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, 2026

МАЗМҰНЫ

	АНЫҚТАМАЛАР	5
	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	21
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* генінің аз дозалық радиация жағдайындағы полиморфтық өзгерістері	28
1.4.3	*APC* гені және оның апоптоздағы рөлі: аз мөлшерлі радиацияға сезімтал полиморфизмдер	29
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	35
1.6.3	Созылмалы сәулелену жағдайында ДНҚ репарациясына қатысатын *XRCC1* генінің полиморфизмі	36
1.7	Аз мөлшерлі радиацияның иммундық жүйеге әсері	37
1.7.1	Аз мөлшерлі радиацияның иммунитетке жауапты гендерге әсері	40
1.7.2	Аз мөлшерлі радиацияның *hIFNα-2b* геніне әсері: кәсіби созылмалы радиациялық әсерді бағалаудағы рөлі	41
2	**ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ**	43
2.1	Зерттеу материалдары	43
2.2	ДНҚ үлгілерін алу	45
2.2.1	ДНК-ны бөліп алу және тазарту әдістемесі	45
2.2.2	ДНҚ молекуласын сандық және сапалық бағалау	46
2.3	Полиморфизмдерді анықтау әдістемесі	47
2.3.1	Полиморфты учаскелер мен сәйкес праймерлерді таңдау	47
2.3.2	Полимеразды тізбекті реакция	47
2.3.3	Рестрикция	49
2.3.4	Полиакриламидті гель-электрофорез	50
2.4	*IFNα-2b* генінің мутацияларын анықтау	50

2.4.1 Нақты уақыттағы ПТР негізінде генотиптеу 50
2.4.2 Секвенирлеу арқылы ПТР өніміндегі мутациялық учаскелерді нақтылау 50
2.5 Статистикалық талдау 51
3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ 53
3.1 Зерттеу жұмысының орындалу реті 53
3.2 Зерттелген топтардың жалпы сипаттамасы 53
3.3 Зерттелушілердің тұрғылықты орындарындағы радиациялық әсерді кешенді бағалау 55
3.3.1 Атом өнеркәсібіне жақын орналасқан елді мекендегі радонның тиімді радиоактивті эквивалентті активтілігі 55
3.3.2 Италиялық медицина қызметкерлерінің жеке радиациялық жүктемелері 55
3.3.3 Атом өнеркәсібі қызметкерлерінің жеке радиациялық жүктемелері 56
3.3.4 Бақылау тобы ретінде Алматы қаласының радиациялық ахуалының сипаттамасы 56
3.4 ДНҚ үлгілерінің сандық және сапалық бағалау 57
3.5 Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысушы гендердің полиморфизмдік аудандарын зерттеу 58
3.5.1 *TP53* генінің 3 интронындағы полиморфизмді талдау 58
3.5.2 *TP53* генінің 6 интронындағы полиморфизмді талдау 62
3.5.3 *TP53* генінің 4 экзонңындағы полиморфизмді талдау 65
3.5.4 *CDKN1A* генінің 31 кодонындағы полиморфизмді талдау 69
3.5.5 *APC* генінің 11-экзоны полиморфизмін талдау 72
3.6 Ангиогенезді реттеуге қатысатын ген 74
3.6.1 *VEGF* генінің -2549 позициясындағы инсерциялық-делециялық полиморфизмін талдау 74
3.7 ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендер 78
3.7.1 *RAD51* генінің rs1801320 полиморфизмін талдау 78
3.7.2 *XPD* генінің rs13181 полиморфизмін талдау 81
3.7.3 *XRCC1* генінің rs25487 полиморфизмін талдау 83
3.8 Ақсу кенті тұрғындарында радиациялық әсер жағдайындағы репарациялық гендер полиморфизмдерінің салыстырмалы талдау 86
3.9 Созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулелену жағдайындағы радиосезімталдықтың генетикалық механизмдерінің көпфакторлы сипаты 89
3.10 Зерттеудің статистикалық қуатын бағалау (Power analysis) 91
3.11 *TP53* гені полиморфизмдерінің тіркесу теңсіздігін (LD) талдау 93
3.12 *TP53* генінің гаплотиптеріне ассоциативті талдау 95
3.13 Жинақталған радиациялық дозаның факторларға тәуелдігі: көптік регрессиялық талдау 97
3.14 Уран өндіру кәсіпорындары қызметкерлеріндегі жұмыс өтілі мен жинақталған радиациялық доза арасындағы корреляциялық байланыс 101
3.15 Созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсер жағдайындағы

	демографиялық және генетикалық факторлардың рөлін көпфакторлы талдау	103
3.16	Иммундық жүйе генінің мутацияларын талдау	105
3.17	Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне генетикалық тұрақтылықты бағалау әдісін әзірлеу	109
	ҚОРЫТЫНДЫ	118
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	120
	ҚОСЫМША А. Ақпараттандырылған келісім	145
	ҚОСЫМША Ә. Жергілікті этика комитетінің қорытындысы	147
	ҚОСЫМША Б. Деректер базасы	148

АНЫҚТАМАЛАР

Радиация – иондаушы сәулелерді (гамма, рентген, альфа, бета сәулелерін) немесе атом ядросындағы энергияның бөлінуінен туындайтын сәулелену 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.

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

APC	–	аденоматоздық полипоз коли гені
АЭС	–	атом электр станциясы
DSBs	–	ДНҚ қос тізбекті үзілістері
IFNα-2b	–	интерферон альфа-2b гені
ПТР	–	полимеразды тізбекті реакция
RAD51	–	гомологтық рекомбинация арқылы ДНҚ репарациясына қатысатын ген
TaqMan Assay	–	генетикалық өзгерістерді талдау үшін қолданылатын молекулярлы әдіс
TP53 (TTP53)	–	қатерлі ісіктердің супрессорлық гені
VEGF	–	қан тамырларының эндотелиальды өсу факторын (Vascular Endothelial Growth Factor)
XPD (ERCC2)	–	ДНҚ эксцизиялық репарациясына қатысатын ген
XRCC1	–	X-ray repair cross-complementing protein 1
γH2AX	–	ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерін көрсететін маркер
АБТ (RNS)	–	азоттың белсенді түрлері
АФК	–	апоптозды факторлық каскад
БНП	–	бір нуклеотидті полиморфизм
ДНҚ	–	дезоксирибонуклеин қышқылы
ИС	–	иондаушы сәулелену
мГр	–	миллигрей
мЗв	–	миллизиверт
НЭР	–	нуклеотидтік эксцизиялық репарация
ОБТ (ROS)	–	оттегінің белсенді түрлері
РНҚ	–	рибонуклеин қышқылы
РТ-ПТР (RT-PCR)	–	нақты уақыт режиміндегі полимеразды тізбекті реакция (Real-Time Polymerase Chain Reaction)
РФҰП (RFLP)	–	рестрикциялық фрагменттер ұзындығының полиморфизмі (Restriction Fragment Length Polymorphism)
ЭЖД (LET)	–	энергия жоғалту деңгейі

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 радиацияның созылмалы әсеріне ұшыраған адамдарда функционалдық маңызы бар гендердің полиморфизмдері мен мутацияларын зерттеу арқылы радиорезистенттілікпен ассоциацияланған генетикалық варианттарды 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 қатысатын гендердің маңызды полиморфизмдерінің аз дозалы радиацияға резистенттілікпен ассоциациясын зерттеу.
3. Созылмалы аз мөлшерлі радиация әсерінде иммундық жүйе гендеріндегі мутациялық өзгерістер деңгейін зерттеу.
4. Аз мөлшерлі радиация созылмалы әсеріне генетикалық бейімділікті бағалау әдістемесін ұсыну.

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 бейімділікпен 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* 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 әсеріне бейімділіктің 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 бейімділікпен ассоциацияланатынын анықтауға мүмкіндік берді. Алынған деректер радиациялық әсеріне бейімділіктің молекулалық механизмдері биологиялық реттелудің әртүрлі деңгейінде әрекет етуі мүмкін екенін көрсетеді. Зерттеу радиациялық әсеріне бейімділіктің көпдеңгейлі табиғатын тереңірек түсінуге жол ашып, әртүрлі жүйелер арасындағы өзара байланыс болуын болжайды. Жүргізілген жұмыс осы саладағы болашақ зерттеулерге серпін береді.

Жұмыстың практикалық құндылығы

Жұмыстың практикалық маңызы уран кеніштері жұмысшылары, радиологиялық бейіндегі медицина қызметкерлері және радиациялық қауіпті аймақтар тұрғындары арасында созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне жеке бейімділігін бағалау мен жүйелі мониторинг жүргізу үшін генетикалық полиморфизмдерді маркерлер ретінде қолдану мүмкіндігінде жатыр. Мұндай маркерлер радиациялық әсерге жоғары бейімділік 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. *TP53* генінің 6-интронындағы полиморфизм созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен ассоциацияланады: A аллелі жоғары радиорезистенттілікпен, ал G аллелі төмен радиорезистенттілікпен байланысты. *TP53* генінің 3-интронындағы инсерциялық полиморфизм созылмалы аз мөлшерлі радиация әсеріне төзімділікпен ассоциацияланады: инсерция жоғары радиорезистенттілікпен, ал делеция төмен радиорезистенттілікпен байланысты.

2. *TP53* 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.

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

4. Аз мөлшерлі радиация созылмалы әсеріне генетикалық бейімділікті бағалау әдістемесі ұсынылды. 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

1. ҒТП: О.0457 «Қазақстанның биологиялық әртүрлілігін сақтау үшін өсімдіктердің, жануарлардың, микроорганизмдердің коллекцияларын ұстап тұру және толықтыру, сондай-ақ бірегей генетикалық банктерді сақтау» 2011-2015 жж: Тапсырма 1 «Уран кеніштерінің жұмысшыларының ДНҚ банкісін құру және молекулалық-генетикалық сипаттау, олар созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсеріне ұшыраған. Аз мөлшерлі радиацияның тұрақты әсеріне ұшыраған адамдардың генотиптері бойынша электрондық деректер базасын құру».

2. Ғылыми-техникалық бағдарлама (ҒТП): О.0592 «Қазақстанның медицина, ауыл шаруашылығы және қоршаған ортаны қорғау қажеттіліктері үшін отандық геномдық-протеомдық және жасушалық технологияларды әзірлеу» 2012-2014 жж. Тапсырма 2: «Уран өндіру және уран өңдеу өнеркәсібі персоналының аз мөлшерлі радиациямен сәулеленуінің салдарын молекулалық-генетикалық мониторингтеу».

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

4. «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 148 беттен тұрады, оған мына бөлімдер кіреді: анықтамалар, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістері, зерттеу нәтижелері және оларды талқылау, қорытынды, қолданылған әдебиеттер тізімі, қосымшалар. Пайдаланылған дереккөздер тізімі 282 атауды қамтиды. Жұмыс 26 кесте мен 19 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. 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* және *RAD51* сияқты гендердің аллельдік варианттары ДНҚ зақымдалуына жауап реакцияның тиімділігін өзгертетіні анықталған.

Зерттеуде гендер радиациялық әсерге жауаптың негізгі молекулалық кезеңдерін қамту қағидасы бойынша таңдалды. ДНҚ репарация гендері (*XRCC1, RAD51, XPD*) радиациядан туындаған зақымдануды қалпына келтіруге қатысса, *TP53* және *CDKN1A* гендері жасушалық цикл мен апоптозды реттеу арқылы зақымға жасушалық жауапты анықтайды. Ал *VEGF* және *APC* гендері тіндік бейімделу мен геном тұрақтылығына қатысады. Осылайша, таңдалған гендер радиациялық жауаптың кешенді сипатын сипаттауға мүмкіндік береді.

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, *TP53* және *ATM* сияқты гендердегі полиморфизмдердің радиосезімталдыққа әсері маңызды рөл атқарады. Хіе және әріптестері *TP53* 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 *TP53* 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].

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. [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. 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 [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, TP53*, 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].

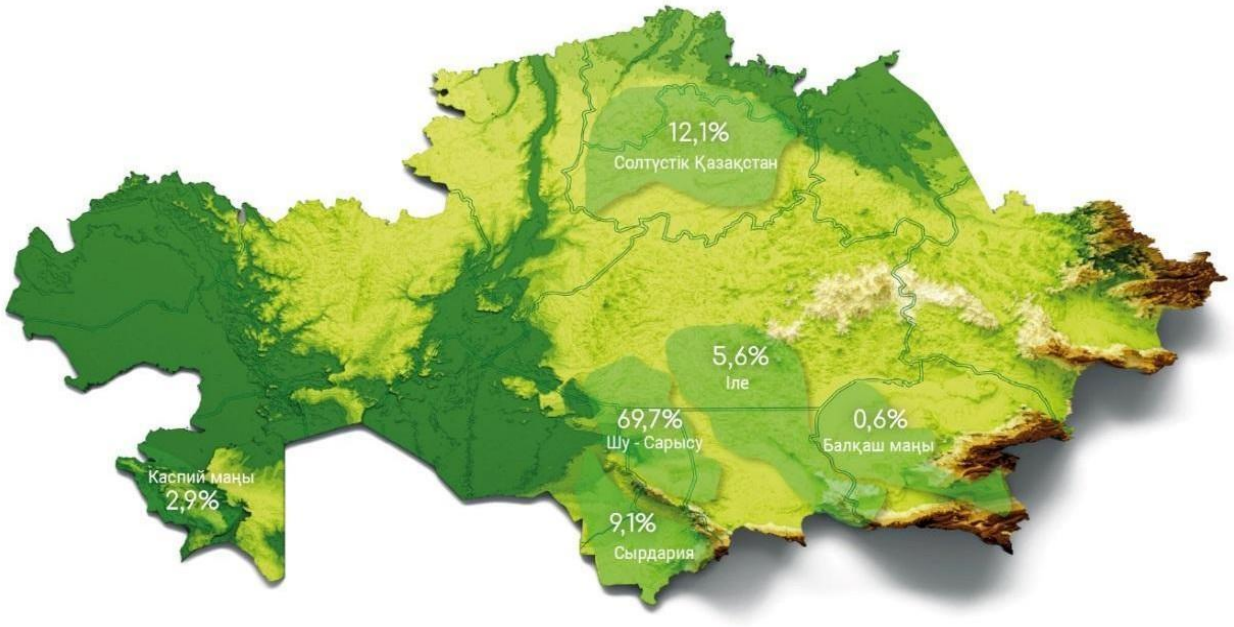
Радиациялық әсерден туындаған хромосомалық аберрациялар мен генетикалық тұрақсыздық қатерлі ісік және басқа да аурулардың дамуына ықпал етеді. Радиогеномика саласында жүргізілген зерттеулер радиацияға деген жеке генетикалық бейімділікті тереңірек түсінуге мүмкіндік беріп, болашақта радиациялық қауіпке 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 бейімділігіне 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* және *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 немесе төмен болады.

1.3 Қазақстанның уран өндіру саласы

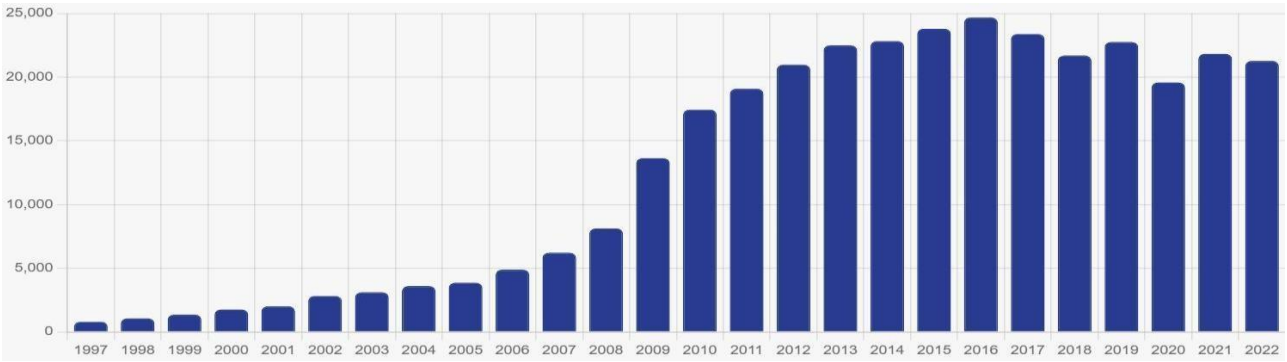
Қазақстан уран өндіру бойынша әлемдегі жетекші мемлекеттердің бірі болып табылады. 2022 жылғы деректерге сәйкес, ел әлемдік табиғи уран

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).



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 *TP53* 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 *TP53* генінің экспрессиясын индукциялайды. Бұл жасуша ішінде радиоиндуцирленген зақымдарды қалпына келтіру, апоптоз немесе жасушалық қартаю процестерін белсендіретін көптеген қорғаныс механизмдерін іске қосатын реакциялар тізбегін бастайды. *TP53* 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, *TP53* апоптоз бағдарламасын іске қосып, зақымдалған жасушаның өлуін қамтамасыз етеді. Осылайша, *TP53* гені жасушалардың радиациялық зақымдарға реакциясын модуляциялайтын негізгі фактор болып табылады [101]. Сонымен қатар, *TP53* 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 *TP53* генінің функцияларын зерттеу радиацияның жасуша деңгейіндегі әсерін түсіну және радиосезімталдықты бағалау үшін маңызды болып табылады [102].

TP53 генінің маңызды нысаналарының бірі – *CDKN1A/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. *CDKN1A* 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, *TP53*-тің әсері арқылы апоптоз бағдарламасы іске қосылады. *CDKN1A* генінің экспрессиясы *TP53* 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. *TP53-CDKN1A* 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 *TP53*-тің жасушалық деңгейдегі қорғаныс процестеріндегі маңызды орнын көрсетеді. *TP53* генінде орын алатын миссенс мутациялары сирек кездесетін Ли-Фраумени синдромының дамуымен байланысты. Бұл синдром қатерлі ісіктердің ерте жаста дамуымен сипатталады және *TP53* генінің мутациялары геном тұрақсыздығына алып келетінін көрсетеді. Сонымен қатар, *TP53* және *CDKN1A* 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].

TP53 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 *TP53*

геніне әсері соңғы он жыл ішінде кеңінен зерттелді. Радиация сияқты генотоксикалық агенттерге жауап ретінде *TP53* 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 *TP53* 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].

Аз мөлшердегі радиация *TP53* генінің экспрессиясын күшейтеді, бұл жасушалардың ДНҚ зақымдалуын қалпына келтіру мүмкіндігін арттырады. Жасушалардың радиацияға жауабы реттеледі, бұл процесте *TP53* белсенділігі маңызды рөл атқарады, әсіресе апоптозды тежейді және радиациялық зақымдалуға бейім жасушаларды сақтап қалады. Бірақ, созылмалы әсер ету жағдайында *TP53* мутациясы оның қалыпты қызметін бұзып, радиацияға сезімталдықты төмендетеді [108-109].

TP53 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 *TP53* генінің мутацияларын тудырып, оның қатерлі ісікке қарсы қасиеттерін төмендетуі мүмкін, бұл жасушалардың ДНҚ-ны қалпына келтіру мүмкіндіктерін азайтады. *TP53* мутациялары өкпе, сүт безі және өңеш қатерлі ісіктерінің дамуымен байланысты екені анықталған. Сонымен қатар, *TP53* мутациялары бар жасушалар радиотерапия барысында радиацияға төзімділігін көрсетеді, бұл оларды емдеуде қиындықтар туғызуы мүмкін [111]. *TP53* генінің мутацияларының зерттелуі қатерлі ісік ауруларын диагностикалау және алдын алу үшін маңызды бағыт болып табылады. *TP53* генінің полиморфизмдерін зерттеу арқылы аз мөлшердегі радиацияның жасушалық және генетикалық деңгейде қандай өзгерістерге алып келетінін анықтау маңызды болып отыр [112].

Зерттеулер уран өндіруші жұмысшылардың *TP53* 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 *TP53* 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 *TP53* 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].

TP53 генінің интрон 6 және экзон 4 аймақтарындағы мутациялар қатерлі ісіктердің дамуына айтарлықтай әсер етеді және радиацияға ұшыраған адамдар үшін ерекше маңызды. 4 экзон пен 6 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 TP53 ақуызының қызметін төмендетіп, генетикалық тұрақсыздықты күшейтеді [115-116].

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 *TP53* 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 *TP53* ақуызының транскрипциялық белсенділігі жоғары болғанымен, апоптоз индукциясы әлсіз жүреді, нәтижесінде зақымдалған жасушалар тірі қалып, жоғары радиосезімталдық байқалады [117-118].

1.4.2 *CDKN1A* генінің аз дозалық радиация жағдайындағы полиморфтық өзгерістері

CDKN1A гені жасуша циклін реттейтін және ДНҚ-ның зақымдануына жауап ретінде жасуша бөлінуін тоқтататын негізгі гендердің бірі болып табылады. Аз мөлшерлі радиация *CDKN1A* 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 *CDKN1A* 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 *CDKN1A* 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 *CDKN1A* генінің жұмысына әсер етіп, ДНҚ жөндеу қабілетін төмендетеді, бұл қатерлі ісікке бейімділіктің артуына ықпал етеді [122].

Семей ядролық сынақ полигонына жақын аудандарда тұратын тұрғындар ондаған жылдар бойы аз мөлшерлі радиацияның әсеріне ұшыраған. *CDKN1A* 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 [123]. *CDKN1A* 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 зақымданулар 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*) *TP53* гені сияқты онкосупрессор болып табылады және жасушалардың бақылаусыз бөлінуіне жол бермейді. Бұл ген β-катенинніің 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-катенииннің 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-катенииннің 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, *TP53* 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 *TP53* 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 метастазданауына 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 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.

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. Рентгенология және ядролық медицина мамандары күнделікті жұмыс барысында аз мөлшерлі радиацияға ұшырайды, бұл *RAD5*1 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[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 [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 [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, 10846 ісікті жағдай және 11723 бақылау) бұл полиморфизмнің қатерлі ісікпен статистикалық байланысын растады [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. 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].

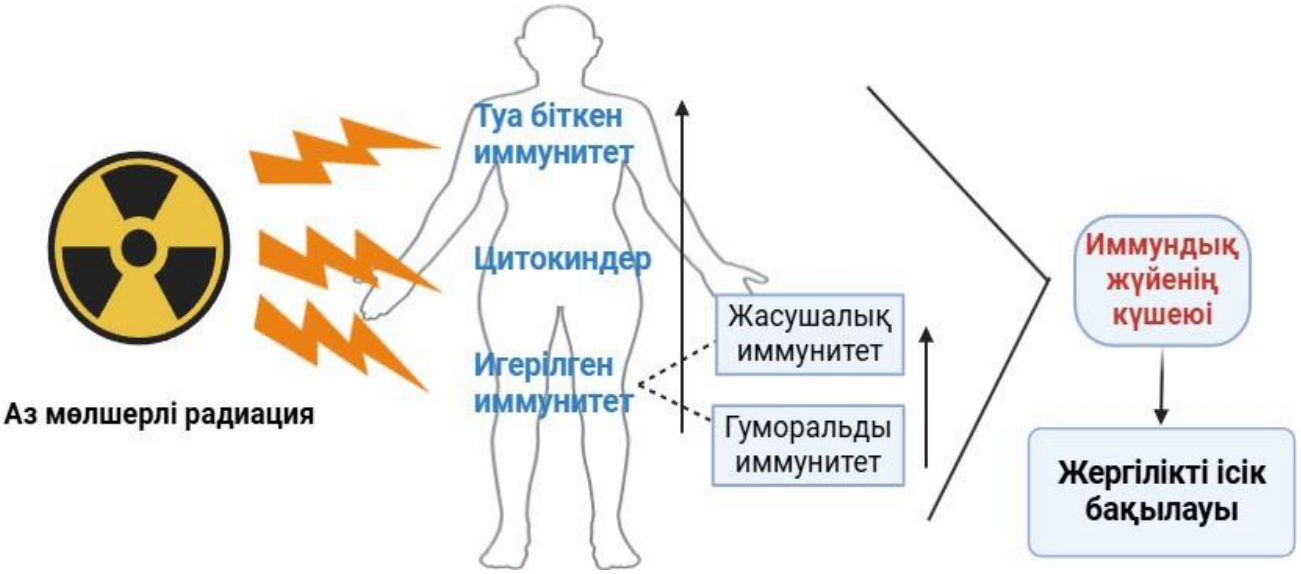
Цитокиндер иммундық жүйенің дұрыс жұмыс істеуінде шешуші рөл атқарады, өйткені олар иммундық жасушалар арасындағы сигналдарды тасымалдайды және олардың пролиферациясын, дифференциациясын, миграциясын реттейді. Цитокиндер иммундық жауаптың қалыптасуын және оны күшейтуді қамтамасыз етіп, инфекциялармен 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. 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]. Т-лимфоциттердің, нейтрофилдердің және макрофагтардың белсенділігі азаяды, бұл инфекциялардың жиілеуіне және иммундық бақылаудан тыс қатерлі ісік

жасушаларының өсуіне ықпал етеді [180-182] (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, ұзақ мерзімді 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[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 алып келеді. 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 мутациясын тудыруы мүмкін, бұл радиосезімталдықты күшейтіп, иммундық жауаптың әлсіреуіне әкеледі [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 [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].

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. *hIFNα-2b* генінің өзгерістері кәсіби қауіпті топтарда, мысалы, атом өнеркәсібі жұмысшылары мен медицина қызметкерлері арасында жиі кездеседі. 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 [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 [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].

Сонымен қатар, *hIFNα-2b* генінің өзгерістері иммундық тұрақсыздықты және радиацияға бейім топтардағы денсаулыққа қауіптерді ерте кезеңде анықтау үшін маңызды биомаркер болып табылады [196]. 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].

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 [198-200]. Бұл нәтижелер *hIFNα-2b* генінің өзгерістерін радиацияға ұшыраған қауіпті топтар арасында анықтау үшін биомаркер ретінде қолданудың маңыздылығын көрсетеді.

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 [204].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеуде этникалық топтар қазақ және орыс топтарына бөлінді. Орыс тобына сандық тұрғыдан басым болған орыс этносының өкілдерімен қатар украин, беларус және неміс этностарының өкілдері енгізілді. Бұл этностардың жеке топтардағы санының аз болуына және олардың арасында репродуктивтік оқшауланудың болмауына байланысты оларды статистикалық талдауда жеке топтарға бөлу орынсыз деп есептелді. Сондықтан әрі қарай мәтінде бұл біріктірілген топ басым этникалық құрамына сәйкес шартты түрде «орыс тобы» деп белгіленді.

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.

Уран өндіруші кәсіпорындардың жұмысшыларын зерттеуге қосу критерийлері: зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісім беру, А және Б санатындағы қызметкерлер қатарына жату және жұмыс өтілінің кемінде 1 жыл болуы. Шығару критерийлері: АИТВ инфекциясы, онкологиялық аурулар, ауыр жүрек-қантамыр аурулары және психикалық бұзылыстар.

Ақсу кентінің тұрғындарын зерттеуге қосу критерийлері: зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісім беру, 18 жастан жоғары болуы және елді мекенде кемінде 5 жыл тұруы. Шығару критерийлері: АИТВ инфекциясы, онкологиялық аурулар, ауыр жүрек-қантамыр аурулары, психикалық бұзылыстар және балалар жасы.

Бақылау тобы ретінде, Алматы қаласының Қан орталығынан алынған 289 веноздық қан үлгілері (129 қазақ, 160 орыс) зерттелді. Бақылау тобы үшін қосу критерийлері: зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісім беру, жасы 18 жастан жоғары, радиациялық әсерге ұшырамаған және табиғи фон деңгейінде өмір сүретін тұлғалар, зерттеу тобына сәйкес келуі (жасы, жынысы, этникалық шығу тегі бойынша), өндірістік радиациялық факторлармен байланысының болмауы. Шығару критерийлері: АИТВ инфекциясы, бұрын немесе қазіргі уақытта радиациялық әсерге ұшыраған тұлғалар, онкологиялық, ауыр соматикалық немесе психикалық бұзылыстары бар тұлғалар, генетикалық тұқым қуалайтын аурулары бар, кәсіби немесе тұрмыстық радиациялық әсері бар (мысалы, бұрынғы жұмыс орны).

Зерттеуге қазақ және орыс этностарына жататын 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.

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 °C температурада мұздатқышта сақталды.

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.

Медицина қызметкерлерін зерттеуге қосу критерийлері: зерттеуге қатысуға жазбаша келісім бергенн, радиологиялық бөлімдерде (рентген, КТ, ангиография, радиотерапия және т.б.) жұмыс істейтін медицина қызметкерлері, еңбек өтілі кемінде 1 жыл, жеке дозиметриялық бақылаудан өткен (фильм-бейджер/дозиметр деректері бар). Шығару критерийлері: радиологиялық қызметке қатысы жоқ медицина қызметкерлері, бұрын онкологиялық аурулармен ауырған немесе сәулелік терапия алған, ауыр соматикалық немесе психикалық аурулар, генетикалық тұқым қуалайтын аурулары бар.

Бақылау тобы ретінде сол ауруханада жұмыс істейтін, бірақ кәсіби қызмет барысында зиянды агенттердің әсеріне ұшырамаған 21 адам таңдалды. Бақылау тобын зерттеуге қосу критерийлері: зерттеуге қатысуға жазбаша келісім берген, медициналық ұйымдарда жұмыс істейтін, бірақ иондаушы сәулеленумен байланысы жоқ қызметкерлер (терапия, хирургия, әкімшілік, зертхана және т.б.), зерттеу тобына сәйкес (жасы, жынысы, этникалық шығу тегі бойынша). Шығару критерийлері: бұрын немесе қазіргі уақытта радиациялық әсерге ұшыраған медицина қызметкерлері, рентген, КТ, радиотерапия бөлімдерінде жұмыс істегендер, онкологиялық, ауыр соматикалық немесе психикалық бұзылыстары бар тұлғалар, генетикалық тұқым қуалайтын аурулары бар, кәсіби немесе тұрмыстық радиациялық әсері бар (мысалы, бұрынғы жұмыс орны).

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.

Бақылау тобы сол медициналық мекемеден алынған, бұл әлеуметтік-экологиялық факторлардың ықпалын барынша теңестіруге жағдай жасады. 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 біріздікті қамтамасыз етті. Бұл фактор зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен салыстырмалылығын арттырады.

2.2 ДНҚ үлгілерін алу

2.2.1. ДНК-ны бөліп алу және тазарту әдістемесі

Зерттеу барысында екі түрлі әдіс қолданылды: бірі – коммерциялық жиынтық негізінде, екіншісі – классикалық фенол-хлороформ экстракциясы.

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 К 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.

Ал екінші әдіс ретінде**,** классикалық фенол-хлороформдық экстракция тәсілі қолданылды. Геномдық ДНҚ перифериялық қан лимфоциттерінен стандартты фенол-хлороформ экстракциясы әдісі арқылы бөлініп алынды [215].

ДНҚ оқшаулау үшін алдымен 500 мкл жасуша суспензиясына 1% SDS және ақуыздарды ыдырату мақсатында 20 мкг/мл финалдық концентрацияда протеиназа К 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 кептірілді. Соңында, ДНҚ тұнбасы шамамен 100 мкл көлемінде нуклеазадан таза ионсыздандырылған суда ерітілді және әрі қарай қолдануға −20 °C температурада сақталды.

2.2.2 ДНҚ молекуласын сандық және сапалық бағалау

Жоғарыда көрсетілген әдістер нәтижесінде алынған ДНҚ үлгілерінің концентрациясы мен сапасы NanoDrop One (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, АҚШ) спектрофотометрі және Qubit флуориметрі арқылы бағаланды. Бұл мақсатта Qubit™ dsDNA HS (High Sensitivity) Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, АҚШ) жинағы қолданылды. Құралдар мен реактивтер өндіруші ұсынған хаттамаға сәйкес пайдаланылды [216].

Алынған ДНҚ үлгілерінің сапасы мен тұтастығы 2% агарозды гельде электрофорез жүргізу арқылы қосымша тексерілді. Электрофорезден кейін ДНҚ жолақтарын визуализациялау және құжаттау үшін Bio-Rad (АҚШ) компаниясының гель-документтеу жүйесі пайдаланылды. Визуализация мақсатында этидий бромидімен боялған ДНҚ фрагменттері 302 нм толқын ұзындығындағы ультракүлгін сәуле астында қарастырылып, алынған кескіндер цифрлық форматта тіркелді.

2.3 Полиморфизмдерді анықтау әдістемесі

2.3.1 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: *TP53* генінің 3- және 6-интрондары мен 4-экзоны, сондай-ақ *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].

2.3.2 Полимеразды тізбекті реакция

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

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 Ensemble data base -Express» бағдарламасының көмегімен құрастырылды, және олар «Ensemble data base» электрондық деректер базасынан алынған мәліметтер негізінде жасалды.

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 нәтижесінде жоғары спецификалық амплификацияға қол жеткізілді.

Кесте 1 – ПТР шарттары

Полимор-физм	Тура праймер (F)	Кері праймер (R)	Бастапқы денатурация	Цикл шарттары	Соңғы элонгация
TP53 генінің интрон 3	GGGACTGACTT TCTGCTCTT	TCAAATCATC CATT GCTTGG	95°C - 10 мин	40 цикл: 95°C - 1 мин 55°C - 1 мин 72°C - 1 мин	72°C - 10 мин
TP53 генінің интрон 6	TGGCCATCTAC AAGCAGTCA	TTGCACATCT CATGGGGTTA	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
TP53 генінің экзон 4	GGTAAGGACA AGGGTTGG	ACTGACCGTG CAAGTCACAG	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	GGACTACAGGC CATTGCAGAA	GGCTACTCTC CAAAAGTCAA	95°C - 6 мин	35 цикл: 95°C - 1 мин 58°C - 30 сек 72°C - 30 сек	72°C - 5 мин
CDKN1A генінің 31 кодоны	GTCAGAACCGG CTGGGGATG	CTCCTCCCAA CTCATCCCGG	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	GCTGAGAGTG GGGCTGACTAG GTA	GTTTCTGACC TGGCTATTTC CAGG	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	AGAGACCGAG CCCTAAGGA	CGCCTCACAC ACTCACCTC	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	ATCCTGTCCCT ACTGGCCATTC	TGTGGACGTG ACAGTGACAA AT	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	TTGTGCTTTCTC TGTGTCCA	TTCTCCAGCC TTTTCTGATA	94°C - 4 мин	35 цикл: 94°C - 30 сек 63°C - 30 сек 72°C - 30 сек	72°C - 2 мин

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.

2.3.3 Рестрикция

Зерттелген полиморфизмдердің басым бөлігін анықтау үшін ПТР–РФҰП (полимеразды тізбекті реакция – рестрикциялық фрагменттер ұзындығының полиморфизмі) әдісі қолданылды. 2-кестеде зерттелген гендерге сәйкес пайдаланылған рестриктазалар, амплификацияланған фрагменттердің және рестрикция нәтижесінде түзілген фрагменттердің ұзындықтары келтірілген.

Кесте 2 – РФҰП талдау сипаттамалары

Ген және учаске	Рестриктаза	Фрагменттердің мөлшері (ж.н.)
TP53 генінің экзон 4	BstuI	165, 231, 396
TP53 генінің интрон 6	MspI	68, 336, 404
APC генінің экзон 11	RsaI	133, 87, 46
CDKN1A генінің 31 кодон	BlpI	272, 183, 89
TP53 генінің интрон 3	Жоқ	180, 196
VEGF генінің -2549 учаскесі	Жоқ	221, 229
RAD51 генінің rs1801320	Bst2UI	118, 113, 231
XPD генінің rs313181	PstI	222, 158, 102, 64
XRCC генінің rs25487	MspI	615, 377, 238

2.3.4 Полиакриламидті гель-электрофорез

ПТР және рестрикция өнімдерінің ұзындықтарын бағалау 8% полиакриламидті гельде (ПААГ) 200 В кернеуде электрофорез әдісімен жүргізілді. Бояу 0,05% бромды этидийді қолдану арқылы жүзеге асырылды.

2.4 *IFNα-2b* генінің мутацияларын анықтау

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.

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.

2.4.1 Нақты уақыттағы ПТР негізінде генотиптеу

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.

2.4.2 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.

2.5 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 Пирсонның χ^2 сәйкестік критерийі арқылы 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].

Көптік салыстырулар барысында статистикалық қателіктердің ықтималдығын бақылау үшін p-мәндері False Discovery Rate (FDR) әдісімен түзетілді. Бұл әдіс жалған мәнді нәтижелер санын шектеуге және алынған ассоциациялардың статистикалық сенімділігін бағалауға мүмкіндік береді.

Топтар арасындағы айырмашылықтардың статистикалық қуаттылығы G*Power 3.1 бағдарламасының көмегімен post hoc statistical power analysis әдісі арқылы бағаланды. Талдау барысында әсер мөлшері (Cohen’s w), іріктеме көлемі, статистикалық маңыздылық деңгейі (α=0,05) және зерттеудің статистикалық қуаты (1–β) ескерілді. Бұл әдіс жүргізілген топаралық салыстырулардың сенімділігі мен статистикалық маңызды айырмашылықтардың жіберіліп қалу ықтималдығын бағалауға мүмкіндік берді.

Зерттелген *TP53* гені полиморфизмдерінің тәуелсіздік дәрежесін және локустар арасындағы тіркесу байланысының ықтимал әсерін бағалау мақсатында Haploview бағдарламасының көмегімен linkage disequilibrium (LD) талдауы жүргізілді. Талдау жалпы таңдама үшін, этникалық топтар үшін, сондай-ақ әр этникалық топ ішіндегі шахтерлер мен бақылау топтары үшін жеке орындалды.

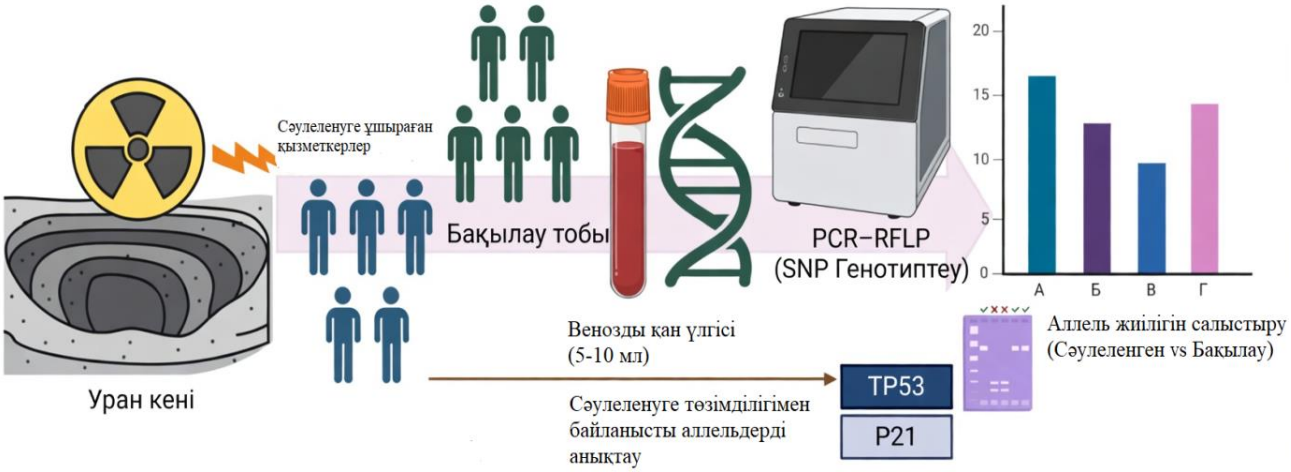
TP53 генінің келесі үш полиморфизмі зерттелді: rs1042522 (Arg72Pro), rs17878362 (16 bp ins/del) және rs1625895 (G>A). Локустар арасындағы тіркесу теңсіздігінің деңгейі D’ және r^2 коэффициенттері арқылы бағаланды. D’ көрсеткіші аллельдердің бірге тұқым қуалау дәрежесін сипаттаса, r^2 коэффициенті локустар арасындағы корреляция күшін көрсетті. LD құрылымы Haploview бағдарламасында визуализацияланып, ықтимал хаплоблоктар Gabriel және әріптестері ұсынған алгоритм бойынша анықталды. Хаплотиптердің жиіліктері expectation-maximization (EM) алгоритмі арқылы есептелді. Статистикалық мәнділік деңгейі $p<0,05$ деп қабылданды.

Ұсынылған есептік тәсілдің дискриминациялық қабілетін бағалау және шекті мәндерді анықтау мақсатында ROC-талдау жүргізілді. Оңтайлы шекті мән Юден индексі (Youden index) әдісі бойынша анықталды.

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

3.1 Зерттеу жұмысының орындалу реті

Зерттеу дизайны 5-суретте көрсетілген. Зерттеу дизайны созылмалы төмен дозалы иондаушы сәулелену әсеріне ұшыраған уран өндірісі қызметкерлері мен сәулеленуге ұшырамаған бақылау тобын салыстырмалы молекулалық-генетикалық зерттеуге негізделді. Зерттеуге қатысушылардан 5–10 мл көлемінде веноздық қан үлгілері алынып, перифериялық қан лимфоциттерінен геномдық ДНҚ бөлініп шығарылды.



Сурет 5 – Зерттеу дизайны

Геномдық ДНҚ бөліп алу QIAamp DNA Mini Kit көмегімен жүргізілді.

Радиосезімталдық пен генетикалық тұрақтылыққа қатысы бар гендерінің полиморфизмдері ПТР-РФҰП әдісі арқылы генотиптелді. Генотиптеу нәтижелері негізінде зерттелген полиморфизмдердің генотиптік және аллельдік жиіліктері есептеліп, сәулеленуге ұшыраған топ пен бақылау тобы арасында салыстырмалы талдау жүргізілді. Алынған деректер төмен дозалы созылмалы сәулеленудің ықтимал генетикалық әсерін және жеке радиосезімталдықпен байланысты молекулалық маркерлерді бағалау үшін қолданылды.

3.2 Зерттелген топтардың жалпы сипаттамасы

Зерттеуге Қазақстаннан барлығы 900 адам енгізілді. Негізгі зерттеу тобын уран өндіру және өңдеу кәсіпорындарының 511 қызметкері құрады: «Балқашинское» уран кенішінен – 238 адам (54 қазақ және 184 орыс), СТКХК-дан – 224 адам (52 қазақ және 172 орыс), «Заречное» кен орнынан – 49 адам, олардың барлығы қазақ этносына жатты. Сонымен қатар, Ақсу елді мекенінің 100 тұрғыны зерттелді. Бақылау тобына Алматы қаласының Қан орталығынан алынған 289 адам енгізілді, оның 129-ы қазақ және 160-ы орыс этносына жатты (кесте 3).

Жағдайлар топтары орыс және қазақ этностары бойынша бақылау тобымен салыстырғанда жас ерекшеліктері тұрғысынан статистикалық мәнді

айырмашылық көрсеткен жоқ. СТКХК жұмысшыларының еңбек өтілі орыс этносы арасында Балкашинское кенішінің жұмысшыларымен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан жоғары болды (p = 0,023), ал қазақ этносы арасында керісінше төмен екені анықталды (p = 0,039). Сонымен қатар, қазақ этносы бойынша СТКХК жұмысшыларының еңбек өтілі Заречное кентіндегі шахтерлердің еңбек өтілінен статистикалық тұрғыдан ерекшеленбеді (p = 0,632).

Кесте 3 – 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	41,7 ± 10,3	-	46,5 ± 12,2	-
«Балқашинское»	238	54	184	44,0 ± 9,2	11,4 ± 10,9	49,7 ± 10,9	13,7 ± 11,6
СТКХК	224	52	172	42,8 ± 10,0	8,1 ± 5,7	50,2 ± 11,1	15,3 ± 12,2
«Заречное»	49	49	-	41,3 ± 9,3	8,5 ± 5,2	-	-
Ақсу елді мекені	100	100	-	42,5 ± 10,6	-	-	-
Барлығы	900	385	525	-	-	-	-

Зерттеудің қосымша тобын Болонья қаласындағы Sant'Orsola-Malpighi ауруханасының радиология, радиотерапия және кардиология бөлімшелерінде кәсіби иондаушы сәулеленуге ұшырайтын 21 медицина қызметкері құрады. Бақылау тобына сол медициналық мекемеде жұмыс істейтін, бірақ кәсіби қызметі иондаушы сәулеленумен байланысты емес 21 адам енгізілді. Сәулеленуге ұшыраған медицина қызметкерлерінің орташа жасы 43,7 ± 8,9 жас, ал бақылау тобында 41,6 ± 6,3 жас болды (кесте 4).

Кесте 4 – Болонья қаласындағы сәулеленуге ұшыраған медицина қызметкерлері мен Қазақстандық атом өнеркәсібі қызметкерлері мен салыстырмалы топтың сипаттамалары

Топ	Үлгі саны	Ұлты	Жасы (орташа)	Жынысы
Сәулеленуге ұшыраған медицина қызметкерлері	21	Италия	43,7 ± 8,9	ерлер
Бақылау тобы	21	Италия	41,6 ± 6,3	ерлер
Сәулеленуге ұшыраған атам өнеркәсібі қызметкерлері	51	Қазақ	47, 2±10,1	ерлер
Бақылау тобы	38	Қазақ	46,6 ±12,4	ерлер

Салыстырмалы зерттеу үшін Қазақстаннан уран өндірісінің 51 қызметкері және бақылау тобының 38 өкілі енгізілді. Олардың орташа жасы тиісінше 47,2 ± 10,1 және 46,6 ± 12,4 жасты құрады. Зерттеуге енгізілген барлық тұлғалар ер

адамдар болды. Топтар арасында жас көрсеткіші бойынша статистикалық мәнді айырмашылық анықталған жоқ.

3.3 Зерттелушілердің тұрғылықты орындарындағы радиациялық әсерді кешенді бағалау

3.3.1 Атом өнеркәсібіне жақын орналасқан елді мекендегі радонның тиімді радиоактивті эквивалентті активтілігі

Зерттеуге қатысқан жұмысшылар Степногорск аймағындағы, Шантөбе және Заречное кен орындарындағы уран өндіру кәсіпорындарында еңбек етті. Радиациялық мониторинг деректері бойынша Солтүстік Қазақстан аймақтарында (Степногорск, Шантөбе) гамма-сәулеленудің эквивалентті доза қуатының орташа мәндері шамамен 0,12–0,30 мкЗв/сағ құраса, Заречное кен орнында негізінен 0,03–0,10 мкЗв/сағ деңгейінде болды, өндірістік нысандар маңында жергілікті жоғарылау жағдайлары байқалды. Бұл жағдайлар уран өндіру өнеркәсібі қызметкерлерінің аз мөлшерлі иондаушы сәулеленудің созылмалы әсеріне ұшырайтынын көрсетеді.

Радонның тиімді радиоактивті эквивалентті активтілігі (ЭРОА) «РАМОН-02» және «РАМОН-02А» радон мониторлары арқылы анықталды. Бұл әдіс радон мен торонның 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 [205-206].

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

Зерттеу барысында радиоактивті қалдықтарды сақтау қоймасына (СТКХК) жақын орналасқан Ақсу кентінің радиациялық жағдайына кешенді бағалау жүргізілді. Бұл елді мекен қалдық қоймасынан шамамен 4-5 км қашықтықта орналасқан. Радонның тиімді радиоактивті эквивалентті активтілігінің салыстырмалы зерттеу 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 анықталды [207].

3.3.2 Италиялық медицина қызметкерлерінің жеке радиациялық жүктемелері

ИС кәсіптік әсер ету деңгейі жүйелі түрде жеке бақылау құрылғылары (фильм-бейджер) 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].

3.3.3 Атом өнеркәсібі қызметкерлерінің жеке радиациялық жүктемелері

Жұмыс өтілі әр қызметкерде әртүрлі болып, 4 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 (кесте 5).

Кесте 5 – Уран өндіру саласында жұмыс істейтін қызметкерлерге әсер ететін иондаушы сәулеленудің сипаттамалық көрсеткіштері

Көрсеткіш	Мәліметтер	Түсініктеме
Жылдық орташа тиімді эквивалентті доза	2–21 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.
Барлық атом өнеркәсібі бойынша орташа еңбек өтілі	9,33±7,95	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].		

3.3.4 Бақылау тобы ретінде Алматы қаласының радиациялық ахуалының сипаттамасы

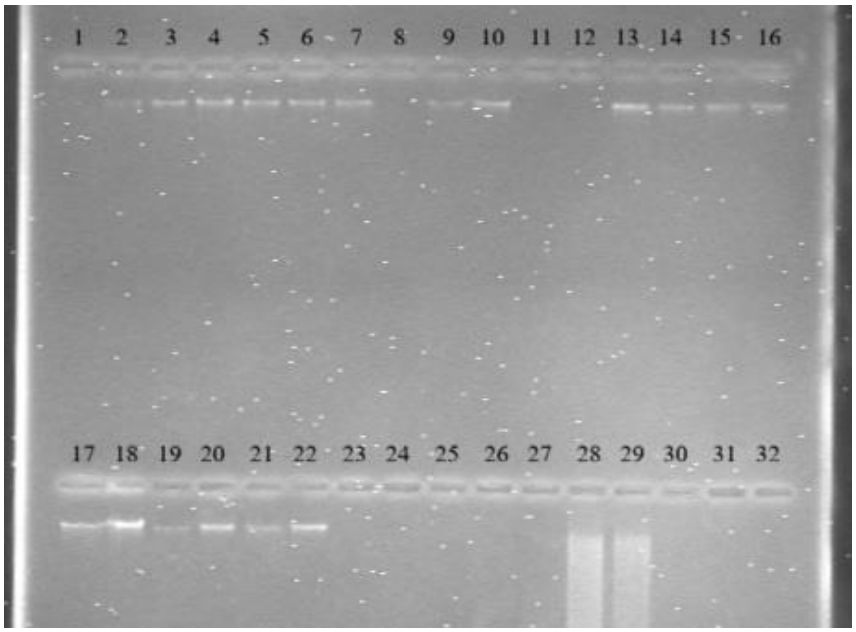
Алматы қаласын бақылау тобы ретінде қолданудың ғылыми негізі оның радиациялық ахуалының салыстырмалы түрде қауіпсіз болуымен түсіндіріледі. Қазақстан Республикасының Ұлттық ядролық орталығы мен «Казгидромет» жүргізген радиациялық мониторинг деректеріне сәйкес, Алматы қаласындағы табиғи гамма-фон деңгейі 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.

3.4 ДНҚ үлгілерінің сандық және сапалық бағалау

Бөлініп алынған ДНҚ үлгілерінің орташа концентрациясы 32±18 нг/мкл құрады, ал концентрациялар диапазоны 1–92 нг/мкл аралығында өзгерді. ДНҚ сапасы бөлініп алынған алғашқы үлгілерде агарозды гельдегі электрофорез әдісімен қосымша бағаланды. Зерттелген үлгілердің басым көпшілігінде жоғары молекулалық ДНҚ-ның айқын жолақтары байқалып, деградация белгілері анықталған жоқ (сурет 6).



Жолақтар: 1-22 – геномдық ДНҚ үлгілері;
1, 8, 11 және 12 – ДНҚ концентрациясы төмен үлгілер;
28 және 29 – салыстыру үшін келтірілген ДНҚ-ның айқын деградациясы байқалатын үлгілер;
23-27, 30-32 – үлгілер жүктелмеген бос жолақтар.

Сурет 6 – Геномдық ДНҚ үлгілерінің 2% агарозды гельдегі электрофореграмма

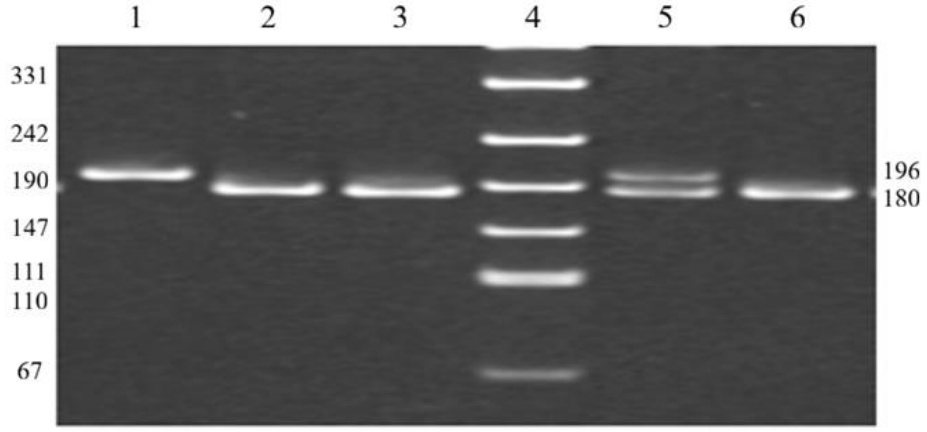
Кейбір үлгілерде ДНҚ визуализациясы қиындау болғанымен, бұл олардың төмен концентрациясымен байланысты болуы мүмкін. Соған қарамастан, бөлініп алынған ДНҚ-ның сапасы мен концентрациясы ПТР талдауын жүргізуге жеткілікті болды. Барлық үлгілер үшін ПТР реакциясы сәтті жүзеге асырылып, олар кейінгі молекулалық-генетикалық зерттеулерге жарамды деп танылды.

3.5 Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысушы гендердің полиморфизмдік аудандарын зерттеу

3.5.1 *TP53* генінің 3-ші интронындағы полиморфизмді талдау

Жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысушы *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизмді талдау нәтижелері радиациялық әсер жағдайында генетикалық өзгергіштіктің таралу ерекшеліктерін бағалауға мүмкіндік берді. Зерттеу барысында *TP53* генінің 3-интронындағы 16 жұп негізден (ж.н.) тұратын Ins/Del полиморфизмі зерттелді.

Генотиптерді сәйкестендіру мақсатында амплификация өнімдері 8% полиакриламидті гельде (ПААГ) электрофорез әдісі арқылы талданды. Гомозиготты DD генотипі тек 180 ж.н. фрагментінің болуымен сипатталды. Гетерозиготты DI генотипінде екі жолақ – 180 ж.н. және 196 ж.н. – тіркелді, бұл инсерцияланған және делецияланған аллельдердің қатар болуын білдіреді. Ал гомозиготты II генотипі тек 196 ж.н. фрагментімен сипатталды, бұл екі аллельдің де инсерцияланған нұсқада болуын көрсетті (сурет 7).



Жолақтар: 4 – молекулалық масса маркері ретінде pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23 (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) [232] жолақтары қызмет атқарады;
1 – гомозиготты мутантты генотипі (16 ж.н. инсерциясы);
2, 3, 6 – инсерция жоқ, гомозиготты жабайы генотипі;
5 – гетерозиготты генотипі.

Сурет 7 – *TP53* генінің 3 интронындағы полиморфизмның амплификация өнімдерінің электрофореграммасы

Алынған нәтижелер *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизмінің зерттелген топтардағы таралу ерекшеліктерін бағалауға мүмкіндік берді.

Интрондық аймақтар ақуыздың аминқышқылдық тізбегін тікелей кодтамаса да, олар ген экспрессиясын реттеуге, транскрипциялық белсенділікке және пре-мРНҚ сплайсингіне ықпал етуі мүмкін. Осыған байланысты *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизмінің әртүрлі аллельдік нұсқалары *TP53* генінің реттелу ерекшеліктеріне және радиациялық әсерге организмнің жеке жауап реакцияларына жанама түрде әсер етуі ықтимал. Сондықтан аталған полиморфизм радиациялық экспозиция жағдайындағы генетикалық сезімталдық пен бейімделу ерекшеліктерін бағалауға мүмкіндік беретін молекулалық-генетикалық маркерлердің бірі ретінде қарастырылуы мүмкін [231].

6-кестеде келтірілген *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизмінің генотиптері мен аллельдерінің таралуын талдау нәтижелері бойынша уран өндіру кәсіпорындарының қызметкерлері мен бақылау тобы арасындағы статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар Степногорс тау-кен-химия комбинатында жұмыс істейтін орыс ұлты өкілдері арасында анықталды. Зерттелген топта гетерозиготалы DI генотипінің жиілігі 42,9% құраса, бақылау тобында бұл көрсеткіш 19,2% болды (OR = 3,17; 95% CI: 1,84–5,46; p = 0,000047). Керісінше, DD генотипінің жиілігі қызметкерлер арасында бақылау тобымен салыстырғанда төмен болды (55,9% және 75,8%; OR = 0,40; 95% CI: 0,24–0,68).

Тұқым қуалаудың доминантты моделі бойынша (DI+II және DD генотиптерін салыстыру кезінде) топтар арасында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталды (OR = 2,472 95% CI: 1,48–4,13; p = 0,00020). Бұл айырмашылықтар көптік салыстыруларға енгізілген FDR-түзетуден кейін де өз маңыздылығын сақтады. Рецессивті модель бойынша (DD+DI және II генотиптерін салыстыру кезінде) де статистикалық мәнді айырмашылық байқалды (OR = 4,61; 95% CI: 0,91-23,2; p = 0,043), алайда II генотипінің сирек кездесуі нәтижелердің сенімділігіне әсер етуі мүмкін.

Аллельдік талдау барысында Степногор тау-кен-химия комбинатының қызметкерлері мен бақылау тобы арасындағы орыс популяциясында аллельдердің таралуында да статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды. Инсерциялық I аллелінің жиілігі қызметкерлер арасында 22,6%, ал бақылау тобында 14,6% құрады (OR = 1,71; 95% CI: 1,11–2,65). Ал D аллелінің жиілігі зерттелген топта төмен болды (77,4% және 85,4%; OR = 0,59; 95% CI: 0,38–0,91).

Қалған зерттелген топтарда, атап айтқанда «Балкашинское» кен орнындағы қазақ және орыс ұлттары арасында, сондай-ақ «Заречное» кен орнындағы қазақтар арасында *TP53* генінің генотиптері мен аллельдерінің таралуында зерттеу және бақылау топтары арасында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ (p > 0,05).

Біріктірілген жалпы іріктемеде де орыс тобында анықталған ассоциация сақталды. Сәулеленген топта DD генотипінің жиілігі бақылау тобымен салыстырғанда төмен (63,5% және 75,0%; OR = 0,58; 95% CI: 0,37–

Кесте 6 – *TP53* генінің 3 интронындағы генотиптер мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (P-мәні)	Топаралық салыстыру (P-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	DD	39 (0,750)	90 (0,756)	0,967	0,455-2,056	0,409/ 0,377	0,456
	DI	13 (0,250)	23 (0,193)	1,391	0,641-3,021		
	II	0 (0,000)	6 (0,050)	0	-		
	D	0,875	0,853	1,207	0,610-2,389	-	0,589
	I	0,125	0,147	0,829	0,419-1,640		
Орыстар	DD	99 (0,559)	91 (0,758)	0,404	0,242-0,675	0,175/ 0,374	0,000047**
	DI	76 (0,429)	23 (0,192)	3,173	1,843-5,464		
	II	2 (0,011)	6 (0,050)	0,217	0,043-1,095		
	DD+DI[$]	175 (0,989)	114 (0,950)	4,605	0,914-23,22	-	0,043*
	DI + II[#]	78 (0,441)	27 (0,242)	2,472	1,481-4,128	-	0,00020**
	D	0,774	0,854	0,585	0,378-0,905	-	0,015*
	I	0,226	0,146	1,710	1,105-2,646		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	DD	39 (0,709)	102 (0,829)	0,502	0,238-1,060	0,949/ 1,000	0,078
	DI	15 (0,273)	20 (0,163)	1,931	0,901-4,140		
	II	1 (0,018)	1 (0,008)	2,259	0,139-36,794		
	D	0,845	0,911	0,537	0,273-1,058	-	0,065
	I	0,155	0,089	1,876	0,959-3,670		
Орыстар	DD	131 (0,708)	93 (0,750)	0,809	0,483-1,354	0,910/ 0,447	0,175
	DI	51 (0,276)	25 (0,202)	1,507	0,874-2,598		
	II	3 (0,016)	6 (0,048)	0,324	0,080-1,321		
	D	0,846	0,851	0,963	0,615-1,509	-	0,869
	I	0,154	0,149	1,034	0,660-1,621		
«Заречное»							
Қазақтар	DD	43 (0,878)	103 (0,831)	1,461	0,551-3,872	0,514 / 1,000	0,564
	DI	5 (0,102)	20 (0,162)	0,591	0,209-1,674		
	II	1 (0,020)	1 (0,008)	2,563	0,157 - 41,798		
	D	0,929	0,911	1,265	0,522-3,065	-	0,601
	I	0,071	0,089	0,790	0,326-1,914		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	DD	121 (0,776)	103 (0,780)	1,136	0,693-1,862	0,996/ 0,358	0,474
	DI	33 (0,212)	23 (0,174)	0,880	0,537-1,443		
	II	2 (0,013)	6 (0,045)	0,973	0,557-1,701		
	D	0,881	0,867	1,271	0,704-2,297	-	0,613
	I	0,119	0,133	0,273	0,054-1,375		
Орыстар	DD	230 (0,635)	93 (0,750)	0,581	0,367-0,919	0,520/ 0,447	0,0037**
	DI	127 (0,351)	25 (0,202)	2,140	1,312-3,490		
	II	5 (0,014)	6 (0,048)	0,275	0,083-0,919		
	D	0,811	0,851	0,751	0,506-1,116	-	0,156
	I	0,189	0,149	1,331	0,896-1,977		

* $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; ** көптік салыстыруларға FDR-түзету енгізілгеннен кейін $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; [$] рецессивті тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады; [#] доминантты тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады.

0,92), ал DI генотипінің жиілігі жоғары болды (35,1% және 20,2%; OR = 2,14; 95% CI: 1,31–3,49). Генотиптердің таралуындағы айырмашылық статистикалық мәнді болды (p = 0,0037) және FDR-түзетуден кейін де маңыздылығын сақтады. Қазақ тобында мұндай ассоциация анықталған жоқ. Бұл этникалық айырмашылық әр популяцияның генетикалық фонының ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін [237]. Сонымен қатар, орыс тобында әсердің СТКХК жұмысшыларымен салыстырғанда әлсіреуі «Балкашинское» жұмысшылары арасында жеке талдау кезінде статистикалық мәнді ассоциацияның анықталмауымен байланысты болуы ықтимал. Жекелеген кәсіпорындар арасындағы нәтижелердің айырмашылығы генотиптердің таралуына генетикалық фонмен қатар еңбек өтілі, сәулелену деңгейі және басқа өндірістік факторлардың да ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді. Соған қарамастан, жалпы іріктемеде орыс тобындағы ассоциацияның сақталуы *TP53* генінің 3-интронындағы аталған полиморфизмнің созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы ықтимал селективті маңызын көрсетеді.

Инсерциялық I аллелінің жоғары жиілігі оның созылмалы төмен дозалы радиациялық әсер жағдайында организмнің биологиялық жауабын қалыптастыруға қатысуы мүмкін екенін болжауға мүмкіндік береді. *TP53* гені жасушалық циклді бақылау, ДНҚ зақымдануына жауап беру және апоптозды реттеу процестерінде маңызды рөл атқаратындықтан, аталған полиморфизм радиациялық әсерге жеке сезімталдықтың қалыптасуына ықпал етуі мүмкін.

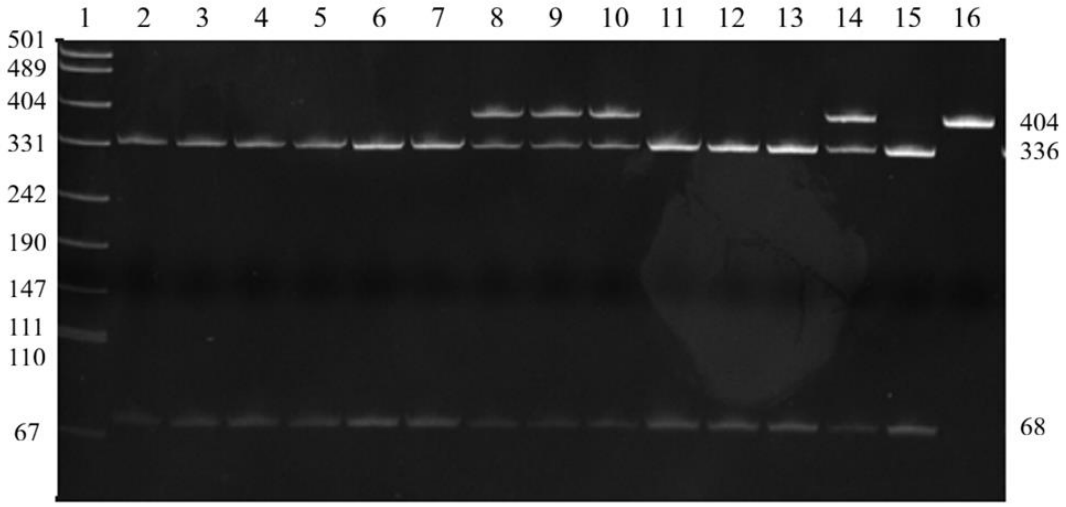
Сонымен қатар, инсерциялық аллельдің зерттелген топта жиірек кездесуі оның ұзақ мерзімді радиациялық әсер жағдайында қалыптасатын бейімделу процестерімен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. Алайда анықталған айырмашылықтар себеп-салдарлық байланысты дәлелдемейді және оларды сақтықпен түсіндіру қажет. Осыған байланысты *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизмі ұзақ мерзімді радиациялық әсерге организмнің жеке жауап ерекшеліктерін сипаттайтын әлеуетті генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін.

Мұндай өзгерістер радиацияның геном тұрақтылығына ұзақ мерзімді ықпалын молекулалық деңгейде талдауда маңызды индикатор бола алады. Сонымен қатар, бұл полиморфизм радиациялық әсерге жеке сезімталдық ерекшеліктерін бағалау, тәуекел топтарын анықтау және кәсіби скринингтік бақылау бағдарламаларын жетілдіру үшін әлеуетті биомаркер ретінде қарастырылуы мүмкін.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизмінің ұзақ мерзімді радиациялық әсер жағдайында организмнің жеке генетикалық жауап ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. Осыған байланысты аталған полиморфизм радиацияның геном тұрақтылығына ұзақ мерзімді әсерін бағалау үшін перспективалы молекулалық-генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін [234].

3.5.2 *TP53* генінің 6 интронындағы полиморфизмді талдау

Зерттеу барысында *TP53* генінің 6-интронында орналасқан G>A полиморфизмі зерттелді. Бұл нуклеотидтік ауысу 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 (сурет 8). Гельдегі жолақтардың үлгісіне қарап әрбір үлгінің генотипі нақтыланып, зерттеу және бақылау топтары арасындағы полиморфизмнің таралу жиіліктері салыстырылды.



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркері pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
2-7, 11-13, 15 – гомозиготалы жабайы GG генотипі;
8-10, 14 – гетерозиготалы GA генотипі;
16 – гомозиготалы мутантты AA генотипі.

Сурет 8 – *TP53* генінің 6 интронындағы амплификацияланған фрагменттің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

TP53 генінің 6-интронындағы G>A полиморфизмі интрондық аймақта орналасқанымен, мұндай генетикалық варианттар ген экспрессиясының реттелуіне, пре-мРНҚ сплайсингіне немесе басқа да регуляторлық механизмдерге ықпал етуі мүмкін. Сондықтан бұл полиморфизмнің әртүрлі аллельдік нұсқалары жасушалардың ДНҚ зақымдануына және радиациялық әсерге жауап беру ерекшеліктерімен байланысты болуы ықтимал. *TP53* гені жасушалық циклді тоқтату, ДНҚ репарациясы және апоптоз процестерін

реттеуге қатысатын негізгі онкосупрессорлық гендердің бірі болып табылады [235]. Интрондық полиморфизмдердің ген экспрессиясы мен сплайсинг үдерістеріне ықпал ету мүмкіндігі бұрынғы зерттеулерде көрсетілген [236–237].

Зерттеу нәтижелері *TP53* генінің 6-интронындағы полиморфизмнің этникалық және кәсіби топтар арасында біркелкі таралмайтынын көрсетті. Степногорс тау-кен-химия комбинаты қызметкерлері арасында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар қазақ және орыс этникалық топтарында анықталды (кесте 7).

Қазақ этникалық тобында GG генотипінің жиілігі зерттеу тобында 57,7% ал бақылау тобында 80,6% құрады (OR = 0,33; 95% CI: 0,16–0,66; p = 0,0033). Керісінше, GA генотипі сәулеленген топта жиірек кездесті (38,5% және 18,6%; OR = 2,73; 95% CI: 1,34–5,58).

Доминантты тұқым қуалау моделі бойынша (GA+AA қарсы GG) жүргізілген талдау нәтижесінде де статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды (OR = 3,05; 95% CI: 1,51–6,16; p = 0,0015). Аллельдік деңгейде A аллелінің жиілігі зерттеу тобында бақылау тобына қарағанда жоғары болды (23,1% және 10,1%; OR = 2,68; 95% CI: 1,45–4,93; p = 0,0012). Аталған айырмашылықтар көптік салыстыруларға арналған FDR-түзетуден кейін де статистикалық маңыздылығын сақтап қалды.

Орыс этникалық тобында да ұқсас заңдылық байқалды. GG генотипінің жиілігі қызметкерлер арасында бақылау тобымен салыстырғанда төмен болды (55,9% және 76,5%; OR = 0,39; 95% CI: 0,23–0,66; p = 0,00020), ал GA генотипі жиірек кездесті (42,9% және 21,8%; OR = 2,69; 95% CI: 1,59–4,56). Доминантты тұқым қуалау моделі бойынша (GA+AA қарсы GG) жүргізілген талдау нәтижесінде статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды (OR = 2,56; 95% CI: 1,53–4,30; p = 0,00030). Сонымен қатар, аллельдік талдау барысында A аллелінің жиілігі сәулеленген топта жоғары болғаны анықталды (22,6% және 12,6%; OR = 2,02; 95% CI: 1,28–3,20; p = 0,0022). Генотиптер мен аллельдер бойынша анықталған айырмашылықтар көптік салыстыруларға түзету енгізілгеннен кейін де статистикалық тұрғыдан мәнді болып қалды.

Басқа тобтарында генотиптер мен аллельдердің таралуы бойынша бақылау тобымен статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ (p > 0,05).

Жалпы іріктемені талдау барысында да анықталған заңдылықтар сақталды. Қазақ тобында сәулеленген адамдар арасында GG генотипінің жиілігі бақылау тобымен салыстырғанда төмен (69,5% және 80,8%; OR = 0,54; 95% CI: 0,31–0,94), ал GA генотипінің жиілігі жоғары болды (27,9% және 18,5%; OR = 1,71; 95% CI: 0,97–3,01; p = 0,049). Аллельдік талдауда A аллелінің жиілігі сәулеленген топта 16,6%, бақылау тобында 10,0% құрады (OR = 1,79; 95% CI: 1,08–2,96; p = 0,023). Орыс тобында да GG генотипінің жиілігі төмен (65,5% және 77,0%; OR = 0,57; 95% CI: 0,36–0,91), ал GA генотипінің жиілігі жоғары болды (33,4% және 21,4%; OR = 1,84; 95% CI: 1,14–2,97; p = 0,012). A аллелінің жиілігі де сәулеленген топта жоғары болды (17,8% және 12,3%; OR = 1,55; 95% CI: 1,01–2,36; p = 0,041).

Кесте 7 – *TP53* генінің 6 интронындағы генотиптер мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (P-мәні)	Топаралық салыстыру (P-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	GG	30 (0,577)	104 (0,806)	0,328	0,162-0,662	0,829/ 0,981	0,0033**
	GA	20 (0,385)	24 (0,186)	2,734	1,340-5,580		
	AA	2 (0,038)	1 (0,008)	5,120	0,454-57,73		
	GG+GA$	50 (0,962)	128 (0,992)	0,195	0,017-2,202	-	0,143
	GA+AA#	22 (0,423)	25 (0,194)	3,051	1,511-6,158	-	0,0015**
	G	0,769	0,899	0,374	0,203-0,688	-	0,0012**
	A	0,231	0,101	2,677	1,454-4,928		
Орыстар	GG	99 (0,559)	91 (0,765)	0,391	0,233-0,655	0,175/ 0,998	0,00020**
	GA	76 (0,429)	26 (0,218)	2,692	1,589-4,559		
	AA	2 (0,011)	2 (0,017)	0,669	0,093-4,813		
	GG+GA$	175 (0,989)	117 (0,983)	1,496	0,208-10,77	-	0,687
	GA+AA#	78 (0,441)	28 (0,235)	2,561	1,527-4,295	-	0,00030**
	G	0,774	0,874	0,494	0,313-0,780	-	0,0022**
	A	0,226	0,126	2,024	1,282-3,196		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	GG	40 (0,727)	104 (0,806)	0,641	0,307-1,339	0,985/ 0,981	0,276
	GA	14 (0,255)	24 (0,186)	1,494	0,705-3,167		
	AA	1 (0,018)	1 (0,008)	2,370	0,146-38,594		
	G	0,855	0,899	0,658	0,338-1,283	-	0,217
	A	0,145	0,101	1,519	0,779-2,960		
Орыстар	GG	138 (0,746)	97 (0,771)	0,878	0,516-1,492	0,904/ 0,999	0,566
	GA	45 (0,243)	27 (0,214)	1,179	0,685-2,027		
	AA	2 (0,011)	2 (0,016)	0,678	0,094-4,874		
	G	0,868	0,877	0,919	0,568-1,487	-	0,731
	A	0,132	0,123	1,088	0,672-1,761		
«Заречное»							
Қазақтар	GG	37 (0,841)	105 (0,808)	1,259	0,502-3,152	0,617/ 0,982	0,692
	GA	6 (0,136)	24 (0,185)	0,697	0,265-1,837		
	AA	1 (0,023)	1 (0,008)	3,000	0,184-49,003		
	G	0,909	0,900	1,111	0,483-2,553	-	0,803
	A	0,091	0,100	0,900	0,392-2,068		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	GG	107 (0,695)	105 (0,808)	0,542	0,311-0,944	0,997/ 0,982	0,049*
	GA	43 (0,279)	24 (0,185)	1,711	0,972-3,013		
	AA	4 (0,026)	1 (0,008)	3,440	0,380-31,169		
	G	0,834	0,900	0,560	0,338-0,927	-	0,023*
	A	0,166	0,100	1,786	1,078-2,958		
Орыстар	GG	237 (0,655)	97 (0,770)	0,567	0,355-0,905	0,520/ 0,999	0,012*
	GA	121 (0,334)	27 (0,214)	1,841	1,141-2,970		
	AA	4 (0,011)	2 (0,016)	0,693	0,125-3,829		
	G	0,822	0,877	0,647	0,425-0,986	-	0,041*
	A	0,178	0,123	1,546	1,014-2,356		

* $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; ** көптік салыстыруларға FDR-түзету енгізілгеннен кейін $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; $ рецессивті тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады; # доминантты тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады.

Жалпы іріктемедегі нәтижелер СТКХК жұмысшыларында анықталған ассоциациялардың бағытын екі этникалық топта да растады, алайда статистикалық мәнділік деңгейі төмендеді. Бұл «Балкашинское» және «Заречное» топтарын жеке талдау кезінде статистикалық мәнді айырмашылықтардың анықталмауымен түсіндірілуі мүмкін. Жекелеген кәсіпорындар арасындағы айырмашылықтар генотиптердің таралуына радиациялық әсермен қатар еңбек өтілі, сәулелену деңгейі немесе басқа өндірістік факторлардың ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді. Дегенмен, барлық зерттелген топтарды біріктірген кезде ассоциацияның екі этникалық топта да бір бағытта сақталуы *TP53* генінің 6-интронындағы полиморфизмнің созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы ықтимал селективті маңызын көрсетеді.

Алынған нәтижелер *TP53* генінің 6-интронындағы G>A полиморфизмінің ұзақ мерзімді кәсіби радиациялық әсер жағдайында организмнің жеке генетикалық жауап ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. *TP53* гені ДНҚ зақымдануына жауап беру, жасушалық циклді бақылау және апоптоз процестерін реттеуде маңызды рөл атқаратындықтан, аталған полиморфизмнің әртүрлі аллельдік нұсқалары радиациялық әсерге жасушалық жауаптың ерекшеліктеріне ықпал етуі мүмкін.

Мұндай өзгерістер радиацияның геном тұрақтылығына ұзақ мерзімді ықпалын молекулалық деңгейде бағалауда маңызды көрсеткіш болуы мүмкін. Сонымен қатар, *TP53* генінің 6-интронындағы G>A полиморфизмі радиациялық әсерге жеке сезімталдық ерекшеліктерін бағалау, тәуекел топтарын анықтау және кәсіби скринингтік бақылау бағдарламаларын жетілдіру үшін әлеуетті молекулалық-генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін [238]. 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.

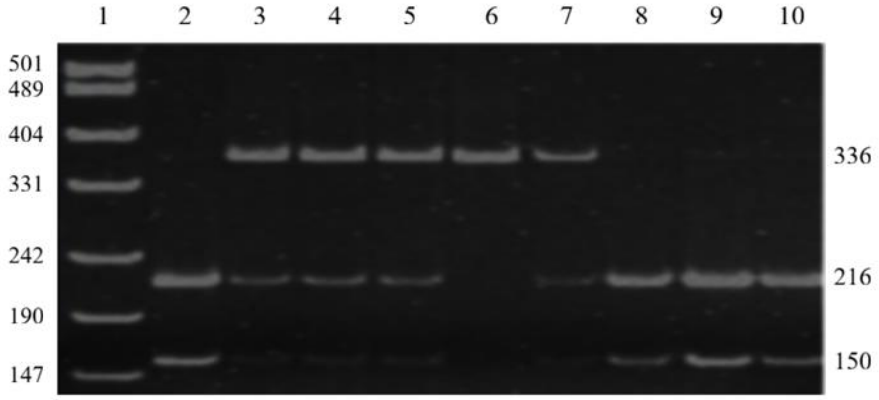
Осылайша, *TP53* генінің 6-интронындағы G>A полиморфизмі ұзақ мерзімді радиациялық әсер жағдайында организмнің жеке генетикалық жауап ерекшеліктерін сипаттайтын және кәсіби радиациялық тәуекелді бағалауда қолданылуы мүмкін әлеуетті молекулалық-генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін [238].

3.5.3 *TP53* генінің 4 экзонындағы полиморфизмді талдау

Зерттеу барысында *TP53* генінің 4-экзонында орналасқан Arg72Pro полиморфизмі зерттелді. Бұл нуклеотидтік өзгеріс гуаниннің (G) цитозинге (C) ауысуына негізделген және *TP53* ақуызының 72-кодонында аргининнің (Arg) пролинге (Pro) ауысуына алып келеді. Полиморфизм кодтаушы аймақта орналасқандықтан, оның *TP53* ақуызының құрылымы мен функционалдық қасиеттеріне әсер етуі мүмкін. Arg72Pro аминқышқылдық ауысуы *TP53* ақуызының апоптоз индукциясына, жасушалық циклді реттеуге және ДНҚ зақымдануына жауап беру процестеріне қатысу ерекшеліктерін өзгертуі

ықтимал. Әдеби деректерге сәйкес, бұл полиморфизм *TP53* ақуызының митохондриялық локализациясына, сондай-ақ Fas/APO-1 арқылы индуцирленетін жасушалық өлім механизмдеріне ықпал етуі мүмкін [239].

Полиморфизмді анықтау үшін амплификацияланған ДНҚ фрагменттері BstUI рестрикциялық эндонуклеазасымен өңделді. Бұл фермент нуклеотидтік ауысу орналасқан CGCG рестрикциялық сайтын таниды, сондықтан рестрикция нәтижесінде әртүрлі генотиптерге тән фрагменттер түзіледі (сурет 9).



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркері pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
2, 8, 9, 10 – гомозиготты жабайы АА генотипі;
3, 4, 5, 7 – гетерозиготты АР генотипі;
6 – гомозиготты мутантты РР генотипі.

Сурет 9 – *TP53* генінің 4 экзонындағы тестелетін учаскенің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

Гомозиготты жабайы типті генотипте (АА, Arg/Arg) рестрикция толық жүріп, ферментпен кесілген фрагменттер анықталды. Гетерозиготты генотипте (АР, Arg/Pro) рестрикцияланған және рестрикцияланбаған фрагменттер қатар тіркелді. Ал гомозиготты мутантты генотипте (РР, Pro/Pro) рестрикция сайтының өзгеруіне байланысты рестрикцияланбаған фрагмент анықталды. Электрофореграмма нәтижелері бойынша зерттелген үлгілердің генотиптері сәйкестендіріліп, зерттеу және бақылау топтарындағы генотиптер мен аллельдердің таралу жиіліктері салыстырылды.

Зерттеу нәтижелері *TP53* генінің 4-экзонындағы Arg72Pro полиморфизмінің таралуында жекелеген этникалық және кәсіби топтар арасында айырмашылықтар бар екенін көрсетті (кесте 8). Степногорс тау-кен-химия комбинатының қазақ этникалық тобында генотиптердің таралуында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды ($p = 0,048$). Бұл топта гетерозиготты АР генотипінің жиілігі зерттеу тобында бақылау тобына қарағанда жоғары болды (55,8% және 34,6%; OR = 2,38; 95% CI: 1,23–4,59), ал АА генотипінің жиілігі төмен болды (38,5% және 52,8%; OR = 0,56; 95% CI: 0,29–1,08). Алайда доминантты және рецессивті тұқым қуалау модельдері бойынша, сондай-ақ аллельдік деңгейде статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ ($p > 0,05$).

Кесте 8 – *TP53* генінің 4 экзонындағы генотиптер мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (P-мәні)	Топаралық салыстыру (P-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	AA	20 (0,385)	67 (0,528)	0,560	0,290-1,081	0,182/ 0,486	0,048*
	AP	29 (0,558)	44 (0,346)	2,378	1,232-4,593		
	PP	3 (0,058)	16 (0,126)	0,425	0,118-1,525		
	AA+AP$	49 (0,942)	111 (0,874)	2,354	0,656-8,452	-	0,178
	AP+PP#	32 (0,615)	60 (0,472)	1,787	0,925-3,451	-	0,082
	A	0,663	0,701	0,842	0,517-1,370	-	0,488
	P	0,337	0,299	1,188	0,731-1,934		
Орыстар	AA	71 (0,408)	62 (0,512)	0,656	0,411-1,047	0,860/ 0,820	0,163
	AP	85 (0,489)	46 (0,380)	1,557	0,971-2,497		
	PP	18 (0,103)	13 (0,107)	0,959	0,451-2,038		
	A	0,652	0,702	0,795	0,558-1,131	-	0,201
	P	0,348	0,298	1,259	0,884-1,791		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	AA	17 (0,354)	68 (0,527)	0,492	0,248-0,976	0,950/ 0,514	0,118
	AP	24 (0,500)	45 (0,349)	1,867	0,954-3,654		
	PP	7 (0,146)	16 (0,124)	1,206	0,463-3,141		
	A	0,604	0,702	0,649	0,398-1,058	-	0,082
	P	0,396	0,298	1,540	0,945-2,510		
Орыстар	AA	68 (0,372)	64 (0,525)	0,536	0,337-0,853	0,883/ 0,940	0,030*
	AP	92 (0,503)	47 (0,385)	1,613	1,013-2,570		
	PP	23 (0,126)	11 (0,090)	1,451	0,680-3,096		
	AA+AP$	160 (0,874)	111 (0,910)	0,689	0,323-1,471	-	0,334
	AP+PP#	115 (0,628)	58 (0,475)	1,866	1,172-2,971	-	0,0082*
	A	0,623	0,717	0,651	0,459-0,924	-	0,016*
	P	0,377	0,283	1,535	1,082-2,178		
«Заречное»							
Қазақтар	AA	23 (0,469)	67 (0,523)	0,805	0,416-1,558	0,088/ 0,525	0,167
	AP	25 (0,510)	45 (0,352)	1,921	0,986-3,745		
	PP	1 (0,020)	16 (0,125)	0,146	0,019-1,131		
	A	0,724	0,699	1,131	0,674-1,898	-	0,640
	P	0,276	0,301	0,884	0,527-1,483		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	AA	60 (0,403)	68 (0,527)	0,605	0,376-0,974	0,448/ 0,514	0,012*
	AP	78 (0,523)	45 (0,349)	2,051	1,264-3,328		
	PP	11 (0,074)	16 (0,124)	0,563	0,251-1,262		
	A	0,664	0,702	0,842	0,588-1,206	-	0,349
	P	0,336	0,298	1,187	0,829-1,700		
Орыстар	AA	139 (0,389)	64 (0,516)	0,598	0,396-0,902	0,876/ 0,830	0,043*
	AP	177 (0,496)	47 (0,379)	1,611	1,061-2,447		
	PP	41 (0,115)	13 (0,105)	1,108	0,572-2,144		
	A	0,637	0,706	0,733	0,536-1,002	-	0,051
	P	0,363	0,294	1,365	0,998-1,866		

* $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; $ рецессивті тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады; # доминантты тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады.

«Балкашинское» кен орнындағы орыс этникалық тобында генотиптердің таралуында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық тіркелді (p = 0,030). Атап айтқанда, AA генотипінің жиілігі зерттеу тобында бақылау тобымен салыстырғанда төмен болды (37,2% және 52,5%; OR = 0,54; 95% CI: 0,34–0,85). Керісінше, AP генотипі зерттеу тобында жиірек кездесті (50,3% және 38,5%; OR = 1,61; 95% CI: 1,01–2,57). PP генотипінің жиілігі де зерттеу тобында біршама жоғары болды (12,6% және 9,0%; OR = 1,45; 95% CI: 0,68–3,10), алайда бұл айырмашылық статистикалық тұрғыдан мәнді деңгейге жеткен жоқ. Доминантты тұқым қуалау моделі бойынша (AP+PP және AA генотиптерін салыстыру кезінде) статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды (OR = 1,87; 95% CI: 1,17–2,97; p = 0,0082). Сонымен қатар, аллельдік талдау барысында P аллелінің жиілігі зерттеу тобында жоғары болғаны анықталды (37,7% және 28,3%; OR = 1,54; 95% CI: 1,08–2,18; p = 0,016).

Степногорс тау-кен-химия комбинатының орыс этникалық тобында және «Балкашинское» пен «Заречное» кен орындарындағы қазақ этникалық топтарында генотиптер мен аллельдердің таралуында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар байқалмады (p > 0,05).

Жалпы іріктемені талдау барысында анықталған заңдылықтар екі этникалық топта да сақталды. Қазақ тобында AA генотипінің жиілігі сәулеленген адамдар арасында бақылау тобымен салыстырғанда төмен (40,3% және 52,7%; OR = 0,61; 95% CI: 0,38–0,97), ал AP генотипінің жиілігі жоғары болды (52,3% және 34,9%; OR = 2,05; 95% CI: 1,26–3,33; p = 0,012). Орыс тобында да AA генотипінің жиілігі төмен (38,9% және 51,6%; OR = 0,60; 95% CI: 0,40–0,90), ал AP генотипінің жиілігі жоғары болды (49,6% және 37,9%; OR = 1,61; 95% CI: 1,06–2,45; p = 0,043). Аллельдік деңгейде екі этникалық топта да статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ (p > 0,05).

Осылайша, жекелеген кәсіпорындарда статистикалық мәнді ассоциациялар әртүрлі этникалық топтарда байқалғанымен, жалпы іріктемеде бір бағыттағы өзгерістердің қазақ және орыс топтарында да анықталуы осы полиморфизм бойынша ортақ заңдылықтың бар екенін көрсетеді. Жекелеген кәсіпорындар арасындағы айырмашылықтар еңбек өтілі, сәулелену деңгейі және басқа өндірістік факторлардың ықпалымен байланысты болуы мүмкін. Жалпы іріктемеде ассоциацияның сақталуы *TP53* генінің Arg72Pro полиморфизмінің созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы ықтимал селективті маңызын көрсетеді.

Бұл нәтижелер Булгакова және авторлар [240] деректерімен белгілі бір дәрежеде үйлеседі, онда радондық экспозиция жағдайында TP53 Arg72Pro полиморфизмінің гетерозиготты Arg/Pro генотипі ауру қаупімен статистикалық мәнді ассоциация көрсеткен. Біздің зерттеуде ассоциациялардың сипаты зерттелген топтарға байланысты ерекшеленді: кейбір топтарда гетерозиготты AP генотипінің жиілігі жоғары болса, басқа топтарда P аллелінің үлесінің артуы байқалды.

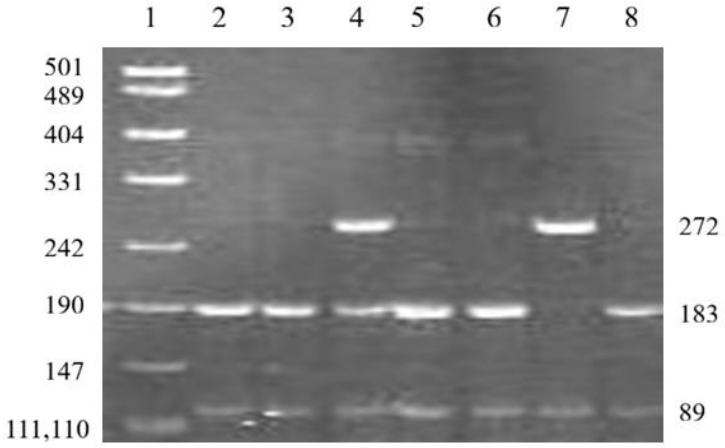
Әдеби деректер бойынша *TP53* генінің 72-позициясындағы пролин нұсқасы ақуыздың функционалдық қасиеттеріне әсер етуі мүмкін. Whibley және

әріптестерінің зерттеуінде пролин нұсқасының апоптоздық белсенділікке ықпал ететіні және ДНҚ зақымдануына жауап беретін молекулалық механизмдердің ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін екендігі көрсетілген [241]. Tan және әріптестерінің мәліметтері де бұл локустың қатерлі ісікке бейімділікпен және ДНҚ репарациясы процестерімен байланысын көрсетеді [242].

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер *TP53* генінің 4-экзонындағы Arg72Pro полиморфизмі ұзақ мерзімді радиациялық әсер жағдайында организмнің жеке генетикалық жауап ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. Аталған полиморфизм *TP53* ақуызының функционалдық қасиеттеріне ықпал етуі мүмкін болғандықтан [239, 241, 242], ол радиациялық әсерге жеке сезімталдықты бағалауға арналған әлеуетті молекулалық-генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін. Зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, осы полиморфизмді анықтауға арналған диагностикалық тест-жүйе әзірленіп, Қазақстан Республикасының патентімен тіркелген [243].

3.5.4 *CDKN1A* генінің 31 кодонындағы полиморфизмді талдау

Зерттеу барысында *CDKN1A* генінің 31-кодонында орналасқан Ser31Arg (C98A) полиморфизмі зерттелді. Полиморфизмді генотиптеу үшін PCR-RFLP әдісі қолданылды. Бұл әдісте ұзындығы шамамен 272 ж.н. болатын ДНҚ фрагменті амплификацияланып, Bpu1102I (BlpI) рестрикциялық эндонуклеазасымен өңделді. Егер С аллелі болса, фермент рестрикция сайтын танып, фрагментті 183 ж.н. және 89 ж.н. бөліктерге кеседі. Ал А аллелі болған жағдайда фермент рестрикция сайтын танымайтындықтан, фрагмент толық күйінде болып сақталады. Нәтижесінде электрофорезде СС генотипінде екі жолақ (183 және 89 ж.н.), СА генотипінде үш жолақ (272, 183 және 89 ж.н.), ал АА генотипінде бір ғана 272 ж.н. жолақ анықталады (сурет 10) [244].



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркер pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
2, 3, 5, 6, 8 – гомозиготалы жабайы СС генотипі;
4 – гетерозиготалы СА генотипі;
7 – гомозиготалы мутантты АА генотипі.

Сурет 10 – *CDKN1A* генінің 31 кодонының амплификацияланған фрагментінің рестрикция өнімдерінің электрофореграммасы

Зерттеу нәтижелері *CDKN1A* генінің 31-кодонындағы Ser31Arg полиморфизмінің таралуы жекелеген этникалық және кәсіби топтар арасында әртүрлі екенін көрсетті (кесте 9). «Балкашинское» кен орнындағы орыс этникалық тобында зерттеу және бақылау топтары арасында айқын айырмашылықтар анықталды. Генотиптердің таралуындағы айырмашылық статистикалық тұрғыдан мәнді болды (p = 0,00089) және көптік салыстыруларға арналған FDR-түзетуден кейін де өз маңыздылығын сақтап қалды. Зерттеу тобында CC генотипі жиірек кездесті (83,6% және 68,8%; OR = 2,32; 95% CI: 1,39–3,86), ал CA генотипінің жиілігі төмен болды (14,8% және 29,4%; OR = 0,42; 95% CI: 0,25–0,71). AA генотипінің жиілігі екі топта да төмен болып, айтарлықтай айырмашылық көрсеткен жоқ (1,6% және 1,9%; OR = 0,84; 95% CI: 0,17–4,24). Доминантты тұқым қуалау моделі бойынша (CA+AA және CC генотиптерін салыстыру кезінде) статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды (OR = 0,43; 95% CI: 0,26–0,72; p = 0,0011). Сонымен қатар, аллельдік талдау барысында C аллелінің жиілігі зерттеу тобында жоғары болғаны анықталды (91,0% және 83,4%; OR = 2,01; 95% CI: 1,27–3,18; p = 0,0026), ал A аллелінің жиілігі төмен болды (9,0% және 16,6%; OR = 0,50; 95% CI: 0,32–0,79). Аталған айырмашылықтар көптік салыстыруларға арналған FDR-түзетуден кейін де статистикалық маңыздылығын сақтап қалды.

Степногор тау-кен-химия комбинатының қазақ және орыс этникалық топтарында, сондай-ақ «Заречное» кен орнындағы қазақ этникалық тобында генотиптер мен аллельдердің таралуында зерттеу және бақылау топтары арасында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ (p > 0,05).

Жалпы іріктемені талдау барысында генотиптердің таралуында қазақ және орыс топтарында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталды. Қазақ тобында CC генотипінің жиілігі сәулеленген адамдар арасында бақылау тобымен салыстырғанда жоғары (60,0% және 49,6%; OR = 1,52; 95% CI: 0,95–2,45), ал CA генотипінің жиілігі төмен болды (31,0% және 47,2%; OR = 0,50; 95% CI: 0,31–0,82; p = 0,019). Орыс тобында да осыған ұқсас бағыт байқалды: CC генотипінің жиілігі сәулеленген топта жоғары (77,8% және 68,3%; OR = 1,63; 95% CI: 1,08–2,46), ал CA генотипінің жиілігі төмен болды (19,4% және 29,9%; OR = 0,57; 95% CI: 0,37–0,86; p = 0,031). Аллельдік деңгейде статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ (p > 0,05).

Осылайша, жалпы іріктемеде *CDKN1A* Ser31Arg полиморфизмі бойынша екі этникалық топта да бір бағыттағы өзгерістер анықталды. Жекелеген кәсіпорындардағы нәтижелердің әркелкі болуы еңбек өтілі, сәулелену деңгейі және басқа өндірістік факторлардың ықпалымен байланысты болуы мүмкін. Жалпы іріктемеде генотиптердің таралуындағы айырмашылықтардың екі этникалық топта да сақталуы аталған полиморфизмнің созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы ықтимал селективті маңызын көрсетеді.

Кесте 9 – *CDKN1A* генінің генотиптері мен аллель жиіліктерінің уран кен орындарының қызметкерлері (зерттеу тобы) мен дені сау адамдар (бақылау тобы) арасындағы таралуы

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (P-мәні)	Топаралық салыстыру (P-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	CC	30 (0,588)	62 (0,500)	1,429	0,739-2,763	0,255/ 0,320	0,074
	CA	15 (0,294)	58 (0,468)	0,474	0,236-0,953		
	AA	6 (0,118)	4 (0,032)	4,000	1,078-14,836		
	C	0,735	0,734	1,007	0,597-1,698	-	0,978
	A	0,265	0,266	0,993	0,589-1,674		
Орыстар	CC	123 (0,715)	112 (0,683)	1,165	0,731-1,859	0,791/ 0,869	0,302
	CA	42 (0,244)	49 (0,299)	0,758	0,468-1,228		
	AA	7 (0,041)	3 (0,018)	2,277	0,579-8,958		
	C	0,837	0,832	1,036	0,690-1,557	-	0,864
	A	0,163	0,168	0,965	0,642-1,450		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	CC	35 (0,636)	62 (0,500)	1,750	0,911-3,361	0,614/ 0,320	0,041*
	CA	16 (0,291)	58 (0,468)	0,467	0,236-0,922		
	AA	4 (0,073)	4 (0,032)	2,353	0,566-9,775		
	CC+CA$	51 (0,927)	120 (0,968)	0,425	0,102-1,766	-	0,789
	CA+AA#	20 (0,364)	62 (0,500)	0,571	0,298-1,097	-	0,091
	C	0,782	0,734	1,299	0,763-2,214	-	0,335
	A	0,218	0,266	0,77	0,452-1,311		
Орыстар	CC	158 (0,836)	110 (0,688)	2,317	1,391-3,858	0,846/ 0,895	0,00089**
	CA	28 (0,148)	47 (0,294)	0,418	0,247-0,708		
	AA	3 (0,016)	3 (0,019)	0,844	0,168-4,241		
	CC+CA$	186 (0,984)	157 (0,981)	1,185	0,236-5,953	-	0,837
	CA+AA#	31 (0,164)	50 (0,312)	0,432	0,259-0,719	-	0,0011**
	C	0,910	0,834	2,008	1,269-3,179	-	0,0026**
	A	0,090	0,166	0,498	0,315-0,788		
«Заречное»							
Қазақтар	CC	28 (0,571)	63 (0,496)	1,354	0,697-2,632	0,834/ 0,291	0,197
	CA	17 (0,347)	60 (0,472)	0,593	0,299-1,175		
	AA	4 (0,082)	4 (0,031)	2,733	0,656-11,392		
	C	0,745	0,732	1,063	0,851-3,344	-	0,810
	A	0,255	0,268	0,941	0,299-1,175		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	CC	93 (0,600)	63 (0,496)	1,524	0,949-2,447	0,543/ 0,291	0,019*
	CA	48 (0,310)	60 (0,472)	0,501	0,308-0,815		
	AA	14 (0,090)	4 (0,031)	3,053	0,979-9,520		
	C	0,755	0,732	1,126	0,770-1,645	-	0,541
	A	0,245	0,268	0,888	0,608-1,299		
Орыстар	CC	281 (0,778)	112 (0,683)	1,631	1,080-2,463	0,781/ 0,869	0,031*
	CA	70 (0,194)	49 (0,299)	0,565	0,369-0,863		
	AA	10 (0,028)	3 (0,018)	1,529	0,415-5,631		
	C	0,875	0,832	1,415	0,983-2,036	-	0,061
	A	0,125	0,168	0,707	0,491-1,017		

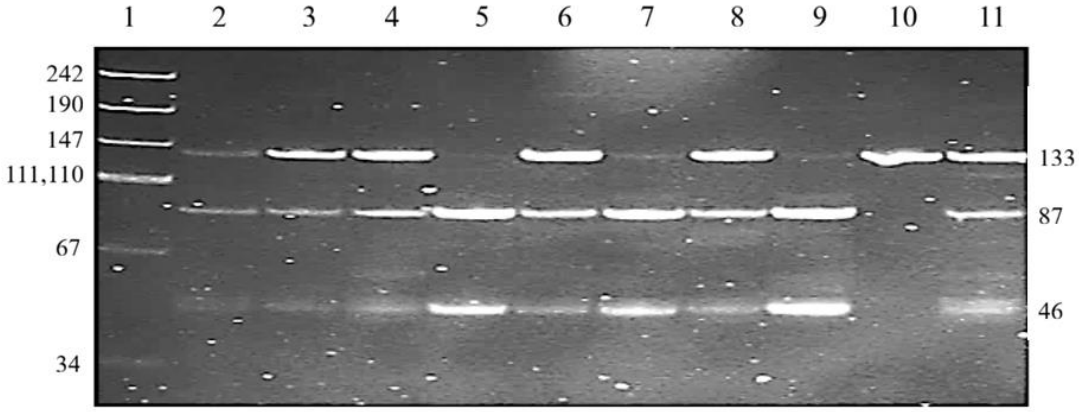
* $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; ** көптік салыстыруларға FDR-түзету енгізілгеннен кейін $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; $ рецессивті тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады; # доминантты тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады.

Зерттеу нәтижелері *CDKN1A* геніндегі өзгерістердің биологиялық маңыздылығын көрсетеді, өйткені бұл ген жасушалық циклді тоқтату және ДНҚ репарациясын реттеуде маңызды рөл атқарады. Оның функцияларындағы өзгерістер жасушалардың ДНҚ зақымдануына жауап беру ерекшеліктеріне және канцерогенез процестеріне ықпал етуі мүмкін [245-247].

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, CDKN1A генінің Ser31Arg полиморфизмі радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық сезімталдықты бағалауға арналған әлеуетті молекулалық-генетикалық маркер ретінде қарастырылуы мүмкін.

3.5.5 *APC* генінің 11-экзоны полиморфизмін талдау

Зерттеу барысында *APC* генінің 11-экзонында орналасқан C>T полиморфизмі зерттелді. Аталған полиморфизмді анықтау RsaI рестрикциялық эндонуклеазасы танитын рестрикциялық сайттың болуына немесе болмауына негізделді. Осы мақсатта ұзындығы 133 ж.н. амплификацияланған ДНҚ фрагменті RsaI ферментімен өңделді. С аллелі болған жағдайда фермент рестрикциялық сайтты танып, фрагментті 87 ж.н. және 46 ж.н. бөліктерге кеседі, ал Т аллелі болған жағдайда рестрикция жүзеге аспайды. Нәтижесінде электрофорездік талдау кезінде ТТ генотипінде 133 ж.н. бір жолақ, СС генотипінде 87 ж.н. және 46 ж.н. екі жолақ, ал СТ генотипінде үш жолақ анықталды (сурет 11).



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркері pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
7, 5 – гомозиготты жабайы СС генотипі;
2, 3, 4, 6, 8 және 11 – гетерозиготты СТ генотипі;
10 – гомозиготты мутантты ТТ генотипі.

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

10-кестеде келтірілген деректерге сәйкес, *APC* генінің 11-экзонындағы полиморфизм бойынша генотиптер мен аллельдердің таралуында Степногор тау-кен-химия комбинаты мен «Балкашинское» кен орны жұмысшыларының зерттеу және бақылау топтары арасында қазақ және орыс этникалық топтарында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ ($p > 0,05$). «Заречное» кен орнындағы қазақ этникалық тобында аллельдердің

таралуында шекті деңгейге жақын айырмашылық байқалды (p = 0,052). Бұл топта C аллелінің жиілігі зерттеу тобында жоғары (73,5% және 62,5%), ал T аллелінің жиілігі төмен болды (26,5% және 37,5%). Жалпы іріктемеде статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ (p > 0,05).

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/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (P-мәні)	Топаралық салыстыру (P-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	CC	13 (0,250)	39 (0,305)	0,761	0,366-1,581	0,428/ 0,978	0,147
	CT	36 (0,692)	65 (0,508)	2,181	1,101-4,319		
	TT	3 (0,058)	24 (0,188)	0,265	0,076-0,924		
	C	0,596	0,559	1,167	0,734-1,853	-	0,514
	T	0,404	0,441	0,857	0,540-1,362		
Орыстар	CC	45 (0,266)	33 (0,275)	0,957	0,565-1,619	0,116/ 0,871	0,095
	CT	106 (0,627)	64 (0,533)	1,472	0,915-2,368		
	TT	18 (0,107)	23 (0,192)	0,503	0,258-0,980		
	C	0,580	0,542	1,049	0,623-1,767	-	0,366
	T	0,420	0,458	0,953	0,566-1,605		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	CC	21 (0,375)	39 (0,305)	1,369	0,708-2,647	0,894/ 0,978	0,970
	CT	28 (0,500)	65 (0,508)	0,969	0,517-1,816		
	TT	7 (0,125)	24 (0,188)	0,619	0,250-1,535		
	C	0,625	0,559	1,032	0,365-2,915	-	0,757
	T	0,375	0,441	0,969	0,343-2,741		
Орыстар	CC	56 (0,296)	25 (0,217)	1,516	0,882-2,606	0,975/ 0,950	0,536
	CT	91 (0,481)	60 (0,522)	0,851	0,535-1,354		
	TT	42 (0,222)	30 (0,261)	0,810	0,472-1,388		
	C	0,537	0,478	1,175	0,618-2,232	-	0,988
	T	0,463	0,522	0,851	0,448-1,619		
«Заречное»							
Қазақтар	CC	29 (0,592)	60 (0,469)	1,643	0,843-3,202	0,197/ 0,063	0,443
	CT	14 (0,286)	40 (0,313)	0,880	0,427-1,815		
	TT	6 (0,122)	28 (0,219)	0,498	0,192-1,290		
	C	0,735	0,625	1,645	0,983-2,755	-	0,052
	T	0,265	0,375	0,608	0,363-1,017		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	CC	63 (0,401)	60 (0,392)	1,039	0,659-1,638	0,808/ 0,734	0,107
	CT	78 (0,497)	65 (0,425)	1,337	0,854-2,092		
	TT	16 (0,102)	28 (0,183)	0,507	0,262-0,980		
	C	0,650	0,605	1,213	0,876-1,680	-	0,245
	T	0,350	0,395	0,824	0,595-1,142		
Орыстар	CC	101 (0,282)	33 (0,260)	1,119	0,708-1,771	0,716/ 0,998	0,232
	CT	197 (0,550)	64 (0,504)	1,204	0,803-1,807		
	TT	60 (0,168)	30 (0,236)	0,651	0,397-1,067		
	C	0,557	0,512	1,201	0,901-1,599	-	0,211
	T	0,443	0,488	0,833	0,625-1,110		

APC гені ісік супрессорлық ген ретінде β-катениннің деградациясын реттеу арқылы Wnt сигналдық жолының белсенділігін тежейді, жасуша пролиферациясын бақылайды және жасушалық цикл мен апоптоз процестерінің реттелуіне қатысады. Біздің зерттеуімізде талданған 11-экзондағы полиморфизм аминқышқылдық ауысуға алып келеді, бұл өз кезегінде APC ақуызының құрылымы мен функционалдық қасиеттеріне әсер етіп, оның β-катенинмен өзара әрекеттесу ерекшеліктерін өзгертуі мүмкін. Нәтижесінде жасушалық пролиферацияны, жасушалық циклді және апоптозды реттеуге қатысатын молекулалық механизмдерге ықпал етуі ықтимал. Осыған байланысты осы полиморфизмнің таралу ерекшеліктерін зерттеу кәсіби радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық өзгергіштікті және жасушалардың ДНҚ зақымдануына жауап беру ерекшеліктерін бағалау тұрғысынан қызығушылық тудырады. *APC* геніндегі өзгерістердің, әсіресе колоректалды обырдың дамуымен байланысы көптеген зерттеулерде көрсетілген [248].

Қазіргі ғылыми әдебиеттерде *APC* генінің мутациялары мен радиациялық әсер арасындағы байланыс әлі де белсенді зерттеліп жатқан бағыттардың бірі болып табылады. *APC* гені жасушалық пролиферацияны, дифференциацияны және геном тұрақтылығын реттеуге қатысатын негізгі ісік супрессорлық гендердің қатарына жатады. Оның функциясының бұзылуы β-катенинге тәуелді сигналдық жолдардың реттелуіне әсер етіп, жасушалардың бақылаусыз өсуіне жағдай жасауы мүмкін. Ohnishi және әріптестері [249] иондаушы сәулелену әсерінен туындаған ісік үлгілерінде *APC* мутацияларының жиі кездесетінін көрсетсе, Wang және әріптестері [250] радиацияның жоғары дозалары *APC* генінде генетикалық өзгерістердің пайда болуына ықпал етуі мүмкін екенін хабарлаған. Бұл зерттеулер радиациялық факторлардың *APC* генінің құрылымы мен функциясына әсер ету мүмкіндігін көрсетеді және аталған геннің радиациялық әсерге жасушалық жауап қалыптастырудағы ықтимал рөліне назар аударады.

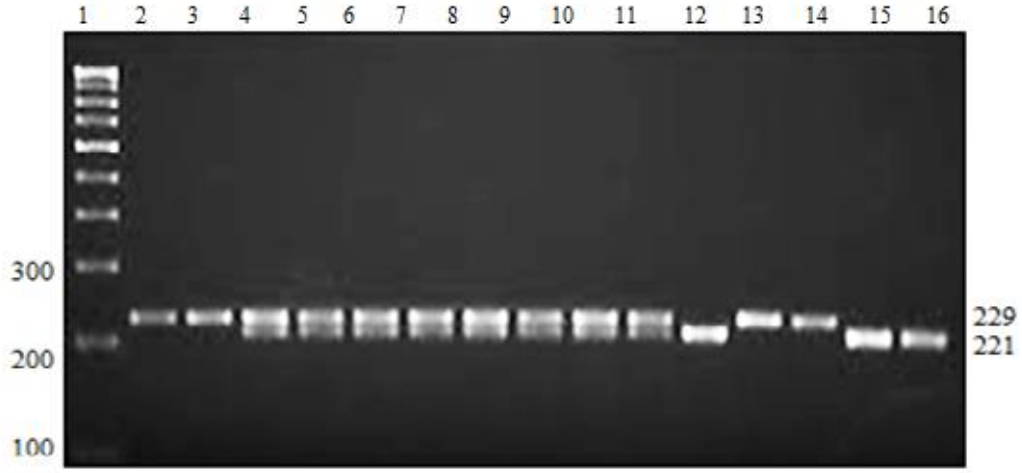
Біздің зерттеуімізде *APC* генінің 11-экзонындағы полиморфизм бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ. Дегенмен, «Заречное» кен орнындағы қазақ этникалық тобында аллельдердің таралуы бойынша шекті деңгейге жақын айырмашылықтың байқалуы аталған локустың радиациялық әсер жағдайындағы ықтимал рөлін толық жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді. Осыған байланысты *APC* генінің 11-экзонындағы полиморфизмнің радиобиологиялық маңызын нақтылау үшін кеңейтілген популяциялық және молекулалық-генетикалық зерттеулер жүргізу қажет.

3.6 Ангиогенезді реттеуге қатысатын ген

3.6.1 *VEGF* генінің -2549 позициясындағы инсерциялық-делециялық полиморфизмін талдау

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 12).



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркері ретінде GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) [232] жолақтары қызмет атқарады;
2, 3, 13, 14 – гомозиготты II генотипі;
4–11 – гетерозиготты DI генотипі;
12, 15, 16 – гомозиготты DD генотипі.

Сурет 12 – *VEGF* генінің амплификация 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 $p > 0.05$) (кесте 11). 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. Жалпы іріктемеде де статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ ($p > 0,05$).

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.

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/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногор тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	DD	23 (0,442)	54 (0,419)	1,102	0,575-2,109	0,301/ 0,841	0,705
	DI	19 (0,365)	55 (0,426)	0,775	0,399-1,504		
	II	10 (0,192)	20 (0,155)	1,298	0,561-3,001		
	D	0,625	0,632	0,971	0,607-1,555	-	0,903
	I	0,375	0,368	1,029	0,643-1,648		
Орыстар	DD	51 (0,285)	37 (0,272)	1,066	0,648-1,754	0,799/ 0,901	0,311
	DI	81 (0,453)	72 (0,529)	0,735	0,470-1,149		
	II	47 (0,263)	27 (0,199)	1,437	0,840-2,459		
	D	0,511	0,537	0,902	0,658-1,238	-	0,524
	I	0,489	0,463	1,108	0,808-1,520		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	DD	28 (0,431)	55 (0,423)	1,032	0,565-1,884	0,780/ 0,827	0,912
	DI	27 (0,415)	55 (0,423)	0,969	0,530-1,772		
	II	10 (0,154)	20 (0,154)	1,000	0,438-2,282		
	D	0,639	0,635	1,017	0,656-1,575	-	0,941
	I	0,362	0,365	0,984	0,635-1,524		
Орыстар	DD	38 (0,218)	33 (0,243)	0,872	0,512-1,485	0,992/ 0,761	0,216
	DI	85 (0,489)	75 (0,551)	0,777	0,495-1,218		
	II	51 (0,293)	28 (0,206)	1,599	0,943-2,713		
	D	0,463	0,518	0,800	0,582-1,099	-	0,168
	I	0,537	0,482	1,250	0,910-1,718		
«Заречное»							
Қазақтар	DD	22 (0,449)	54 (0,419)	1,132	0,583-2,196	0,785/ 0,841	0,944
	DI	20 (0,408)	55 (0,426)	0,928	0,476-1,810		
	II	7 (0,143)	20 (0,155)	0,908	0,358-2,306		
	D	0,653	0,632	1,097	0,674-1,785	-	0,709
	I	0,347	0,368	0,912	0,560-1,483		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	DD	73 (0,440)	55 (0,423)	1,070	0,673-1,702	0,623/ 0,827	0,906
	DI	66 (0,398)	55 (0,423)	0,900	0,564-1,435		
	II	27 (0,163)	20 (0,154)	1,068	0,569-2,006		
	D	0,639	0,635	1,017	0,726-1,425	-	0,921
	I	0,361	0,365	0,983	0,702-1,378		
Орыстар	DD	89 (0,252)	37 (0,264)	0,938	0,601-1,466	0,917/ 0,866	0,192
	DI	166 (0,470)	75 (0,536)	0,769	0,520-1,139		
	II	98 (0,278)	28 (0,200)	1,537	0,956-2,472		
	D	0,487	0,532	0,835	0,633-1,102	-	0,204
	I	0,513	0,468	1,197	0,907-1,579		

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.

Ангиогенез тіндердің репарациясы, қантамырлар жүйесінің қалпына келуі және гипоксиялық әрі стрессорлық әсерлерге бейімделу үдерістерінде маңызды рөл атқарады, соның ішінде төмен дозалы иондаушы сәулеленудің созылмалы әсері жағдайында да [251]. Осыған байланысты VEGF гені радиациялық әсерге жеке сезімталдықтың қалыптасуына қатысуы мүмкін кандидат гендердің бірі ретінде қарастырылады. Алайда зерттелген топтар арасында генотиптер мен аллельдер жиіліктері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтардың анықталмауы бұл локустың радиациялық бейімделу үдерістеріне ықпалы шектеулі болуы немесе басқа генетикалық және эпигенетикалық факторлармен бірлесіп жүзеге асуы мүмкін екенін көрсетеді.

Сонымен қатар, VEGF –2549 I/D полиморфизмінің функционалдық әсерлері генетикалық ассоциация деңгейінде емес, сыртқы стрессорлық факторларға жауап ретінде ген экспрессиясының өзгеруі деңгейінде көрінуі мүмкін екенін жоққа шығаруға болмайды. VEGF экспрессиясының HIF-1α-тәуелді механизмдер, қабыну цитокиндері және оксидативті стресс арқылы реттелетіні белгілі [252]. Сондықтан ассоциацияның болмауы VEGF генінің радиациялық стресс жағдайындағы молекулалық жауап механизмдеріне қатысу мүмкіндігін толық жоққа шығармайды.

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 [253].

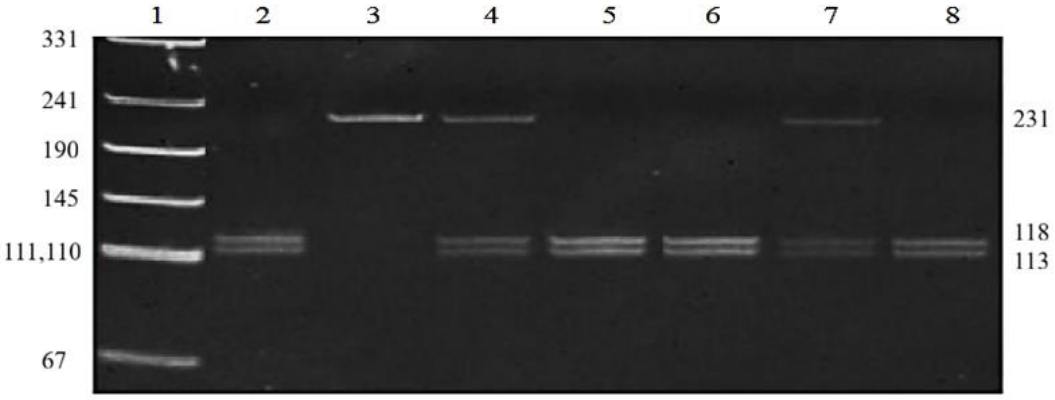
Сәйкесінше, біздің зерттеу нәтижелерінде *VEGF* генінің бұл локусы кәсіби зиянды факторлармен байланысты маркер ретінде қолдануға жеткіліксіз

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.

3.7 ДНҚ репарациясы жүйесіне қатысатын гендер

3.7.1 *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 ж.н. болатын амплификация өнімі алынады. Егер GG генотипі болса, екі аллельде де рестрикция сайты сақталғандықтан, фермент амплификатты толық кесіп, 118 және 113 ж.н. болатын екі фрагмент түзіледі. Бұл үлгі электрофореграммада екі жолақ түрінде көрінеді (13 сурет).



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркер pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
2, 5, 6, 8 – гомозиготты жабайы GG генотипі;
3 – гомозиготты мутантты CC генотипі;
4, 7 – гетерозиготты GC генотипі.

Сурет 13 – *RAD51* генінің rs1801320 учаскесіне ПДРФ (рестрикциялық фрагменттердің ұзындығының полиморфизмі) талдау өнімдерінің электрофореграммасы

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 ж.н. 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.

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 ($\chi^2 = 3,172$, $p = 0,074$). 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; $p < 0,001$) [254]. Сондай-ақ, Грецияда жүргізілген зерттеуде GC генотипінің глиобластома даму қаупін жоғарылататыны анықталған ($\chi^2 = 10,75$; OR = 3,01; $p = 0,001$) [255].

RAD51 гені гомологиялық рекомбинация арқылы ДНҚ-ның екіжіпті үзілістерін қалпына келтірудің негізгі компоненттерінің бірі болып табылады. Сондықтан бұл гендегі функционалдық өзгерістер жасушалардың геномдық тұрақтылығына, мутагендік факторларға жауап беру қабілетіне және иондаушы сәулеленуге сезімталдығына ықпал етуі мүмкін [255]. Осыған байланысты rs1801320 полиморфизмі радиациялық әсер жағдайындағы жеке генетикалық бейімделу механизмдерін бағалауда әлеуетті молекулалық маркер ретінде қарастырылады. Алайда біздің зерттеуімізде анықталған шекаралық статистикалық мәндер бұл локустың ықтимал әсері әлсіз немесе басқа репарациялық гендермен кешенді түрде жүзеге асуы мүмкін екенін көрсетеді.

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.

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

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	GG	45 (0,865)	106 (0,822)	1,395	0,559-3,483	0,609/ 0,997	0,588
	GC	6 (0,115)	22 (0,171)	0,634	0,241-1,668		
	CC	1 (0,019)	1 (0,008)	2,510	0,154-40,895		
	G	0,923	0,907	1,231	0,534-2,836	-	0,625
	C	0,077	0,093	0,813	0,353-1,872		
Орыстар	GG	139 (0,808)	99 (0,750)	1,404	0,812-2,426	0,599/ 0,677	0,253
	GC	28 (0,163)	28 (0,213)	0,722	0,404-1,292		
	CC	5 (0,029)	5 (0,038)	0,760	0,216-2,683		
	G	0,890	0,856	1,354	0,837-2,191	-	0,216
	C	0,110	0,144	0,739	0,456-1,195		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	GG	38 (0,704)	106 (0,822)	0,515	0,246-1,078	0,941/ 0,997	0,092
	GC	15 (0,278)	22 (0,171)	1,871	0,882-3,967		
	CC	1 (0,019)	1 (0,008)	2,415	0,148-39,331		
	G	0,843	0,907	0,549	0,282-1,070	-	0,074
	C	0,157	0,093	1,821	0,935-3,548		
Орыстар	GG	135 (0,734)	99 (0,750)	0,918	0,550-1,532	0,864/ 0,677	0,425
	GC	47 (0,255)	28 (0,212)	1,274	0,748-2,171		
	CC	2 (0,011)	5 (0,038)	0,279	0,053-1,461		
	G	0,861	0,856	1,045	0,664-1,645	-	0,849
	C	0,139	0,144	0,957	0,608-1,506		
«Заречное»							
Қазақтар	GG	44 (0,898)	101 (0,815)	2,004	0,716-5,613	0,872/ 0,994	0,419
	GC	5 (0,102)	22 (0,177)	0,527	0,187-1,481		
	CC	0 (0,000)	1 (0,008)	0	-		
	G	0,949	0,903	1,993	0,738-5,382	-	0,166
	C	0,051	0,097	0,502	0,186-1,355		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	GG	127 (0,819)	106 (0,822)	0,984	0,535-1,809	0,965/ 0,997	0,951
	GC	26 (0,168)	22 (0,171)	0,980	0,526-1,828		
	CC	2 (0,013)	1 (0,008)	1,673	0,150-18,666		
	G	0,903	0,907	0,957	0,545-1,683	-	0,879
	C	0,097	0,093	1,045	0,594-1,836		
Орыстар	GG	274 (0,770)	99 (0,750)	1,114	0,700-1,773	0,969/ 0,677	0,824
	GC	75 (0,211)	28 (0,212)	0,991	0,608-1,616		
	CC	7 (0,020)	5 (0,038)	0,509	0,159-1,634		
	G	0,875	0,856	1,177	0,782-1,772	-	0,435
	C	0,125	0,144	0,850	0,564-1,279		

Соңғы жылдары жүргізілген зерттеулер ДНҚ репарация жүйесінің тиімділігі тек жеке гендердің полиморфизмдерімен ғана емес, оксидативті стресс, қабыну медиаторлары және эпигенетикалық өзгерістермен де байланысты екенін көрсетеді [256]. Сондықтан *RAD51* rs1801320 полиморфизмінің әсері созылмалы төмен дозалы сәулелену жағдайында басқа

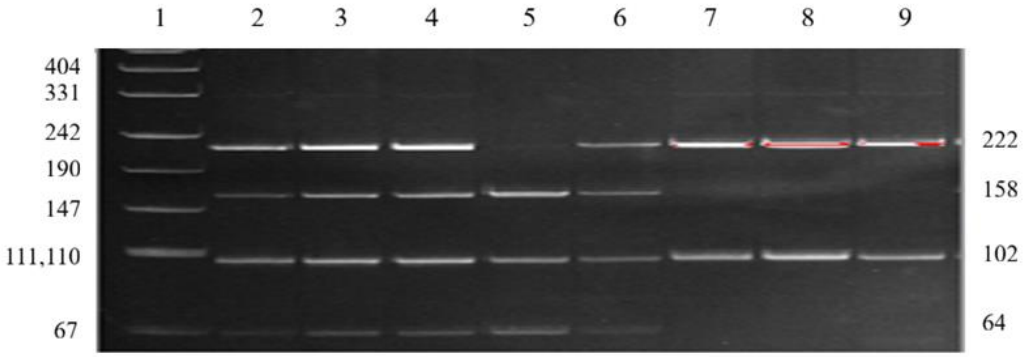
молекулалық факторлармен бірлесе отырып көрінуі мүмкін. Бұл әсіресе кәсіби радиациялық әсерге ұшырайтын популяцияларда кешенді генетикалық талдаулар жүргізудің маңыздылығын арттырады.

Сонымен қатар, Түркия популяциясында жүргізілген зерттеуде *RAD51* rs1801320 полиморфизмі мен қатерлі ісік арасындағы статистикалық тұрғыда маңызға ие байланыс анықталмаған (p = 0,653) [257], 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.

3.7.2 *XPD* генінің rs13181 полиморфизмін талдау

XPD генінің rs13181 учаскесіндегі полиморфизм тиминнің (T) гуанинге (G) ауысуымен сипатталады. Амплификация нәтижесінде ұзындығы 222 ж.н. ПТР өнімі түзіледі. Ампликонда PstI рестриктазасының тұрақты рестрикциялық сайты орналасқан, ал G аллелінің болуы қосымша рестрикциялық сайттың пайда болуына әкеледі. TT гомозиготты генотипінде ПТР өнімі 222 және 102 ж.н. екі фрагментке бөлінеді. TG гетерозиготты генотипінде 222, 158, 102 және 64 ж.н. төрт фрагмент түзіледі. GG гомозиготты генотипінде 158, 102 және 64 ж.н. үш фрагмент анықталады (14-сурет).



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркер pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
2, 3, 4, 6 – гетерозиготты TG генотипі;
5 – гомозиготты мутантты GG генотипі;
7, 8, 9 – гомозиготты жабайы TT генотипі.

Сурет 14 – *XPD* генінің rs13181 учаскесіне ПДРФ талдау өнімдерінің электрофореграммасы

13-кестеде *XPD* генінің rs13181 учаскесіндегі генотиптер мен аллельдердің таралу жиіліктері көрсетілген.

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

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	TT	21 (0,404)	59 (0,476)	0,746	0,387-1,439	0,553/ 0,108	0,569
	GT	21 (0,404)	40 (0,323)	1,423	0,728-2,779		
	GG	10 (0,192)	25 (0,202)	0,943	0,416-2,135		
	T	0,606	0,637	0,875	0,547-1,402	-	0,579
	G	0,394	0,363	1,143	0,713-1,830		
Орыстар	TT	50 (0,284)	44 (0,276)	1,037	0,643-1,672	0,529/ 0,846	0,744
	GT	74 (0,420)	73 (0,459)	0,855	0,555-1,317		
	GG	52 (0,295)	42 (0,265)	1,168	0,724-1,885		
	T	0,494	0,506	0,953	0,704-1,291	-	0,757
	G	0,506	0,494	1,049	0,775-1,421		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	TT	26 (0,473)	59 (0,476)	0,988	0,523-1,866	0,077/ 0,105	0,061
	GT	28 (0,509)	40 (0,323)	2,178	1,138-4,168		
	GG	1 (0,018)	25 (0,202)	0,073	0,010-0,556		
	T	0,727	0,637	1,519	0,928-2,487	-	0,095
	G	0,273	0,363	0,658	0,402-1,067		
Орыстар	TT	62 (0,335)	44 (0,288)	1,249	0,785-1,987	0,899/ 0,623	0,253
	GT	85 (0,459)	66 (0,431)	1,120	0,728-1,725		
	GG	38 (0,205)	43 (0,281)	0,661	0,400-1,092		
	T	0,565	0,503	1,281	0,945-1,737	-	0,110
	G	0,435	0,497	0,780	0,576-1,058		
«Заречное»							
Қазақтар	TT	24 (0,421)	60 (0,480)	0,788	0,419-1,483	0,042*/ 0,100	0,604
	GT	18 (0,316)	40 (0,320)	0,981	0,500-1,923		
	GG	15 (0,263)	25 (0,200)	1,429	0,685-2,978		
	T	0,579	0,640	0,773	0,492-1,216	-	0,266
	G	0,421	0,360	1,293	0,822-2,033		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	TT	71 (0,433)	60 (0,480)	0,827	0,518-1,320	0,716/ 0,100	0,945
	GT	67 (0,409)	40 (0,320)	1,468	0,901-2,391		
	GG	26 (0,159)	25 (0,200)	0,754	0,411-1,382		
	T	0,637	0,640	0,988	0,701-1,392	-	0,524
	G	0,363	0,360	1,012	0,719-1,426		
Орыстар	TT	112 (0,310)	44 (0,275)	1,186	0,785-1,791	0,714/ 0,826	0,709
	GT	159 (0,440)	73 (0,456)	0,938	0,645-1,364		
	GG	90 (0,249)	43 (0,269)	0,904	0,592-1,380		
	T	0,530	0,503	1,116	0,857-1,452	-	0,415
	G	0,470	0,497	0,896	0,689-1,166		

Алынған нәтижелерге сүйенсек, генотиптер мен аллельдердің таралуында зерттеліп отырған топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмады (p мәндері барлық жағдайларда > 0,05).

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 нәтижесінде пайда болатын генетикалық өзгерістің ДНҚ репарациясының тиімділігіне немесе өндірістік әсерлерге жауап ретінде өзгеру ықтималдығы шектеулі екені байқалады. Бұған қоса, кәсіптік әсердің дозасы және басқа да қоршаған орта факторлары генетикалық маркерлердің нақты әсерін көрсетпеген болуы мүмкін.

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

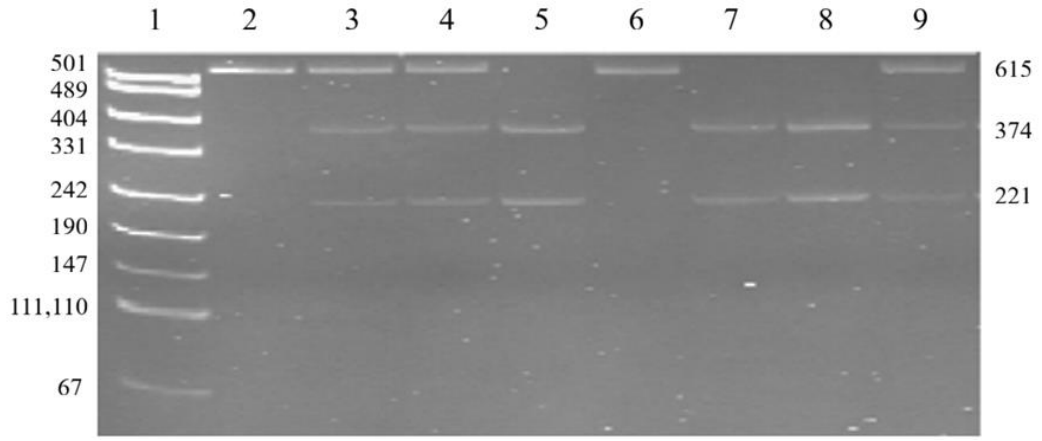
Әдебиеттегі мәліметтерге сәйкес, *XPD* rs13181 полиморфизмі бірқатар обыр түрлеріне, соның ішінде өкпе, тері және қуық ісіктеріне бейімділікпен байланысты екені айтылған. Алайда, бұл байланыс барлық этникалық топтарда бірдей байқалмайды. Мысалы, Zhang және әріптестері [258] жүргізген мета-талдауда rs13181 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 [259].

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.

3.7.3 *XRCC1* генінің rs25487 полиморфизмін талдау

XRCC1 генінің rs25487 аймағындағы аденинның (A) гуанинге (G) ауысуына негізделген полиморфизмді тестілеудің типтік нәтижелері 15-суретте көрсетілген.



Жолақтар: 1 – молекулалық масса маркер pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23;
2, 6 – GG генотипі; 3, 4, 9 – AG генотипі; 5, 7, 8 – AA генотипі.

Сурет 15 – *XRCC1* генінің rs25487 полиморфизмін ПДРФ-талдау өнімдерінің электрофореграммасы

Шахтерлер топтары мен бақылау тобы арасында аллельдер жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша анықталған айырмашылықтар статистикалық мәнді деңгейге жеткен жоқ (14 кесте). СГХК қызметкерлерінің топтары мен бақылау тобы арасында салыстырғанда, XRCC1 генінің rs25487 ауданында генотиптер бойынша айырмашылықтар туралы орыс тобында тек тренд немесе тенденция туралы айтуға болады (p = 0,090).

XRCC1 генінің rs25487 (Arg399Gln) полиморфизмі бойынша біздің зерттеуде статистикалық мәнді ассоциация анықталмағанымен, жекелеген топтарда байқалған шекаралық тенденциялар бұл локустың ықтимал биологиялық рөлін көрсетеді және Бөлегенова Н.К. жүргізген [260] Семей популяциясындағы зерттеулермен бірге қарастырғанда қайшылық емес, керісінше ген–орта өзара әрекеттесуінің күрделілігін көрсетеді. Аталған жұмыста *XRCC1* Arg399Glu варианты ДНҚ репарациясының функционалдық әлсіреуімен және минисателлиттік мутациялардың (ММ) жоғарылауымен байланысты екені көрсетілген, алайда бұл вариант экспозицияланған популяцияда сирек кездескен, бұл табиғи іріктелу ықтималдығын білдіреді [261]. Сонымен қатар, радиация әсері ММ деңгейінің жалғыз детерминанты емес екені анықталған, яғни генетикалық және басқа экологиялық факторлардың да маңызды рөл атқаратыны көрсетілген.

Ұқсас зерттеулерде *XRCC1* rs25487 полиморфизмінің әсері әртүрлі популяцияларда біркелкі емес екені байқалған: радиация әсеріне ұшыраған жұмысшыларда бұл полиморфизм мен ДНҚ зақымдануы арасындағы байланыс әрдайым статистикалық мәнді болмаған, ал негізгі әсер етуші факторлар ретінде доза, жас және еңбек өтілі көрсетілген [262]. Сонымен қатар, *XRCC1* және басқа репарация гендерінің полиморфизмдері мен цитогенетикалық зақымдану маркерлері арасындағы байланыс кейбір зерттеулерде ғана анықталып, басқа жұмыстарда расталмаған, бұл олардың әсерінің контекстке тәуелді екенін дәлелдейді [263].

Кесте 14 – *XRCC1* генінің rs25487 полиморфизміндегі генотиптер мен аллельдердің таралуы

Ұлты	Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
		Сәулеленген	Бақылау				
Степногорс тау-кен-химия комбинаты							
Қазақтар	GG	25 (0,481)	53 (0,411)	1,328	0,695-2,536	0,259/ 0,758	0,116
	GA	18 (0,346)	64 (0,496)	0,538	0,276-1,048		
	AA	9 (0,173)	12 (0,093)	2,041	0,803-5,184		
	A	0,654	0,659	0,978	0,606-1,579	-	0,927
	G	0,346	0,341	1,023	0,633-1,651		
Орыстар	AA	73 (0,412)	52 (0,394)	1,080	0,682-1,710	0,864/ 0,734	0,119
	AG	86 (0,486)	56 (0,424)	1,283	0,815-2,019		
	GG	18 (0,102)	24 (0,182)	0,509	0,264-0,984		
	A	0,655	0,606	1,236	0,889-1,720	-	0,208
	G	0,345	0,394	0,809	0,582-1,125		
«Балкашинское» Шантөбе							
Қазақтар	AA	16 (0,320)	48 (0,410)	0,676	0,336-1,361	0,990/ 0,767	0,234
	AG	25 (0,500)	58 (0,496)	1,017	0,525-1,973		
	GG	9 (0,180)	11 (0,094)	2,115	0,817-5,480		
	A	0,570	0,658	0,689	0,426-1,112	-	0,126
	G	0,430	0,342	1,452	0,899-2,345		
Орыстар	AA	73 (0,410)	65 (0,394)	1,070	0,694-1,648	0,847/ 0,734	0,090
	AG	87 (0,489)	70 (0,424)	1,297	0,847-1,987		
	GG	18 (0,101)	30 (0,182)	0,506	0,270-0,948		
	A	0,654	0,606	1,231	0,903-1,680	-	0,189
	G	0,346	0,394	0,812	0,595-1,108		
«Заречное»							
Қазақтар	AA	27 (0,551)	54 (0,415)	1,727	0,891-3,349	0,391/ 0,776	0,155
	AG	16 (0,327)	64 (0,493)	0,500	0,251-0,996		
	GG	6 (0,122)	12 (0,092)	1,372	0,485-3,883		
	A	0,714	0,662	1,279	0,770-2,126	-	0,342
	G	0,286	0,338	0,782	0,470-1,299		
Жалпы іріктеме							
Қазақтар	AA	68 (0,450)	54 (0,415)	1,153	0,718-1,852	0,592/ 0,776	0,119
	AG	59 (0,391)	64 (0,492)	0,661	0,412-1,063		
	GG	24 (0,159)	12 (0,092)	1,858	0,889-3,883		
	A	0,646	0,662	0,932	0,658-1,321	-	0,694
	G	0,354	0,338	1,072	0,757-1,520		
Орыстар	AA	146 (0,411)	65 (0,394)	1,053	0,722-1,537	0,856/ 0,734	0,070
	AG	173 (0,487)	70 (0,424)	1,263	0,869-1,835		
	GG	36 (0,101)	30 (0,182)	0,544	0,319-0,927		
	A	0,655	0,606	1,196	0,912-1,568	-	0,196
	G	0,345	0,394	0,836	0,638-1,097		

Жалпы алғанда, *XRCC1* полиморфизмдері радиациялық жауаппен байланысты болғанымен, олардың әсері популяцияға, экспозиция деңгейіне және қосымша факторларға тәуелді екені көрсетілген [264]. Осы тұрғыдан алғанда, біздің зерттеуде статистикалық мәнді ассоциацияның болмауы *XRCC1* rs25487 полиморфизмінің әсері жоқ дегенді білдірмейді, керісінше оның әсері радиация дозасына, экспозицияның ұзақтығына және ген–орта өзара

әрекеттесуіне тәуелді модификацияланатынын көрсетеді. Бұл нәтижелер *XRCC1* генін радиациялық әсерге жауаптың универсалды емес, бірақ контекстке тәуелді маркері ретінде қарастыру қажеттігін және болашақта үлкен таңдамада, доза бойынша стратификацияланған зерттеулер жүргізудің маңыздылығын негіздейді.

Иондаушы радиация ДНҚ-ны зақымдайды, сондықтан *XRCC1, RAD51, XPD* сияқты репарация гендері бастапқы молекулалық жауапқа қатысады. Алайда радиацияның биологиялық әсері тек зақымдану деңгейімен емес, жасушаның оған берген жауабымен анықталады. Осы тұрғыдан алғанда, *TP53* гені жасушалық циклді бақылау, апоптозды индукциялау және репарация гендерінің экспрессиясын реттеу арқылы орталық реттеуші рөл атқарады. XRCC1 ДНҚ зақымдануын түзетуге қатысса, TP53 жасушаның әрі қарайғы тағдырын — репарацияны, жасушалық циклдің тоқтауын немесе апоптозды — анықтайды [265-266].

3.8 Ақсу кенті тұрғындарында радиациялық әсер жағдайындағы репарациялық гендер полиморфизмдерінің салыстырмалы талдау

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, бұл топ радиациялық әсердің популяциялық және экологиялық деңгейдегі ұзақ мерзімді салдарын бағалауға, және 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 [15]. Радиоактивті ластанудың ұзақ

мерзімді әсерін бағалау мақсатында *RAD51* (rs1801320) (кесте 15), *XPD* (rs13181) (кесте 16), және *XRCC1* (rs25487) (кесте 17), гендерінің полиморфизмдері зерттелді, Ақсу кенті тұрғындарының көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырылды.

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

Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
	Сәулеленген	Бақылау				
GG	80 (0,808)	106 (0,822)	0,914	0,466-1,791	1,000/ 0,997	0,817
GC	18 (0,182)	22 (0,171)	1,081	0,544-2,147		
CC	1 (0,010)	1 (0,008)	1,306	0,081-21,144		
G	0,899	0,907	0,913	0,489-1,705	-	0,774
C	0,101	0,093	1,096	0,587-2,046		

Кесте 16 – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың *XPD* генінің rs13181 полиморфизміндегі аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
	Сәулеленген	Бақылау				
TT	53 (0,564)	59 (0,476)	1,424	0,831-2,441	0,944/ 0,105	0,166
TG	34 (0,362)	40 (0,323)	1,190	0,677-2,093		
GG	7 (0,074)	25 (0,202)	0,319	0,131-0,773		
TT+TG[$]	87 (0,926)	99 (0,798)	3,139	1,294-7,614	-	0,0086*
TG+GG[#]	43 (0,436)	65 (0,524)	0,702	0,410-1,204	-	0,262
T	0,745	0,637	1,661	1,094-2,523	-	0,017*
G	0,255	0,363	0,602	0,396-0,914		

* $p < 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық тұрғыдан мәнді; [$] рецессивті тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады; [#] доминантты тұқым қуалау моделі аясында қарастырылады.

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

Генотип/ Аллель	Саны (жиілігі)		OR (ШҚ)	95% CI (СИ)	Сәулел./ бақылау топтар HWE (Р-мәні)	Топаралық салыстыру (Р-мәні)
	Сәулеленген	Бақылау				
AA	44 (0,463)	53 (0,411)	1,237	0,725-2,111	0,997/ 0,758	0,632
AG	41 (0,432)	64 (0,496)	0,771	0,453-1,314		
GG	10 (0,105)	12 (0,093)	1,147	0,474-2,778		
A	0,679	0,659	1,095	0,735-1,631	-	0,656
G	0,321	0,341	0,913	0,613-1,361		

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

XPD генінің rs13181 полиморфизмі бойынша генотиптердің жалпы таралуында зерттеу және бақылау топтары арасында статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталған жоқ (p = 0,166) (16-кесте). Алайда рецессивті тұқым қуалау моделі бойынша (TT+TG және GG генотиптерін салыстыру кезінде) статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық анықталды (OR = 3,139; 95% CI: 1,294–7,614; p = 0,0086). GG генотипінің жиілігі зерттеу тобында бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай төмен болды (7,4% және 20,2%; OR = 0,319; 95% CI: 0,131–0,773). Доминантты модель бойынша (TG+GG және TT) статистикалық мәнді айырмашылық анықталған жоқ (p = 0,262). Аллельдік деңгейде T аллелінің жиілігі зерттеу тобында бақылау тобымен салыстырғанда жоғары болды (74,5% және 63,7%; OR = 1,661; 95% CI: 1,094–2,523), ал G аллелінің жиілігі төмен болды (25,5% және 36,3%; OR = 0,602; 95% CI: 0,396–0,914). Аллельдердің таралуындағы айырмашылық статистикалық тұрғыдан мәнді болды (p = 0,017). Осылайша, генотиптердің жалпы таралуы бойынша статистикалық мәнді айырмашылық анықталмағанымен, рецессивті модель және аллельдік талдау нәтижелері *XPD* rs13181 полиморфизмінің зерттелген топтар арасындағы таралу ерекшеліктерін көрсетті.

Жоғарыда алынған нәтижелерге сүйене отырып, *XPD* генінің rs13181 (Lys751Gln) полиморфизмі радиациялық әсерге жауап берумен байланысты ықтимал кандидат ретінде қарастырылуы мүмкін. Зерттеу тобында T аллелінің жиілігінің жоғары және G аллелінің жиілігінің төмен болуы, сондай-ақ GG генотипінің сирек кездесуі созылмалы аз дозалы радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық іріктелудің ықтимал бағытын көрсетуі мүмкін. XPD ақуызының ДНҚ репарациясының нуклеотидтік эксцизиялық жолындағы маңызды қызметін ескере отырып, бұл ерекшеліктер радиациялық әсерге бейімделумен байланысты болуы ықтимал. Осыған байланысты, *XPD* rs13181 полиморфизмі кәсіби радиациялық тәуекелі жоғары контингенттерде радиациялық тұрақтылықты бағалауға арналған кандидаттық молекулалық-генетикалық маркер ретінде әрі қарай функционалдық және популяциялық зерттеуді қажет етеді [267].

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.

Зерттеу барысында уран және тау-кен өнеркәсібі қызметкерлері (шахтёрлар) мен уран өндірісі нысандарына жақын орналасқан елді мекен тұрғындарында радиациялық әсерге жауап беруге қатысатын гендердің

полиморфизмдері салыстырмалы түрде талданды. Кәсіби радиациялық әсерге ұшырайтын шахтёрлар арасында апоптоз және жасушалық циклді реттеуге қатысатын TP53 және CDKN1A гендерінің бірқатар полиморфизмдері бойынша зерттеу және бақылау топтары арасында генотиптер мен аллельдердің таралу ерекшеліктері анықталды. Бұл ассоциациялар жекелеген кәсіпорындар мен этникалық топтарда әртүрлі деңгейде байқалғанымен, жалпы іріктемені талдау барысында анықталған ассоциациялар толығымен расталды, алайда олардың статистикалық мәнділік деңгейі біршама төмендеді. Анықталған ерекшеліктер созылмалы радиациялық әсер жағдайында белгілі бір генетикалық варианттардың іріктелуі мүмкін екенін және олардың радиациялық әсерге жеке сезімталдықпен немесе тұрақтылықпен ықтимал байланысын көрсетеді.

Уран өндірісі нысандарына жақын орналасқан елді мекен тұрғындарында негізінен ДНҚ репарациясына қатысатын гендердің полиморфизмдері зерттелді. Олардың көпшілігі бойынша бақылау тобымен статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ. Алайда *XPD* генінің rs13181 (Lys751Gln) полиморфизмі бойынша рецессивті тұқым қуалау моделінде және аллельдік деңгейде статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталды. Зерттеу тобында T аллелінің жиілігі жоғары, G аллелінің жиілігі төмен болды, сондай-ақ GG генотипі бақылау тобымен салыстырғанда сирек кездесті. Анықталған ассоциация оның созылмалы төмен дозалы радиациялық әсерге жауап берудегі ықтимал маңызын көрсетеді.

Осылайша, кәсіби сәулеленуге ұшырайтын жұмысшылар мен уран өндірісі нысандарына жақын тұратын тұрғындарда анықталған генетикалық ерекшеліктер бірдей емес және зерттелген гендер мен полиморфизмдерге байланысты өзгереді. Шахтёрлар арасында *TP53* және *CDKN1A* гендерінің бірқатар полиморфизмдерімен, ал тұрғындар арасында *XPD* rs13181 полиморфизмімен ассоциациялар анықталды. Алынған нәтижелер бұл генетикалық варианттарды созылмалы радиациялық әсерге сезімталдық пен тұрақтылықтың ықтимал молекулалық-генетикалық маркерлері ретінде әрі қарай зерттеуге негіз береді.

3.9 Созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулелену жағдайындағы радиосезімталдықтың генетикалық механизмдерінің көпфакторлы сипаты

Созылмалы аз мөлшерлі радиация жағдайында массивті жасушалық өлімнен гөрі ұзақ мерзімді бейімделу, оксидативті стресс және сигналдық реттеу механизмдері басым болады. Сондықтан төмен дозалы сәулелену кезінде ДНҚ репарациясының жеке компоненттеріне қарағанда, жасушалық стресс-жауапты және геномдық тұрақтылықты бақылайтын *TP53/CDKN1A* осінің маңызы жоғары болуы мүмкін [268]. Біздің зерттеуде кәсіби радиациялық әсерге ұшыраған шахтерлерде *TP53* және *CDKN1A* гендерінің полиморфизмдері бойынша мәнді ассоциациялар анықталса, ДНҚ репарациясына қатысатын *XRCC1, RAD51* және *XPD* гендерінің зерттелген полиморфизмдері бойынша мұндай ассоциациялар анықталған жоқ. Алайда уран өндірісі нысандарына жақын тұратын тұрғындар тобында *XPD* генінің

rs13181 полиморфизмі бойынша мәнді ассоциацияның анықталуы радиациялық әсерге генетикалық жауаптың күрделі сипатын және оның экспозиция жағдайлары мен зерттелетін топқа байланысты ерекшеленуі мүмкін екенін көрсетеді.

Бұл ерекшеліктерді ДНҚ репарация жүйесінің жоғары функционалдық артықшылығымен (redundancy) де түсіндіруге болады: бір репарациялық жол әлсіреген жағдайда, басқа механизмдер оның қызметін ішінара компенсациялай алады [269]. Осы себепті жеке репарация гендерінің полиморфизмдері әрдайым айқын фенотиптік әсер бермеуі мүмкін. Ал *TP53* сияқты орталық реттеуші гендердегі өзгерістер бірнеше сигналдық және репарациялық жолдарға бір мезгілде ықпал ететіндіктен, олардың әсері популяциялық деңгейде байқалуы ықтимал.

Бұдан бөлек, *XRCC1, RAD51* және *XPD* гендерінің ықтимал әсері тек жекелеген SNP деңгейінде емес, гаплотиптік комбинациялар, эпигенетикалық өзгерістер немесе ген экспрессиясының деңгейі арқылы жүзеге асуы мүмкін [270]. Сондықтан репарация гендері бойынша ассоциациялардың болмауы олардың радиациялық жауапқа қатыспайтынын білдірмейді, керісінше бұл әсердің күрделі және көпфакторлы сипатта екенін көрсетеді.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер созылмалы төмен дозалы иондаушы сәулелену жағдайында радиосезімталдықтың маңызды молекулалық маркерлері ретінде жасушалық стресс-жауап пен жасушалық циклді реттеуге қатысатын гендердің рөлі жоғары болуы мүмкін екенін көрсетеді. Ал ДНҚ репарация гендерінің жекелеген полиморфизмдерінің әсерін нақты бағалау үшін үлкен көлемді, көпорталықты және функционалдық зерттеулер жүргізу қажет.

Жүргізілген зерттеу барысында жасушалық циклді бақылауға, ДНҚ репарациясына және стресс-жауап механизмдеріне қатысатын 9 полиморфты локус зерттелді. Алынған нәтижелер кейбір полиморфизмдердің созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулелену әсерімен ассоциацияланатынын, ал басқалары үшін мұндай байланыс анықталмағанын көрсетті. Сонымен қатар, жекелеген локустар бойынша этникалық топтар арасында белгілі бір айырмашылықтар байқалғанымен, жалпы алғанда қазақ және орыс популяцияларында алынған нәтижелер бір-біріне қайшы келмейтін ұқсас үрдістерді көрсетті. Кейбір ассоциациялардың қазақ тобында статистикалық тұрғыдан расталмауы, ықтимал, зерттелген шахтерлер санының салыстырмалы түрде аз болуына байланысты статистикалық қуаттың жеткіліксіздігімен түсіндірілуі мүмкін.

Мұндай нәтижелер радиосезімталдық пен радиорезистенттіліктің қалыптасуы өте күрделі және көпдеңгейлі биологиялық үдеріс екенін көрсетеді. Иондаушы сәулеленуге жауап тек бір геннің немесе бір молекулалық жолдың әсерімен анықталмайды, керісінше ДНҚ репарациясы, жасушалық циклді бақылау, апоптоз, оксидативті стресс, қабыну медиаторлары және иммундық жауап жүйелерінің өзара әрекеттесуімен қалыптасады. Осыған байланысты әртүрлі гендердің әсері радиациялық экспозиция деңгейіне, әсер ету ұзақтығына, қоршаған орта факторларына және ағзаның адаптациялық мүмкіндіктеріне тәуелді өзгеруі мүмкін.

Зерттелген репарация гендері (*XRCC1, XPD, RAD51*) ДНҚ зақымдануына бастапқы жауап беруге қатысқанымен, олардың жекелеген полиморфизмдері барлық популяцияларда бірдей әсер көрсетпеуі мүмкін. Бұл ДНҚ репарация жүйесінің функционалдық артықшылығымен және әртүрлі репарациялық жолдардың бірін-бірі ішінара компенсациялау қабілетімен түсіндіріледі. Ал *TP53* және *CDKN1A* сияқты орталық реттеуші гендер жасушаның жалпы стресс-жауабын бақылайтындықтан, олардың әсері созылмалы төмен дозалы сәулелену жағдайында айқынырақ көрінуі мүмкін.

Этникалық топтар арасындағы айырмашылықтар да маңызды фактор болып табылады. Әртүрлі популяцияларда аллельдер жиілігі, гаплотиптік құрылым, тарихи генетикалық сұрыпталу және қоршаған орта факторларының әсері өзгеше болады. Сондықтан бір популяцияда анықталған генетикалық ассоциациялар басқа популяцияларда қайталанбауы мүмкін. Бұл құбылыс радиациялық жауаптың популяцияға тәуелді сипатын және ген–орта өзара әрекеттесуінің маңызын көрсетеді.

Осылайша, алынған нәтижелер созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулеленуге бейімделу механизмдері универсалды биологиялық жолдарға негізделгенімен, олардың генетикалық көрінісі популяциялық ерекшеліктерге тәуелді екенін көрсетеді. Сондықтан анықталған молекулалық маркерлерді универсалды диагностикалық немесе болжамдық көрсеткіш ретінде қолданбас бұрын, оларды әртүрлі этникалық және кәсіби топтарда қосымша растау қажет. Болашақ зерттеулерде үлкен көлемді популяциялық таңдама, гаплотиптік талдау, ген–ген және ген–орта өзара әрекеттесулерін бағалау, сондай-ақ функционалдық және экспрессиялық зерттеулер жүргізу маңызды болып табылады.

3.10 Зерттеудің статистикалық қуатын бағалау (Power analysis)

Алынған нәтижелердің сенімділігін және маңызды ассоциацияларды анықтай алмау ықтималдығын бағалау мақсатында G*Power бағдарламасының көмегімен post hoc статистикалық қуат талдауы (statistical power analysis) жүргізілді (18 кесте). Есептеулер барысында іріктеме көлемі, әсер мөлшері (Cohen’s w) және статистикалық маңыздылық деңгейі (α = 0,05) ескерілді.

Жүргізілген талдау нәтижесінде салыстырулардың басым көпшілігінде зерттеудің статистикалық қуаты ұсынылған 0,80 шектік деңгейінен жоғары болғаны анықталды. Бұл статистикалық талдаудың жеткілікті сезімталдығын және II текті қателік ықтималдығының төмен екенін көрсетеді.

Ең жоғары statistical power көрсеткіштері *TP53, CDKN1A, APC* және *XRCC1* гендерінің полиморфизмдері үшін байқалды, мұнда жекелеген салыстыруларда қуат мәндері 0,99–1,00 аралығына жетті. Statistical power көрсеткіштерінің тұрақты жоғары деңгейі Степногорс тау-кен-химия комбинаты мен «Балхашинское» кен орны топтарын бақылау тобымен салыстырғанда байқалды. Бұған, әсіресе орыс этникалық топтарындағы салыстырмалы түрде үлкен іріктеме көлемі, сондай-ақ кейбір зерттелген полиморфизмдер үшін әсер мөлшерінің жоғары болуы ықпал етуі мүмкін.

Кесте – 18 Топтар арасындағы салыстырулардың статистикалық қуатын бағалау нәтижелері

Жұмыс орны	Ұлты, үлгі саны	Параметр	Полиморфизм								
			TP53 интрон 3	*TP53* интрон 6	*TP53* экзон 4	*CDKN1A*	*VEGF*	*APC*	*RAD51*	*XPD*	*XRCC*
Степногорск тау-кен-химия комбинаты	Қазақтар, N = 181	Әсер мөлшері w	0,257	0,625	0,461	0,558	0,138	0,408	0,190	0,178	0,355
		Орталықсыздық параметрі λ	12,12	70,68	63,45	56,35	3,43	30,07	6,50	5,72	22,82
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	0,886	1,000	1,000	1,000	0,362	0,999	0,621	0,562	0,993
	Орыстар, N = 341	Әсер мөлшері w	0,611	0,511	0,229	0,202	0,180	0,233	0,134	0,082	0,212
		Орталықсыздық параметрі λ	127,42	89,06	17,94	13,98	11,08	18,58	6,12	2,29	15,36
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	1,000	1,000	0,974	0,928	0,855	0,978	0,593	0,253	0,949
Балхашинское	Қазақтар, N = 183	Әсер мөлшері w	0,323	0,214	0,355	0,396	0,017	0,194	0,315	0,523	0,314
		Орталықсыздық параметрі λ	19,05	8,39	23,06	28,63	0,055	6,921	18,12	50,09	18,02
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	0,981	0,739	0,994	0,999	0,054	0,650	0,975	1,000	0,975
	Орыстар, N = 353	Әсер мөлшері w	0,528	0,081	0,334	0,323	0,215	0,194	0,168	0,172	0,272
		Орталықсыздық параметрі λ	98,37	2,33	39,41	36,74	16,34	13,29	9,97	10,42	26,2
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	1,000	0,257	1,000	1,000	0,960	0,914	0,814	0,832	0,998
Заречное	Қазақтар, N = 178	Әсер мөлшері w	0,207	0,205	0,407	0,350	0,278	0,062	0,220	0,165	0,354
		Орталықсыздық параметрі λ	7,65	7,48	29,48	21,82	13,78	0,68	8,59	4,83	28,67
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	0,697	0,686	0,999	0,991	0,924	0,105	0,750	0,489	0,999
Жалпы іріктеме	Қазақтар, N = 310	Әсер мөлшері w	0,299	0,252	0,362	0,377	0,052	0,274	0,046	0,187	0,239
		Орталықсыздық параметрі λ	25,83	17,97	36,38	40,01	0,81	23,30	0,60	10,16	16,03
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	0,997	0,974	1,000	1,000	0,116	0,994	0,098	0,822	0,957
	Орыстар, N = 525	Әсер мөлшері w	0,413	0,256	0,264	0,268	0,177	0,184	0,132	0,078	0,270
		Орталықсыздық параметрі λ	82,96	31,92	33,50	37,60	15,48	16,37	8,49	3,17	37,78
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	1,000	1,000	1,000	1,000	0,950	0,961	0,744	0,338	1,000
Ақсу	Қазақтар, N = 229	Әсер мөлшері w	-	-	-	-	-	-	0,04	0,318	0,129
		Орталықсыздық параметрі λ	-	-	-	-	-	-	0,36	23,19	3,82
		Статистикалық қуат (1-β err prob)	-	-	-	-	-	-	0,078	0,994	0,399

Сонымен қатар, салыстырулардың бір бөлігі ұсынылған 0,80 деңгейіне жеткен жоқ. Статистикалық қуаттың жеткіліксіздігі, ықтимал, әсер мөлшерінің аз болуымен (Cohen's w төмен мәндері), яғни зерттелген және бақылау топтары арасындағы айырмашылықтардың әлсіз көрінуімен байланысты. Төмен статистикалық қуат көрсеткіштері (0–0,5) негізінен *VEGF, XPD, RAD51* полиморфизмдері және жекелеген жағдайларда *TP53* пен *XRCC1* үшін байқалды. Мұндай салыстыруларда II текті қателік ықтималдығы жоғары болғандықтан, статистикалық маңызды айырмашылықтардың болмауын сақтықпен интерпретациялау қажет. Орташа статистикалық қуат көрсеткіштері (0,500–0,800) көбіне *TP53, RAD51* және бір жағдайда *APC* полиморфизмдеріне тән болды. Бұл нәтижелерді статистикалық тұрғыдан жеткілікті деңгейге жақын деп қарастыруға болады.

Осылайша, жүргізілген post hoc power analysis орындалған салыстырулардың басым бөлігі үшін жеткілікті статистикалық қамтамасыз етілгенін растады, әсіресе *TP53* және *CDKN1A* гендерінің полиморфизмдері үшін. Сонымен қатар, талдау нәтижелері *VEGF, RAD51* және *XPD* гендері бойынша кейбір салыстырулар үшін жеке радиосезімталдықпен мүмкін болатын ассоциацияларды нақтылау мақсатында іріктеме көлемін ұлғайта отырып қосымша зерттеулер жүргізу қажеттігін көрсетті.

3.11 *TP53* гені полиморфизмдерінің тіркесу теңсіздігін (LD) талдау

Зерттелген *TP53* гені полиморфизмдерінің тәуелсіздік дәрежесін және локустар арасындағы тіркесу байланысының ықтимал әсерін бағалау мақсатында Haploview бағдарламасының көмегімен linkage disequilibrium (LD) талдауы жүргізілді. Талдау жалпы таңдама үшін, этникалық топтар үшін, сондай-ақ әр этникалық топ ішіндегі шахтерлер мен бақылау топтары үшін жеке орындалды. *TP53* генінің үш полиморфизмі зерттелді: 3-интрон (rs17878362), 6-интрон (rs1625895) және 4-экзондағы Arg72Pro (rs1042522). Талдау нәтижелері 19-кестеде және 16-суретте көрсетілген.

Жүргізілген талдау *TP53* генінің барлық зерттелген локустары арасында LD бар екенін көрсетті. Ең айқын тіркесу байланысы 3-интрон мен 6-интрон полиморфизмдері арасында байқалды. Жалпы таңдамада көрсеткіштер D' = 0,780 және r^2 = 0,349 құрады, бұл локустар арасындағы орташа деңгейдегі корреляцияны көрсетеді. Arg72Pro полиморфизмі мен интрондық варианттар арасындағы байланыс әлсіздеу болды, әсіресе r^2 мәндері бойынша, бұл маркерлердің толық өзара алмастырылмайтынын көрсетеді.

Этникалық тиесілігі бойынша стратификация жүргізгенде LD құрылымында айырмашылықтар анықталды. Қазақ тобында 3-интрон мен 6-интрон арасындағы байланыс орыс тобына қарағанда жоғарырақ болды (қазақтар: D' = 0,854; r^2 = 0,405; орыстар: D' = 0,742; r^2 = 0,322). Алынған нәтижелер LD құрылымы мен гаплотиптік блоктардың құрамы популяциялар мен этникалық топтар арасында айтарлықтай ерекшеленетіні туралы әдеби деректермен сәйкес келеді [271], бұл *TP53* гені үшін де көрсетілген [272].

Кесте 19 – Зерттелген топтардағы linkage disequilibrium талдауының нәтижелері

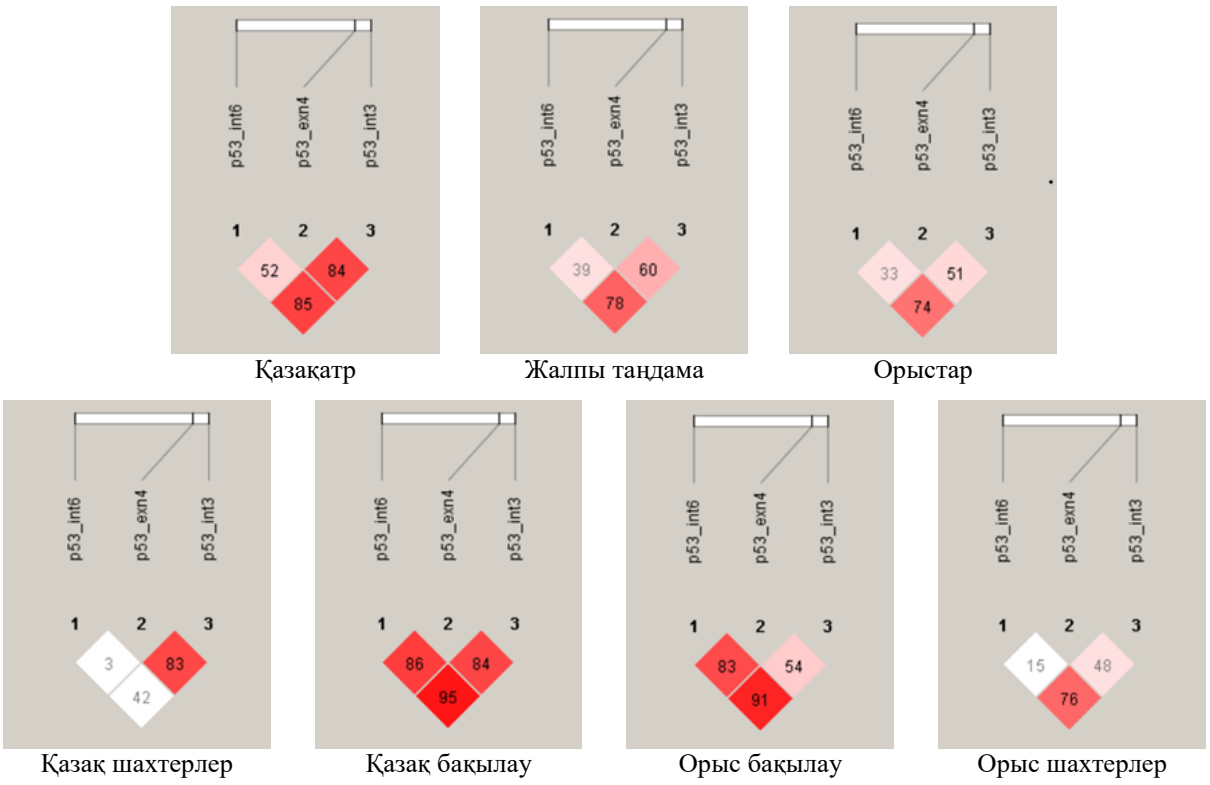
Таңдама	Полиморфизмдер жұбы	D' *	LOD **	r^2 ***
Жалпы таңдама	6 интрон – 4 экзон	0,398	8,35	0,089
	6 интрон – 3 интрон	0,780	35,43	0,349
	4 экзон – 3 интрон	0,607	13,29	0,119
Қазақтар	6 интрон – 4 экзон	0,527	4,32	0,125
	6 интрон – 3 интрон	0,854	14,81	0,405
	4 экзон – 3 интрон	0,842	7,48	0,177
Орыстар	6 интрон – 4 экзон	0,337	4,27	0,073
	6 интрон – 3 интрон	0,742	20,52	0,322
	4 экзон – 3 интрон	0,514	6,98	0,098
Орыс шахтерлер	6 интрон – 4 экзон	0,153	0,57	0,022
	6 интрон – 3 интрон	0,765	7,05	0,226
	4 экзон – 3 интрон	0,485	2,99	0,085
Орыс бақылау	6 интрон – 4 экзон	0,830	7,25	0,215
	6 интрон – 3 интрон	0,919	20,01	0,663
	4 экзон – 3 интрон	0,544	4,03	0,116
Қазақ шахтерлер	6 интрон – 4 экзон	0,032	0,00	0,001
	6 интрон – 3 интрон	0,429	0,30	0,054
	4 экзон – 3 интрон	0,837	2,11	0,198
Қазақ бақылау	6 интрон – 4 экзон	0,863	6,46	0,199
	6 интрон – 3 интрон	0,951	20,02	0,790
	4 экзон – 3 интрон	0,843	5,28	0,166

* тіркесу теңгерімсіздігінің стандартталған коэффициент; ** logarithm of odds, LD статистикалық сенімділігінің көрсеткіші; *** локустар арасындағы корреляция коэффициенті.

Ең қызықты нәтижелер шахтерлер және бақылау топтарды салыстыру кезінде алынды. Екі этникалық топтың бақылау үлгілерінде 3-интрон мен 6-интрон арасында өте күшті тіркесу байланысы байқалды (қазақтар: D’ = 0,951; r^2 = 0,790; орыстар: D’ = 0,919; r^2 = 0,663). Ал шахтерлер топтарда LD деңгейі айтарлықтай төмен болды, әсіресе қазақ тобында (қазақтар: D’ = 0,429; r^2 = 0,054; орыстар: D’ = 0,765; r^2 = 0,226).

Алынған нәтижелер созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсерге ұшыраған топтарда *TP53* локусының гаплотиптік құрылымының ішінара өзгеруі мүмкін екенін көрсетеді. Шахтерлер топтардағы LD деңгейінің төмендеуі радиациялық әсерге төзімді және сезімтал индивидтер арасында аллель комбинацияларының таралу айырмашылықтарын көрсетуі ықтимал.

Зерттелген локустар арасында тіркесу байланысы болғанымен, көптеген салыстыруларда r^2 мәндері толық корреляция деңгейіне жеткен жоқ. Бұл зерттелген SNP маркерлерінің толық өзара алмастырылмайтынын және олардың әрқайсысы жеке радиосезімталдықтың қалыптасуына дербес үлес қоса алатынын көрсетеді.



Сурет 15 – Зерттелген этникалық және кәсіби топтардағы *TP53* гені полиморфизмдері арасындағы тіркесі теңгерімсіздігінің (LD) құрылымы

Осылайша, LD-талдау нәтижелері *TP53* локусы ішінде гаплотиптік құрылымның бар екенін, сондай-ақ оның этникалық тиесілігіне және зерттелетін топқа байланысты өзгеретінін растады. Алынған деректер созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулеленуге тұрақтылыққа генетикалық бейімділікті бағалау кезінде *TP53* генінің барлық үш полиморфизмін қолданудың негізді екенін көрсетеді.

3.12 *TP53* генінің гаплотиптеріне ассоциативті талдау

TP53 генінің гаплотиптеріне ассоциативті талдау *TP53* генінің полиморфты варианттарының (3-интрон – 4-экзон – 6-интрон) комбинациялары мен уран өндіру өнеркәсібі жұмысшыларындағы төмен дозалы иондаушы сәулеленудің созылмалы әсері арасындағы байланысты бағалау мақсатында жүргізілді (кесте 20). Гаплотип жиіліктері бақылау тобы мен шахтерлар тобы үшін, сондай-ақ этникалық тиесілікті ескере отырып (қазақтар және орыстар) жеке есептелді. Ассоциацияларды бағалау odds ratio (OR) және 95% сенімділік интервалы арқылы жүргізілді. Референстік гаплотип ретінде ең жиі кездесетін D-A-G гаплотипі алынды, ол үшін OR = 1,0 деп қабылданды.

Жалпы таңдаманы талдау барысында бірнеше сирек гаплотиптердің шахтерлар тобына жатумен статистикалық маңызды байланысы анықталды. Ең айқын ассоциация D-A-A гаплотипі үшін байқалды: оның жиілігі шахтерларда 0,146 болса, бақылау тобында 0,002 құрады (OR=113,92; 95% CI: 15,48–838,66; p<0,0001). Сонымен қатар D-P-A (OR=8,92; p=0,0001) және I-A-A (OR=5,71; p=0,0058) гаплотиптерінің жиілігі де шахтерларда сенімді түрде жоғары болды.

Кесте 20 – *TP53* генінің зерттелген үш полиморфизмінің гаплотип жиіліктері және гаплотиптердің ассоциативті талдау нәтижелері

Таңдама	Гаплотип int3-ex4-int6		Жиілігі			OR (95% CI)	P-мәні
			Жалпы	Бақылау	Шахтерлар		
Жалпы таңдама	1	D-A-G	0,593	0,669	0,500	1	-
	2	D-P-G	0,185	0,200	0,174	1,07 (0,74 - 1,55)	0,710
	3	I-P-A	0,085	0,090	0,078	1,65 (1,00 - 2,72)	0,051
	4	D-A-A	0,066	0,002	0,146	113,92 (15,48 - 838,7)	<0,0001
	5	D-P-A	0,031	0,010	0,048	8,92 (2,92 - 27,22)	0,0001
	6	I-A-A	0,019	0,010	0,029	5,71 (1,67 - 19,55)	0,0058
	7	I-A-G	0,015	0,016	0,013	0,80 (0,19 - 3,31)	0,760
	8	I-P-G	0,007	0,004	0,015	5,37 (0,97 - 29,87)	0,055
Қазақтар	1	D-A-G	0,632	0,688	0,466	1	-
	2	D-P-G	0,190	0,207	0,159	1,01 (0,50 - 2,07)	0,970
	3	I-P-A	0,081	0,080	0,064	2,18 (0,85 - 5,62)	0,110
	4	D-A-A	0,048	0,005	0,183	63,50 (7,58 - 532,28)	0,0002
	5	D-P-A	0,030	0,011	0,066	14,09 (2,48 - 80,13)	0,0033
	6	I-A-A	0,007	0,005	0,014	12,06 (2,01 - 72,33)	0,0071
	7	I-A-G	0,008	0	0,048		
	8	I-P-G	0,004	0,004	0		
Орыстар	1	D-A-G	0,569	0,649	0,501	1	-
	2	D-P-G	0,181	0,193	0,182	1,17 (0,72 - 1,92)	0,530
	3	I-P-A	0,089	0,099	0,082	1,44 (0,78 - 2,67)	0,250
	4	D-A-A	0,077	0	0,140	inf	<0,0001
	5	D-P-A	0,031	0,009	0,039	8,18 (1,63 - 41,16)	0,011
	6	I-A-A	0,025	0,015	0,033	4,05 (1,00 - 16,36)	0,051
	7	I-A-G	0,021	0,027	0,019	0,71 (0,15 - 3,40)	0,670
	8	I-P-G	0,007	0,009	0,005	0,80 (0,02 - 31,50)	0,910

Этникалық стратификация жүргізілген кезде де ұқсас тенденциялар сақталды. Қазақ этникалық тобында D-A-A (OR=63,50; p=0,0002), D-P-A (OR=14,09; p=0,0033) және I-A-A (OR=12,06; p=0,0071) гаплотиптерімен статистикалық маңызды ассоциациялар анықталды. Орыс этникалық тобында ең күшті ассоциация D-A-A гаплотипі үшін байқалды: бұл гаплотип бақылау тобында анықталмады, ал шахтерларда оның жиілігі 0,140 құрады, нәтижесінде OR көрсеткіші формальды түрде шексіз мәнге тең болды (inf; p<0,0001).

Бұған дейін *TP53* генінің үш негізгі полиморфизмінен түзілген гаплотиптердің сүт безі обыры, өкпе обыры, глиобластома және қуықасты безі обыры сияқты бірқатар қатерлі ісіктердің даму қаупі мен болжамымен байланысты екені көрсетілген [273-275]. Сонымен қатар бірнеше полиморфизмдерді бірлесіп талдау (гаплотиптік тәсіл) жекелеген SNP-терді талдаумен салыстырғанда жоғары болжамдық құндылыққа ие екені анықталған. Әртүрлі популяциялардағы гаплотиптердің таралу ерекшеліктері этникалық айырмашылықтардың маңыздылығын көрсетеді және бұл бағытта қосымша зерттеулер жүргізу қажеттігін дәлелдейді.

Алынған нәтижелер әдебиет деректерімен сәйкес келеді және *TP53* генінің белгілі бір полиморфизм комбинациялары созылмалы радиациялық әсерге жеке сезімталдықтың қалыптасуына қатысуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл әсер ДНҚ репарациясы, жасушалық циклді бақылау және апоптоз механизмдерінің бұзылуы арқылы канцерогенез қаупінің артуымен байланысты болуы ықтимал.

3.13 Жинақталған радиациялық дозаның факторларға тәуелдігі: 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.

Осы гипотеза аясында ЖРД өндірістік жағдайлардағы созылмалы радиациялық әсердің неғұрлым интегралды көрсеткіші ретінде қарастырылды. Еңбек өтілінен айырмашылығы, ЖРД кәсіби қызмет ұзақтығын ғана емес, сонымен қатар радиациялық экспозицияның нақты жағдайларын да ескереді. Мысалы, еңбек өтілі ұзақ болғанымен, әртүрлі мамандық иелері иондаушы сәулелену көздерімен байланыс сипаты мен қарқындылығы бойынша айтарлықтай ерекшеленуі мүмкін. Атап айтқанда, Б санатындағы қызметкерлер кәсіпорында ұзақ уақыт жұмыс істегенімен, ЖРД көрсеткіштері минималды деңгейде болуы ықтимал. Осыған байланысты, біздің ойымызша, дәл ЖРД ұзақ мерзімді радиациялық әсер мен радиорезистенттіліктің болжамды механизмдері арасындағы байланысты бағалауға неғұрлым қолайлы көрсеткіш болып табылады.

Жоғарыда айтылғандарды тексеру үшін аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсері жағдайында жұмысшылардағы жинақталған радиация дозасымен (ЖРД) ассоциацияланған факторларды анықтау мақсатында көптік регрессиялық талдау жүргіздік. Эпидемиологиялық және өндірістік факторлар бойынша толық сауалнамалық мәліметтер уран өндіру өнеркәсібінің 335 жұмысшысы үшін қолжетімді болды. Зерттеу бірнеше ғылыми жоба аясында кезең-кезеңімен жүргізілгендіктен, зерттеудің бастапқы кезеңдерінде жиналған кейбір үлгілер үшін аталған көрсеткіштердің толық жиынтығы қарастырылмаған. 335 жұмысшының ішінен татар, неміс, өзбек, әзербайжан және башқұрт этностарына жататын 11 адам этникалық топтар санының аз болуына байланысты талдаудан шығарылды. Осылайша, көптік регрессиялық талдауға 324 жұмысшы енгізілді. Олардың эпидемиологиялық сипаттамалары 21-кестеде келтірілген.

Кесте 21 – Көптік регрессиялық талдауға енгізілген жұмысшылардың эпидемиологиялық сипаттамалары

Сипаттама	Көрсеткіш	
	Қазақтар n = 68	Орыстар n = 256
Жасы, орташа мәні ± ст. ауыт./ медиана	43,5 ± 10,4/ 45	49,8 ± 11,8/ 51,5
Жұмыс өтілі, орташа мәні ± ст. ауыт./ медиана	9,4 ± 8,1/ 7	17,0 ± 12,4/ 11
Жұмыс өтілі, 1–10 ж./ 11–20 ж./ 21–30 ж./ 30 ж. астам	122/ 44/ 36/ 53	46/ 15/ 5/ 2
Жинақталған дозасы, орташа мәні ± ст. ауыт./ медиана	60,1 ± 49,5/ 47,3	83,8 ± 84,9/ 57,0
Жынысы, ер/әйел	68/0	226/30
Шылым шегу, иә/жоқ	39/29	150/98
Алкоголь қолдану, иә/жоқ	37/5	111/13
Химиялық зиянды заттардың әсері, иә/жоқ	14/33	66/83
Туыстарында қатерлі ісіктің болуы, иә/жоқ	7/49	31/179

Көптік регрессиялық талдау нәтижелері 22 кестеде келтірелген. Модель ЖРД әртүрлі предикторлар негізінде болжайды: демографиялық факторлар (жас, ұлт, жыныс), генетикалық варианттар (*TP53, CDKN1A, APC, VEGF, XRCC1, XPD, RAD51* гендерінде), сондай-ақ өмір салты мен орта факторлары (алкогольді қолдану, зиянды химиялық заттармен байланыс, туыстардағы қатерлі ісік, темекі шегу).

Модельде номиналды айнымалылар үшін референстік категориялар белгіленді. Этникалық тиесілігі бойынша референстік мән ретінде орыс ұлты, жыныс бойынша - әйел жынысы, барлық зерттелген генетикалық полиморфизмдер үшін - жабайы типтің гомозиготалы варианты, ал орта және өмір салты факторлары үшін теріс мәндер (темекі шекпеу, алкоголь қолданбау, химиялық зиянды заттармен байланыстың және туыстарында қатерлі ісік ауруларының болмауы) пайдаланылды.

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 ($R^2 = 0,358$).

Кесте 22 – Көптік регрессиялық талдау нәтижелері

Предиктор		Коэффициент-тің бағаланған мән	Стандарт-тық қате	t	p	Стандарттық бағалау (95% СИ)
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	-17,61	17,87	-0,985	0,328	-0,245 (-0,742; 0,251)
Жынысы	ер vs. әйел	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)
Туыстарын-да қатерлі ісік болуы	ия vs. жоқ	-7,17	22,72	-0,315	0,753	-0,1 (-0,731; 0,532)
TP53 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)
TP53 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)
TP53 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)
CDKN1A	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	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	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	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	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.

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% СА: 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 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. *TP53* 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. *TP53* 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. *TP53* 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 төмендеуіне бейімділік байқалды.
4. *CDKN1A* 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, TT-генотип тасымалдаушылары төмен дозалы сәулелену жағдайында ұзақ уақыт жұмыс істей алады, ал CC/CT 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.

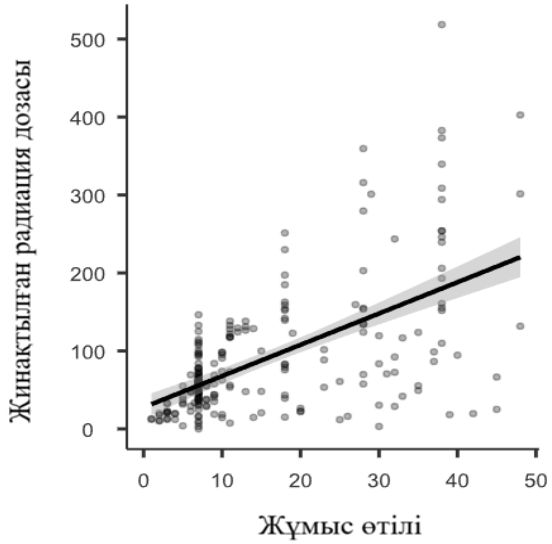
Маңызды нәтиже *APC* генінің 11-экзонындағы полиморфизм бойынша анықталды: TT генотипі жоғары ЖРД-мен байланысты болып, салыстырмалы резистенттілікті арттырады, ал C-аллель радиацияға сезімталдықпен ассоциацияланды. Бұл әртүрлі дозалық жүктемесі бар жұмысшылар арасында генотиптердің таралуындағы айырмашылықтарды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

Қалған полиморфизмдер бойынша нәтижелер статистикалық тұрғыда мәнді болмады. Дегенмен, *RAD51* генінің 320-позициясында маргиналды әсер байқалды, сондай-ақ *TP53* генінің 3 интроны мен 72-кодонында және *CDKN1A* генінің 31- кодонында минорлы гомозиготаларда артуына бейімділік тіркелді.

3.14 Уран өндіру кәсіпорындары қызметкерлеріндегі жұмыс өтілі мен жинақталған радиациялық доза арасындағы корреляциялық байланыс

Уран өндіру өнеркәсібінде жұмыс істейтін қызметкерлер ұзақ уақыт бойы табиғи және техногендік иондаушы сәулелену көздерінің әсеріне ұшырайды.

Созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсер ағзада біртіндеп жинақталып, биологиялық жүйелердің функционалдық тұрақтылығына ықпал етуі мүмкін. Әсіресе кәсіби қызмет ұзақтығы артқан сайын сәулелену дозасының жинақталу қаупі жоғарылайды. Осыған байланысты жұмыс өтілі мен жинақталған радиациялық доза арасындағы байланысты бағалау радиациялық қауіптің деңгейін анықтауда және өндірістік қауіпсіздікті жетілдіруде маңызды орын алады. Төменде көрсетілген графикте (сурет 17) зерттеуге қатысқан қызметкерлердегі жұмыс өтілі мен жинақталған радиациялық доза арасындағы тәуелділік сипатталған.



Сурет 17 – Жұмыс өтілі мен жинақталған радиациялық доза арасындағы байланыс

Суретте уран өндіру саласында жұмыс істейтін қызметкерлердегі жұмыс өтілі мен жинақталған радиациялық доза арасындағы байланыс көрсетілген. Абсцисса осінде қызметкерлердің жұмыс өтілі (жылмен), ал ордината осінде жинақталған радиациялық доза деңгейі бейнеленген. Әрбір нүкте зерттеуге қатысқан жеке қызметкердің көрсеткішін сипаттайды, ал регрессиялық сызық айнымалылар арасындағы жалпы тенденцияны көрсетеді.

Алынған нәтижелер жұмыс өтілі артқан сайын жинақталған радиациялық дозаның да ұлғаю үрдісін көрсетеді. Регрессиялық сызықтың жоғары бағытталуы кәсіби қызмет ұзақтығы мен сәулелену жүктемесі арасында оң корреляциялық байланыстың бар екендігін дәлелдейді. Яғни, радиациялық қауіпті аймақта ұзақ уақыт еңбек еткен қызметкерлерде иондаушы сәулеленудің жинақталу деңгейі жоғары болатыны байқалады. Бұл құбылыс созылмалы аз мөлшерлі сәулеленудің уақыт өте келе кумулятивті әсер беруімен түсіндіріледі.

Графикте көрсеткіштердің айтарлықтай шашыраңқылығы байқалады. Бірдей жұмыс өтіліне ие қызметкерлер арасында жинақталған доза мөлшерінің айырмашылығы едәуір болуы мүмкін. Мұндай вариабельділік өндірістік

процестің ерекшеліктерімен, жұмыс жағдайының әртүрлілігімен, атқаратын міндеттердің сипатына байланысты сәулелену деңгейінің өзгеруімен, сондай-ақ жеке қорғаныс құралдарын қолдану тиімділігімен байланысты болуы ықтимал. Сонымен қатар, жұмыс орнының нақты радиациялық фоны мен қызметкердің технологиялық цикл ішіндегі орналасуы да сәулелену мөлшеріне әсер етуі мүмкін.

Нәтижелер ішінде кейбір қызметкерлерде жоғары жұмыс өтілімен қатар өте жоғары жинақталған радиациялық доза көрсеткіштері тіркелген. Бұл деректер ұзақ мерзімді кәсіби әсердің жинақталу сипатын айқын көрсетеді және өндірістік радиациялық факторлардың биологиялық маңыздылығын растайды. Әсіресе 30-40 жылдан астам еңбек өтілі бар жұмысшылар арасында радиациялық жүктеменің айқын жоғарылағаны байқалады.

Сонымен қатар, аз жұмыс өтілі бар қызметкерлердің көпшілігінде радиациялық дозаның салыстырмалы түрде төмен деңгейі анықталған. Бұл еңбек қызметінің бастапқы кезеңінде сәулелену жүктемесінің әлі айтарлықтай жинақталмағанын көрсетеді. Алайда кейбір жағдайларда қысқа мерзім жұмыс істеген қызметкерлер арасында да жоғары доза көрсеткіштері кездеседі, бұл олардың жоғары радиациялық қауіпті аймақтарда еңбек етуімен немесе өндірістік жағдайлардың ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер кәсіби қызмет ұзақтығының жинақталған радиациялық доза деңгейіне елеулі әсер ететінін көрсетеді. Бұл деректер уран өндіру өнеркәсібінде еңбек ететін жұмысшыларға тұрақты дозиметриялық бақылау жүргізудің, радиациялық қауіпсіздік шараларын күшейтудің және ұзақ мерзімді сәулеленудің биологиялық әсерлерін молекулалық-генетикалық деңгейде бағалаудың маңыздылығын айқындайды.

3.15 Созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсер жағдайындағы демографиялық және генетикалық факторлардың рөлін көпфакторлы талдау

Зерттеу барысында сәулеленген және бақылау топтары арасындағы айырмашылықтарға демографиялық және генетикалық факторлардың ықпалын кешенді бағалау мақсатында көпфакторлы логистикалық регрессиялық талдау жүргізілді (кесте 23).

Талдауға жас, этникалық тиесілігі және зерттелген гендердің полиморфизмдері енгізілді. Модельдің сәйкестік көрсеткіші $R^2 = 0,221$ құрады, бұл енгізілген айнымалылардың зерттелетін фенотиптің қалыптасуына белгілі бір үлес қосатынын көрсетеді.

Көпфакторлы талдау нәтижелері жас пен этникалық тиесіліктің созылмалы радиациялық әсермен ассоциацияланғанын көрсетті. Жас ұлғайған сайын сәулеленген топқа жату ықтималдығы артты, алайда odds ratio шамасы минималды деңгейде қалды (OR = 1,03; 95% CI: 1,010-1,05; $p < 0,001$), бұл статистикалық маңыздылығына қарамастан аталған әсердің әлсіз айқындалғанын көрсетеді.

Кесте 23 – Радиосезімталдықпен байланысты демографиялық және генетикалық факторлардың көпфакторлы логистикалық талдауы

Тәуелді айнымалы		Сәулеленген тобы vs. Бақылау тобы			
Предиктор		Коэфициент	Станд. қате	P-мәні	OR (95% CI)
Intercept		-1,58	0,856	0,065	0,21 (0,04-1,10)
Жасы		0,031	0,009	0,000	1,03 (1,01-1,05)
Ұлты	қазақ vs. орыс	-1,121	0,224	0,000	0,33 (0,21-0,51)
TP53 интрон 3	DI vs. DD	0,253	0,253	0,316	1,29 (0,79-2,12)
	II vs. DD	-1,378	0,769	0,073	0,25 (0,06-1,14)
TP53 интрон 6	GA vs. GG	1,343	0,235	0,000	3,83 (2,42-6,08)
	AA vs. GG	1,925	0,966	0,046	6,86 (1,03-45,54)
TP53 экзон 4	AP vs. AA	0,274	0,218	0,210	1,32 (0,86-2,02)
	PP vs. AA	1,152	0,347	0,063	1,46 (0,89-2,50)
CDKN1A	CA vs. CC	0,282	0,225	0,212	1,56 (0,89-3,17)
	AA vs. CC	1,129	0,584	0,053	3,09 (0,98-9,71)
APC	CT vs. CC	0,231	0,222	0,298	1,26 (0,82-1,95)
	TT vs. CC	-0,429	0,301	0,154	0,65 (0,36-1,17)
VEGF	DI vs. DD	-0,063	0,223	0,777	0,94 (0,61-1,45)
	II vs. DD	0,518	0,279	0,063	1,68 (0,97-2,90)
XRCC1	AG vs. AA	-0,121	0,302	0,689	0,89 (0,49-1,60)
	GG vs. AA	0,066	0,307	0,830	1,07 (0,59-1,95)
XPD	GT vs. TT	0,356	0,218	0,103	1,43 (0,93-2,19)
	GG vs. TT	0,275	0,267	0,303	1,32 (0,78-2,22)
RAD51	GC vs. GG	0,207	0,72	0,773	1,23 (0,30-5,04)
	CC vs. GG	0,464	0,692	0,503	1,59 (0,41-6,17)

Сонымен қатар, қазақ ұлтының өкілдері созылмалы радиациялық әсерге ұшыраған тұлғалар арасында орыс этникалық тобымен салыстырғанда сирек кездесті (OR = 0,33; 95% CI: 0,21-0,51; p < 0,001). Бұл нәтиже, ықтимал, этникалық тиесіліктің радиосезімталдыққа тікелей әсерімен емес, зерттелген популяциядағы шахтерлер арасында орыс ұлты өкілдерінің басым болуымен түсіндіріледі.

Осылайша, генетикалық айнымалылар модельге енгізілгеннен кейін де жас пен этникалық тиесіліктің статистикалық маңыздылығы сақталғанымен, алынған ассоциацияларды сақтықпен интерпретациялау қажет, себебі талдау нәтижелері аталған факторлардың радиациялық әсерге жауаптың қалыптасуына елеулі ықпал ететіні жөнінде бірмәнді қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Көпфакторлы талдау нәтижелері жас пен этникалық тиесіліктің созылмалы радиациялық әсермен ассоциацияланғанын көрсетті. Жас ұлғайған сайын сәулеленген топқа жату ықтималдығы артты, алайда odds ratio шамасы минималды деңгейде қалды (OR = 1,03; 95% CI: 1,01-1,05; p < 0,001), бұл статистикалық маңыздылығына қарамастан аталған әсердің әлсіз айқындалғанын көрсетеді.

Сонымен қатар, қазақ ұлтының өкілдері созылмалы радиациялық әсерге ұшыраған тұлғалар арасында орыс этникалық тобымен салыстырғанда сирек кездесті (OR = 0,33; 95% CI: 0,21-0,51; p < 0,001). Бұл нәтиже, ықтимал,

этникалық тиесіліктің радиосезімталдыққа тікелей әсерімен емес, зерттелген популяциядағы шахтерлер арасында орыс ұлты өкілдерінің басым болуымен түсіндіріледі.

Генетикалық маркерлер арасында статистикалық маңызды ассоциациялар *TP53* генінің 6-интронындағы полиморфизм үшін анықталды. Жабайы GG генотипімен салыстырғанда гетерозиготалы GA варианты (OR = 3,83; 95% CI: 2,42–6,08; p < 0,001) да, мутантты гомозиготалы AA варианты (OR = 6,86; 95% CI: 1,03–45,54; p = 0,046) да сәулеленген тұлғалар арасында жиірек кездесті, әрі әсер шамасы гетерозиготалы генотиптен мутантты гомозиготалы генотипке қарай ұлғайғаны байқалды. Алынған нәтижелер *TP53*генінің 6-интронындағы A аллелінің радиациялық әсерге жасушалық жауап механизмдеріне дозатәуелді ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді.

Қалған зерттелген полиморфизмдер бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталмады, алайда бірқатар генотиптер статистикалық маңыздылыққа жақын тенденциялар көрсетті: *TP53* генінің 3-интронындағы II генотипі (OR = 0,25; 95% CI: 0,06–1,14; p = 0,073), p53 гені 4-экзонының PP генотипі (OR = 1,46; 95% CI: 0,89–2,50; p = 0,063), *CDKN1A* генінің AA генотипі (OR = 3,09; 95% CI: 0,98–9,71; p = 0,053) және *VEGF* генінің II генотипі (OR = 1,68; 95% CI: 0,97–2,90; p = 0,063).

Аталған полиморфизмдердің радиациялық әсермен бұрын анықталған ассоциацияларын ескере отырып, көпфакторлы модельде статистикалық маңызды нәтижелердің болмауы іріктеме көлемінің шектеулілігімен және қосымша айнымалылар енгізілгеннен кейін талдаудың статистикалық қуатының төмендеуімен байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар, ең айқын тенденциялар полярлы генотиптік вариантарды - жабайы және мутантты гомозиготаларды салыстыру кезінде байқалды, ал гетерозиготалы варианттар әлсіздеу әсер көрсетті, бұл көпфакторлы талдау жағдайында статистикалық маңыздылыққа жетпегенімен, биологиялық мәні бар әсердің сақталуын көрсетуі мүмкін.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер созылмалы төмен дозалы радиациялық әсерге жауаптың қалыптасуы көпфакторлы сипатқа ие екендігі туралы түсінікпен сәйкес келеді, мұнда генетикалық және орта факторлары бірлесіп қатысуы мүмкін. Сонымен қатар, анықталған генетикалық варианттар демографиялық параметрлер ескерілгеннен кейін де радиациялық әсермен ассоциациясын сақтады, бұл олардың радиосезімталдық механизмдеріне тәуелсіз үлес қосуы мүмкін екенін көрсетеді. Алынған нәтижелер радиациялық әсерге жеке жауаптың кешенді табиғаты туралы заманауи көзқарастарға қайшы келмейді.

3.16 Иммундық жүйе генінің мутацияларын талдау

Аз мөлшерлі иондаушы сәулеленуге созылмалы түрде ұшырайтын адамдарда гендік мутациялар мен қатерлі ісіктің дамуын қоса алғанда, ұзақ мерзімді және зиянды денсаулық салдарларының даму қаупі жоғары. Адам популяциясында иондаушы сәулелену әсерінің сенімді биомаркерлерін іздеу әлі

де өзекті болып табылады, себебі олар кәсіби түрде сәулеленуге ұшырайтын адамдарды бақылауда кеңінен қолданылуы мүмкін.

hIFNα-2b гені туа біткен иммундық жауаптың негізгі цитокиндерінің бірі болып табылатын интерферон альфа-2b ақуызын кодтайды және вирусқа қарсы қорғанысты, жасушалық пролиферацияны және иммуномодуляциялық үдерістерді реттеуге қатысады. Бұл геннің белсенуі жасушаішілік сигналдық реакциялар каскадын іске қосып, иммундық жауапқа және жасушалық гомеостазды сақтауға қатысатын көптеген интерферон-индукцияланатын гендердің экспрессиясын ынталандырады. Осыған байланысты *hIFNα-2b* генінің мутацияларын зерттеу созылмалы төмен дозалы иондаушы сәулеленудің иммундық жүйе жағдайына ықтимал әсерін бағалау тұрғысынан қызығушылық тудырды.

Осыған байланысты және алдыңғы зерттеулер деректерін ескере отырып, бұл зерттеудің мақсаты адам *hIFNα-2b* геніндегі мутацияларды кәсіби созылмалы аз мөлшерлі иондаушы сәулелену әсерінің ықтимал биомаркері ретінде анықтау болды, сондай-ақ төмен дозалы сәулеленудің гемопоэзге және иммунитеттің төмендеуіне әсерімен байланысын бағалау болды. Талдау Қазақстандағы 51 уран шахтері мен 38 бақылау тобында, сондай-ақ Италиядағы 21 медициналық радиология қызметкері мен 21 бақылау тобында жүргізілді. *hIFNα-2b* геніндегі мутациялар нақты уақыттағы полимеразды тізбекті реакция (real-time PCR) немесе Сэнгер секвенирлеу әдісі арқылы зерттелді.

Геномдық ДНҚ мұздатылған перифериялық қан лимфоциттерінен стандартталған фенол-хлороформ экстракциясы әдісі арқылы бөлініп алынды. ДНҚ 70 % этанолмен тазартылып, бөлме температурасында түн бойы кептірілді және 100 мкл деиондалған нуклеазасыз суда қайта ерітілді. Алынған ДНҚ үлгілерінің орташа концентрациясы 448,06 ± 254,02 нг/мкл құрады (мин–макс: 8,8–835). ДНҚ тазалығының көрсеткіші болып табылатын A260/280 қатынасы орта есеппен 1,96 ± 0,33 құрап, үлгілердің басым бөлігінің жеткілікті сапада екенін көрсетті. Кейін барлық үлгілер ПТР реакциясын жүргізу үшін дистильденген сумен сұйылтылып, жұмыс концентрациясы 10 нг/μL деңгейіне дейін жеткізілді.

Үлгілерді мутацияларға талдамас бұрын, Shahid және әріптестері [199] сипаттаған жиілігі 5 %-дан жоғары болатын *IFNα-2b* генінің он мутациясы таңдап алынды. Аталған авторлардың мәліметтері бойынша, бұл мутациялар созылмалы төмен дозалы иондаушы сәулелену әсерімен және оның жекелеген гендерде нүктелік мутацияларды индукциялау, сондай-ақ әртүрлі гендердің экспрессиясын модуляциялау қабілетімен байланысты болған.

Одан кейін үлгілер осы он мутация бойынша арнайы әзірленген TaqMan Assay көмегімен нақты уақыттағы ПТР әдісімен немесе ABI Prism™ 310 Genetic Analyzer құрылғысында Сэнгер бойынша секвенирлеу әдісімен талданды. Сапаны бақылау мақсатында әрбір реакцияға бос үлгілер енгізілді.

Зерттеу барысында сәулеленген мен бақылау топтарында бұл мутациялар анықталмады (кесте 24). Аталған теріс нәтиже бірнеше маңызды факторларға негізделуі мүмкін. Біріншіден, зерттелген мутациялар бастапқыда Shahid және

әріптестері (2015) сипаттаған пәкістандық популяцияда жиі кездесетін мутациялар болғанымен, біздің зерттеуде бұл өзгерістер итальяндық және қазақстандық зерттелген популяцияларда кездеспеді. Генетикалық алуан түрлілікке байланысты *IFNα-2b* геніндегі мутациялар этностық топтар арасында айтарлықтай өзгешелік көрсетуі мүмкін.

Кесте 24 – *IFNα-2b* гені мутацияларын талдау нәтижелері

Мутация (позициясы)	Әдістері	Жиілігі (%)				
		Пәкістан-дықтар [199]	Италияндықтар [осы жұмыс, 204]		Қазақтар [осы жұмыс, 204]	
			Сәуленген медициналық қызметкерлер	Бақылау тобы	Шахтер-лар	Бақылау тобы
C инсерция (8–9)	НУ-ПТР	5,4	0	0	0	0
A-дан T-ға (187)	НУ-ПТР	8,0	0	0	0	0
T-дан A-ға (219)	НУ-ПТР	8,0	0	0	0	0
A-дан G-ға (256)	НУ-ПТР	8,0	0	0	0	0
C инсерция (330–331)	НУ-ПТР	8,0	0	0	0	0
A делеция (435)	Секвенирлеу	3,3	0	0	0	0
G-дан A-ға (436)	Секвенирлеу	4,3	0	0	0	0
A-дан G-ға (437)	Секвенирлеу	3,3	0	0	0	0
A делеция (439)	Секвенирлеу	4,3	0	0	0	0
A делеция (477)	НУ-ПТР	3,3	0	0	0	0

24-кестеге сәйкес, зерттелген ген мутацияларының барлығы функционалды маңызды аймақтарда орналасқан және ақуыздың құрылымы мен қызметіне әсер етуі мүмкін. Бірақ, 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 табылмаған, бірақ кейінгі секвенирлеу барысында сирек мутациялар анықталған.

Зерттеуге енгізілген үлгілер саны қаржылық және техникалық мүмкіндіктермен, сондай-ақ талдауға жарамды биоматериалдың қолжетімділігімен шектелді. Қазақстандық топтан зерттеуге сапасы жоғары және жақсы сақталған ДНҚ үлгілері таңдалып алынды. Италиялық топтың көлемі серіктестер тарапынан зерттеу үшін қолжетімді болған биоматериал санымен анықталды. 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 [276] 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 [277] 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, италиялық ғылыми кеңесшімгің алдыңғы зерттеуіңде 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.

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.

Қолда бар перспективалы мүмкіндіктеріне қарамастан, цитогенетикалық тесттердің ешқайсысы кәсіби және/немесе қоршаған орта әсеріне ұшыраған

адамдар үшін рутиндік биодозиметриялық бақылау жүйесінің құрамдас бөлігіне айналған жоқ. Бұл тесттер, тіпті микроядроларды (MN) және хромосомалық аберрацияларды талдауға арналған жақында ұсынылған автоматтандыру хаттамаларына қарамастан, дәстүрлі түрде қолмен орындалатын және көп еңбекті қажет ететін әдістер болып табылады [278-279].

IFNα-2b генінің иондаушы сәулеленумен байланысты иммунологиялық қауіптің сенімді биомаркері ретіндегі перспективалы әлеуетіне қатысты біздің қызығушылығымызға қарамастан [199], біз *IFNα-2b* генінде ешқандай мутацияны немесе қан жасушалары санының өзгерістерін анықтамадық.

Өкінішке қарай, Қазақстандық зерттеу тобы бойынша бізде цитогенетикалық деректер (яғни хромосомалық аберрациялар, микроядролар немесе comet assay нәтижелері) немесе төмен дозалы сәулеленуге байланысты денсаулық салдарлары туралы мәліметтер болған жоқ.

Қорытындылай келе, екі зерттеу тобында да *IFNα-2b* генінде мутациялардың анықталмауы төмен дозалы иондаушы сәулеленумен байланысты денсаулық әсерлерін ерте анықтауға арналған сенімді биомаркерлерді іздеуді жалғастыру қажеттігін көрсетеді.

3.17 Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне генетикалық бейімділікті бағалаудың есептік тәсілін ұсыну

Созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсерге организмнің жауабы күрделі көпфакторлы сипатқа ие және көптеген генетикалық, демографиялық және өндірістік факторлардың өзара әрекеттесуіне тәуелді. Біздің зерттеуімізде жасушалық циклді реттеуге және апоптозға қатысатын гендердің, ДНҚ репарациясы жүйесі гендерінің, сондай-ақ иммундық жауапқа қатысатын гендердің полиморфизмдері кешенді түрде зерттелді. Зерттелген локустардың барлығы радиациялық әсермен бірдей дәрежеде ассоциация көрсеткен жоқ. Алынған нәтижелерді пайдалана отырып, статистикалық тұрғыдан неғұрлым ақпаратты ассоциациялар көрсеткен полиморфизмдер негізінде организмнің созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы жеке генетикалық жауап ерекшеліктерін сипаттайтын есептік тәсілді құрастыру мүмкіндігі қарастырылды.

Зерттелген полиморфизмдерді талдау әрбір кәсіпорын бойынша қазақ және орыс этникалық топтарында жеке, сондай-ақ барлық кәсіпорындар біріктірілген жалпы қазақ және орыс іріктемелерінде жүргізілді. Жекелеген топтарды талдау әртүрлі өндірістік жағдайлардағы генотиптер мен аллельдердің таралу ерекшеліктерін бағалауға мүмкіндік берсе, жалпы іріктемелер іріктеме көлемін ұлғайтып, этникалық ерекшеліктерді ескере отырып ассоциацияларды неғұрлым сенімді бағалауға мүмкіндік берді.

Есептік тәсілді құрастыру үшін жалпы іріктемеде статистикалық тұрғыдан мәнді ассоциациялар көрсеткен локустар этникалық топтар бойынша жеке таңдалды. Орыс тобында төрт локус: TP53 генінің 3-интронындағы Ins/Del полиморфизмі, 6-интронындағы G>A полиморфизмі, 4-экзонында орналасқан Arg72Pro полиморфизмі және CDKN1A генінің Ser31Arg полиморфизмі

таңдалды. Қазақ тобында үш локус: TP53 генінің 6-интронындағы G>A полиморфизмі, 4-экзонындағы Arg72Pro полиморфизмі және CDKN1A генінің Ser31Arg полиморфизмі таңдалды. Осы локустар бойынша алынған OR көрсеткіштерін (кестелер 6, 7, 8 және 9) пайдалана отырып, әр этникалық топ үшін интегралды генетикалық көрсеткішті қалыптастыру мүмкіндігі қарастырылды.

Зерттелген локустардың бірқатарында ассоциацияның негізгі бағыты гетерозиготалы генотиптермен байланысты болды. Мысалы, жалпы орыс тобында *TP53* генінің 3-интронындағы DI, 6-интронындағы GA және 4-экзонындағы AP генотиптері үшін OR > 1 анықталды. Қазақ тобында да *TP53* генінің 6-интронындағы GA және 4-экзонындағы AP генотиптері үшін осы бағыттағы өзгерістер байқалды.

Мұндай нәтиже кейбір локустар үшін гетерозиготалы генотиптердің белгілі бір артықшылығын сипаттайтын ықтимал *сверхдоминантты* әсердің (heterozygote advantage) болуын болжауға мүмкіндік береді. Теориялық тұрғыдан мұндай құбылыс әртүрлі аллельдердің бір уақытта болуы жасушалық жауаптың оңтайлы теңгерімін қамтамасыз етуімен түсіндірілуі мүмкін. Мысалы, радиациялық стресс жағдайында бір аллель ДНҚ репарациясына немесе апоптозға жауапты механизмдердің белсенуін күшейтсе, екінші аллель жасушалардың қалыпты физиологиялық жағдайдағы өміршеңдігін сақтауға ықпал етуі мүмкін. Дегенмен, мұндай түсіндіру гипотетикалық сипатқа ие және оны растау үшін функционалдық зерттеулер қажет.

Сонымен қатар, зерттелген локустардың кейбірінде минорлы гомозиготалы генотиптер салыстырмалы түрде сирек кездесті. Мұндай жағдайда олардың OR көрсеткіштері кең сенімділік интервалдарымен сипатталады және нақты әсерді тұрақты бағалауға әрдайым мүмкіндік бермейді. Бұдан басқа, сирек кездесетін генотиптердің зерттеу немесе бақылау топтарының бірінде кездейсоқ аз жиналуы олардың бағаланған әсерінің шамасына ықпал етуі мүмкін. Соған қарамастан, есептеу кезінде минорлы гомозиготалы генотиптер үшін алынған OR мәндерін сақтау туралы шешім қабылданды.

Есептік тәсілді құрастыру барысында аллельдік көрсеткіштерді пайдалану, сондай-ақ сирек кездесетін минорлы гомозиготалар үшін бейтарап коэффициентті (OR = 1) қолдану сияқты баламалы нұсқалар қарастырылды. Алайда генотиптік әсердің сипатын және ықтимал сверхдоминантты әсерді сақтау мақсатында әрбір этникалық топ үшін генотиптерге есептелген бастапқы OR мәндерін пайдалану таңдалды. Сирек кездесетін минорлы гомозиготалар үшін алынған бағалардың тұрақтылығы төмен болуы мүмкін болғандықтан, олардың ықтимал әсері сақтықпен интерпретацияланды және іріктеме көлемі үлкен зерттеулерде қосымша тексеруді қажет етеді.

Ұсынылған тәсілде әрбір зерттелуші үшін интегралды *генетикалық бейімділік индексі* (ГБИ) этникалық топқа сәйкес таңдалған локустардың генотиптері бойынша алынған OR мәндерін біріктіру арқылы есептеледі. Орыс және қазақ топтары үшін ГБИ жеке формулалар бойынша анықталады:

$$ГБИ_{орыс} = OR^{инт\text{-}3(орыс)} \times OR^{инт\text{-}6(орыс)} \times OR^{экз\text{-}4(орыс)} \times OR^{CDKN1A(орыс)} \quad (1)$$

$$ГБИ_{қазақ} = OR^{инт\text{-}6(қазақ)} \times OR^{экз\text{-}4(қазақ)} \times OR^{CDKN1A(қазақ)} \quad (2)$$

мұндағы:

$OR^{инт\text{-}3(орыс)}$ – *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизм генотипіне сәйкес келетін орыс тобындағы OR көрсеткіші (6 кесте);

$OR^{инт\text{-}6(орыс)}$ – *TP53* генінің 6-интронындағы полиморфизм генотипіне сәйкес келетін орыс тобындағы OR көрсеткіші (7 кесте);

$OR^{инт\text{-}6(қазақ)}$ – *TP53* генінің 3-интронындағы полиморфизм генотипіне сәйкес келетін қазақ тобындағы OR көрсеткіші (7 кесте);

$OR^{экз\text{-}4(орыс)}$ – *TP53* генінің 4-экзондағы полиморфизм генотипіне сәйкес келетін орыс тобындағы OR көрсеткіші (8 кесте);

$OR^{экз\text{-}4(қазақ)}$ – *TP53* генінің 4-экзондағы полиморфизм генотипіне сәйкес келетін қазақ тобындағы OR көрсеткіші (8 кесте);

$OR^{CDKN1A(орыс)}$ – *CDKN1A* генінің 31-кодонындағы Ser31Arg полиморфизмі генотипіне сәйкес келетін орыс тобындағы OR көрсеткіші (9 кесте);

$OR^{CDKN1A(қазақ)}$ – *CDKN1A* генінің 31-кодонындағы Ser31Arg полиморфизмі генотипіне сәйкес келетін қазақ тобындағы OR көрсеткіші (9 кесте).

Бұл көрсеткіш радиорезистенттілікті немесе радиосезімталдықты сипаттамайды, керісінше зерттелген популяцияда анықталған генетикалық ассоциациялар негізінде созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы жеке генетикалық бейімділікті бағалауға арналған.

Осылайша, ГБИ мәні зерттелген полиморфизмдердің жиынтық әсерін сандық түрде сипаттайды. Теориялық тұрғыдан ГБИ = 1 мәні генотиптердің кумулятивті әсері бойынша бейтарап деңгей ретінде қарастырылуы мүмкін, өйткені OR = 1 қандай да бір ассоциацияның жоқтығын білдіреді. ГБИ көрсеткіштерінің нақты таралу ерекшеліктері мен олардың зерттеу топтарымен байланысы келесі кезеңде жүргізілген талдау барысында бағаланды.

25 және 26-кестелерде зерттелген іріктемеде нақты анықталған генотиптік комбинациялар, олар үшін есептелген ГБИ мәндері және бақылау мен сәулеленген топтардағы кездесу жиіліктері этникалық топтар бойынша жеке келтірілген. Орыс тобында есептеуге енгізілген төрт локус бойынша теориялық тұрғыдан 81 түрлі генотиптік комбинация түзілуі мүмкін болғанымен, зерттелген іріктемеде олардың 32-сі анықталды (25-кесте). Қазақ тобында үш локус бойынша мүмкін болатын 27 комбинацияның 19-ы кездесті (26-кесте). Барлық теориялық комбинациялардың кездеспеуі зерттелген локустардағы генотиптердің таралу жиіліктерінің әркелкілігімен және сирек кездесетін генотиптердің төмен жиілігімен түсіндірілуі мүмкін. Орыс тобында есептелген ГБИ мәндері 0,111-ден 10,352-ге дейін, ал қазақ тобында 0,153-тен 10,752-ге дейін өзгерді. ГБИ мәндерін өсу ретімен ранжирлеу генотиптік комбинациялардың бақылау және сәулеленген топтардағы таралу ерекшеліктерін салыстыруға және кейіннен ГБИ-дің шекті мәндерін анықтауға мүмкіндік берді.

Кесте 25 – Орыс тобында анықталған генотиптік комбинациялар, олардың генетикалық бейімділік индексі және кездесу жиілігі

№	Генотиптердің комбинациясы (int3+int6+exn4+cod71)	Есептелген генетикалық бейімділік индексі	Жиілігі, %	
			Бақылау тобы	Саулеленген тобы
1	DD-GG-AA-CA	0,111	6,6	4,7
2	DD-GG-AP-CA	0,300	6,6	2,7
3	DD-GG-AA-AA	0,301		0,4
4	DD-GG-AA-CC	0,321	40,2	24,3
5	DD-GA-AA-CA	0,361		3,1
6	II-AA-PP-CC	0,369	0,8	1,2
7	DI-GG-AA-CA	0,410	0,8	0,4
8	II-GA-AA-CC	0,494	0,8	
9	II-AA-AP-CC	0,501	0,8	
10	DD-GG-PP-CC	0,638	3,3	2,7
11	DD-GG-AP-AA	0,811		0,4
12	DI-GG-PP-CA	0,814	0,8	
13	DD-GG-AP-CC	0,866	17,2	12,9
14	DD-GA-AP-CA	0,974		3,5
15	DD-GA-AA-AA	0,978		0,4
16	DD-GA-AA-CC	1,043		9,4
17	DD-AA-AP-CC	1,058		0,4
18	DI-GG-AP-CA	1,104		0,4
19	DI-GG-AA-CC	1,183	1,6	1,6
20	II-GA-AP-CC	1,330	2,5	
21	DI-GA-AA-CA	1,331		1,2
22	DD-GA-PP-CC	2,071	1,6	1,6
23	DI-GG-PP-CC	2,349	0,8	
24	DI-GA-PP-CA	2,642		1,6
25	DD-GA-AP-CC	2,810		6,3
26	DI-GG-AP-CC	3,188		1,2
27	DI-GA-AP-CA	3,586	4,1	2,4
28	DI-GA-AA-AA	3,602		1,2
29	DI-GA-AA-CC	3,843	0,8	2,4
30	DI-GA-PP-CC	7,627	4,1	2,4
31	DI-GA-AP-AA	9,704		0,8
32	DI-GA-AP-CC	10,352	6,6	10,6

ГБИ мәндерін топтар арасында салыстыру екі этникалық топта да статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтарды көрсетті. Орыс тобындағы сәулеленген жұмысшыларда ГБИ-дің орташа мәні 2,28 ± 3,20, медианасы 0,87 құраса, бақылау тобында бұл көрсеткіштер тиісінше 1,61 ± 2,80 және 0,32 болды. Айырмашылық Манн-Уитни критерийі бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді болды ($p = 5{,}0 \times 10^{-5}$). Қазақ тобында айырмашылық одан да айқын байқалды: сәулеленген жұмысшыларда ГБИ-дің орташа мәні 2,73 ± 3,10, медианасы 1,69, ал бақылау тобында тиісінше 0,96 ± 1,12 және 0,50 болды (Манн-Уитни критерийі, $p = 2{,}6 \times 10^{-6}$). Осылайша, төмен және жоғары ГБИ мәндерінің бақылау және сәулеленген топтарда әркелкі таралуы бұл көрсеткішті созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық бейімділікті бағалау үшін қолдану мүмкіндігін көрсетеді.

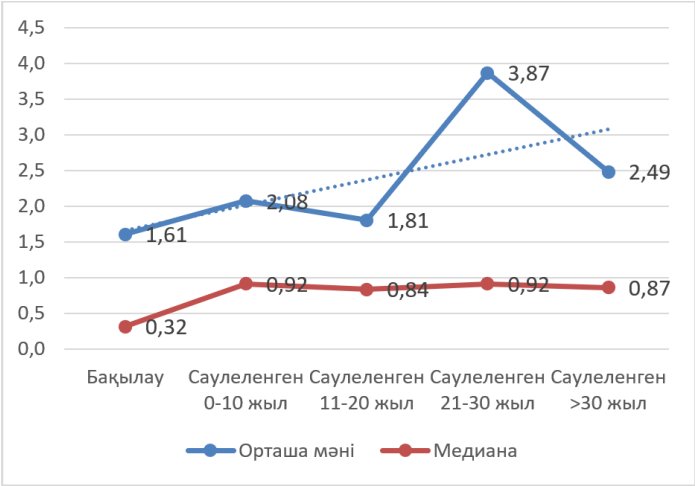
Кесте 26 – Қазақ тобында анықталған генотиптік комбинациялар, олардың генетикалық бейімділік индексі және кездесу жиілігі

№	Генотиптердің комбинациясы (int6+exn4+cod71)	Есептелген генетикалық бейімділік индексі	Жиілігі, %	
			Бақылау тобы	Саулеленген тобы
1	GG-PP-CA	0,153	0,8	
2	GG-AA-CA	0,164	26,0	9,5
3	GG-PP-CC	0,465	5,7	4,8
4	GA-PP-CA	0,483	2,4	1,6
5	GG-AA-CC	0,500	24,4	12,7
6	GA-AA-CA	0,519		1,6
7	GG-AP-CA	0,557	8,1	0,8
8	AA-PP-CA	0,970	0,8	
9	GG-AA-AA	1,001		3,2
10	GA-PP-CC	1,468	2,4	3,2
11	GA-AA-CC	1,578	1,6	7,9
12	GG-AP-CC	1,694	13,0	12,7
13	GA-AP-CA	1,758	8,9	7,9
14	GA-AA-AA	3,160		1,6
15	AA-AA-CC	3,172		1,6
16	GG-AP-AA	3,394	1,6	3,2
17	GA-AP-CC	5,348	4,1	19,0
18	GA-AP-AA	10,714		7,9
19	AA-AP-CC	10,752		1,6

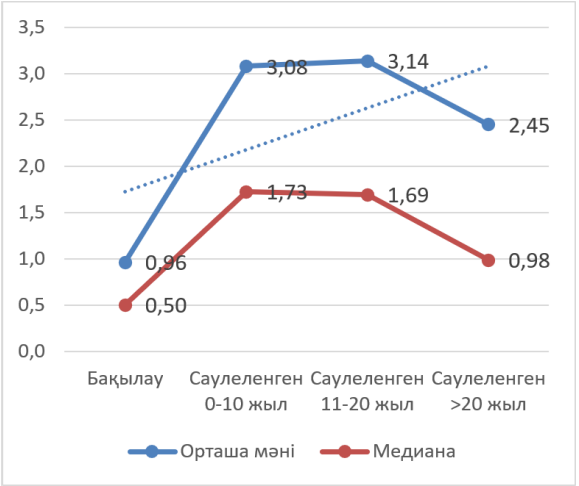
18-суретте жұмыс өтіліне байланысты ГБИ көрсеткіштерінің өзгеруі орыс және қазақ топтары үшін жеке көрсетілген. Екі этникалық топта да сәулеленген жұмысшылардың ГБИ көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырғанда жоғары болды. Орыс тобында ГБИ-дің орташа мәндері жұмыс өтіліне байланысты белгілі бір ауытқулар көрсеткенімен, жалпы өсу үрдісі байқалды: ең жоғары орташа мән 21-30 жыл еңбек өтілі бар жұмысшыларда анықталды. Сонымен қатар, сәулеленген топтардағы медианалық мәндер салыстырмалы түрде тұрақты болып, 0,84-0,92 аралығында өзгерді.

Қазақ тобында ГБИ-дің орташа және медианалық мәндері бақылау тобымен салыстырғанда жұмыс өтілі 0-10 және 11-20 жыл болатын жұмысшыларда айқын жоғары болды. Жұмыс өтілі 20 жылдан асқан топта көрсеткіштердің төмендеуі байқалды, алайда бұл топтағы зерттелушілер саны аз болғандықтан, алынған мәндер тұрақсыз болуы мүмкін және бұл нәтижені сақтықпен интерпретациялау қажет.

Жалпы алғанда, екі этникалық топта да бақылау тобынан сәулеленген топтарға өткен кезде ГБИ-дің жоғарылауы жоғары ГБИ мәндерімен сипатталатын генотиптік профильдердің кәсіби радиациялық әсер жағдайында іріктелу мүмкіндігімен сәйкес келеді. Сонымен бірге жұмыс өтілінің одан әрі ұлғаюымен ГБИ-дің бірізді жоғарылауы байқалмайды. Бұл генотиптік профильдердің ықтимал іріктелуі кәсіби қызметтің салыстырмалы ерте кезеңдерінде жүруі мүмкін екенін болжауға мүмкіндік береді.



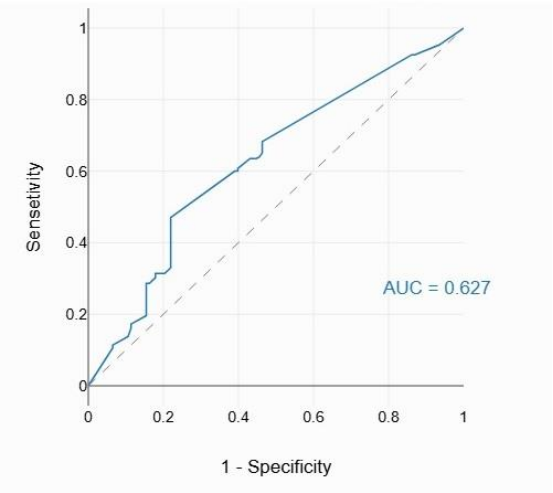
Орыстар



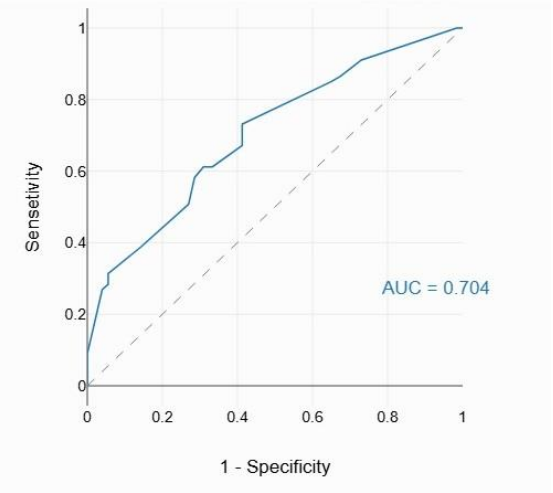
Қазақтар

Сурет 18 – Жұмыс өтіліне байланысты
генетикалық бейімділік индексінің динамикасы

Ұсынылған есептік тәсілдің бақылау және сәулеленген топтарды ажырату қабілетін бағалау үшін ROC-талдау жүргізілді (19-сурет). Орыс тобында ROC-қисық астындағы аудан (AUC) 0,627 құрады (95% CI: 0,567-0,686), бұл ГБИ көрсеткішінің шектеулі дискриминациялық қабілетін көрсетті. Оңтайлы шекті мән 0,974 деңгейінде анықталды, бұл нүктеде сезімталдық 47,1% (95% CI: 40,8-53,4), ал ерекшелік 78,0% (95% CI: 69,7-85,0) құрады.



Орыстар



Қазақтар

Сурет 19 – Генетикалық бейімділік индексі бойынша
бақылау және сәулеленген топтарды ажыратудың ROC-графигі

Қазақ тобында ГБИ-дің дискриминациялық қабілеті жоғарырақ болды: AUC 0,704 құрады (95% CI: 0,627-0,781). Оңтайлы шекті мән 0,519 деңгейінде анықталып, сезімталдық 73,1% (95% CI: 60,9-83,2), ал ерекшелік 58,7% (95% CI: 49,6-67,4) құрады. Осылайша, ГБИ екі этникалық топта да бақылау және сәулеленген топтарды ажырату қабілетін көрсетті, алайда қазақ тобында оның

жалпы дискриминациялық көрсеткіші жоғары болды.

Салыстырмалы түрде төмен AUC мәндерін ұсынылған тәсілдің негізгі шектеуі ретінде қарастыру дұрыс емес. ГБИ сәулеленген және сәулеленбеген тұлғаларды диагностикалық тұрғыдан ажыратуға арналған көрсеткіш емес, ал бақылау тобы жалпы популяциядағы генотиптік профильдердің таралуын сипаттайды. Сондықтан бақылау тобында жоғары ГБИ мәндерімен сипатталатын тұлғалардың болуы күтілетін құбылыс болып табылады және кәсіби радиациялық әсер жағдайында ықтимал іріктелу үшін бастапқы генетикалық негіздің болуын көрсетеді. Керісінше, сәулеленген топта төмен ГБИ мәндерінің кездесуі радиациялық ортаға бейімделу мен кәсіби қызметтің ұзақтығы тек зерттелген генетикалық факторлармен анықталмайтынын көрсетеді. Осы себепті бұл зерттеуде ROC-талдау ГБИ-дің диагностикалық тиімділігін бағалаудан гөрі, практикалық қолдануға болатын шекті мәндерді анықтау мақсатында жүргізілді.

ROC-талдау бойынша статистикалық оңтайлы шекті мән орыс тобы үшін 0,974, ал қазақ тобы үшін 0,519 деңгейінде анықталды. Алайда бұл мәндерді персоналды іріктеуге арналған тікелей шекті деңгейлер ретінде қарастыруға болмайды, өйткені Юден индексі бойынша оңтайлы нүктені анықтаудың мақсаты сезімталдық пен ерекшеліктің ең тиімді арақатынасын қамтамасыз етіп, салыстырылатын топтардың максималды ажыратылуына қол жеткізу болып табылады. Біздің жағдайда ГБИ қолданудың негізгі мақсаты топтарды максималды ажырату емес, радиациялық әсер жағдайында жұмыс істеуге генетикалық бейімділігі жоғары тұлғаларды іріктеу болып табылады.

ROC-талдау бойынша статистикалық оңтайлы шекті мән орыс тобы үшін 0,974, ал қазақ тобы үшін 0,519 деңгейінде анықталды. Алайда бұл мәндерді персоналды іріктеуге арналған тікелей шекті деңгейлер ретінде қарастыруға болмайды, өйткені Юден индексі бойынша оңтайлы нүктені анықтаудың мақсаты сезімталдық пен ерекшеліктің ең тиімді арақатынасын қамтамасыз етіп, салыстырылатын топтардың максималды ажыратылуына қол жеткізу болып табылады. Біздің жағдайда ГБИ қолданудың негізгі мақсаты топтарды максималды ажырату емес, радиациялық әсер жағдайында жұмыс істеуге генетикалық бейімділігі жоғары тұлғаларды іріктеу болып табылады. Осылайша, ГБИ үшін бірыңғай қатаң шекті мәнді белгілеу міндетті емес.

Персоналды іріктеу үшін қарастыруға болатын теориялық тұрғыдан негізделген бастапқы шек – ГБИ = 1, өйткені бұл мән OR = 1 көрсеткішіне сәйкес келетін бейтарап деңгейді білдіреді. Бақылау тобында ГБИ ≥ 1 болатын тұлғалардың үлесі орыс тобында 22,0%, қазақ тобында 32,5% құрады. Бұл жоғары ГБИ мәндерімен сипатталатын генотиптік профильдердің жалпы популяцияда елеулі үлеспен кездесетінін және оларды кәсіби іріктеу барысында анықтау мүмкіндігін көрсетеді. Осыған байланысты ГБИ = 1 мәні практикалық шекті деңгейді таңдау үшін бастапқы бағдар ретінде пайдаланылуы мүмкін.

Орыс және қазақ топтары үшін ГБИ әртүрлі локустар жиынтығы мен этникалық топқа тән OR көрсеткіштері негізінде есептелетіндіктен, практикалық шекті мәндерді әр топ үшін жеке анықтау орынды.

Шекті мәнді белгілеу кезінде жалпы популяцияда белгіленген шектен жоғары ГБИ бар тұлғалардың күтілетін үлесін де ескеру қажет. Шекті мәнді шамадан тыс жоғарылату іріктеу талаптарына сәйкес келетін тұлғалардың санын айтарлықтай азайтып, персоналды практикалық тұрғыдан іріктеуді қиындатуы мүмкін. Сондықтан ГБИ шегін нақты өндірістік қажеттілік пен популяциядағы сәйкес генетикалық профильдердің таралу жиілігін ескере отырып белгілеу орынды. Іріктеуден өткен тұлғаларды кейін олардың ГБИ деңгейіне қарай қосымша саралап, ГБИ жоғары тұлғаларды радиациялық жүктемесі жоғары, ал салыстырмалы түрде төмен тұлғаларды радиациялық жүктемесі төмен жұмыс орындарына бөлу мүмкіндігі қарастырылуы мүмкін. Мұндай тәсіл нақты шекті мәнді өндірістік қажеттілікке және қолжетімді кадрлық ресурстарға сәйкес бейімдеуге мүмкіндік береді. Ұсынылған шекті мәндердің болжамдық құндылығы тәуелсіз популяциялық іріктемелерде қосымша валидацияны қажет етеді. Ұсынылған ГБИ-дің болжамдық құндылығын бағалау, оның тұрақтылығын растау және практикалық қолдануға жарамды шекті мәндерді анықтау үшін тәуелсіз популяциялық іріктемелерде қосымша валидация жүргізу қажет.

Жүргізілген талдау бірнеше функционалдық байланысқан локустардың бірлескен әсерін бағалау жекелеген полиморфизмдерді жеке талдаумен салыстырғанда анағұрлым толық ақпарат бере алатынын көрсетті. Жасушалық циклді бақылауға, ДНҚ зақымдануына жауап беруге және апоптозды реттеуге қатысатын *TP53* және *CDKN1A* гендерінің полиморфизмдері әртүрлі молекулалық деңгейлерде әсер еткеніне қарамастан, олардың жиынтық ықпалын ГБИ түрінде интегралданған кезде зерттелген топтар арасындағы айырмашылықтарды сипаттауға мүмкіндік берді. Мұндай тәсіл бірнеше генетикалық маркерлердің әсерін бір көрсеткішке біріктіруге негізделген заманауи полигендік бағалау жүйелерінің жалпы қағидаттарына сәйкес келеді [280, 281].

Бірнеше локус бойынша ең жоғары OR көрсеткіштерінің гетерозиготалы генотиптерде анықталуы ерекше назар аудартады. Мұндай заңдылық гетерозиготалы генотиптердің белгілі бір артықшылығын сипаттайтын *сверхдоминантты* әсердің болу мүмкіндігімен түсіндірілуі мүмкін. Популяциялық генетикада мұндай құбылыс әртүрлі аллельдердің белгілі бір орта жағдайларында бірін-бірі толықтыруымен түсіндіріледі және бейімделушілік артықшылықтардың қалыптасуына ықпал етуі мүмкін [282]. Біздің жағдайда бұл гипотеза ұзақ мерзімді радиациялық әсер жағдайында байқалған генетикалық ерекшеліктерді түсіндірудің ықтимал механизмдерінің бірі ретінде қарастырылуы мүмкін.

Көптеген статистикалық тұрғыдан мәнді ассоциациялар орыс этникалық тобында анықталды, бұл, ықтимал, аталған топтағы іріктеме көлемінің үлкендігімен және статистикалық қуаттың жоғары болуымен байланысты. Сонымен қатар, қазақ этникалық тобында зерттелушілер санының аз болуына қарамастан, бірқатар ұқсас ассоциациялар мен бағыттас тенденциялар байқалды, ал алынған нәтижелер жалпы алғанда бір-біріне қайшы келмеді.

Дегенмен, генотиптер мен аллельдердің таралуындағы этникалық ерекшеліктерді ескере отырып, осы зерттеуде қазақ және орыс топтары жеке талданды және есептік тәсіл әр этникалық топ үшін бөлек қалыптастырылды. Зерттелетін үдерістердің жалпы биологиялық табиғатын ескерсек, радиациялық әсерге генетикалық бейімділіктің негізгі заңдылықтары әртүрлі популяцияларға ортақ сипатта болуы ықтимал. Сонымен қатар, генетикалық фон мен аллельдер жиілігінің популяциялық ерекшеліктері жекелеген маркерлердің әсер ету дәрежесіне ықпал етуі мүмкін, бұл біздің зерттеуімізде қазақ және орыс топтары арасында анықталған кейбір айырмашылықтармен де расталады. Сондықтан болашақта іріктеме көлемін ұлғайту анықталған ассоциациялардың тұрақтылығын нақтылауға, ал басқа этникалық топтарда жүргізілетін тәуелсіз зерттеулер ұсынылған тәсілдің әртүрлі популяцияларда қолданылу мүмкіндігін бағалауға мүмкіндік береді.

Осылайша, жүргізілген зерттеу нәтижесінде қазақ және орыс этникалық топтарының генетикалық ерекшеліктерін ескеретін, бірнеше ассоциацияланған генотиптердің бірлескен әсерін ГБИ түрінде бағалауға негізделген есептік тәсіл ұсынылды. Алынған нәтижелер ГБИ-дің созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық бейімділікті бағалау үшін қолданылу мүмкіндігін көрсетеді. Ұсынылған тәсілді практикалық қолдану мүмкіндігін нақтылау үшін ГБИ-ді тәуелсіз іріктемелерде, оның ішінде басқа этникалық топтарда валидациялау қажет.

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 әсерімен байланысты молекулалық-генетикалық ерекшеліктер зерттелді. Шахта жұмысшыларының орташа кәсіби өтілі 12 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. *TP53* және *CDKN1A* 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 *TP53* генінің 3-ші және 6-шы интрондарында, 4-ші экзонда және *CDKN1A* 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 *TP53* және *CDKN1A* гендерінің полиморфизмдерін созылмалы радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық төзімділікке бейімділіктің молекулалық-генетикалық маркерлері ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Бұл маркерлер кәсіби қауіп-қатерді бағалау және иондаушы сәулелену жағдайында жұмыс істейтін тұлғаларды медициналық-генетикалық тұрғыдан сипаттау 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.

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 әсері жағдайындағы генетикалық төзімділікке бейімділікті бағалауға арналған есептік тәсіл ұсынылды. Ұсынылған тәсіл кәсіби радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық бейімділікті бағалаудың қосымша құралы ретінде қарастырылуы мүмкін және оның болжамдық құндылығын нақтылау үшін тәуелсіз популяциялық таңдауларда қосымша валидация жүргізу қажет.

Жалпы алғанда, жүргізілген зерттеу созылмалы аз мөлшерлі радиациялық әсер жағдайындағы генетикалық ерекшеліктерді және олардың кәсіби бейімделу мен ықтимал іріктелу үдерістеріндегі рөлін бағалауға мүмкіндік берді. Апоптоз және жасушалық циклдің реттелу процестеріне қатысатын *TP53* және *CDKN1A* гендерінің полиморфизмдері созылмалы аз дозалы иондаушы сәулеленудің ұзақ мерзімді әсері жағдайындағы генетикалық төзімділікке бейімділікпен байланысты болуы мүмкін екендігі көрсетілді. Алынған деректер кәсіби қауіп-қатерді бағалау, генетикалық бейімділік пен радиациялық әсер жағдайындағы жеке жауап ерекшеліктерін бағалау 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 жетілдіру үшін ғылыми алғышарттар қалыптастырады.

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 TP53 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,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. TP53 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 TP53 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 TTP53 mutations result into a constitutive defect of TP53 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 TTP53 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 TP53 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 TP53 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 TP53 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 TP53 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. TP53 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 TP53 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 TP53 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. Radiation-induced gastrointestinal tumors: role of APC gene mutations. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2020, 86, 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 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 TP53 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 TP53 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. Polymorphisms in 4 exon, 3 intron, 6 intron of TP53 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. 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. 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. 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. 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/SM0221

233. Levine, A. J., & Oren, M. The first 30 years of TP53: growing ever more complex. Nature Reviews Cancer, 9(10), 749–758. https://doi.org/10.1038/nrc2723

234. Silvestri, V., et al. TP53 germline mutations and breast cancer susceptibility: a comprehensive analysis of the TTP53–BRCA interface. Journal of Medical Genetics, 49(9), 548–556. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100798

235. Levine, A.J., Oren, M. The first 30 years of TP53: growing ever more complex. Nature Reviews Cancer, 9(10), 749–758. https://doi.org/10.1038/nrc2723

236. Hainaut, P., Wiman, K.G. 30 years and a long way into TP53 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). TP53 polymorphisms: cancer implications. Nature Reviews Cancer, 9(2), 95–107. https://doi.org/10.1038/nrc2584

240. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Kausbekova A., Bersimbaev R. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 594–599. – DOI: 10.18699/VJ19.530.

241. Gonçalves, M. L., Borja, S. M., Cordeiro, J. A., & Saddi, V. A. (2014). Association of the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. SpringerPlus, 3, 749.

242. Pim, D., & Banks, L. TP53 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

243. 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.

244. Abbas, T., & Dutta, A. “p21 in cancer: intricate networks and multiple activities.” Nature Reviews Cancer, 2009.

245. Tan, X.-L., et al. Association between TTP53 and p21 genetic polymorphisms and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment, 97, 255–262.

246. Kim, H. et al. Dual role of p21 in regulating apoptosis and mitotic integrity in response to doxorubicin in colon cancer cells. Cell Death Discovery, 11,

133.

247. Shahid, A. Polymorphisms in p21 Codon 31 (Ala/Ser): Association with Cancer Risk. Journal of Human Genetics.

248. Aoki, K., & Taketo, M. M. 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

249. Ohnishi, T., & Hiraoka, M. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. Nucleic Acids Research, 24(1), 121–124.

250. Wang, Y., Liu, L., Zhou, Y., Shen, J., Wu, W., & He, Y. 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

251. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development // Cell. 2019. Vol. 176(6). P. 1248–1264.

252. Masoud G.N., Li W. HIF-1α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015. Vol. 5(5). P. 378–389.

253. 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

254. Wang, Y., Wang, J., Wu, L., Zhang, H., & Li, L. 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

255. Cruz-García A., López-Saavedra A., Huertas P. BRCA1 accelerates CtIP-mediated DNA-end resection // Cell Reports. 2014. Vol. 9(2). P. 451–459.

256. Srinivas U.S., Tan B.W.Q., Vellayappan B.A., Jeyasekharan A.D. ROS and the DNA damage response in cancer // Redox Biology. 2019. Vol. 25. 101084.

257. Fotakopoulos, G., Kotlia, P., Gatzounis, G., & Tasiou, I. Association of RAD51 gene polymorphisms with the susceptibility to glioblastoma multiforme in a Greek population. Journal of Neurosurgical Sciences, 58(4), 251–256.

258. Korak, T., Askin, S., Yilmaz, E., & Demirkol Canli, S. 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

259. Zhang, Y., Yuan, Y., Zhang, H., Zhang, Z., & Xu, Y. Association between XPD Lys751Gln polymorphism and cancer susceptibility: An updated meta-analysis. Oncotarget, 8(37), 62984–62995. https://doi.org/10.18632/oncotarget.19006

260. Bolegenova N.K., Bekmanov B., Djansugurova L., Bersimbaev R., Salama S., Au W. Genetic polymorphisms and expression of minisatellite mutations in a 3-generation population around the Semipalatinsk nuclear explosion test-site, Kazakhstan // International Journal of Radiation Biology. – 2009. – Vol. 85, № 1. – P. 56–63.

261. Dubrova YE, Bersimbaev RI, Djansugurova LB, Tankimanova MK, Mamyrbaeva ZZh, Mustonen R, Lindholm C, Hultén M, Salomaa S. Nuclear

weapons tests and human germline mutation rate. Science. 2002 Feb 8;295(5557):1037. doi: 10.1126/science.1068102. PMID: 11834827.

262. Au WW, Salama SA, Sierra-Torres CH. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. Environ Health Perspect. 2003 Nov;111(15):1843-1850. doi: 10.1289/ehp.6305. PMID: 14594628; PMCID: PMC1241720.

263. Mateuca RA, Roelants M, Iarmarcovai G, Aka PV, Godderis L, Tremp A, Bonassi S, Fenech M, Kirsch-Volders M. hOGG1, XRCC1 and XRCC3 polymorphisms and micronucleus formation in human lymphocytes. Mutagenesis. 2008 Jan;23(1):35-41. doi: 10.1093/mutage/gem038. PMID: 18033765.

264. 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

265. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997 Feb 7;88(3):323-331. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81871-1. PMID: 9039259.

266. Vodicka P, Kumar R, Stetina R, Sanyal S, Soucek P, Haufroid V, Dusinska M, Kuricova M, Zamecnikova M, Musak L, Buchancova J, Norppa H, Hemminki K. Markers of individual susceptibility and DNA repair rate in workers exposed to xenobiotics in a tire plant. Carcinogenesis. 2004 Jun;25(6):1039-1044. doi: 10.1093/carcin/bgh111. PMID: 14976133.

267. Trowsdale, J., & Knight, J. C. 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

268. Feinendegen L.E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis // British Journal of Radiology. 2005. Vol. 78(925). P. 3–7.

269. Wood R.D., Mitchell M., Sgouros J., Lindahl T. Human DNA repair genes // Science. 2001. Vol. 291(5507). P. 1284–1289.

270. Jeggo P.A., Pearl L.H., Carr A.M. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective // Nature Reviews Cancer. 2016. Vol. 16(1). P. 35–42.

271. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению в локусе метилентетрагидрофолатредуктазы // Генетика. 2008. Т. 44, № 10. С. 1410–1419.

272. Voropaeva EN, Voevoda MI, Pospelova TI, Maksimov VN, Orlov YL, Churnosov MI. Linkage disequilibrium and haplotypes of the rs1042522, rs1625895, and rs1787862 markers of TP53 in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Molecular Biology. 2014;48(5):664–670. doi: 10.1134/S0026893314050185.

273. Buyru N. и др. p53 genotypes and haplotypes associated with risk of breast cancer // Cancer Detection and Prevention. 2007. Т. 31. № 3. С. 207–213 DOI: 10.1016/j.cdp.2007.04.004

274. Boldrini L. и др. Effect of the p53 Codon 72 and Intron 3 Polymorphisms on Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Prognosis // Cancer Investigation. 2008. Т. 26. № 2. С. 168–172 DOI: 10.1080/07357900701788023

275. Phang B. H. и др. Characterization of Novel and Uncharacterized p53 SNPs in the Chinese Population – Intron 2 SNP Co-Segregates with the Common Codon 72 Polymorphism // PLoS ONE. 2011. Т. 6. № 1. С. e15320

276. Ioannidis JPA, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. Nat Genet. 2001 Nov;29(3):306–309. doi:10.1038/ng749. PMID: 11600885.

277. Norppa H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms. Toxicol Lett. 2004 Apr 15;149(1-3):309-334. doi: 10.1016/j.toxlet.2003.12.030. PMID: 15093277.

278. Shirley B, Li Y, Knoll JHM, Rogan PK. Expedite radiation biodosimetry by automated dicentric chromosome identification (ADCI) and dose estimation. J Vis Exp 2017;127:56245. doi: 10.3791/56245

279. Lenzi M, Cocchi V, Hrelia P. Flow cytometry vs optical microscopy in the evaluation of the genotoxic potential of xenobiotic compounds. Cytometry B Clin Cytom 2018;94:696– 706. doi: 10.1002/cyto.b.21546

280. Hedrick PW. What is the evidence for heterozygote advantage selection? Trends Ecol Evol. 2012 Dec;27(12):698-704. doi: 10.1016/j.tree.2012.08.012.

281. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. Nat Rev Genet. 2018 Sep;19(9):581-590. doi: 10.1038/s41576-018-0018-x.

282. Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. Nat Rev Genet. 2016 Jul;17(7):392-406. doi: 10.1038/nrg.2016.27.

ҚОСЫМША А

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: _

ҚОСЫМША Ә

«ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АҚЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ
ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТ ЖӨНІНДЕГІ ДЕПАРТАМЕНТІ
ЖЕРГІЛІКТІ ЭТИКАЛЫҚ КОМИТЕТ

ЖЭК
ЛЭК

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ»
ДЕПАРТАМЕНТ ПО НАУКЕ
И ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ЛОКАЛЬНЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

От _____ № 626

На №_____ от_____

Жергілікті этика комитетінің қорытындысы

1.	Докторанттың Т.А.Ә.	Ботбаев Даурен Муслимович
2.	Докторантура мамандығы (білім беру бағдарламасы)	«6D070100- Биотехнология»
3.	Докторантурада оқу мерзімі	2015-2018жж
4.	Диссертация тақырыбы, бекітілген күні	«Аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсеріне генетикалық тұрақтылықты бағалау әдісін әзірлеу», 08.07.2025
5.	Ғылыми кеңесшілер туралы ақпарат - Т.А.Ә. (бар болса), лауазымдары мен жұмыс орындары, ғылыми дәрежелері, азаматтығы	Хансеитова Александра Кабуловна., б.ғ.к., М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Өсімдіктер биоинженериясы зертханасының аға ғылыми қызметкері. Сабрина Анджелини (Sabrina Angelini) PhD, Италия, Болонья университетінің, Фармация және биотехнология кафедрасының қауымдастырылған профессоры
6.	Зерттеу нысандары	Қазақстандағы уран өндіру және өңдеу кәсіпорындарының жұмысшылары мен жақын маңдағы аудандардың тұрғындарының, сондай-ақ Италияда аз мөлшерлі радиациялық сәулеленуге ұшыраған медицина қызметкерлерінің ДНҚ үлгілері
7.	Жоспарлау, бағалау, іріктеу және зерттеу процесіндегі бұзушылықтар	Анықталмаған
8.	Ғылыми зерттеу нәтижелерін тарату кезіндегі бұзушылықтар	Анықталмаған
9.	Зерттеу объектілерінің құқықтарын, қауіпсіздігі мен әл-ауқатын қорғау (тірі табиғат нысандары мен тіршілік ету ортасы болған жағдайда) қалай жүзеге асырылды?	Ерікті түрде және жазбаша түрде толтырылған ақпараттандырылған келісімімен
10	Мақұлдау нөмірі	IRB – A1709
11	Зерттеуді бекіту күні	18.09.2025

ЖЭК төрағасы _____ Усатаева Г.М.

ЖЭК хатшысы _____ Мадиев С.С.

ҚОСЫМША Б

Деректер базасы