіндегі маңызын анықтау үшін кең ауқымды, этникалық және кәсіби әртүрлілікті қамтитын қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

3.3.3 Көптік регрессиялық талдау

Зерттеу гипотезасына сәйкес, гендердің аллельдік варианттары радиацияға төзімділікке жауап береді. Осыған орай, уран өндіру кәсіпорындарында тұрақты түрде (аз мөлшерде болса да) радиация әсеріне ұшырайтын жұмысшылар тобында белгілі бір төзімді генотиптерге табиғи сұрыпталу жүруі тиіс. Алайда, мұндай сұрыпталу әсері тек созылмалы аз дозалы радиация факторы шынында да жұмысшылардың денсаулығына теріс ықпал еткен жағдайда ғана байқалуы мүмкін.

Осылайша, қабылданған гипотезаға сәйкес, кейбір гендердің аллельдік варианттары радиацияға төзімділікті арттырып, жұмысшыларға өндірісте ұзақ уақыт еңбек етуге және үлкен дозада радиация жинақтауға мүмкіндік береді.

Жоғарыда айтылғандарды тексеру үшін біз уран өндіру өнеркәсібінің 335 жұмысшысына жүргізілген деректер негізінде, аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне ұшырайтын жағдайларда, жұмысшылардағы жинақталған радиация дозасымен (ЖРД) ассоциацияланған факторларды анықтау мақсатында көптік регрессиялық талдау жүргіздік. Регрессиялық талдау нәтижелері 14-кестеде келтірілген.

Кесте 14 – Көптік регрессиялық талдау нәтижелері

Предиктор		Коэффициенттің бағаланған мән	Стандарттық қате	t	p	Стандарттық бағалау (95 ДИ)
Тұрақты шама (Intercept)		-81,62	55,39	-1,474	0,145	-
Жас		1,76	0,76	2,325	0,023*	0,279 (0,039; 0,518)
Ұлты	Қазақтар vs. Орыстар + украиндар + белорустар	-17,61	17,87	-0,985	0,328	-0,245 (-0,742; 0,251)
Жынысы	Е vs. Ә	52,68	32,44	1,624	0,109	0,734 (-0,168; 1,636)
Шылым шегу	ия vs. жоқ	7,64	15,65	0,488	0,627	0,106 (-0,329; 0,541)
Алкоголь	ия vs. жоқ	23,58	23,01	1,025	0,309	0,328 (-0,311; 0,968)
Химиялық зиянды заттар	ия vs. жоқ	26,27	18,46	1,423	0,159	0,366 (-0,147; 0,879)
Туыстарында қатерлі ісік ауруының болуы	ия vs. жоқ	-7,17	22,72	-0,315	0,753	-0,1 (-0,731; 0,532)
p53 интрон 3	WM vs. WW	13,08	20,17	0,649	0,519	0,182 (-0,378; 0,743)
	MM vs. WW	7,87	119,17	0,066	0,948	0,11 (-3,203; 3,422)
p53 интрон 6	WM vs. WW	0,45	18,00	0,025	0,980	0,006 (-0,494; 0,507)
	MM vs. WW	-14,36	77,10	-0,186	0,853	-0,2 (-2,343; 1,943)
p53 кодон 72	AP vs. AA	-4,93	18,21	-0,271	0,787	-0,069 (-0,575; 0,437)
	PP vs. AA	-28,58	26,13	-1,093	0,278	-0,398 (-1,125; 0,328)
p21 кодон 31	SA vs. SS	1,21	16,31	0,074	0,941	0,017 (-0,437; 0,47)
	AA vs. SS	-31,49	42,87	-0,734	0,465	-0,439 (-1,63; 0,753)
VEGF	DI vs. DD	-17,10	18,62	-0,919	0,362	-0,238 (-0,756; 0,279)
	II vs.DD	-10,37	21,33	-0,486	0,629	-0,144 (-0,737; 0,449)
XRCC1 399	GA vs. GG	-1,11	16,76	-0,066	0,947	-0,015 (-0,481; 0,45)
	AA vs. GG	-7,42	24,51	-0,303	0,763	-0,103 (-0,785; 0,578)
XPD 751	TG vs. TT	-7,01	20,36	-0,344	0,732	-0,098 (-0,663; 0,468)
	GG vs. TT	-1,46	21,98	-0,067	0,947	-0,02 (-0,631; 0,591)
RAD51 320	GC vs. CC	14,56	21,62	0,673	0,503	0,203 (-0,398; 0,804)
	GG vs. CC	-61,81	42,41	-1,458	0,150	-0,861 (-2,04; 0,318)
APC экзон 11	CT vs. CC	18,95	18,94	1	0,321	0,264 (-0,263; 0,791)
	TT vs. CC	100,11	29,95	3,343	0,0014**	1,395 (0,562; 2,227)

* $p < 0,05$ деңгейінде маңызды әсер; ** $p < 0,01$ деңгейінде маңызды әсер

Зерттеу гипотезасы гендердің аллельдік варианттары радиацияға төзімділікті арттырып, уран өндіру жұмысшыларында табиғи сұрыпталу арқылы жинақталған радиация дозасын (ЖРД) ұлғайтуға мүмкіндік береді деп болжайды. Бұл гипотезаны тексеру үшін 335 жұмысшының деректері негізінде көптік регрессиялық талдау жүргізіліп, ЖРД-мен ассоциацияланған факторлар 14-кестеде ұсынылды.

Модель ЖРД әртүрлі предикторлар негізінде болжайды: демографиялық факторлар (жас, ұлт, жыныс), генетикалық варианттар (p53, p21, APC, VEGF, XRCC1, XPD, RAD51 гендерінде), сондай-ақ өмір салты мен орта факторлары (алкогольді қолдану, зиянды химиялық заттармен байланыс, туыстардағы қатерлі ісік, темекі шегу).

Коэффициенттердің (Estimate) оң мәндері ЖРД-ның жоғары деңгейімен ассоциацияны, ал теріс мәндері төмен деңгейімен байланысты көрсетеді. Модельде стандартталған бағалар (Stand. Estimate) пайдаланылған, бұл әр фактордың салыстырмалы әсер күшін бағалауға мүмкіндік береді. Маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ деп қабылданды; шамамен $p \approx 0,05–0,15$ аралығында болған маргиналды мәндер де атап өтілуге тиіс. Тұрақты шама (Intercept) референстік категориялар үшін ЖРД-ның базалық деңгейін сипаттайды ($p = 0,145$, яғни статистикалық тұрғыдан мәнді емес).

Қарастырылған факторлар автокорреляцияға (Дарбин-Уотсон тесті, $p = 0,218$) және коллинеарлыққа (толеранттық мәндері 0,664–0,925 аралығында) тексерілген және сәйкес болды. Шапиро-Уилк тесті нормалдықты бағалауда мәнді нәтижелер көрсетті ($p = 0,0003$), дегенмен деректердің қатаң нормалдылығы көптік сызықтық регрессияны қолданудың міндетті шарты болып табылмайды. Жалпы алғанда, модель бақылаудағы вариабельділікті жеткілікті дәрежеде сипаттады (**$R^2 = 0,358$**).

Барлық предикторлардың ішінде статистикалық тұрғыдан мәнді ($p < 0.05$) факторлар – жас және APC геніндегі полиморфизмнің варианттары болды. Қалған факторлар мәнді болмағанымен, маргиналды мәнді нәтижелер мен белгілі бір үрдістер байқалды. Әрбір фактор бойынша интерпретация төменде берілген:

Жас: коэффициент 1,763 (SE = 0,76, t = 2,33, p = 0,023, Standard Estimate = 0,279). Айқын оң әсер көрсетілді. Әрбір қосымша жыл шамамен 1,76 бірлікке ЖРД-дың (жеке дозалық жүктеменің) артуымен байланысты (95% CA: 0,039–0,518 стандартизделген бағалау үшін). Бұл заңды құбылыс: жасы үлкен қызметкерлер радиацияға ұзақ уақыт бойы ұшырап, доза жинақтайды. Біздің гипотезамыздың контекстінде бұл іріктеуді растайды – радиацияға төзімділер ұзақ уақыт жұмысын жалғастырады.

Ұлт (қазақтар vs. орыстар + украиндар + белорустар): коэффициент – 17,61 (p=0,328, мәнді емес). Қазақтарда ЖРД деңгейі орыстармен/украиндармен/белорустармен салыстырғанда төмендеу үрдісі байқалды, бірақ әсер әлсіз.

Жыныс (ерлер vs. әйелдер): коэффициент –52,68 ($p = 0,109$, маргиналды мәнді). Әйелдерде ЖРД деңгейі ерлерге қарағанда шамамен –52,7 бірлікке төмен (Stand. Estimate = –0,734). Мұндай нәтижелердің себебі әйелдердің негізінен радиациямен тікелей байланысты емес қызметтерде жұмыс істеуінде болуы мүмкін. Сонымен қатар, зерттеуге қатысқан әйелдердің саны ерлерге қарағанда айтарлықтай аз болды.

Өмір салты мен орта факторлары:

1. Шылым шегу (иә vs. жоқ: 7,64; p = 0,627): нәтиже статистикалық тұрғыдан мәнді емес.
2. Алкогольді қолдану (иә vs. жоқ: 23,58; p = 0,309): нәтиже мәнді емес, бірақ алкоголь қолданатындарда ЖРД-дың жоғары болуына бейімділік байқалады.
3. Химиялық зиянды заттар (иә vs. жоқ: 26,27; p = 0,159): маргиналды мәнді нәтиже. Экспозиция болмаған жағдайда ЖРД-ның азаюы байқалды.
4. Туыстарында қатерлі ісік ауруының болуы (иә vs. жоқ: –7,17; p = 0,753): нәтиже мәнді емес.

Генетикалық варианттар:

1. *p53* генінің 3-ші интронындағы полиморфизм (WM vs. WW: 13,08; p = 0,519; MM vs. WW: 7,87; p = 0,948): нәтижелер статистикалық тұрғыдан мәнді емес. Гетерозиготаларда (WM) және гомозиготаларда (MM) ЖРД-дың артуына әлсіз бейімділік байқалды, бірақ нәтиже сенімді емес.
2. *p53* генінің 6-шы интронындағы полиморфизм (WM vs. WW: –0,45; p = 0,980; MM vs. WW: –14,36; p = 0,853): нәтижелер мәнді емес, айырмашылықтар өте аз.
3. *p53* генінің 72-кодонында полиморфизм (AP vs. AA: –4,93; p = 0,787; PP vs. AA: –28,58; p = 0,278): нәтижелер статистикалық тұрғыдан мәнді емес. PP генотипінде AA-мен салыстырғанда ЖРД-дың төмендеуіне бейімділік байқалды.
4. *p21* генінің 31-кодонында полиморфизм (SA vs. SS: 1,21; p = 0,941; AA vs. SS: –31,49; p = 0,465): нәтижелер мәнді емес. AA генотипінде ЖРД-дың азаюына әлсіз бейімділік байқалды.
5. *VEGF* геніндегі полиморфизм (DI vs. DD: –17,10; p = 0,362; II vs. DD: –10,37; p = 0,629): нәтижелер мәнді емес. DD генотипінде ЖРД-дың жоғарылауына әлсіз бейімділік байқалды.
6. *XRCC1* генінің 399-позициясындағы полиморфизм (GA vs. GG: –1,11; p = 0,947; AA vs. GG: –7,42; p = 0,763): нәтижелер мәнді емес.
7. *XPD* генінің 751-позициясындағы полиморфизм (TG vs. TT: –7,01; p = 0,732; GG vs TT: –1,46; p= 0,947): нәтижелер мәнді емес.
8. *RAD51* генінің 320-позициясындағы полиморфизм (CG vs. CC: 14,56; p = 0,503; GG vs. CC: –61,81; p = 0,150): GG генотипі үшін маргиналды мәнді нәтиже анықталды (теріс әсер). GG-носительдерде ЖРД-дың азаюына бейімділік байқалды (~ –61,8), бұл CC-генотиппен салыстырғанда төмен радиацияға резистенттілікті көрсетуі мүмкін.
9. *APC* генінің 11-экзонында полиморфизм (TC vs. CC: 18,95; p = 0,321; TT vs. CC: –100,11; p = 0,0014; CT vs. TT: –81,16; p = 0,003): нәтижелер мәнді болды. CC гомозиготалары мен CT гетерозиготалары TT гомозиготаларымен салыстырғанда ЖДР-дың едәуір төмен болуымен сипатталды (стандартизирленген бағасы: –1,395 CC үшін, –1,131 CT үшін). Бұл нәтижелер айқын теріс әсерді көрсетеді – C-аллельдің тасымалдаушылары радиацияның

жинақталған дозасын аз қабылдайды. Қойылған гипотеза тұрғысынан, ТТ-генотип тасымалдаушылары төмен дозалы сәулелену жағдайында ұзақ уақыт жұмыс істей алады, ал СС/СТ генотиптері радиацияға сезімталдау болып, іріктелуге ұшырауы мүмкін (ертерек шығып қалады). APC гені ДНҚ-ны репарациялау және апоптоз процестерімен байланысты, бұл байқалған нәтижелермен сәйкес келеді.

Регрессиялық талдау нәтижелері бойынша қорытындылар

Жүргізілген регрессиялық талдау әрбір фактордың ЖРД вариабельділігіндегі үлесін сандық тұрғыда бағалауға, мәнді предикторларды айқындауға және радиациялық жүктеменің ықпалымен жүретін ықтимал іріктелу механизмдерін болжауға мүмкіндік берді.

Нәтижелер зерттелген генетикалық полиморфизмдердің ағзаның радиорезистенттілігін қалыптастырудағы рөлі бар деген гипотезаны ішінара растады. Гипотезаға сәйкес, белгілі бір аллельдер резистенттілікті арттырып, қызметкерлерге сәулеленудің көп дозасын жинақтауға мүмкіндік береді. Алайда, жұмысшылар мен салыстырмалы топ арасындағы аллельдер мен генотиптердің жиіліктерінде сенімді айырмашылықтар байқалғанымен, зерттелген полиморфизмдердің басым көпшілігі айқын мәнді әсер көрсетпеді. Бұл генотиптердің радиациялық жүктеме жағдайында іріктелу ықтималдығын толық қолдамайды.

Маңызды нәтиже *APC* генінің 11-экзонындағы полиморфизм бойынша анықталды: ТТ генотипі жоғары ЖРД-мен байланысты болып, салыстырмалы резистенттілікті арттырады, ал С-аллель радиацияға сезімталдықпен ассоциацияланды. Бұл әртүрлі дозалық жүктемесі бар жұмысшылар арасында генотиптердің таралуындағы айырмашылықтарды түсіндіруі мүмкін.

Қалған полиморфизмдер бойынша нәтижелер статистикалық тұрғыда мәнді болмады. Дегенмен, *RAD51* генінің 320-позициясында маргиналды әсер байқалды, сондай-ақ *p53* генінің 3-ші интроны мен 72-кодонында және *p21* генінің 31-кодонында минорлы гомозиготаларда артуына бейімділік тіркелді. Ең маңыздысы – алынған нәтижелердің ешқайсысы қойылған гипотезаға қайшы келген жоқ.

3.3.4 Ақсу кенті тұрғындарында радиациялық әсер жағдайындағы репарациялық гендер полиморфизмдерінің салыстырмалы талдауы

Шахтерлар арасында жүргізілген зерттеулердің негізгі мақсаты – кәсіби радиациялық әсердің генетикалық деңгейде ықпалын анықтау және радиоселективті бейімделу процестерін сипаттау болса, уран кеніштеріне жақын орналасқан елді мекен тұрғындарын зерттеудің ғылыми негіздемесі келесідей түсіндіріледі:

Жергілікті тұрғындар уран өндірісінің маңында өмір сүргендіктен, олар созылмалы аз дозалы иондаушы радиацияның қоршаған орта арқылы (ауа, су, топырақ) жанама әсеріне ұшырауы мүмкін. Сондықтан бұл топты зерттеу – радиацияның кәсіби емес, экологиялық әсерін бағалауға мүмкіндік береді.

Мұндай тәсіл зерттеу құрылымында салыстырмалы бақылау үлгісін қалыптастыруға бағытталған:

Шахтерлар – жоғары деңгейдегі кәсіби радиациялық әсерге ұшырайтын топ; Жақын маңдағы елді мекен тұрғындары – төмен деңгейдегі экологиялық әсерге ұшырайтын топ; бақылау тобы – радиациялық әсерсіз популяция.

Осылайша, уран кеніштерінің маңындағы тұрғындарды қосу зерттеу дизайнының маңызды бөлігі болып табылады, өйткені бұл топ радиациялық әсердің популяциялық және экологиялық деңгейдегі ұзақ мерзімді салдарын бағалауға, сондай-ақ табиғи сұрыпталу ықпалының шекарасын айқындауға мүмкіндік береді.

Зерттеу барысында Ақсу кентінің радиоэкологиялық жағдайына және осы аймақта тұратын тұрғындардың генетикалық құрылымына радиациялық әсердің ықтимал ықпалы бағаланды. Бұл елді мекен уран өндірісінің радиоактивті қалдықтарын сақтау полигонына жақын (шамамен 4-5 км) орналасқан және жергілікті жерде жүргізілген гамма-сәуле түсірілімдері мен радон концентрациясын өлшеу нәтижелері қоршаған ортада радиациялық фонның қалыпты мөлшерден айтарлықтай жоғары екенін көрсетті. Кейбір тұрғын үйлердегі радон деңгейі 531 Бк/м³-ке жетіп, бұл ДДҰ ұсынған шекті деңгейден (200 Бк/м³) 2,5 есеге жоғары [WHO, 2009; UNSCEAR, 2020]. Радиоактивті ластанудың ұзақ мерзімді әсерін бағалау мақсатында *RAD51* (rs1801320) (сурет-15), *XPD* (rs13181) (сурет 16), және *XRCC1* (rs25487) (сурет 17), гендерінің полиморфизмдері зерттелді, Ақсу кенті тұрғындарының көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырылды.

RAD51 генінің rs1801320 аймағындағы (кесте 15) G және C аллельдерінің, сондай-ақ GG, GC және CC генотиптерінің таралуында зерттеу және бақылау топтары арасында ешқандай статистикалық маңызға ие айырмашылық анықталған жоқ (барлық $p > 0,05$).

Кесте 15 – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың *RAD51* генінің (rs1801320) аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	χ^2	P
	зерттелетін топ	бақылау				
G	0,898	0,906	0,913	0,489-1,705	0,081	0,774
C	0,101	0,093	1,096	0,587-2,046		
GG	0,808	0,822	0,914	0,466-1,791	0,053	0,817
GC	0,182	0,171	1,081	0,544-2,147		
CC	0,010	0,008	1,305	0,134-9,734		

Алынған нәтижелер бұрынғы кейбір зерттеулермен үйлеседі. Мысалы, Levine зерттеулерінде бұл полиморфизмнің қатерлі ісікке бейімділікпен сенімді байланысын таба алмағанын көрсеткен [253].

XPD генінің rs13181 (Lys751Gln) (кесте 16) полиморфизміне келетін болсақ, аллельдік деңгейде T аллелінің жиілігі зерттеу тобында бақылауға

қарағанда жоғары (0,744 және 0,637, сәйкесінше), бұл айырмашылық статистикалық тұрғыдан маңызға ие болды (p = 0,016). G аллелінің жиілігі керісінше төмен болғаны байқалды. Бұл жағдай радиациялық әсерге байланысты T аллелінің селективті таралуын көрсетуі мүмкін. Алайда генотиптік деңгейде TT, GT және GG генотиптерінің жиіліктерінде сенімді айырмашылық тіркелмеді (p = 0,166), сондықтан бұл полиморфизм бойынша жалпы генетикалық ерекшеліктер статистикалық критерий бойынша толық дәлелденген деп қарастыруға негіз жоқ. Дегенмен, GG мутантты генотипінің зерттеу тобында сирек кездесуі (0,074 қарсы 0,202) ықтимал биологиялық маңызға ие болуы мүмкін және кеңірек үлгімен жүргізілетін қосымша зерттеулерді қажет етеді. Бұл тұжырым мета-талдау нәтижелерімен ішінара сәйкес келеді [254].

Кесте 16 – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың rs 13181 *XPD* генінің аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	χ2	P
	зерттеу тобы	бақылау				
T	0,744	0,637	1,661	1,094-2,523	5,721	0,016
G	0,255	0,362	0,602	0,396-0,914		
TT	0,564	0,476	1,124	0,831-2,441	3,586	0,166
GT	0,362	0,323	1,190	0,677-2,093		
GG	0,074	0,202	0,334	0,141-0,793		

Жоғарыда алынған нәтижелерге сүйене отырып, *XPD* генінің rs13181 (Lys751Gln) полиморфизмі радиациялық әсерге жауап беруде ықтимал кандидат ген ретінде қарастырылуы мүмкін. Аллельдік деңгейде T аллелінің жиілігінің артуы және мутантты GG генотипінің сирек кездесуі созылмалы аз дозалы радиациялық әсер жағдайында табиғи немесе радиоселективті сұрыпталу процестерінің ықпалымен қалыптасқан бейімделушілік генетикалық тенденцияны көрсетуі ықтимал. Бұл аллельдің таралу ерекшелігі ДНҚ репарациясының нуклеотидтік эксцизиялық жолымен байланысты *XPD* ақуызының функционалдық тиімділігін сақтауға бағытталған қорғаныштық бейімделудің молекулалық белгісі ретінде түсіндірілсе, GG генотипінің сирек кездесуі – радиацияға сезімтал фенотиптердің ұзақ мерзімді экспозициялық ортада элиминациялану ықтималдығын көрсетеді. Осыған байланысты, *XPD* rs13181 полиморфизмі кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары контингенттерде радиациялық тұрақтылықты бағалауға арналған кандидаттық биомаркер ретінде болашақ зерттеулерде тереңірек функционалдық және популяциялық талдауды қажет етеді.

XRCC1 генінің rs25487 (Arg399Gln) (кесте 17) полиморфизмі бойынша аллельдер мен генотиптер жиіліктерінде зерттеу және бақылау топтары арасында ешқандай статистикалық маңызды айырмашылық байқалмады

(барлық p>0,05). Бұл нәтиже бұл мутацияның радиациялық экспозиция жағдайында зерттеліп отырған популяцияда селективті қысымға ұшырамағанын көрсетеді. Алдыңғы зерттеулерде бұл полиморфизмнің кейбір популяциялар үшін онкологиялық тәуекелмен байланысы бар екені айтылғанымен [168], бұл зерттеу контекстінде мұндай байланыс расталмады.

Кесте 17 – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың rs 25487 *XRCC1* генінің аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	X 2	P
	зерттеу тобы	бақылау				
A	0,321	0,341	0,913	0,613-1,361	0,197	0,656
G	0,678	0,658	1,095	0,735-1,631		
AA	0,105	0,093	1,147	0,474-0,778	0,915	0,632
AG	0,432	0,496	0,771	0,453-1,314		
GG	0,463	0,411	1,236	0,726-2,103		

Зерттеу барысында уран және тау-кен өнеркәсібі қызметкерлері (шахтёрлар) мен уран кеніштеріне жақын орналасқан елді мекендердің тұрғындары арасында апоптоз және ДНҚ репарация жүйесіне қатысатын гендердің негізгі полиморфизмдері салыстырмалы түрде талданды. Нәтижелер көрсеткендей, кәсіби радиациялық әсерге тікелей ұшырайтын шахтёрлар тобында кейбір апоптозға қатысатын гендердің (мысалы, p53, CDKN1A) аллельдік және генотиптік таралуында статистикалық тұрғыда айтарлықтай айырмашылықтар байқалды, бұл созылмалы төмен дозалы радиациялық әсердің нәтижесінде жүретін радиоселективті бейімделу процестерін көрсетуі мүмкін. Мұндай өзгерістер жасушалық тұрақтылық пен радиацияға төзімділік фенотиптерінің қалыптасуына ықпал ететін молекулалық адаптациялық тетіктердің бар екенін айғақтайды.

Ал уран кеніштеріне іргелес орналасқан тұрғындар тобында жүргізілген генетикалық талдаулар тек ДНҚ репарациясына қатысатын гендермен (*XRCC1*, *XRCC3, OGG1* және т.б.) шектелді. Бұл популяцияда аллельдік және генотиптік жиіліктер бойынша бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық тұрғыда сенімді айырмашылықтар тіркелмеді (p > 0,05). Мұндай біркелкілік созылмалы төмен дозалы радиациялық фон жағдайында репарация жүйесінің салыстырмалы генетикалық тұрақтылығын және айқын радиоселективті қысымның болмауын көрсетуі ықтимал. Бұл тұрғындар популяциясында радиациялық экспозиция деңгейі жасушалық немесе генетикалық бейімделуді тудыру үшін жеткілікті болмағанын, сондай-ақ мутациялық жүктеменің жинақталу қаупі шектеулі екенін меңзейді.

Осылайша, алынған нәтижелер кәсіби және тұрғылықты топтар арасындағы айырмашылықтардың радиоселективті эволюциялық процестердің

қарқындылығымен және экспозициялық жүктеменің деңгейімен анықталатынын көрсетеді. Шахтёрлар арасында байқалған полиморфизмдік ерекшеліктер созылмалы иондаушы сәулеленуге бейімделудің молекулалық негізін сипаттайтын маңызды биомаркерлердің бірі ретінде қарастырылуы мүмкін, ал тұрғындар тобының генетикалық профилі салыстырмалы геномдық тұрақтылықтың сақталуын айғақтайды.

3.4 Иммундық жүйе генінің мутацияларын талдау

Зерттеу барысында IFNα-2b геніндегі он белгілі нүктелік мутация талданды, алайда зерттеу мен бақылау топтарында бұл мутациялар анықталмады. Аталған теріс нәтиже бірнеше маңызды факторларға негізделуі мүмкін. Біріншіден, зерттелген мутациялар бастапқыда Shahid және әріптестері (2015) сипаттаған пәкістандық популяцияда жиі кездесетін мутациялар болғанымен, бұл өзгерістер итальяндық және қазақстандық зерттелген популяцияларда сирек кездеседі. Генетикалық алуан түрлілікке байланысты IFNα-2b геніндегі мутациялар этностық топтар арасында айтарлықтай өзгешелік көрсетуі мүмкін.



Сурет 14 – Қазақстандық зерттеу тобы орналасқан аймақтардағы иондаушы сәулелену көздері

Екіншіден, зерттеу тек белгілі мутацияларға бағытталғандықтан, геннің толық кодтау аймағы қамтылмады. Бұл – техникалық және қаржылық шектеулермен байланысты әдістемелік шектеу. Сондықтан сирек кездесетін немесе жаңа мутациялар зерттеу аясынан тыс қалуы мүмкін. Толық секвенирлеу жүргізілмегендіктен, мутациялардың жоқтығы туралы түпкілікті тұжырым жасау мүмкін емес. Осыған ұқсас әдістемені Sinha et al. (2012) қолданған; олар да мутацияға бағытталған ПТР әдісін пайдаланып, IFNα-2b генінің белгілі локустарында мутациялар таппаған, бірақ кейінгі секвенирлеу барысында сирек мутациялар анықталған.

Үшіншіден, зерттеу үлгісінің шағын көлемі, әсіресе итальяндық топтағы (n = 21) іріктеменің аздығы, статистикалық қуаттың жеткіліксіз болуына алып келді. Үлгінің жеткіліксіздігі сирек мутацияларды тіркеу мүмкіндігін

төмендетеді және нақты статистикалық қорытындылар жасауға кедергі келтіреді. Бұл жағдайды Sugimura et al. [255] де атап өткен: сирек генетикалық маркерлердің таралуын зерттеуде үлгі көлемінің кеңдігі шешуші рөл атқарады.

Сонымен қатар, зерттеу мен бақылау топтарының әлеуметтік, кәсіптік және экологиялық жағдайлары ұқсас болуы – нәтижелердің біркелкілігін түсіндіреді. Зерттеу жүргізілген медициналық қызметкерлердің және уран өндірісіндегі жұмысшылардың ортақ кәсіптік шарттары, еңбек өтілі мен қоршаған орта факторлары – мутация деңгейінде елеулі айырмашылық туындауына шектеу қоюы мүмкін.

Радиациялық экспозиция деңгейі – орташа жылдық доза 4-5 мЗв шамасында – IFNα-2b генінің мутациялануын тудыруға жеткіліксіз болуы мүмкін немесе радиация әсерінен пайда болған зақымдар тиімді ДНҚ репарациясы арқылы жойылуы мүмкін. Осыған ұқсас нәтижелерді Wang et al. [256] көрсеткен, олар радиациялық әсер жағдайында IFNα-2b экспрессиясының өзгеруін байқағанымен, тұрақты мутациялар анықтамаған. Бұл жағдай ген экспрессиясының радиацияға жауап ретінде өзгеруі мүмкін екенін, бірақ бұл әрдайым мутациямен байланысты емес екенін дәлелдейді.

Бұған қоса, зерттеліп отырған геннің мутациясы болмағанмен, цитогенетикалық деңгейдегі өзгерістердің бар екені басқа жұмыстармен дәлелденген. Мысалы, сіздің алдыңғы зерттеуіңізде микроядролық тест нәтижелері арқылы созылмалы радиациялық экспозиция жағдайында генетикалық зақымданудың нақты көріністері тіркелген болатын. Бұл жағдай IFNα-2b генінің мутацияланбауы радиациялық әсер болмағанын емес, жай ғана бұл геннің тұрақтылығын немесе радиациялық зақымдардың басқа генетикалық құрылымдарға бағытталуын көрсетуі мүмкін.

Сонымен қатар, бұл нәтиже аталған популяциялардағы IFNα-2b генінің жоғары консервацияланғандығын және оның радиациялық әсерге қатысты құрылымдық тұрақтылығын көрсетуі мүмкін. Яғни, созылмалы аз дозалы радиация әсері жағдайында бұл ген айқын мутациялық өзгерістерге ұшырамай, иммундық жауап жүйесінің генетикалық біртұтастығын сақтап тұрған болуы ықтимал.

Бұл жағдай IFNα-2b генінің радиациялық стресс жағдайындағы тұрақты регуляторлық рөлін және иммуногенетикалық гомеостазды сақтаудағы маңызын айқындайды. Сонымен қатар, мутациялардың болмауы зерттелген нүктелердің эволюциялық тұрғыда функционалды маңызды аймақтарда орналасқанын және табиғи сұрыпталу арқылы сақталып отырғанын көрсетуі мүмкін.

Осылайша, зерттеу нәтижелері IFNα-2b генінің мутацияларының болмауын генетикалық әртүрлілік, таңдалған әдістемелік шекаралар, үлгі көлемінің шектеулілігі және радиациялық әсердің деңгейі мен сипаты сияқты факторлармен түсіндіруге болады. Бұл нәтиже IFNα-2b генінің радиосезімталдықтың әмбебап маркері ретінде қолданылу мүмкіндігін шектейді, алайда кең көлемді үлгілермен және толық геномды секвенирлеумен болашақ зерттеулер жүргізудің қажеттілігін айқындайды.

3.5 Тест система

Созылмалы аз дозалы иондаушы сәулеленудің әсеріне генетикалық жауап организмнің радиобиологиялық тұрақтылығын айқындайтын негізгі факторлардың бірі болып табылады. Радиосезімталдық пен радиорезистенттілікті қалыптастыруда апоптоз бен ДНҚ жөндеу процестеріне қатысатын гендердің рөлі ерекше. Бұл гендер жасушалық циклдің реттелуі, ДНҚ зақымданған учаскелерін қалпына келтіру және апоптозды индукциялау сияқты маңызды қорғаныс механизмдерін қамтамасыз етеді.

Осыған байланысты зерттеу жұмысының бұл бөлімінде *p53* және *p21* (CDKN1A) гендерінің бірнеше полиморфизмдері (Intron 6, Intron 3, Arg72Pro және Codon 31) радиациялық төзімділікпен ассоциациялану тұрғысынан кешенді түрде қарастырылды. Аталған локустар радиациялық әсер кезінде жасушалардың тірі қалу және қалпына келу қабілетіне тікелей әсер ететін функционалдық аймақтар болып табылады.

Төмендегі кестеде әрбір полиморфизм бойынша аллельдердің радиорезистенттілікке қатысы, ықтимал молекулалық механизмі және диагностикалық маңызы жинақталып көрсетілген. Бұл деректер радиациялық әсерге бейімделудің генетикалық негіздерін анықтауға және кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары контингенттер үшін биомаркерлік тест-жүйе құруға ғылыми негіз бола алады.

Зерттелген генетикалық локустардың барлығы (*p53* және *p21*) жасушаның радиациялық зақымдануға қарсы негізгі қорғаныс жүйелеріне қатыса отырып, жеке радиосезімталдық пен кәсіби селекция процестерін түсіндіруде маңызды рөл атқарады. Бұл гендердің әртүрлі аллельдік варианттары жасушалық циклдің тоқтау уақытына, апоптоздың индукциялану тиімділігіне және ДНҚ репарациясының жылдамдығына әсер етіп, радиациялық төзімділік деңгейін айқындайды. Осындай молекулалық айырмашылықтар жеке радиосезімталдықтың негізін қалыптастырып, ұзақ мерзімді кәсіби экспозиция жағдайында табиғи немесе кәсіби сұрыпталу нәтижесінде радиорезистентті фенотиптердің сақталуына ықпал етуі мүмкін. Сондықтан бұл генетикалық маркерлерді зерттеу радиациялық тәуекелі жоғары контингенттер арасында бейімделу ерекшеліктерін анықтау және кәсіби радиогенетикалық скрининг жүргізу үшін маңызды ғылыми және қолданбалы мәнге ие.

Кесте 17 – Радиациялық төзімділікпен ассоциацияланған апоптозға қатысатын гендердің полиморфизмдері және олардың диагностикалық мәні

Кесте 18 – Радиорезистенттілікке байланысты генетикалық полиморфизмдердің диагностикалық мәні

№	Ген / Полиморфизм	Аллель нұсқасы	Радиациялық төзімділікке қатысы	Диагностикалық мәні
1	*p53* (Intron 6)	**A** – жоғары радиорезистенттілік **G** – төмен радиорезистенттілік	*p53* генінің ДНҚ қалпына келтіру жолдарын белсендіру қабілетімен байланысты	Радиациялық стресс жағдайында геном тұрақтылығын бағалау
2	*p53* (Intron 3)	**Инсерция (I)** – жоғары радиорезистенттілік **Делеция (D)** – төмен радиорезистенттілік	Инсерциялық фрагмент сплайсинг пен транскрипция тиімділігін арттыруы мүмкін	Радиогенетикалық бейімделудің индикаторы
3	*p53* (Exon 4, Arg72Pro)	**C (Pro)** – жоғары радиорезистенттілік **G (Arg)** – төмен радиорезистенттілік	*p53* ақуызының апоптоз индукциялау тиімділігімен байланысты	Радиациялық апоптоздық жауаптың маркері
4	*p21* (CDKN1A, Codon 31)	**A** – жоғары радиорезистенттілік **C** – төмен радиорезистенттілік	ДНҚ зақымдану кезінде жасушалық циклдің тоқтау механизмін белсендіреді	Радиоэкспозицияға жеке сезімталдықты болжау

Жүргізілген зерттеу нәтижелері апоптоз және жасушалық циклдің реттелу процестеріне қатысатын *p53* және *p21* (CDKN1A) гендерінің полиморфизмдері созылмалы аз дозалы иондаушы сәулеленудің ұзақ мерзімді әсері жағдайында жеке радиосезімталдық пен радиорезистенттіліктің молекулалық негізін айқындайтынын көрсетті. Анықталған мәліметтерге сәйкес, барлық зерттелген локустар – p53 Intron 6, p53 Intron 3, p53 Arg72Pro (rs1042522) және p21 Codon 31 (Ser31Arg) – белгілі бір деңгейде радиациялық төзімділікпен ассоциацияланған.

Кәсіби радиациялық әсерге ұшыраған шахтёрлар мен атом өнеркәсібі қызметкерлері арасында A (p53 Intron 6), инсерцияланған (p53 Intron 3), Pro (Arg72Pro) және A (p21 Codon 31) аллельдерінің жиілігі бақылау тобына қарағанда жоғары болды, бұл олардың жоғары радиорезистенттілік қасиетімен байланысты екендігін көрсетеді. Мұндай нәтижелер табиғи және кәсіби сұрыпталу процестерінің ықпалымен радиациялық ортада бейімделуші генетикалық құрылымның қалыптасуын көрсетеді [257-259].

p53 гені – ДНҚ зақымдануына жауап беретін және апоптозды индукциялайтын негізгі онкосупрессорлық ген, сондықтан оның полиморфтық

варианттары жасушалардың радиациялық стресс жағдайындағы мінез-құлқына айтарлықтай әсер етеді. Arg72Pro полиморфизмінде Pro аллелі p53 ақуызының апоптозды белсендіру қабілетін төмендетіп, радиациялық зақымдануға төзімді фенотиппен ассоциацияланады . Сонымен қатар, p53 Intron 6 және p53 Intron 3 аймақтарындағы инсерциялық варианттар ДНҚ транскрипциясы мен сплайсинг процестерін реттеу арқылы радиациялық экспозиция кезінде геннің функционалдық белсенділігін арттыруы мүмкін [260-261].

p21 (CDKN1A) генінің Codon 31 (Ser31Arg) позициясындағы A аллелі де радиацияға жоғары төзімділікпен ассоциацияланған, себебі ол ДНҚ зақымдануы кезінде жасушалық циклдің G1 фазасында тоқтау механизмін күшейтіп, репарациялық процестердің тиімділігін арттырады [262]. Бұл радиациялық стресс жағдайында жасушалардың тірі қалу ықтималдығын арттырып, бейімделу реакцияларын молекулалық деңгейде қамтамасыз етеді.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер созылмалы аз дозалы радиация жағдайында жеке радиосезімталдықтың генетикалық негіздерін, сондай-ақ кәсіби радиоселективті бейімделу процестерінің ықтимал молекулалық тетіктерін сипаттайды. Мұндай полиморфизмдер кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары контингенттерде радиобиологиялық скрининг, жеке профилактика, және экспозицияға бейімделу мониторингі үшін перспективалы молекулалық биомаркерлер ретінде қарастырылуы мүмкін

ҚОРЫТЫНДЫ

Зерттеу барысында уран өндіретін кәсіпорындарда жұмыс істейтін қызметкерлер, радиациялық қауіпті аймақтарда тұратын тұрғындар және иондаушы сәулеленумен байланысты мамандық иелері – медициналық қызметкерлердің генетикалық материалында аз мөлшерлі радиацияның ұзақ мерзімді әсерінен туындаған өзгерістер молекулалық деңгейде зерттелді. Шахта жұмысшыларының орташа кәсіби өтілі 12 жылды, жылдық сәуле жүктемесі 2–15 мЗв құрап, 25 жылда шамамен 125 мЗв-қа дейін жететін кумулятивті дозаға сәйкес келді. Радиологиялық бейіндегі дәрігерлердің орташа жұмыс өтілі 18 жыл болып, осы уақыт ішінде олар орта есеппен 40,61 мЗв доза алған. Ал уран қалдықтарын сақтау қоймасына (СГХК) жақын орналасқан Ақсу елді мекенінің тұрғындары үшін табиғи радиациялық фон қалыпты деңгейден 3,5 есе жоғары екендігі тіркелді. Атап айтқанда, кейбір тұрғын үйлерде радон концентрациясы 531 Бк/м³ деңгейіне жетіп, бұл рұқсат етілген шектен (200 Бк/м³) әлдеқайда жоғары болды. Сонымен, міндеттер толық орындалып келесідей нәтижелер алынды:

1. Уран өнеркәсібі жұмысшыларының (511 үлгі), жақын маңдағы аймақ тұрғындарының (100 үлгі), жұмыс орнында аз мөлшерлі радиация әсеріне ұшырайтын медицина қызметкерлерінің (21 үлгі), сондай-ақ радиациялық фоны қалыпты аймақ тұрғындарының (300 үлгі) қан үлгілері мен ДНҚ үлгілерінің коллекциясы жасақталды.
2. *p53* және *p21* гендерінің төрт полиморфты аймағының аз мөлшерлі созылмалы радиация әсеріне төзімділікпен маңызды ассоциациялары анықталды. Генотиптер мен аллельдердің таралуындағы статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар СТКХК жұмысшылары мен салыстырмалы топ арасында, сондай-ақ «Балқашинское» кен орны шахтерлары мен салыстырмалы топ арасында *p53* генінің 3-ші және 6-шы интрондарында, 4-ші экзонда және *p21* генінің 31-ші кодонында тіркелді. Зерттелген кейбір полиморфизмдер бойынша этникалық топтар арасындағы аллельдер мен генотиптердің таралуында айқын айырмашылықтар, сондай-ақ анықталған ассоциациялардағы сәйкессіздіктер байқалды. Бұл этникалық генетикалық фонды осындай зерттеулерде ескеру қажеттілігін көрсетеді. Алынған деректер *p53* және *p21* гендерінің полиморфизмдерін жеке радиосезімталдықтың молекулалық-генетикалық маркерлері ретінде пайдаланудың әлеуетін дәлелдейді. Бұл маркерлер кәсіби қауіп-қатерді бағалау және иондаушы сәулелену жағдайында жұмыс істейтін тұлғаларды ғылыми негізделген медициналық-генетикалық іріктеу үшін қолданылуы мүмкін.

Сонымен қатар, радиациялық төзімділік механизмдерінде маңызды рөл атқаратын *VEGF, RAD51, XPD, XRCC1* және *APC* гендері бойынша зерттелген полиморфизмдерде топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар табылмады. Дегенмен, *APC* гені бойынша анықталған кейбір үрдістер қосымша зерттеуді қажет етеді.

3. Уран өндіру кәсіпорындары жұмысшылары мен жұмыс орнында аз мөлшерлі радиация әсеріне ұшырайтын медицина қызметкерлерінде IFNα-2b

геніндегі мутациялық өзгерістер деңгейі салыстырмалы топтағы көрсеткіштерден айтарлықтай ерекшеленген жоқ. Біздің зерттеуімізде ұзақ мерзімді төмен дозалық сәулеленудің мутациялық өзгерістер деңгейін арттыратынын дәлелдейтін деректер алынбағанымен, әдебиеттердегі қарама-қайшы мәліметтерді және біздің жұмысымыздағы секвенирлеудің салыстырмалы түрде төмен қамтылуын ескере отырып, алынған нәтижелерді растау немесе жоққа шығару үшін қосымша зерттеулер қажет.

4. Анықталған молекулалық-генетикалық маркерлер негізінде аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне генетикалық тұрақтылықты бағалау әдісі жасалды. Бұл әдіс радиациялық фоны жоғары ортада қызмет ететін персоналды кәсіби іріктеу мен мониторинг жүргізуде қолданылуы мүмкін.

Жалпы алғанда, бұл зерттеу аз мөлшерлі радиацияның адам геномындағы кейбір нақты генетикалық маркерлерге тигізетін ықтимал әсерін бағалауға мүмкіндік берді. Алынған нәтижелер кәсіби қауіп-қатерді бағалау, генетикалық бейімділік пен радиация әсеріне сезімталдықты болжау мақсатында қосымша іргелі және қолданбалы зерттеулер жүргізуге теориялық негіз бола алады. Сонымен қатар, бұл деректер радиациялық қауіп аймағында тұратын адамдардың денсаулығын қорғауға бағытталған скринингтік және профилактикалық шараларды жетілдіруге септігін тигізеді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Kazatomprom. (2024). Kazatomprom компаниясы 2023 жылғы өндірістік және сауда көрсеткіштері бойынша есебін және 2024 жылға арналған өндірістік болжамын жариялады.
2. OECD Nuclear Energy Agency & International Atomic Energy Agency (NEA & IAEA). (2022). Uranium 2022: Resources, Production and Demand (Red Book). OECD Publishing, Paris.
3. Saifulina E, Janabayev D, Kashkinbayev Y, Shokabaeva A, Ibrayeva D, Aumalikova M, Kazymbet P, Bakhtin M. Epidemiology of Somatic Diseases and Risk Factors in the Population Living in the Zone of Influence of Uranium Mining Enterprises of Kazakhstan: A Pilot Study. Healthcare (Basel). 2023 Mar 9;11(6):804. doi: 10.3390/healthcare11060804. PMID: 36981460; PMCID: PMC10048745.
4. Ministry of Energy of the Republic of Kazakhstan (2021). National Report on Radiation Safety in the Republic of Kazakhstan. Nur-Sultan: Ministry of Energy.
5. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). (2000). Sources and Effects of Ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.
6. International Atomic Energy Agency (IAEA). (1996). Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Safety Series No. 115, Vienna: IAEA.
7. ICRP (International Commission on Radiological Protection). (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP, 37(2–4). DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003
8. Borrego-Soto G, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A. Ionizing radiation-induced DNA injury and damage detection in patients with breast cancer. Genet Mol Biol. 2015 Dec;38(4):420-32. doi: 10.1590/S1415-475738420150019. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26692152; PMCID: PMC4763322.
9. Talapko J, Talapko D, Katalinić D, Kotris I, Erić I, Belić D, Vasilj Mihaljević M, Vasilj A, Erić S, Flam J, Bekić S, Matić S, Škrlec I. Health Effects of Ionizing Radiation on the Human Body. Medicina (Kaunas). 2024 Apr 18;60(4):653. doi: 10.3390/medicina60040653. PMID: 38674299; PMCID: PMC11052428.
10. Folkers C, Gunter LP. Radioactive releases from the nuclear power sector and implications for child health. BMJ Paediatr Open. 2022 Oct;6(1):e001326. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001326. PMID: 36645750; PMCID: PMC9557777.

11. Merrifield M, Kovalchuk O. Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. Front Genet. 2013 Apr 4;4:40. doi: 10.3389/fgene.2013.00040. PMID: 23577019; PMCID: PMC3616258.
12. Wing S, Richardson DB, Hoffmann W. Cancer risks near nuclear facilities: the importance of research design and explicit study hypotheses. Environ Health Perspect. 2011 Apr;119(4):417-21. doi: 10.1289/ehp.1002853. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21147606; PMCID: PMC3080920.
13. Zhang X, Ren Q, Li Z, Xia X, Zhang W, Qin Y, Wu D, Ren C. Exploration of the radiosensitivity-related prognostic risk signature in patients with glioma: evidence from microarray data. J Transl Med. 2023 Sep 12;21(1):618. doi: 10.1186/s12967-023-04388-w. PMID: 37700319; PMCID: PMC10496232.
14. Қазақстан Республикасы Энергетика министрлігі. (2023). Қазақстан Республикасында атом электр станциясын салу және пайдалану мәселелері бойынша кешенді жоспар. Нұр-Сұлтан: ҚР Энергетика министрлігі. https://www.gov.kz/memleket/entities/energo/documents
15. Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2018). Radiobiology for the Radiologist (8th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
16. Macià I Garau M, Lucas Calduch A, López EC. Radiobiology of the acute radiation syndrome. Rep Pract Oncol Radiother. 2011 Jul 6;16(4):123-30. doi: 10.1016/j.rpor.2011.06.001. PMID: 24376969; PMCID: PMC3863296.
17. Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. Acta Oncol. 2008;47(5):809-24. doi: 10.1080/02841860801885969. PMID: 18568480.
18. El-Nachef L, Al-Choboq J, Restier-Verlet J, Granzotto A, Berthel E, Sonzogni L, Ferlazzo ML, Bouchet A, Leblond P, Combemale P, Pinson S, Bourguignon M, Foray N. Human Radiosensitivity and Radiosusceptibility: What Are the Differences? Int J Mol Sci. 2021 Jul 2;22(13):7158. doi: 10.3390/ijms22137158. PMID: 34281212; PMCID: PMC8267933.
19. Reisz JA, Bansal N, Qian J, Zhao W, Furdui CM. Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection. Antioxid Redox Signal. 2014 Jul 10;21(2):260-92. doi: 10.1089/ars.2013.5489. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24382094; PMCID: PMC4060780.
20. Akuwudike P, López-Riego M, Marczyk M, Kocibalova Z, Brückner F, Polańska J, Wojcik A, Lundholm L. Short- and long-term effects of radiation exposure at low dose and low dose rate in normal human VH10 fibroblasts. Front Public Health. 2023 Dec 15;11:1297942. doi: 10.3389/fpubh.2023.1297942. Erratum in: Front Public Health. 2024 Apr 10;12:1400355. doi: 10.3389/fpubh.2024.1400355. PMID: 38162630; PMCID: PMC10755029.

21. Sharma V, Collins LB, Chen TH, Herr N, Takeda S, Sun W, Swenberg JA, Nakamura J. Oxidative stress at low levels can induce clustered DNA lesions leading to NHEJ mediated mutations. Oncotarget. 2016 May 3;7(18):25377-90. doi: 10.18632/oncotarget.8298. PMID: 27015367; PMCID: PMC5041911.
22. Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, Veldwijk MR, Rosenstein BS, West CM. Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity? Cancer Lett. 2016 Nov 1;382(1):95-109. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.035. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944314; PMCID: PMC5016239.
23. Morgan WF. Radiation-induced genomic instability. Health Phys. 2011 Mar;100(3):280-1. doi: 10.1097/HP.0b013e3182082f12. PMID: 21556289; PMCID: PMC3088910.
24. Elbakrawy EM, Hill MA, Kadhim MA. Radiation-induced Chromosome Instability: The Role of Dose and Dose Rate. Genome Integr. 2019 Oct 25;10:3. doi: 10.4103/genint.genint_5_19. PMID: 31897286; PMCID: PMC6862263.
25. Talapko J, Talapko D, Katalinić D, Kotris I, Erić I, Belić D, Vasilj Mihaljević M, Vasilj A, Erić S, Flam J, Bekić S, Matić S, Škrlec I. Health Effects of Ionizing Radiation on the Human Body. Medicina (Kaunas). 2024 Apr 18;60(4):653. doi: 10.3390/medicina60040653. PMID: 38674299; PMCID: PMC11052428.
26. Dekel C, Morey R, Hanna J, Laurent LC, Ben-Yosef D, Amir H. Stabilization of hESCs in two distinct substates along the continuum of pluripotency. iScience. 2022 Nov 2;25(12):105469. doi: 10.1016/j.isci.2022.105469. PMID: 36404921; PMCID: PMC9668692.
27. Kumar K, Fornace AJ Jr, Suman S. 8-OxodG: A Potential Biomarker for Chronic Oxidative Stress Induced by High-LET Radiation. DNA (Basel). 2024 Sep;4(3):221-238. doi: 10.3390/dna4030015. Epub 2024 Aug 1. PMID: 39268222; PMCID: PMC11391509.
28. Deng N, Zhou H, Fan H, Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. Oncotarget. 2017 Nov 7;8(66):110635-110649. doi: 10.18632/oncotarget.22372. PMID: 29299175; PMCID: PMC5746410.
29. Albertini RJ. HPRT mutations in humans: biomarkers for mechanistic studies. Mutat Res. 2001 Oct;489(1):1-16. doi: 10.1016/s1383-5742(01)00064-3. PMID: 11673087.
30. Hirota H, Kubota M, Adachi S, Okuda A, Lin YW, Bessho R, Wakazono Y, Matsubara K, Kuwakado K, Akiyama Y, et al. Somatic mutations at T-cell antigen receptor and glycophorin A loci in pediatric leukemia patients following chemotherapy: comparison with HPRT locus mutation. Mutat Res. 1994 Sep;315(2):95-103. doi: 10.1016/0921-8777(94)90010-8. PMID: 7521002.

31. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. Dig Dis. 2011;29(2):130-5. doi: 10.1159/000323874. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21734376; PMCID: PMC3134032.
32. Belli M, Tabocchini MA. Ionizing Radiation-Induced Epigenetic Modifications and Their Relevance to Radiation Protection. Int J Mol Sci. 2020 Aug 20;21(17):5993. doi: 10.3390/ijms21175993. PMID: 32825382; PMCID: PMC7503247.
33. Torgovnick A, Schumacher B. DNA repair mechanisms in cancer development and therapy. Front Genet. 2015 Apr 23;6:157. doi: 10.3389/fgene.2015.00157. PMID: 25954303; PMCID: PMC4407582.
34. Habash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, Kron T, Martin OA, Blyth BJ. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer. Cancers (Basel). 2017 Oct 27;9(11):147. doi: 10.3390/cancers9110147. PMID: 29077012; PMCID: PMC5704165.
35. Carlos-Reyes A, Muñiz-Lino MA, Romero-Garcia S, López-Camarillo C, Hernández-de la Cruz ON. Biological Adaptations of Tumor Cells to Radiation Therapy. Front Oncol. 2021 Nov 24;11:718636. doi: 10.3389/fonc.2021.718636. PMID: 34900673; PMCID: PMC8652287.
36. El-Nachef, L.; Al-Choboq, J.; Restier-Verlet, J.; Granzotto, A.; Berthel, E.; Sonzogni, L.; Ferlazzo, M.L.; Bouchet, A.; Leblond, P.; Combemale, P.; et al. Human Radiosensitivity and Radiosusceptibility: What Are the Differences? Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 7158. https://doi.org/10.3390/ijms22137158
37. Rosenstein BS. Identification of SNPs associated with susceptibility for development of adverse reactions to radiotherapy. Pharmacogenomics. 2011 Feb;12(2):267-75. doi: 10.2217/pgs.10.186. PMID: 21332318; PMCID: PMC3128821.
38. El Naqa I, Kerns SL, Coates J, Luo Y, Speers C, West CML, Rosenstein BS, Ten Haken RK. Radiogenomics and radiotherapy response modeling. Phys Med Biol. 2017 Aug 1;62(16):R179-R206. doi: 10.1088/1361-6560/aa7c55. PMID: 28657906; PMCID: PMC5557376.
39. Baselet B, Rombouts C, Benotmane AM, Baatout S, Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). Int J Mol Med. 2016 Dec;38(6):1623-1641. doi: 10.3892/ijmm.2016.2777. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27748824; PMCID: PMC5117755.
40. Blinova EA, Nikiforov VS, Yanishevskaya MA, Akleyev AA. Single nucleotide polymorphism and expression of genes for immune competent cell proliferation and differentiation in radiation-exposed individuals. Vavilovskii Zhurnal Genet Selektsii. 2020 Jul;24(4):399-406. doi: 10.18699/VJ20.632. PMID: 33659823; PMCID: PMC7716531.

41. Gupta A, Mathew D, Bhat SA, Ghoshal S, Pal A. Genetic Variants of DNA Repair Genes as Predictors of Radiation-Induced Subcutaneous Fibrosis in Oropharyngeal Carcinoma. Front Oncol. 2021 May 17;11:652049. doi: 10.3389/fonc.2021.652049. PMID: 34079756; PMCID: PMC8165303.
42. Gielecińska A, Kciuk M, Kołat D, Kruczkowska W, Kontek R. Polymorphisms of DNA Repair Genes in Thyroid Cancer. Int J Mol Sci. 2024 May 30;25(11):5995. doi: 10.3390/ijms25115995. PMID: 38892180; PMCID: PMC11172789.
43. Tumer TB, Yilmaz D, Tanrikut C, Sahin G, Ulusoy G, Arinç E. DNA repair XRCC1 Arg399Gln polymorphism alone, and in combination with CYP2E1 polymorphisms significantly contribute to the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2010 Oct;34(10):1275-81. doi: 10.1016/j.leukres.2010.02.035. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20394984.
44. Butkiewicz, D.; Krześniak, M.; Gdowicz-Kłosok, A.; Składowski, K.; Rutkowski, T. DNA Double-Strand Break Response and Repair Gene Polymorphisms May Influence Therapy Results and Prognosis in Head and Neck Cancer Patients. Cancers 2023, 15, 4972. https://doi.org/10.3390/cancers15204972
45. Seibold P, Behrens S, Schmezer P, Helmbold I, Barnett G, Coles C, Yarnold J, Talbot CJ, Imai T, Azria D, Koch CA, Dunning AM, Burnet N, Bliss JM, Symonds RP, Rattay T, Suga T, Kerns SL, Bourgier C, Vallis KA, Sautter-Bihl ML, Claßen J, Debus J, Schnabel T, Rosenstein BS, Wenz F, West CM, Popanda O, Chang-Claude J. XRCC1 Polymorphism Associated With Late Toxicity After Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Aug 1;92(5):1084-1092. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.011. Epub 2015 Apr 11. PMID: 26072091.
46. Xie HL, Su Q, He XS, Liang XQ, Zhou JG, Song Y, Li YQ. Expression of p21(WAF1) and p53 and polymorphism of p21(WAF1) gene in gastric carcinoma. World J Gastroenterol. 2004 Apr 15;10(8):1125-31. doi: 10.3748/wjg.v10.i8.1125. PMID: 15069711; PMCID: PMC4656346.
47. Peters CE, Quinn EK, Rodriguez-Villamizar LA, MacDonald H, Villeneuve PJ. Exposure to low-dose radiation in occupational settings and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Occup Environ Med. 2023 Nov 23;80(12):706-714. doi: 10.1136/oemed-2023-108865. PMID: 37857488; PMCID: PMC10715561.
48. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Nov 25;100(24):13761-6. doi: 10.1073/pnas.2235592100. Epub 2003 Nov 10. PMID: 14610281; PMCID: PMC283495.

49. Russo GL, Picano E. The effects of radiation exposure on interventional cardiologists. Eur Heart J. 2012 Feb;33(4):423-4. PMID: 22439152.
50. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30944675; PMCID: PMC6444111.
51. Sigurdson AJ, Land CE, Bhatti P, Pineda M, Brenner A, Carr Z, Gusev BI, Zhumadilov Z, Simon SL, Bouville A, Rutter JL, Ron E, Struewing JP. Thyroid nodules, polymorphic variants in DNA repair and RET-related genes, and interaction with ionizing radiation exposure from nuclear tests in Kazakhstan. Radiat Res. 2009 Jan;171(1):77-88. doi: 10.1667/RR1327.1. PMID: 19138047; PMCID: PMC2875679.
52. Four decades of nuclear testing: the legacy of Semipalatinsk. EClinicalMedicine. 2019 Aug 29;13:1. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.08.012. PMID: 31517252; PMCID: PMC6734094.
53. West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. Genome Med. 2011 Aug 23;3(8):52. doi: 10.1186/gm268. PMID: 21861849; PMCID: PMC3238178.
54. Baudin C, Bernier MO, Klokov D, Andreassi MG. Biomarkers of Genotoxicity in Medical Workers Exposed to Low-Dose Ionizing Radiation: Systematic Review and Meta-Analyses. Int J Mol Sci. 2021 Jul 13;22(14):7504. doi: 10.3390/ijms22147504. PMID: 34299125; PMCID: PMC8304237.
55. Kochanova D, Gulati S, Durdik M, Jakl L, Kosik P, Skorvaga M, Vrobelova K, Vigasova K, Markova E, Salat D, Klepanec A, Belyaev I. Effects of low-dose ionizing radiation on genomic instability in interventional radiology workers. Sci Rep. 2023 Sep 19;13(1):15525. doi: 10.1038/s41598-023-42139-5. PMID: 37726322; PMCID: PMC10509213.
56. Kim YJ, Lee JW, Cho YH, Choi YJ, Lee Y, Chung HW. Chromosome Damage in Relation to Recent Radiation Exposure and Radiation Quality in Nuclear Power Plant Workers. Toxics. 2022 Feb 18;10(2):94. doi: 10.3390/toxics10020094. PMID: 35202280; PMCID: PMC8878316.
57. Durante M, Formenti SC. Radiation-Induced Chromosomal Aberrations and Immunotherapy: Micronuclei, Cytosolic DNA, and Interferon-Production Pathway. Front Oncol. 2018 May 29;8:192. doi: 10.3389/fonc.2018.00192. PMID: 29911071; PMCID: PMC5992419.
58. Mzizi Y, Mbambara S, Moetlhoa B, Mahapane J, Mdanda S, Sathekge M, Kgatle M. Ionising radiation exposure-induced regulation of selected biomarkers and their impact in cancer and treatment. Front Nucl Med. 2024 Oct 21;4:1469897. doi: 10.3389/fnume.2024.1469897. PMID: 39498386; PMCID: PMC11532091.

59. Schneider T, Lochard J. Supporting societal and economic dynamics of recovery: lessons from Chernobyl and Fukushima. Ann ICRP. 2021;50(1suppl):68–73. doi: 10.1177/01466453211006812.
60. Turner JA, Rebmann T, Loux TM, Charney RL. Willingness to Respond to Radiological Disasters Among First Responders in St. Louis, Missouri. Health Secur. 2020 Jul/Aug;18(4):318-328. doi: 10.1089/hs.2019.0160. PMID: 32816584; PMCID: PMC7482107.
61. Melia E, Parsons JL. DNA damage and repair dependencies of ionising radiation modalities. Biosci Rep. 2023 Oct 31;43(10):BSR20222586. doi: 10.1042/BSR20222586. PMID: 37695845; PMCID: PMC10548165.
62. Jacobs EJ, Hsing AW, Bain EB, Stevens VL, Wang Y, et al. (2008) Polymorphisms in angiogenesis-related genes and prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17: 972–977.
63. Fang L, Li J, Li W, Mao X, Ma Y, Hou D, Zhu W, Jia X, Qiao J. Assessment of Genomic Instability in Medical Workers Exposed to Chronic Low-Dose X-Rays in Northern China. Dose Response. 2019 Nov 28;17(4):1559325819891378. doi: 10.1177/1559325819891378. PMID: 31819742; PMCID: PMC6883363
64. West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. Genome Med. 2011 Aug 23;3(8):52. doi: 10.1186/gm268. PMID: 21861849; PMCID: PMC3238178.
65. Yang DW, Wang TM, Zhang JB, Li XZ, He YQ, Xiao R, Xue WQ, Zheng XH, Zhang PF, Zhang SD, Hu YZ, Shen GP, Chen M, Sun Y, Jia WH. Genome-wide association study identifies genetic susceptibility loci and pathways of radiation-induced acute oral mucositis. J Transl Med. 2020 Jun 5;18(1):224. doi: 10.1186/s12967-020-02390-0. PMID: 32503578; PMCID: PMC7275566.
66. Tamaddondoust, R.N.; Wong, A.; Chandrashekhar, M.; Azzam, E.I.; Alain, T.; Wang, Y. Identification of Novel Regulators of Radiosensitivity Using High-Throughput Genetic Screening. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 8774. https://doi.org/10.3390/ijms23158774
67. Wang H, Xie H, Wang S, Zhao J, Gao Y, Chen J, Zhao Y, Guo G. PARP-1 genetic polymorphism associated with radiation sensitivity of non-small cell lung cancer. Pathol Oncol Res. 2022 Dec 14;28:1610751. doi: 10.3389/pore.2022.1610751. PMID: 36590386; PMCID: PMC9795517.
68. Gielecińska A, Kciuk M, Kołat D, Kruczkowska W, Kontek R. Polymorphisms of DNA Repair Genes in Thyroid Cancer. Int J Mol Sci. 2024 May 30;25(11):5995. doi: 10.3390/ijms25115995. PMID: 38892180; PMCID: PMC11172789.
69. Shaffer JR, Feingold E, Marazita ML. Genome-wide association studies: prospects and challenges for oral health. J Dent Res. 2012 Jul;91(7):637-41. doi:

10.1177/0022034512446968. Epub 2012 May 4. PMID: 22562461; PMCID: PMC3383848.
70. Sørensen BS, Pawelke J, Bauer J, Burnet NG, Dasu A, Høyer M, Karger CP, Krause M, Schwarz M, Underwood TSA, Wagenaar D, Whitfield GA, Lühr A. Does the uncertainty in relative biological effectiveness affect patient treatment in proton therapy? Radiother Oncol. 2021 Oct;163:177-184. doi: 10.1016/j.radonc.2021.08.016. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480959.
71. Mavragani IV, Nikitaki Z, Kalospyros SA, Georgakilas AG. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance. Cancers (Basel). 2019 Nov 14;11(11):1789. doi: 10.3390/cancers11111789. PMID: 31739493; PMCID: PMC6895987.
72. Kciuk M, Marciniak B, Mojzych M, Kontek R. Focus on UV-Induced DNA Damage and Repair-Disease Relevance and Protective Strategies. Int J Mol Sci. 2020 Oct 1;21(19):7264. doi: 10.3390/ijms21197264. PMID: 33019598; PMCID: PMC7582305.
73. Bunin GR, Felice MA, Davidson W, Friedman DL, Shields CL, Maidment A, O'Shea M, Nichols KE, Leahey A, Dunkel IJ, Jubran R, Rodriguez-Galindo C, Schmidt ML, Weinstein JL, Goldman S, Abramson DH, Wilson MW, Gallie BL, Chan HS, Shapiro M, Cnaan A, Ganguly A, Meadows AT. Medical radiation exposure and risk of retinoblastoma resulting from new germline RB1 mutation. Int J Cancer. 2011 May 15;128(10):2393-404. doi: 10.1002/ijc.25565. PMID: 20648557; PMCID: PMC3124307.
74. Bazyka D, Hatch M, Gudzenko N, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Chumak V, Bakhanova E, Belyi D, Kryuchkov V, Golovanov I, Mabuchi K, Illienko I, Belayev Y, Bodelon C, Machiela MJ, Hutchinson A, Yeager M, Berrington de González A, Chanock SJ. Field Study of the Possible Effect of Parental Irradiation on the Germline of Children Born to Cleanup Workers and Evacuees of the Chornobyl Nuclear Accident. Am J Epidemiol. 2020 Dec 1;189(12):1451-1460. doi: 10.1093/aje/kwaa095. PMID: 32613232; PMCID: PMC7822640.
75. Hlozek J, Pekova B, Rotnágl J, Holý R, Astl J. Genetic Changes in Thyroid Cancers and the Importance of Their Preoperative Detection in Relation to the General Treatment and Determination of the Extent of Surgical Intervention-A Review. Biomedicines. 2022 Jun 27;10(7):1515. doi: 10.3390/biomedicines10071515. PMID: 35884820; PMCID: PMC9312840.
76. Romei C, Elisei R. A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Feb 9;22(4):1726. doi: 10.3390/ijms22041726. PMID: 33572167; PMCID: PMC7915177.
77. Lee J, Jeong S, Lee HY, Park S, Jeong M, Jo YS. Comparative Analysis of Driver Mutations and Transcriptomes in Papillary Thyroid Cancer by Region of

Residence in South Korea. Endocrinol Metab (Seoul). 2023 Dec;38(6):720-729. doi: 10.3803/EnM.2023.1758. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37931624; PMCID: PMC10764997.
78. Duarte MC, Colombo J, Rossit AR, Caetano A, Borim AA, Wornrath D, Silva AE. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3, interaction with environmental exposure and risk of chronic gastritis and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2005 Nov 14;11(42):6593-600. doi: 10.3748/wjg.v11.i42.6593. PMID: 16425350; PMCID: PMC4355750.
79. Galita G, Sarnik J, Brzezinska O, Budlewski T, Dragan G, Poplawska M, Majsterek I, Poplawski T, Makowska JS. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Association with Rheumatoid Arthritis in a Pilot Study on a Central European Population. Int J Mol Sci. 2023 Feb 14;24(4):3804. doi: 10.3390/ijms24043804. PMID: 36835215; PMCID: PMC9964492.
80. Baverstock K, Williams D. The chernobyl accident 20 years on: an assessment of the health consequences and the international response. Environ Health Perspect. 2006 Sep;114(9):1312-7. doi: 10.1289/ehp.9113. PMID: 16966081; PMCID: PMC1570049.
81. Taira Y, Hayashida N, Brahmanandhan GM, Nagayama Y, Yamashita S, Takahashi J, Gutevitc A, Kazlovsky A, Urazalin M, Takamura N. Current concentration of artificial radionuclides and estimated radiation doses from 137Cs around the Chernobyl Nuclear Power Plant, the Semipalatinsk Nuclear Testing Site, and in Nagasaki. J Radiat Res. 2011;52(1):88-95. doi: 10.1269/jrr.10104. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21187665.
82. Hamada A, Takamura N, Meirmanov S, Alipov G, Mine M, Ensebaev R, Sagandikova S, Ohashi T, Yamashita S. No evidence of radiation risk for thyroid gland among schoolchildren around Semipalatinsk Nuclear Testing Site. Endocr J. 2003 Feb;50(1):85-9. doi: 10.1507/endocrj.50.85. PMID: 12733713.
83. Taira Y, Hayashida N, Tsuchiya R, Yamaguchi H, Takahashi J, Kazlovsky A, Urazalin M, Rakhypbekov T, Yamashita S, Takamura N. Vertical distribution and estimated doses from artificial radionuclides in soil samples around the Chernobyl nuclear power plant and the Semipalatinsk nuclear testing site. PLoS One. 2013;8(2):e57524. doi: 10.1371/journal.pone.0057524. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23469013; PMCID: PMC3585370.
84. World Nuclear Association (2023). World Uranium Mining Production. https://world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/mining-of-uranium/world-uranium-mining-production.aspx
85. Kazatomprom (2024). Табиғи уран өндіру. https://www.kazatomprom.kz/kz/page/dobicha_prirodnogo_urana

86. Atakhanova, Z., & Azhibay, S. (2023). Assessing economic sustainability of mining in Kazakhstan. Mineral Economics, 36(4), 719–731. https://doi.org/10.1007/s13563-023-00387-
87. Ibrayeva, D., Bakhtin, M., Kashkinbayev, Y., Kazymbet, P., Zhumadilov, K., Altaeva, N., Aumalikova, M., & Shishkina, E. (2020). Radiation situation in the territories affected by mining activities in Stepnogorsk areas, Republic of Kazakhstan: Pilot study. Radiation Protection Dosimetry, 189(4), 517–526.
88. Turner, H. C., Shuryak, I., Brenner, D. J. (2023). Low dose-rate radiation exposure and immune dysfunction: Mechanistic insights and epidemiologic evidence. Frontiers in Immunology, 14, 1145043. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145043
89. Gridley, D. S., Pecaut, M. J., Nelson, G. A. (2020). Dose-rate effects of gamma radiation on immune cell populations: Implications for long-term space missions. Life Sciences in Space Research, 25, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.lssr.2020.02.002
90. Rithidech, K. N., Tungjai, M., Whorton, E. B. (2010). A review of DNA damage and repair in human cells exposed to low-dose ionizing radiation. Journal of Radiation Research, 51(4), 357–364. https://doi.org/10.1269/jrr.09172
91. UNSCEAR. (2020). Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. https://www.unscear.org/docs/publications/2020
92. Salehi F, Esmaeilbeigi M, Kazemi A, Sharafi S, Sahebi Z, Asl AG. Spatial health risk assessments of nickel in the groundwater sources of a mining-impacted area. Sci Rep. 2024 May 14;14(1):11017. doi: 10.1038/s41598-024-61914-6. PMID: 38745041; PMCID: PMC11094187.
93. Brown CW, Goldfine CE, Allan-Blitz LT, Erickson TB. Occupational, environmental, and toxicological health risks of mining metals for lithium-ion batteries: a narrative review of the Pubmed database. J Occup Med Toxicol. 2024 Aug 27;19(1):35. doi: 10.1186/s12995-024-00433-6. PMID: 39192280; PMCID: PMC11348589.
94. Ilbekova K, Ibrayeva D, Kazymbet P, Bakhtin M, Dogalbayev Y. Cancer Incidence in a Population Living Near Radioactive Waste Storage of Uranium Mining in Stepnogorsk Area, Northern Kazakhstan. Asian Pac J Cancer Prev. 2024 Aug 1;25(8):2685-2693. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.8.2685. PMID: 39205566; PMCID: PMC11495432.
95. Tokonami S, Kranrod C, Kazymbet P, Omori Y, Bakhtin M, Poltabtim W, Musikawan S, Pradana R, Kashkinbayev Y, Zhumadilov K, Pirmanova A, Aumalikova M, Isa Z, Sakaguchi A, Sato H, Hoshi M. Residential radon exposure in Astana and Aqsu, Kazakhstan. J Radiol Prot. 2023 Jun 8;43(2). doi: 10.1088/1361-6498/acda41. PMID: 37257438.

96. Ilbekova K, Ibrayeva D, Kazymbet P, Bakhtin M, Dogalbayev Y. Cancer Incidence in a Population Living Near Radioactive Waste Storage of Uranium Mining in Stepnogorsk Area, Northern Kazakhstan. Asian Pac J Cancer Prev. 2024 Aug 1;25(8):2685-2693. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.8.2685. PMID: 39205566; PMCID: PMC11495432.
97. Togizov, K.; Kenzhetaev, Z.; Temirkhanova, R.; Muzapparova, A.; Omirgali, A.; Altaibayev, B. The Influence of the Physicochemical Characteristics of Ores on the Efficiency of Underground Well Leaching of Uranium Deposits in Kazakhstan. Minerals 2024, 14, 381. https://doi.org/10.3390/min14040381
98. Frey B, Rückert M, Deloch L, Rühle PF, Derer A, Fietkau R, Gaipl US. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. Immunol Rev. 2017 Nov;280(1):231-248. doi: 10.1111/imr.12572. PMID: 29027224.
99. Karimizarchi H, Chaparian A. 2017. Estimating risk of exposure induced cancer death in patients undergoing computed tomography pulmonary angiography. Radioprotection 52(2): 81–86
100. Dewar D, Harvey L, Vakil C. Uranium mining and health. Can Fam Physician. 2013 May;59(5):469-71. Erratum in: Can Fam Physician.2013 Jul;59(7):727. PMID: 23673579; PMCID: PMC3653646.
101. Ma W, Gao B, Guo Y, Sun Z, Zhang Y, Chen G, Zhu X, Zhang C. Occurrence and Distribution of Uranium in a Hydrological Cycle around a Uranium Mill Tailings Pond, Southern China. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jan 26;17(3):773. doi: 10.3390/ijerph17030773. PMID: 31991884; PMCID: PMC7037307.
102. Kvashnina K, Claret F, Clavier N, Levitskaia TG, Wainwright H, Yao T. Long-term, sustainable solutions to radioactive waste management. Sci Rep. 2024 Mar 11;14(1):5907. doi: 10.1038/s41598-024-55911-y. PMID: 38467714; PMCID: PMC10928205.
103. Abubakar IR, Maniruzzaman KM, Dano UL, AlShihri FS, AlShammari MS, Ahmed SMS, Al-Gehlani WAG, Alrawaf TI. Environmental Sustainability Impacts of Solid Waste Management Practices in the Global South. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 5;19(19):12717. doi: 10.3390/ijerph191912717. PMID: 36232017; PMCID: PMC9566108.
104. Training manual on radloecology and radwastes management for Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan 2002).
105. Zhunussova T., Sneve M., Romanenko O., Solomatina A., Mirsaidov I (2011). Threat Assessment Report. Regulatory Aspects of the Remediation and Rehabilitation of Nuclear Legacy in Kazakhstan, Kyrgyzstan and Tajikistan. StralevernRapport 2011:5.

106. Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan. Genes Environ. 2015 Oct 1;37:18. doi: 10.1186/s41021-015-0019-3. PMID: 27350814; PMCID: PMC4918080.
107. Bekenova F, Tkachev V, Baidurin S, Blyalova D, Akhmetzhanova S. [Arterial Hypertension Among Workers Of A Uranium Processing Enterprise Of The Republic Of Kazakhstan: Prevalence, Relative Risks And Predictors Of The Development]. Georgian Med News. 2019 Sep;(294):182-187. Russian. PMID: 31687973.
108. K AR, Arumugam S, Muninathan N, Baskar K, S D, D DR. P53 Gene as a Promising Biomarker and Potential Target for the Early Diagnosis of Reproductive Cancers. Cureus. 2024 May 11;16(5):e60125. doi: 10.7759/cureus.60125. PMID: 38864057; PMCID: PMC11165294.
109. El-Deiry WS. p21(WAF1) Mediates Cell-Cycle Inhibition, Relevant to Cancer Suppression and Therapy. Cancer Res. 2016 Sep 15;76(18):5189-91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2055. PMID: 27635040; PMCID: PMC5028108.
110. Xie HL, Su Q, He XS, Liang XQ, Zhou JG, Song Y, Li YQ. Expression of p21(WAF1) and p53 and polymorphism of p21(WAF1) gene in gastric carcinoma. World J Gastroenterol. 2004 Apr 15;10(8):1125-31. doi: 10.3748/wjg.v10.i8.1125. PMID: 15069711; PMCID: PMC4656346.
111. Zerdoumi Y, Lanos R, Raad S, Flaman JM, Bougeard G, Frebourg T, Tournier I. Germline TP53 mutations result into a constitutive defect of p53 DNA binding and transcriptional response to DNA damage. Hum Mol Genet. 2017 Jul 15;26(14):2591-2602
112. Rocca V, Blandino G, D'Antona L, Iuliano R, Di Agostino S. Li-Fraumeni Syndrome: Mutation of TP53 Is a Biomarker of Hereditary Predisposition to Tumor: New Insights and Advances in the Treatment. Cancers (Basel). 2022 Jul 27;14(15):3664. doi: 10.3390/cancers14153664. PMID: 35954327; PMCID: PMC9367397.
113. Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. Cancers (Basel). 2011 Mar 3;3(1):994-1013. doi: 10.3390/cancers3010994. PMID: 24212651; PMCID: PMC3756401.
114. Kong X, Yu D, Wang Z, Li S. Relationship between p53 status and the bioeffect of ionizing radiation. Oncol Lett. 2021 Sep;22(3):661. doi: 10.3892/ol.2021.12922. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34386083; PMCID: PMC8299044.
115. Chen X, Zhang T, Su W, Dou Z, Zhao D, Jin X, Lei H, Wang J, Xie X, Cheng B, Li Q, Zhang H, Di C. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. Cell Death Dis. 2022 Nov 18;13(11):974. doi: 10.1038/s41419-022-05408-1. PMID: 36400749; PMCID: PMC9674619.

116. Okazaki R. Role of p53 in Regulating Radiation Responses. Life (Basel). 2022 Jul 21;12(7):1099. doi: 10.3390/life12071099. PMID: 35888186; PMCID: PMC9319710.
117. Mireștean CC, Iancu RI, Iancu DPT. p53 Modulates Radiosensitivity in Head and Neck Cancers-From Classic to Future Horizons. Diagnostics (Basel). 2022 Dec 5;12(12):3052. doi: 10.3390/diagnostics12123052. PMID: 36553058; PMCID: PMC9777383.
118. Garikipati VNS, Arakelyan A, Blakely EA, Chang PY, Truongcao MM, Cimini M, Malaredy V, Bajpai A, Addya S, Bisserier M, Brojakowska A, Eskandari A, Khlgatian MK, Hadri L, Fish KM, Kishore R, Goukassian DA. Long-Term Effects of Very Low Dose Particle Radiation on Gene Expression in the Heart: Degenerative Disease Risks. Cells. 2021 Feb 13;10(2):387. doi: 10.3390/cells10020387. PMID: 33668521; PMCID: PMC7917872.
119. Rage E, Richardson DB, Demers PA, Do M, Fenske N, Kreuzer M, Samet J, Wiggins C, Schubauer-Berigan MK, Kelly-Reif K, Tomasek L, Zablotska LB, Laurier D. PUMA - pooled uranium miners analysis: cohort profile. Occup Environ Med. 2020 Mar;77(3):194-200. doi: 10.1136/oemed-2019-105981. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32005674; PMCID: PMC8663280.
120. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, Duckworth A, Heister P, Praseedom R, Jah A, Balakrishnan A, Harper S, Liau S, Kosmoliaptsis V, Huguet E. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. World J Clin Oncol. 2020 Oct 24;11(10):761-808. doi: 10.5306/wjco.v11.i10.761. PMID: 33200074; PMCID: PMC7643190.
121. Souza RP, Gimenes F, de Abreu AL, Rocha-Brischiliari SC, de Carvalho MD, Ferreira EC, Bonini MG, Pelloso SM, Consolaro ME. Differences in the mutation of the p53 gene in exons 6 and 7 in cervical samples from HIV- and HPV-infected women. Infect Agent Cancer. 2013 Oct 7;8(1):38. doi: 10.1186/1750-9378-8-38. PMID: 24098975; PMCID: PMC3851445.
122. Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. Genes Cancer. 2011 Apr;2(4):466-74. doi: 10.1177/1947601911408889. PMID: 21779514; PMCID: PMC3135636.
123. Alhmoud JF, Woolley JF, Al Moustafa AE, Malki MI. DNA Damage/Repair Management in Cancers. Cancers (Basel). 2020 Apr 23;12(4):1050. doi: 10.3390/cancers12041050. PMID: 32340362; PMCID: PMC7226105.
124. Gillespie MS, Ward CM, Davies CC. DNA Repair and Therapeutic Strategies in Cancer Stem Cells. Cancers (Basel). 2023 Mar 22;15(6):1897. doi: 10.3390/cancers15061897. PMID: 36980782; PMCID: PMC10047301.

125. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. J Clin Oncol. 2000 May;18(9):1967-79. doi: 10.1200/JCO.2000.18.9.1967. PMID: 10784639.
126. Mihalatos M, Apessos A, Dauwerse H, Velissariou V, Psychias A, Koliopanos A, Petropoulos K, Triantafillidis JK, Danielidis I, Fountzilas G, Agnantis NJ, Nasioulas G. Rare mutations predisposing to familial adenomatous polyposis in Greek FAP patients. BMC Cancer. 2005 Apr 15;5:40. doi: 10.1186/1471-2407-5-40. PMID: 15833136; PMCID: PMC1097718.
127. La Starza R, Barba G, Demeyer S, Pierini V, Di Giacomo D, Gianfelici V, Schwab C, Matteucci C, Vicente C, Cools J, Messina M, Crescenzi B, Chiaretti S, Foà R, Basso G, Harrison CJ, Mecucci C. Deletions of the long arm of chromosome 5 define subgroups of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016 Aug;101(8):951-8. doi: 10.3324/haematol.2016.143875. Epub 2016 May 5. PMID: 27151989; PMCID: PMC4967574.
128. Zhang Y, Liu X, Li A, Tang X. A pan-cancer analysis on the carcinogenic effect of human adenomatous polyposis coli. PLoS One. 2022 Mar 18;17(3):e0265655. doi: 10.1371/journal.pone.0265655. PMID: 35303016; PMCID: PMC8932560.
129. Paunesku T, Stevanović A, Popović J, Woloschak GE. Effects of low dose and low dose rate low linear energy transfer radiation on animals - review of recent studies relevant for carcinogenesis. Int J Radiat Biol. 2021;97(6):757-768. doi: 10.1080/09553002.2020.1859155. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33289582; PMCID: PMC9216178.
130. Rowan AJ, Lamlum H, Ilyas M, Wheeler J, Straub J, Papadopoulou A, Bicknell D, Bodmer WF, Tomlinson IP. APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational "hotspot" and interdependence of the "two hits". Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 28;97(7):3352-7. doi: 10.1073/pnas.97.7.3352. PMID: 10737795; PMCID: PMC16243.
131. Sansom, O. J., Reed, K. R., Hayes, A. J., Ireland, H., Brinkmann, H., Newton, I. P., Batlle, E., Simon-Assmann, P., Clevers, H., Nathke, I. S., Clarke, A. R. (2004). Loss of Apc in vivo immediately perturbs Wnt signaling, differentiation, and migration. Genes & Development, 18(12), 1385–1390. https://doi.org/10.1101/gad.291404
132. Rashid, M., Zargar, M. A., Anwar, S., Rasool, R. U., & Ganie, S. A. (2020). Radiation-induced gastrointestinal tumors: role of APC gene mutations. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 786, 108337. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108337
133. Helm JS, Rudel RA. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress,

inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. Arch Toxicol. 2020 May;94(5):1511-1549. doi: 10.1007/s00204-020-02752-z. Epub 2020 May 13. PMID: 32399610; PMCID: PMC7261741.
134. Barcellos-Hoff MH, Adams C, Balmain A, Costes SV, Demaria S, Illa-Bochaca I, Mao JH, Ouyang H, Sebastiano C, Tang J. Systems biology perspectives on the carcinogenic potential of radiation. J Radiat Res. 2014 Mar;55(Suppl 1):i145–54. doi: 10.1093/jrr/rrt211. PMCID: PMC3941546.
135. Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. Cell Mol Life Sci. 2006 Mar;63(5):601-15. doi: 10.1007/s00018-005-5426-3. PMID: 16465447; PMCID: PMC2773843.
136. Lungu CN, Mehedinti MC. Molecular Motifs in Vascular Morphogenesis: Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) as the Leading Promoter of Angiogenesis. Int J Mol Sci. 2023 Jul 29;24(15):12169. doi: 10.3390/ijms241512169. PMID: 37569543; PMCID: PMC10418718.
137. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced VEGF expression and angiogenesis in mouse glioblastoma. Radiat Res. 2001; 156(5 Pt 1): 539-546. https://doi.org/10.1667/0033-7587(2001)156[0539:RIVEAA]2.0.CO;2
138. Tsai MH, Cook JA, Chandramouli GV, DeGraff W, Yan H, Zhao S, et al. Gene expression profiling of breast, prostate, and glioma cells following single versus fractionated doses of radiation. Cancer Res. 2007; 67(8): 3845–3852. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3972
139. Markovic M, Mitrovic S, Dagovic A, Jovanovic D, Nikolic T, Ivosevic A, Milosavljevic MZ, Vojinovic R, Petrovic M. Does the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Bcl-2 Have a Prognostic Significance in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? Healthcare (Basel). 2023 Jan 18;11(3):292. doi: 10.3390/healthcare11030292. PMID: 36766867; PMCID: PMC9914895.
140. Vanderstraeten J, Baselet B, Buset J, Ben Said N, de Ville de Goyet C, Many MC, Gérard AC, Derradji H. Modulation of VEGF Expression and Oxidative Stress Response by Iodine Deficiency in Irradiated Cancerous and Non-Cancerous Breast Cells. Int J Mol Sci. 2020 May 31;21(11):3963. doi: 10.3390/ijms21113963. PMID: 32486504; PMCID: PMC7312479.
141. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. Biomed Res Int. 2015;2015:549412. doi: 10.1155/2015/549412. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26146622; PMCID: PMC4471260.
142. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Zhang S, Gong Z, Li X, Cao K, Deng H, He Y, Liao Q, Xiang B, Zhou M, Guo C, Zeng Z, Li G, Li X, Xiong W. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. J Exp Clin Cancer Res. 2020 Sep

30;39(1):204. doi: 10.1186/s13046-020-01709-5. PMID: 32993787; PMCID: PMC7526376.
143. Niu G, Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. Curr Drug Targets. 2010 Aug;11(8):1000-17. doi: 10.2174/138945010791591395. PMID: 20426765; PMCID: PMC3617502.
144. Ribatti D. Immunosuppressive effects of vascular endothelial growth factor. Oncol Lett. 2022 Sep 1;24(4):369. doi: 10.3892/ol.2022.13489. PMID: 36238855; PMCID: PMC9494354.
145. Grabham P, Sharma P. The effects of radiation on angiogenesis. Vasc Cell. 2013 Oct 26;5(1):19. doi: 10.1186/2045-824X-5-19. PMID: 24160185; PMCID: PMC3895662.
146. Tulbah S, Alabdulkarim H, Alanazi M, Parine NR, Shaik J, Pathan AA, Al-Amri A, Khan W, Warsy A. Polymorphisms in RAD51 and their relation with breast cancer in Saudi females. Onco Targets Ther. 2016 Jan 11;9:269-77. doi: 10.2147/OTT.S93343. PMID: 26834486; PMCID: PMC4716748.
147. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. Br J Cancer. 2006 Nov 6;95(9):1280-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6603403. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17043686; PMCID: PMC2360564.
148. Wang W, Li JL, He XF, Li AP, Cai YL, Xu N, Sun SM, Wu BY. Association between the RAD51 135 G>C polymorphism and risk of cancer: a meta-analysis of 19,068 cases and 22,630 controls. PLoS One. 2013 Sep 9;8(9):e75153. doi: 10.1371/journal.pone.0075153. PMID: 24040396; PMCID: PMC3767694.
149. Grundy MK, Buckanovich RJ, Bernstein KA. Regulation and pharmacological targeting of RAD51 in cancer. NAR Cancer. 2020 Sep;2(3):zcaa024. doi: 10.1093/narcan/zcaa024. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33015624; PMCID: PMC7520849.
150. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. Int J Mol Sci. 2013 Jul 5;14(7):14024-63. doi: 10.3390/ijms140714024. PMID: 23880854; PMCID: PMC3742230.
151. Keil AP, Richardson DB, Troester MA. Healthy worker survivor bias in the Colorado Plateau uranium miners cohort. Am J Epidemiol. 2015 May 15;181(10):762-70. doi: 10.1093/aje/kwu348. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25837305; PMCID: PMC4506325.
152. Falvo E, Strigari L, Citro G, Giordano C, Arcangeli S, Soriani A, D'Alessio D, Muti P, Blandino G, Sperduti I, Pinnarò P. Dose and polymorphic genes xrcc1, xrcc3, gst play a role in the risk of articledeveloping erythema in breast cancer patients following single shot partial breast irradiation after conservative surgery. BMC

Cancer. 2011 Jul 12;11:291. doi: 10.1186/1471-2407-11-291. PMID: 21749698; PMCID: PMC3154176.
153. Casartelli C, Tommasi C, Lazzarin A, Corianò M, Tornali C, Serra O, Campanini N, Gutiérrez-Enríquez S, Sikokis A, Zanoni D, Minari R, Bortesi B, Michiara M, Boggiani D, Uliana V, Llop-Guevara A, Serra V, Musolino A, Pellegrino B. Functional HRD by RAD51 identifies BRCA1 VUS associated with loss of gene function and response to DNA-damaging agents. ESMO Open. 2024 Jul;9(7):103629. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103629. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38970842; PMCID: PMC11361860.
154. Nowacka-Zawisza M, Wiśnik E, Wasilewski A, Skowrońska M, Forma E, Bryś M, Różański W, Krajewska WM. Polymorphisms of homologous recombination RAD51, RAD51B, XRCC2, and XRCC3 genes and the risk of prostate cancer. Anal Cell Pathol (Amst). 2015;2015:828646. doi: 10.1155/2015/828646. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26339569; PMCID: PMC4538310.
155. Gudur AK, Kale SR, Gudur RA, Bhosale SJ, More AL, Datkhile KD. Single Nucleotide Polymorphisms in APE1, hOGG1, RAD51 Genes and their Association with Radiotherapy Induced Toxicity among Head and Neck Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2024 Aug 1;25(8):2645-2654. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.8.2645. PMID: 39205561; PMCID: PMC11495438.
156. Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, Paiar F, Simi L, Livi L, Cassani S, Buglione M, Grisanti S, Almici C, Polli C, Saieva C, Magrini SM, Biti G, Pazzagli M, Orlando C. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. Radiother Oncol. 2011 Jun;99(3):356-61. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.062. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21704413.
157. Goričar K, Dugar F, Dolžan V, Marinko T. NBN, RAD51 and XRCC3 Polymorphisms as Potential Predictive Biomarkers of Adjuvant Radiotherapy Toxicity in Early HER2-Positive Breast Cancer. Cancers (Basel). 2022 Sep 8;14(18):4365. doi: 10.3390/cancers14184365. PMID: 36139526; PMCID: PMC9496855.
158. Li W, Liu KJ, Song JS, Song R, Liu ZL. Association between RAD51 polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Feb 15;8(2):2326-33. PMID: 25932169; PMCID: PMC4402816.
159. Yan Y, Liang H, Light M, Li T, Deng Y, Li M, Li S, Qin X. XPD Asp312Asn and Lys751Gln polymorphisms and breast cancer susceptibility: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014 Mar;35(3):1907-15. doi: 10.1007/s13277-013-1256-3. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24101192; PMCID: PMC3967070.
160. Wang F, Chang D, Hu FL, Sui H, Han B, Li DD, Zhao YS. DNA repair gene XPD polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis based on 56 case-control

studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Mar;17(3):507-17. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2507. PMID: 18349268.
161. Zhou Q, Fu Y, Wen L, Deng Y, Chen J, Liu K. XPD Polymorphisms and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Technol Cancer Res Treat. 2021 Jan-Dec;20:1533033821990046. doi: 10.1177/1533033821990046. PMID: 33517857; PMCID: PMC7871355.
162. Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Selected polymorphisms of base excision repair genes and pancreatic cancer risk in Japanese. J Epidemiol. 2012;22(6):477-83. doi: 10.2188/jea.JE20120010. Epub 2012 Jul 28. PMID: 22850545; PMCID: PMC3798558.
163. Kawajiri T, Osaki Y, Kishimoto T. Association of gene polymorphism of the fat mass and obesity associated gene with metabolic syndrome: a retrospective cohort study in Japanese workers. Yonago Acta Med. 2012 Jun;55(2):29-40. Epub 2012 Jun 30. PMID: 24031137; PMCID: PMC3763791.
164. Marsin S, Vidal AE, Sossou M, Ménissier-de Murcia J, Le Page F, Boiteux S, de Murcia G, Radicella JP. Role of XRCC1 in the coordination and stimulation of oxidative DNA damage repair initiated by the DNA glycosylase hOGG1. J Biol Chem. 2003 Nov 7;278(45):44068-74. doi: 10.1074/jbc.M306160200. Epub 2003 Aug 21. PMID: 12933815.
165. Gong L, Luo M, Sun R, Qiu L, Chen C, Luo Z. Significant Association Between XRCC1 Expression and Its rs25487 Polymorphism and Radiotherapy-Related Cancer Prognosis. Front Oncol. 2021 May 19;11:654784. doi: 10.3389/fonc.2021.654784. PMID: 34094945; PMCID: PMC8170393.
166. Tumer TB, Yilmaz D, Tanrikut C, Sahin G, Ulusoy G, Arinç E. DNA repair XRCC1 Arg399Gln polymorphism alone, and in combination with CYP2E1 polymorphisms significantly contribute to the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2010 Oct;34(10):1275-81. doi: 10.1016/j.leukres.2010.02.035. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20394984.
167. Shen, H., Sturgis, E. M., Dahlstrom, K. R., Zheng, Y., Spitz, M. R., & Wei, Q. (2002). A variant of the DNA repair gene XRCC1 (Arg399Gln) is associated with increased levels of DNA adducts in smokers. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 11(8), 990–995.
168. Duell EJ et al. "Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer risk: a meta-analysis." Breast Cancer Res Treat. 2013;140(3):561–568. https://doi.org/10.1007/s10549-013-2652-3
169. Bu T, Liu L, Sun Y, Zhao L, Peng Y, Zhou S, Li L, Chen S, Gao Y. XRCC1 Arg399Gln polymorphism confers risk of breast cancer in American population: a meta-analysis of 10846 cases and 11723 controls. PLoS One. 2014 Jan

28;9(1):e86086. doi: 10.1371/journal.pone.0086086. PMID: 24489692; PMCID: PMC3904848.
170. Najafi-Ghobadi K, Rajabi-Moghaddam M, Abbaszadeh H. Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism with prognosis of head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis. Heliyon. 2023 Oct 18;9(10):e21111. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21111. PMID: 37916104; PMCID: PMC10616328.
171. Li Q, Ma R, Zhang M. XRCC1 rs1799782 (C194T) polymorphism correlated with tumor metastasis and molecular subtypes in breast cancer. Onco Targets Ther. 2018 Nov 28;11:8435-8444. doi: 10.2147/OTT.S154746. PMID: 30568466; PMCID: PMC6276638.
172. Yuan L, Cui D, Zhao EJ, Jia CZ, Wang LD, Lu WQ. XPD Lys751Gln polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis involving 2288 cases and 4096 controls. World J Gastroenterol. 2011 May 14;17(18):2343-8. doi: 10.3748/wjg.v17.i18.2343. PMID: 21633601; PMCID: PMC3098403.
173. Wu Y, Lu ZP, Zhang JJ, Liu DF, Shi GD, Zhang C, Qin ZQ, Zhang JZ, He Y, Wu PF, Miao Y, Jiang KR. Association between ERCC2 Lys751Gln polymorphism and the risk of pancreatic cancer, especially among Asians: evidence from a meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul 25;8(30):50124-50132. doi: 10.18632/oncotarget.15394. PMID: 28223548; PMCID: PMC5564835.
174. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, Martin OA, Rödel F, Schaue D. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. Environ Int. 2021 Apr;149:106212. doi: 10.1016/j.envint.2020.106212. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293042; PMCID: PMC8784945.
175. Cazzalini O, Scovassi AI, Savio M, Stivala LA, Prosperi E. Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21(CDKN1A) in the DNA damage response. Mutat Res. 2010 Apr-Jun;704(1-3):12-20. doi: 10.1016/j.mrrev.2010.01.009. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20096807
176. Yi, M., Li, T., Niu, M. et al. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy. Sig Transduct Target Ther 9, 176 (2024). https://doi.org/10.1038/s41392-024-01868-3
177. Badie C, Dziwura S, Raffy C, Tsigani T, Alsbeih G, Moody J, Finnon P, Levine E, Scott D, Bouffler S. Aberrant CDKN1A transcriptional response associates with abnormal sensitivity to radiation treatment. Br J Cancer. 2008 Jun 3;98(11):1845-51. doi: 10.1038/sj.bjc.6604381. Epub 2008 May 20. PMID: 18493234; PMCID: PMC2410125.
178. Ma H, Zhou Z, Wei S, Wei Q. Association between p21 Ser31Arg polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. Chin J Cancer. 2011 Apr;30(4):254-63. doi: 10.5732/cjc.010.10587. PMID: 21439247; PMCID: PMC4013352.

179. Schilz JR, Dashner-Titus EJ, Simmons KA, Erdei E, Bolt AM, MacKenzie DA, Hudson LG. The immunotoxicity of natural and depleted uranium: From cells to people. Toxicol Appl Pharmacol. 2022 Nov 1;454:116252. doi: 10.1016/j.taap.2022.116252. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36152676; PMCID: PMC10044422.
180. Ma H, Zhou Z, Wei S, Wei Q. Association between p21 Ser31Arg polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. Chin J Cancer. 2011 Apr;30(4):254-63. doi: 10.5732/cjc.010.10587. PMID: 21439247; PMCID: PMC4013352.
181. Gómez V, Mustapha R, Ng K, Ng T. Radiation therapy and the innate immune response: Clinical implications for immunotherapy approaches. Br J Clin Pharmacol. 2020 Sep;86(9):1726-1735. doi: 10.1111/bcp.14351. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32388875; PMCID: PMC7444780.
182. Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. JAMA. 2008 May 28;299(20):2423-36. doi: 10.1001/jama.299.20.2423. PMID: 18505952; PMCID: PMC2772197.
183. Souto-García A, Fernández-Somoano A, Pascual T, Álvarez-Avellón SM, Tardón A. Association of p21 Ser31Arg and p53 Arg72Pro polymorphisms with lung cancer risk in CAPUA study. Lung Cancer (Auckl). 2012 Nov 21;3:69-78. doi: 10.2147/LCTT.S35287. PMID: 28210126; PMCID: PMC5312605.
184. Sivoňová MK, Vilčková M, Kliment J, Mahmood S, Jurečeková J, Dušenková S, Waczulíková I, Slezák P, Dobrota D. Association of p53 and p21 polymorphisms with prostate cancer. Biomed Rep. 2015 Sep;3(5):707-714. doi: 10.3892/br.2015.496. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26405550; PMCID: PMC4576486.
185. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, Martin OA, Rödel F, Schaue D. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. Environ Int. 2021 Apr;149:106212. doi: 10.1016/j.envint.2020.106212. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293042; PMCID: PMC8784945.
186. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, Martin OA, Rödel F, Schaue D. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. Environ Int. 2021 Apr;149:106212. doi: 10.1016/j.envint.2020.106212. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293042; PMCID: PMC8784945.
187. Manda K, Glasow A, Paape D, Hildebrandt G. Effects of ionizing radiation on the immune system with special emphasis on the interaction of dendritic and T cells. Front Oncol. 2012 Aug 24;2:102. doi: 10.3389/fonc.2012.00102. PMID: 22937525; PMCID: PMC3426842.

188. Donnelly RP, Young HA, Rosenberg AS. An overview of cytokines and cytokine antagonists as therapeutic agents. Ann N Y Acad Sci. 2009 Dec;1182:1-13. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05382.x. PMID: 20074270; PMCID: PMC6580416.
189. Altan-Bonnet G, Mukherjee R. Cytokine-mediated communication: a quantitative appraisal of immune complexity. Nat Rev Immunol. 2019 Apr;19(4):205-217. doi: 10.1038/s41577-019-0131-x. PMID: 30770905; PMCID: PMC8126146.
190. Li W, Liu Q, Shi J, Xu X, Xu J. The role of TNF-α in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment. Front Immunol. 2023 Feb 6;14:1074863. doi: 10.3389/fimmu.2023.1074863. PMID: 36814921; PMCID: PMC9940754.
191. Schilz JR, Dashner-Titus EJ, Simmons KA, Erdei E, Bolt AM, MacKenzie DA, Hudson LG. The immunotoxicity of natural and depleted uranium: From cells to people. Toxicol Appl Pharmacol. 2022 Nov 1;454:116252. doi: 10.1016/j.taap.2022.116252. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36152676; PMCID: PMC10044422.
192. Raos M, Zunec R, Mocibob M, Gojceta K, Lukic M, Golubic Cepulic B. Susceptible and protective HLA-DR and HLA-DQ alleles for Fya alloimmunization in the Croatian population. Transfusion. 2019 Mar;59(3):1118-1124. doi: 10.1111/trf.15087. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30548476.
193. Wang C, Hao C, Dai K, Li Y, Jiao J, Niu Z, Xu X, Deng X, He J, Yao W. Occupational Low-Dose Radiation Affects the Expression of Immune Checkpoint of Medical Radiologists. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jun 9;19(12):7105. doi: 10.3390/ijerph19127105. PMID: 35742351; PMCID: PMC9223099.
194. Pan S, Wang J, Wu A, Guo Z, Wang Z, Zheng L, Dai Y, Zhu L, Nie J, Hei TK, Zhou G, Li Y, Li B, Hu W. Radiation Exposure-Induced Changes in the Immune Cells and Immune Factors of Mice With or Without Primary Lung Tumor. Dose Response. 2020 May 19;18(2):1559325820926744. doi: 10.1177/1559325820926744. PMID: 32489339; PMCID: PMC7238454.
195. Gao L, Zhang A. Low-dose radiotherapy effects the progression of anti-tumor response. Transl Oncol. 2023 Sep;35:101710. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101710. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37320873; PMCID: PMC10277580.
196. Crux NB, Elahi S. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? Front Immunol. 2017 Jul 18;8:832. doi: 10.3389/fimmu.2017.00832. PMID: 28769934; PMCID: PMC5513977.
197. Li Y, Lin Y. Tumor Necrosis Factor Alpha-308G/A Polymorphism and the Risk of Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Pooled Data from Twelve Case-

Control Studies. Turk J Haematol. 2019 May 3;36(2):72-80. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0238. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30600678; PMCID: PMC6516102.
198. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. Crit Rev Immunol. 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30. PMID: 22428854; PMCID: PMC3410706.
199. Shahid S, Chaudhry MN, Mahmood N. Mutations of the human interferon alpha-2b (hIFNα-2b) gene in cancer patients receiving radiotherapy. Am J Cancer Res. 2015 Jul 15;5(8):2455-66. PMID: 26396921; PMCID: PMC4568781.
200. Liu Y, Zhang J, Jia ZM, Li JC, Dong CH, Li YM. The correlation between HLA-DRB1 and HLA-DQB1 gene polymorphisms and cytokines in HPV16 infected women with advanced cervical cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):11490-5. PMID: 26379968; PMCID: PMC4565351.
201. Baudin C, Vacquier B, Thin G, Chenene L, Guersen J, Partarrieu I, Louet M, Ducou Le Pointe H, Mora S, Verdun-Esquer C, Feuardent J, Rousseau F, Roy H, Bensefa-Colas L, Boyer L, Bernier MO. Occupational exposure to ionizing radiation in medical staff: trends during the 2009-2019 period in a multicentric study. Eur Radiol. 2023 Aug;33(8):5675-5684. doi: 10.1007/s00330-023-09541-z. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930262; PMCID: PMC10326158.
202. Zhang M, Lin S, Yuan X, Lin Z, Huang Z. HLA-DQB1 and HLA-DRB1 Variants Confer Susceptibility to Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Relative Predispositional Effects among Allele Groups. Genes (Basel). 2019 Sep 13;10(9):710. doi: 10.3390/genes10090710. PMID: 31540313; PMCID: PMC6771152.
203. De Giorgi A, Bongiovanni A, De Sio S, Sernia S, Adamo G, La Torre G. Assessment of the Impact of Low-dose Ionizing Radiation Exposure on Health Care Workers: A Study of Methods Used from a Scoping Review. Health Phys. 2023 Aug 1;125(2):102-108. doi: 10.1097/HP.0000000000001693. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37022186.
204. Botbayev D, Ravegnini G, Sammarini G, Kazymbet P, Cilli E, Serventi P, Khanseitova A, Alzhanuly B, Belkozhaev A, Aitkhozhina N, Bakhtin M, Lodi V, Hrelia P, Angelini S. Absence of mutations in the human interferon alpha-2b gene in workers chronically exposed to ionising radiation. Arh Hig Rada Toksikol. 2019;70:104-108
205. Методика измерения гамма-фона территорий и помещений», утвержденной заместителем Главного государственного санитарного врача от 6.08.1997.

206. ASTM D6327 – 10 Standard Test Method for Determination of radon decay product concentration and working level in indoor atmospheres by active sampling on a filter. – 2016.
207. Ibrayeva, D., Sharipov, M., Aumalikova, M., Kazymbet, P., Bakhtin, M., & Kashkinbayev, E. (2022). Assessment of a radon hazard of the territory of the settlements located near storage of radioactive waste. Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NpJSC "Medical University Astana".
208. Angelini, S., Maffei, M., Andreoli, C., & Crebelli, R. (2021). Radiobiological effects in workers exposed to low doses of ionizing radiation: A cytogenetic biomonitoring study. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 871, 503420. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503420
209. International Commission on Radiological Protection (ICRP). (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 103). Annals of the ICRP, 37(2-4). https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003
210. Kazhydromet (2023). Radionuclide Monitoring Reports. https://www.kazhydromet.kz
211. ICRP (2007). ICRP Publication 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann. ICRP 37 (2-4). https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003
212. Ibrayeva D. et al. (2020). Radiation Situation in the Territories Affected by Mining Activities in Stepnogorsk Areas, Republic of Kazakhstan: Pilot Study. Radiation Protection Dosimetry, 189(4), 517–526. https://doi.org/10.1093/rpd/ncaa068
213. Balmukhanov T., Miroshnick T., Kazymbet P., Botbaev D., Belkozhaev A., Bakhtin M. (2014). Polymorphisms in 4 exon, 3 intron, 6 intron of p53 gene, 31 codon of p21 gene and in 11 exon of APC gene in the DNA of uranium ore workers in Republic of Kazakhstan. The FASEB Journal, 28(S1).
214. Qiagen GmbH. (n.d.). DNeasy Blood & Tissue Handbook. Hilden, Germany: Qiagen. Accessed from: https://www.qiagen.com
215. Sambrook, J., & Russell, D. W. (2001). Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
216. Thermo Fisher Scientific. (n.d.). Qubit™ dsDNA HS Assay Kit. Waltham, MA, USA. Accessed from: https://www.thermofisher.com
217. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Gene Database. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene
218. Ensembl Genome Browser. https://www.ensembl.org

219. Zhang, Y., et al. (2021). Genetic variants and radiation-induced cancer: A review of genome-wide association studies. Radiation Research, 195(4), 327–340. https://doi.org/10.1667/RADE-20-00191.1
220. Thermo Fisher Scientific. Primer Express® Software. https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4363991
221. Thermo Fisher Scientific. Taq DNA Polymerase with Standard Buffer Kit. User manual. Thermo Fisher Scientific (USA)
222. Thermo Fisher Scientific. (n.d.). PCR Primer Design Guidelines. https://www.thermofisher.com
223. Untergasser A. et al. (2012). Primer3—new capabilities and interfaces. Nucleic Acids Research, 40(15):e115. https://doi.org/10.1093/nar/gks596
224. StatSoft, Inc. (2005). STATISTICA (data analysis software system), version 7. www.statsoft.com
225. Motulsky, H. (2014). Intuitive Biostatistics: A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking (3rd ed.). Oxford University Press.
226. Szumilas, M. (2010). Explaining odds ratios. Evidence-Based Mental Health, 13(3), 69. doi:10.1136/ebmh.13.3.69
227. Wigginton, J. E., Cutler, D. J., & Abecasis, G. R. (2005). A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. American Journal of Human Genetics, 76(5), 887–893. doi:10.1086/429864
228. Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). Applied Logistic Regression (3rd ed.). Wiley.
229. Thermo Fisher Scientific. BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. Available from: https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4337455
230. Hall, T.A. (1999). BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. Nucleic Acids Symposium Series, 41: 95–98.
231. Белкожаев А.М., Ботбаев Д.М., Балмуханов Т.С., Мирошник Т.Н., Қазымбет П.К.,Бахтин М., ҚР ҰҒА академигі Айтхожина Н.А. Қазақстандағы атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы VEGF (-2549) және p21 (31 кодон) генінің полиморфизмі. // Қазақ ғылым академиясы баяндамалары.- 2014 . -№ 5.- Б. 114-119
232. https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SM0241
233. Levine, A. J., & Oren, M. (2009). The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nature Reviews Cancer, 9(10), 749–758. https://doi.org/10.1038/nrc2723
234. Silvestri, V., et al. (2012). p53 germline mutations and breast cancer susceptibility: a comprehensive analysis of the TP53–BRCA interface. Journal of Medical Genetics, 49(9), 548–556. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100798

235. Levine, A.J., Oren, M. (2009). The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nature Reviews Cancer, 9(10), 749–758. https://doi.org/10.1038/nrc2723
236. Hainaut, P., Wiman, K.G. (2009). 30 years and a long way into p53 research. Lancet Oncology, 10(9), 913–919. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70214-4
237. Zhumadilov, Z., Tanaka, K., Lee, M.S., et al. (2008). Non-cancer diseases and genetic susceptibility in Kazakhstan populations exposed to ionizing radiation. Radiation and Environmental Biophysics, 47(2), 179–186. https://doi.org/10.1007/s00411-007-0152-5
238. Bonassi, S., Norppa, H., Ceppi, M., et al. (2008). Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a cohort study. The Lancet Oncology, 9(5), 425–429. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70139-
239. Whibley, C., Pharoah, P. D. P., & Hollstein, M. (2009). p53 polymorphisms: cancer implications. Nature Reviews Cancer, 9(2), 95–107. https://doi.org/10.1038/nrc2584
240. Whibley, C., Pharoah, P. D., & Hollstein, M. (2009). p53 polymorphisms: cancer implications. Nature Reviews Cancer, 9(2), 95–107. https://doi.org/10.1038/nrc2584
241. Pim, D., & Banks, L. (2004). p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. International Journal of Cancer, 108(2), 196–199. https://doi.org/10.1002/ijc.11536
242. Kazpatent. (2025). Пайдалы модель №10577 – Уран өндіру кәсіпорындарының қызметкерлерінің созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділігін бағалау тәсілі. Қазақстан Республикасы, тіркеу №2025/0130.2, 31.01.2025.
243. Abbas, T., & Dutta, A. “p21 in cancer: intricate networks and multiple activities.” Nature Reviews Cancer, 2009.
244. Tan, X.-L., et al. (2006). Association between TP53 and p21 genetic polymorphisms and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment, 97, 255–262.
245. Kim, H. et al. (2025). Dual role of p21 in regulating apoptosis and mitotic integrity in response to doxorubicin in colon cancer cells. Cell Death Discovery, 11, 133.
246. Shahid, A., et al. (2014). Polymorphisms in p21 Codon 31 (Ala/Ser): Association with Cancer Risk. Journal of Human Genetics.
247. Aoki, K., & Taketo, M. M. (2007). Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. Journal of Cell Science, 120(19), 3327–3335. https://doi.org/10.1242/jcs.03485

248. Ohnishi, T., & Hiraoka, M. (1996). APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. Nucleic Acids Research, 24(1), 121–124. (Радиациялы зерттеулерге қатысы разгрузка ретінде қарастырылған.)
249. Wang, Y., Liu, L., Zhou, Y., Shen, J., Wu, W., & He, Y. (2017). High-dose ionizing radiation induces DNA damage and aberrant methylation of APC and MGMT genes in human gastric epithelium cells. Oncology Reports, 37(1), 149–158. https://doi.org/10.3892/or.2016.5246
250. Awata, T., et al. (2002). Association of VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy. Diabetologia, 45(4), 436–439. https://doi.org/10.1007/s00125-002-0785-2
251. Wang, Y., Wang, J., Wu, L., Zhang, H., & Li, L. (2013). Association between the RAD51 G135C polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis involving 19,068 subjects. Breast Cancer Research and Treatment, 139(2), 435–443. https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-4
252. Fotakopoulos, G., Kotlia, P., Gatzounis, G., & Tasiou, I. (2014). Association of RAD51 gene polymorphisms with the susceptibility to glioblastoma multiforme in a Greek population. Journal of Neurosurgical Sciences, 58(4), 251–256.
253. Korak, T., Askin, S., Yilmaz, E., & Demirkol Canli, S. (2022). Lack of association between RAD51 G135C polymorphism and cancer risk in a Turkish population. Molecular Biology Reports, 49(3), 2123–2129. https://doi.org/10.1007/s11033-022-07211-6
254. Zhang, Y., Yuan, Y., Zhang, H., Zhang, Z., & Xu, Y. (2017). Association between XPD Lys751Gln polymorphism and cancer susceptibility: An updated meta-analysis. Oncotarget, 8(37), 62984–62995. https://doi.org/10.18632/oncotarget.19006
255. Torres-Bugarín, O., Zamora-Perez, A. L., Luna-Aguirre, C. M., Kulevich, S. E., Lazo-Huerta, N. D., & Zúñiga-González, G. M. (2012). Lack of association between XPD polymorphisms and chromosomal damage in workers exposed to ionizing radiation. Genetics and Molecular Biology, 35(4), 846–851. https://doi.org/10.1590/S1415-47572012005000083
256. Trowsdale, J., & Knight, J. C. (2013). Major histocompatibility complex genomics and human disease. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 14, 301–323. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153455
257 Whibley, C., Pharoah, P.D., Hollstein, M. (2009). p53 polymorphisms: cancer and beyond. Nature Reviews Cancer, 9(2), 95–107.
258 Tan, X.L. et al. (2006). Functional polymorphisms of p53 and susceptibility to radiation-induced cancer. Carcinogenesis, 27(12), 2471–2476.
259 Vousden, K.H., & Prives, C. (2009). Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. Cell, 137(3), 413–431.

260 Fan, R., et al. (2004). p21 (CDKN1A) polymorphisms and DNA damage response to ionizing radiation. Mutation Research, 554(1–2), 135–142.
261 Harper, J.W., et al. (2015). The p21-dependent cell cycle checkpoint in response to DNA damage. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 7(1), a016501.
262 Dumont, P. et al. (2003). *The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential.* Nature Genetics, 33(3), 357–365.

ҚОСЫМША БӨЛІМ

АҚПАРАТТАНДЫРЫЛҒАН КЕЛІСІМ

Жоба тақырыбының атауы: «ДНҚ-ғы полиморфты өзгерулерге созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсерін анықтау».

Жобаның мақсаты: Уран өндіретін кәсіпорындарда жұмыс істейтін қызметкерлер, осы өндіріс орындарына жақын орналасқан тұрғындардың және медициналық қызметкердің генетикалық материалында радиация әсерінен туындаған мутациялар мен полиморфизмдерді анықтау және осы өзгерістердің генетикалық тұрақтылыққа ықпалын бағалау.

Жобаның міндеттері:

1) Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысатын гендердің полиморфизмдерін зерттеу.

2) Ангиогенезді реттеуге қатысатын геннің полиморфизмін зерттеу.

3) ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендердің полиморфизмдерін зерттеу

4) Радиацияның генетикалық әсерін зерттеу

5) Иммундық жүйе гендерінің мутацияларын талдау

Зерттеу жобасының қысқаша сипаттамасы: Аз мөлшерлі радиация ұзақ уақыт бойы әсер еткен жағдайда, ағзадағы жасушалар мен ДНҚ-ға зиян келтіріп, мутациялар мен аурулардың дамуына себеп болуы мүмкін. Бұл жоба Қазақстан аймағындағы кейбір атом өнеркәсібі қызметкерлері мен осы ауданның тұрғындары арасында аз мөлшерлі радиацияның гендік экспрессияға әсерін зерттеуге бағытталған. Жоба аясында ядролық өндіріс аймағында жұмыс істейтін және тұратын адамдардың қан үлгілерін талдау арқылы ген экспрессиясындағы өзгерістерді бағалау көзделуде. Зерттеу сәулеленудің ұзақ мерзімді генетикалық салдарларын анықтап, биомаркерлерді пайдалану арқылы кейбір онкологиялық аурулардың ерте диагностикасын жетілдіруге, сондай-ақ қоғамдық денсаулық сақтау және қауіпсіздік шараларын дамытуға ықпал етеді. Жоба нәтижелері Қазақстандағы атом өнеркәсібінің экологиялық және генетикалық әсерлерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді.

Міндеттемелер: Тапсырыс беруші зерттеу нәтижелерінің құпиялылығын сақтайды. Зерттеу нәтижелері ғылыми мақсатта ғана қолданылады және қатысушының жеке мәліметтері жарияланбайды. Барлық сынақтар мен зерттеулер қатысушының денсаулығына зиян келтірмей жүргізіледі.

Төменде қол қою арқылы, қатысушы зерттеуге ерікті түрде қатысатынын растайды:

Қатысушының аты-жөні: _____

Қолы: _____

Күні: _____

САУАЛНАМА

Тақырыбы: *«ДНҚ-ғы полиморфты өзгерулерге созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсерін анықтау».*

Жалпы мәліметтер:

1. *Аты-жөніңіз: _____*
2. *Жасыңыз: _____*
3. *Жынысыңыз:*

- *Ер*
- *Әйел*

4. *Жұмыс орны: _____*
5. *Қызметіңіз: _____*
6. *Атом өнеркәсібінде жұмыс істеу ұзақтығы (жыл): _____*
7. *Қазір тұратын мекен-жайыңыз (қала, елді мекен): _____*

Денсаулық жағдайы туралы сұрақтар:

8. *Соңғы жылдары қандай да бір созылмалы аурулар анықталды ма?*

- *Иә*
- *Жоқ*

Егер иә болса, қандай аурулар? _____

9. *Сізде немесе отбасыңызда қатерлі ісікпен ауыратындар болды ма?*
    - *Иә*
    - *Жоқ*

    Егер иә болса, отбасыңыздың қай мүшесінде? _____
10. *Соңғы 5 жыл ішінде радиациялық ортада жұмыс жасадыңыз ба?*

- *Иә*
- *Жоқ*

11. *Соңғы медициналық тексерістен өткен уақытыңыз: _____*
12. *Қазіргі денсаулық жағдайыңызды қалай бағалайсыз?*

- *Жақсы*
- *Орташа*
- *Нашар*

Зерттеу туралы мәліметтер:

13. *Сіз зерттеу мақсаттарын және процесін түсіндіңіз бе?*

- *Иә*
- *Жоқ*

14. *Зерттеуге қатысуға келісесіз бе?*

- *Иә*
- *Жоқ*

15. *Сізде зерттеу процесі туралы қосымша сұрақтар немесе ескертулер бар ма?*

    _____
    _____
    _____

Қолыңыз:_____

Күні: _____

номер	Стаж р	пол	нац-ть	Нац-ты	ВОЗРА	год рог	место	Курени	Курени	Курени	Алкого	ХИМ В	Рак	Рак у р	p53 3	p53 6	p53 72	p21 31	APC 11e	VEG	XRCC1	XPD 75	RAD51	p53 3 intr	p53 6intr	p53 72cod	p21 31cod	APC 11ekor	VEGF	XRCC1 399	XPD 751	RAD51 320	место рож	МЕСТО РА	алкоголь	ХИМ ВРЕД	РАДИОАК	РАК в сем	Примечан
31 степ		М	ТАТ		44	1967	Степногор	да	16		да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT					0	0	0	0	1					УЗБЕКИСТ	ЦЗ	ПО ВЫХ	СЕРНАЯ А	10 ЛЕТ	НЕТ	
32 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	50	1961		нет	0	0	да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DI	AA	GT	CC	0	0	0	0	1	1	2	1	0	АКМОЛ О	ЦЗ	ПО ПРАЗД	9 ЛЕТ	22 ГОДА	НЕТ	С 2006 г
33 степ	9	М	КАЗ	Каз	59	1952	Степногор	нет	0	0	нет	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DI	AG	GT	GC	0	0	0	0	1	1	1	1	1	РОССИЯ	ЦЗ	НЕТ	9 ЛЕТ	9 ЛЕТ	НЕТ	с 2004 г
37 степ		М	РУС		55	1956	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	да	WW	WW	AA	SS	CT	DI	AG	GG	GG	0	0	0	0	1	1	1	0	2	АКМОЛ О	РМЦ	ПО ПРАЗД	10 ЛЕТ	10 ЛЕТ	СЕСТРА -	САРКОМА
38 степ	11	М	РУС	Рус-укр-бі	50	1961	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	нет	WM	WW	AA	SA	CT	DI	GG	GG	CC	1	0	0	1	1	1	0	0	0	КОКШЕТ С	ЦИВС	ПО ПРАЗД	9 ЛЕТ	9 ЛЕТ	НЕТ	с 2002 г
39 степ	19	М	РУС	Рус-укр-бі	39	1972	Степногор	нет	0	0	да	нет	нет	нет	WW	WW	PP	SS	CT	DI	GG	GG	CC	0	0	2	0	1	1	0	0	0	КИРГИЗИЯ	ЦИВС	ПО ПРАЗД	НЕТ	9 ЛЕТ	НЕТ	с 1994 г.
40 степ	29	М	РУС	Рус-укр-бі	59	1952	Степногор	нет	0	0	да	нет	нет	нет	WM	WM	AP	SS	CT	II	AG	GT	GC	1	1	1	0	1	2	1	1	1	РОССИЯ	ЦИВС	ПО ПРАЗД	НЕТ	25 ЛЕТ	НЕТ	с 1984 г
41 степ		Ж	РУС	Рус-укр-бі	48	1963	Степногор	нет	0	0	да	нет	нет	нет	WW	WM	AA	SS	TT	DD	AG	TT	CC	0	1	0	0	2	0	1	2	0	АКМОЛ О	ЦИВС	ПО ПРАЗД	НЕТ	23 ГОДА	НЕТ	в регистре
42 степ		Ж	РУС	Рус-укр-бі	39	1972	Степногор	нет	0	0	да	нет	нет	нет	WW	WW	AA	SA	CT	DI	AG	GT	CC	0	0	0	1	1	1	1	1	0	РОССИЯ	ЦРП	ПО ПРАЗД	НЕТ	20 ЛЕТ	НЕТ	
43 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	56	1955	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	да	WM	WW	AP	SA	CT	DI	GG	TT	CC	1	1	1	1	1	1	0	2	0	КИРГИЗИЯ	ЦЗ	ПО ВЫХ	28 ЛЕТ	6 ЛЕТ	РАК ЛЕГКИ	С 2006 г
44 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	51	1960	Степногор	да	30	20	да	да	нет	нет	WW	WW	PP	SS	CT	DD	AA	GT	CC	0	0	2	0	1	0	2	1	0	ЖАМБЫЛ	ЦРП	ПО ПРАЗД	КИСЛОТЫ	11 ЛЕТ	НЕТ	С 2006 г
45 степ	38	М	РУС	Рус-укр-бі	62	1949	Степногор	да	38	20	да	нет	нет	нет	WW	WW	AP	SS	TT	DI	AG	GG	GC	0	0	1	0	2	1	1	0	1	РОССИЯ	УЭСВ	ПО ПРАЗД	НЕТ	40 ЛЕТ	НЕТ	с 70-х годс
46 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	39	1972	Степногор	да	22	20	да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DI	AG	GT	CC	0	0	0	0	1	1	1	1	0	ВКО	ЦЗ	ПО ПРАЗД	КИСЛОТЫ	8 ЛЕТ	НЕТ	С 2006 г
47 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	40	1971	Степногор	да	20	20	нет	нет	да	нет	WW	WW	AA	SS	CT	II	GG	GT	CC	0	0	0	0	1	1	2	0	1	СТЕП	ЦЗ	НЕТ	НЕТ	10 ЛЕТ	РАК ГРУДИ	С 2006 г
48 степ	ВА	М	РУС	Рус-укр-бі	36	1975	Степногор	да		15	да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DD	GG	GT	CC	0	0	0	0	1	0	0	1	0	СТЕП	ЦИВС	ПО ПРАЗД	МЕЛЬНИЦ	РАД ПЫЛЬ	НЕТ	
49 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	58	1953	Степногор	да	18	20	да	нет	нет	да	WW	WW	AA	SS	CT	DD	GG	TT	CC	0	0	0	0	1	0	0	2	0	РОССИЯ	ЦРП	ПО ВЫХ	НЕТ	16,5 ЛЕТ	СЕСТРА - Р	С 2006 г
50 степ	2	М	КАЗ	Каз	41	1970	Степногор	да	3	10	да	да	нет	нет	WM	WM	PP	SA	CT	DI	AA	GT	CC	1	1	2	1	1	1	2	1	0	УЗБЕКИСТ	ЦРП	ПО ПРАЗД	1,5 ГОДА	1 ГОД - РУ	НЕТ	с 2011 г
51 степ		М	КАЗ	Каз	27	1984	Степногор	да	10	20	да	нет	нет	нет	WM	WM	AP	SS	CC	DD	GG	GG	GC	1	1	1	0	0	0	0	0	1	СТЕП	ЦРП	РЕДКО	НЕТ	РАД ПЫЛЬ	НЕТ	
52 степ	7	М	УКР	Рус-укр-бі	33	1978		да	15	20	да	нет	нет	нет	WW	WW	AA	SA	CT	DI	AG	GG	CC	0	0	0	1	1	1	1	0	0	АКМОЛ О	ЦРП	РЕДКО	НЕТ	6 ЛЕТ - ПЫ	НЕТ	С 2006 г
53 степ	ВА	М	РУС	Рус-укр-бі	47	1964	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	да	WW	WW	AA	SS	CT	DI	AG	GT	CC	0	0	0	0	1	1	1	1	0	СТЕП	ТМУ ПУ	ПО ПРАЗД	СОДА, СО	РУДА - 17	ОТЕЦ	
54 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	35	1976	Степногор	нет	0	0	нет	да	нет	нет	WM	WW	AP	SA	CT	II	AA	GG	GC	1	0	1	1	1	2	2	0	1	СТЕП	ТМУ ПУ	НЕТ	СОДА, СО	ПЫЛЬ, ГО	НЕТ	С 2006 г
55 степ	18	М	РУС	Рус-укр-бі	42	1969	Степногор	да	15	20	да	нет	нет	нет	WW	WW	AP	SS	CT	DD	AG	GG	CC	0	0	1	0	1	0	1	0	0	КИРГИЗИЯ	УЭСВ	ПО ПРАЗД	НЕТ	ПЫЛЬ - 17	НЕТ	с 90-х г.
56 степ	13	М	УКР	Рус-укр-бі	40	1971	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DD	AG	GT	GC	0	0	0	0	1	0	1	1	1	ТЕМИРТА	ЦИВС	ПО ПРАЗД	СОДА, КИ	ГАЗ РАДО	НЕТ	с 2000 г.
57 степ	12	М	РУС	Рус-укр-бі	41	1970	Степногор	да	20	20	да	нет	нет	да	WW	WW	AA	SS	CT	DD	GG	GG	CC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	СТЕП	ЦИВС	ПО ПРАЗД	НЕТ	18 ЛЕТ	ДЕД - РАК	с 2001 г.
58 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	40	1971	Степногор	да	15	20	нет	да	нет	нет	WM	WM	AP	AA	CC	II	AG	GG	CC	1	1	1	2	0	2	1	0	0	СТЕП	РМЦ	НЕТ	10 ЛЕТ	ДА	НЕТ	С 2006 г
59 степ	18	Ж	РУС	Рус-укр-бі	35	1976	Степногор	да	1		да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	II	GG	GG	CC	0	0	0	0	1	2	0	0	0	АКСУ	СГЖК	ПО ПРАЗД	9 ЛЕТ	ПЫЛЬ УРА	НЕТ	с 90-х г.
60 степ	11	М	РУС	Рус-укр-бі	40	1971	Степногор	да	15	20	да	нет	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DI	AG	TT	CC	0	0	0	0	1	1	1	2	0	СТЕП	ЦИВС	ПО ПРАЗД	НЕТ	ПЫЛЬ, РУ	НЕТ	с 2002 г
61 степ	6	М	КАЗ	Каз	51	1960	Степногор	да	15	11	да	нет	нет	нет	WW	WW	PP	SS	CT	II	GG	TT	CC	0	0	2	0	1	2	0	2	0	СКО	УЭСВ	ПО ПРАЗД	НЕТ	НЕТ	НЕТ	с 2007
62 степ		М	КАЗ	Каз	45	1966	Степногор	да	20		да	нет	нет	нет	WW	WM	AA	SS	CT	II	GG	GT	CC	0	1	0	0	1	2	0	1	0	КОКШЕТ С	ЦЗ	ПО ПРАЗД	НЕТ	10 ЛЕТ	НЕТ	
63 степ	10	М	РУС	Рус-укр-бі	29	1982		да	10	20	нет	да	нет	нет	WM	WW	AP	SS	CT	DI	AA	GT	CC	1	0	1	0	1	1	2	1	0	СТЕП	ЦЗ	НЕТ	АММИАК	ПЫЛЬ - В Л	НЕТ	с 2003 г
64 степ		М	ТАТ		34	1977	Степногор	да	10	15	да	нет	нет	нет	WM	WM	AP	SS	CT					1	1	1	0	1					СТЕП	ЦРП	ПО ПРАЗД	НЕТ	ПЫЛЬ, РУ	НЕТ	
65 степ		Ж	РУС	Рус-укр-бі	46	1965	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	нет	WW	WM	AP	SS	CC	DI	GG	GT	CC	0	1	1	0	0	1	0	1	0	СТЕП	ЦЗЛ	ПО ПРАЗД	ЗАКИСЬ, С	КОНЦ ПРИ	НЕТ	
66 степ	7	М	КАЗ	Каз	50	1961	Степногор	да	20	10	нет	да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DI	GG	GG	CC	0	0	0	0	1	1	0	0	0	АКМОЛ О	ЦПТМ	НЕТ	КИСЛОТЫ	МОЛИБДЕ	НЕТ	С 2006 г
67 степ	10	М	КАЗ	Каз	53	1958	Степногор	да	20	20	да	нет	нет	нет	WM	WM	AP	SA	CT	DI	GG	GT	CC	1	1	1	1	1	1	0	1	0	АКМОЛ О	ТМУ ПУ	ПО ПРАЗД	НЕТ	ГОТОВАЯ	НЕТ	с 2003 г
69 степ	28	Ж	РУС	Рус-укр-бі	35	1976	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	нет	WM	WM	AP	SS	CT	II	GG	GG	CC	1	1	1	0	1	2	0	0	0	СТЕП	СГЖК	ПО ПРАЗД	8 ЛЕТ	РАД ПЫЛЬ	НЕТ	с 80-х г.
70 степ	9	М	КАЗ	Каз	31	1980	Степногор	да	5	20	да	да	нет	нет	WM	WM	AP	SS	CT	II	GG	GG	CC	1	1	1	0	1	2	0	0	0	УЗБЕКИСТ	ЦПТМ	ПО ПРАЗД	КИСЛОТА	ИОНИЗИР	НЕТ	с 2004 г
71 степ		Ж	РУС	Рус-укр-бі	43	1968	Степногор	да	10	5	да	да	нет	да	MM	MM	PP	SS	CT	II	AG	GT	CC	2	2	2	0	1	2	1	1	0	РОССИЯ	ЦЗЛ	ПО ПРАЗД	11 ЛЕТ	НЕТ	ОТЕЦ - РАК	ГОРТАНИ
72 степ	ВАВ	М	РУС	Рус-укр-бі	52	1959	Степногор	да	35	20	да	нет	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CC	DI	AG	GT	CC	0	0	0	0	0	1	1	1	0	АЛТАЙСКІ	ЦРП	ПО ПРАЗД	НЕТ	20 ЛЕТ	НЕТ	
73 степ	38	М	РУС	Рус-укр-бі	71	1940	Степногор	нет	0	0	нет	да	нет	нет	WM	WM	PP	SA	CC	DD	AG	TT	CC	1	1	2	1	0	0	1	2	0	РОССИЯ	ГМЗ СЛЕС	НЕТ	43 ГОДА	43 ГОДА	НЕТ	с 70-х годс
75 степ	ВЮ	М	РУС	Рус-укр-бі	56	1955	Степногор	да	14	20	нет	да	нет	нет	WW	WW	AP	SS	CT	DI	AA	GT	GC	0	0	1	0	1	1	2	1	1	СТЕП	ЦПТМ	НЕТ	КИСЛОТЫ	ПЫЛЬ, МК	НЕТ	
76 степ	СА	М	РУС	Рус-укр-бі	50	1961	Степногор	нет	0	0	нет	нет	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DD	GG	GT	CC	0	0	0	0	1	0	0	1	0	ТАШКЕНТ	ЦЗ	НЕТ	НЕТ	30 ЛЕТ РА	НЕТ	
77 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	60	1951	Степногор	нет	0	0	нет	да	нет	нет	WM	WM	AP	SS	CT	DI	AG	GT	CC	1	1	1	0	1	1	1	1	0	АКМОЛ О	ЦРП	НЕТ	КИСЛОТЫ	РАД ПЫЛЬ	НЕТ	С 2006 г
78 степ	7	М	РУС	Рус-укр-бі	54	1957	Степногор	да	20		да	да	нет	нет	WW	WW	AA	SA	CT	DI	GG	GT	CC	0	0	0	1	1	1	0	1	0	РОССИЯ	УЭСВ	ПО ПРАЗД	ДА	7 ЛЕТ	НЕТ	С 2006 г
79 степ		М	УКР	Рус-укр-бі	40	1971	Степногор	да		20	да	да	нет	нет	WM	WM	AA	SA	CC	II	GG	GG	CC	1	1	0	1	0	2	0	0	0	СТЕП	ЦЗ	ПО ПРАЗД	19 ЛЕТ	19 ЛЕТ	НЕТ	
80 степ		М	РУС	Рус-укр-бі	46	1965	Степногор	да	30	20	да	да	нет	нет	WW	WM	AA	SA	CT	DI	GG	TT	GC	0	1	0	1	1	1	0	2	1	РОССИЯ	ЦЗ	ПО ВЫХ	13 ЛЕТ	13 ЛЕТ	НЕТ	
81 степ	ВШР	М	КАЗ	Каз	41	1970	Степногор	нет	0	0	да	да	нет	нет	WM	WW	AP	SS	CT	II	GG	GT	GC	1	0	1	0	1	2	0	1	1	УЗБЕКИСТ	ЦПТМ	ЦЗ	ПО ПРАЗД	6 ЛЕТ	5 ЛЕТ	НЕТ	
82 степ	9	М	РУС	Рус-укр-бі	51	1960	Степногор	нет	0	0	да	нет	нет	нет	WW	WM	PP	SS	CC	DI	GG	TT	CC	0	1	2	0	0	1	0	2	0	ЖАМБЫЛ	ЦИВС	ПО ВЫХ	НЕТ	26 ЛЕТ	НЕТ	с 2004 г
83 степ	3	М	РУС	Рус-укр-бі	38	1973	Степногор	да	15	20	да	нет	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CC	II	AG	GG	CC	0	0	0	0	0	2	1	0	0	СЕМИПАЛ	НИПИА	ПО ПРАЗД	НЕТ	НЕТ	НЕТ	с 2010 г
84 степ		Ж	РУС	Рус-укр-бі	46	1965	Степногор	нет	0	0	нет	да	нет	да	WM	WW	AP	SS	CC	II	GG	GG	CC	1	0	1	0	0	2	0	0	0	СЕМИП ОІ	ЦЗЛ	НЕТ	9 ЛЕТ	9 ЛЕТ	БАБУШКА -	РАК ЖЕЛУ
85 степ	18	М	КАЗ	Каз	40	1971	Степногор	да	20	10	нет	да	нет	нет	WW	WM	AA	SA	CT	DD	AG	GT	CC	0	1	0	1	1	0	1	1	0	СТЕП	ЦИВС	НЕТ	СОДА КАУ	9 ЛЕТ	НЕТ	с 90-х г.
86 степ	11	М	НЕМ		37	1974	Степногор	да	18	20	да	да	нет	да	WW	WM	AA	SS	CT					0	1	0	0	1					ЦЕЛИНОГ	ЦИВС	ПО ПРАЗД	КИСЛОТЫ	РАД ПЫЛЬ	ОТЕЦ	С 2002 г
87 степ	7	М	КАЗ	Каз	43	1968	Степногор	нет	0	0	нет	нет	нет	нет	WW	WM	AA	SA	CT	DD	GG	GT	CC	0	1	0	1	1	0	0	1	0	СТЕП	ЦРП	НЕТ	НЕТ	РАД РУДА	НЕТ	С 2006 г
88 степ	10	М	НЕМ		29	1982	Степногор	да	8	7	нет	нет	нет	нет	WM	WM	AA	SS	CT					1	1	0	0	1					СТЕП	ЦЗ	НЕТ	НЕТ	8 ЛЕТ	НЕТ	с 2003 г
89 степ	11	М	РУС	Рус-укр-бі	49	1962	Степногор	да	10	20	да	да	нет	нет	WW	WM	AA	SS	CC	II	AG	TT	CC	0	1	0	0	0	2	1	2	0	АКМОЛ О	ЦРП	ПО ПРАЗД	ГАЗ	ИОНИЗИР	НЕТ	с 2002 г
90 степ	МТ	Ж	УЗБ		48	1964	Степногор	нет	0	0		да	нет	нет	WW	WW	PP	SA	CC					0	0	2	1	0					УЗБЕКИСТ	ГМЗ ЦЗЛ		11 ЛЕТ	НЕТ	НЕТ	
91 степ	СВ	Ж	УКР	Рус-укр-бі	47	1965	ПОС ЗАВС	нет	0	0		да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CC	DD	AG	TT	CC	0	0	0	0	0	0	1	2	0	АЛТАЙСКІ	ГМЗ	ЧИСТИЛЬЩИК	18 ЛЕТ	18 ЛЕТ	НЕТ	
92 степ	ТА	М	КАЗ	Каз	47	1965	Степногор	да		20		нет	нет	нет	WW	WW	AP	SS	CT	DD	GG	GT	CC	0	0	1	0	1	0	0	1	0	С КАРАТА	ГМЗ		НЕТ	19 ЛЕТ	НЕТ	
93 степ		М	РУС	Рус-укр-бі	49	1963	Степногор	да	34	14		да	нет	нет	WW	WW	AA	SS	CT	DI	GG	GT	GC	0	0	0	0	1	1	0	1	1	КОКШЕТАЙ	ГМЗ ЦРП		БОЛЬШЕ 1	БОЛЬШЕ 2	НЕТ	