

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Химиялық және биологиялық технологиялар» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

Маясарова Дана Жумағалиевна

Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51 геніндегі  
полиморфизмдері

**ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА**

5B070100 – «Биотехнология» мамандығы

Алматы 2021

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Химиялық және биологиялық технологиялар» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

**ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ**



Рафикова Х.С.

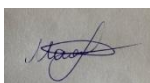
«18» мамыр 2021 ж.

## **ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА**

Тақырыбы: «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51 геніндегі полиморфизмдері»

5B070100 – «Биотехнология» мамандығы бойынша

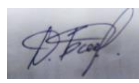
Орындаған



Д. Ж. Маясарова

«31» мамыр 2021 ж.

Ғылыми жетекші



Д.М. Ботбаев

«31» мамыр 2021 ж.

Алматы 2021

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Химиялық және биологиялық технологиялар» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

5B070100 – «Биотехнология»

### БЕКІТЕМІН

ХБТИ кафедра меңгерушісі

Рафикова Х.С.



«7» 12. 2021 ж.

### Дипломдық ЖОБА орындауға

### ТАПСЫРМА

Білім алушы Маясарова Дана

Тақырыбы «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51 геніндегі полиморфизмдері»

Дипломдық жұмыстың бастапқы берілістері: *диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны.*

Университет Ректорының 2021 жылғы " 12 " сәуір № 15 -б бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2021 жылғы " 17 " мамыр

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі

- а) Адам организміне радиация әсері;
- ә) Аз мөлшерді радиация;
- б) Иондаушы сәулелердің ДНҚ-ға әсері;
- в) Зерттеу барысы және нәтижелері;
- г) Қолданылатын әдістер.

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 60 атау

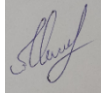
Дипломдық жобаны дайындау

**КЕСТЕСІ**

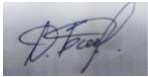
Бөлімдер атауы, қарастырылған мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Әдебиетке аналитикалық шолу	Қаңтар	
Материалдар мен әдістер	Ақпан	
Жалпы зерттеу қорытындылары	Наурыз	


Дипломдық жұмыс бөлімдерінің кеңесшілері мен норма бақылаушыларының  
аяқталған жұмысқа қойылған

**қолтаңбалары**

Бөлімдер атауы	Кеңесшілер аты, әкесінің аты, тегі(ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күн	Қолы
Норма бақылау	Нурсултанов Мерей	15.05.2021ж	

Ғылыми жетекші

PhD  Ботбаев Д.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы  Маясарова Дана

## АНДАТПА

«Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылар арасындағы RAD51 генінің полиморфизмі» атты дипломдық жоба 47 беттен тұрады. Жоба кіріспеден, 5 бөлімнен, 8 суреттен және 4 кестеден, 60 ғылыми мақалалар көрсетілген тізімнен тұрады.

Мақсаты: Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылар арасындағы RAD51 генінің полиморфизмі.

Аз мөлшерді радиацияның гендердің полиморфты өзгерісті байқау үшін төмендегі зерттеу жұмысы жүргізілген болатын. Яғни дипломдық жұмыстың негізгі мақсаты атом өнеркәсібіне жақын аймақтағы адамдардың ДНҚ үлгілері және дені сау қазақ ұлтты ер адамдардың венозды қан бөлігінен алынған ДНҚ бөлшектерін зерттеу арқылы RAD51 генінің полиморфизмін анықтау.

Түйін сөздер: жеке радиосезімталдық, ПТР, полиморфизм, атом өнеркәсібі

## АННОТАЦИЯ

Дипломный проект “Полиморфизм гена RAD51 среди работников атомной промышленности” на бумажном носителе состоит из 47 страниц. Проект состоит из введения, 5 глав, 8 рисунков и 4 таблиц, списка с указанием 60 научных статей.

Цель: полиморфизм гена RAD51 среди работников атомной промышленности.

Для наблюдения полиморфных изменений генов малой радиации была проведена следующая исследовательская работа. Это основной целью дипломной работы является выявление полиморфизма гена RAD51 путем изучения образцов ДНК людей, находящихся в тесном контакте с атомной промышленностью, и частиц ДНК, полученных из венозной части крови здоровых мужчин казахской национальности.

Ключевые слова: индивидуальная радиочувствительность, ПЦР, полиморфизм, атомная промышленность.

## ANNOTATION

The diploma project "polymorphism of the RAD51 gene among workers in the nuclear industry" on paper consists of 47 pages. The project consists of an introduction, 5 Sections, 8 figures and 4 tables, a list of 60 scientific articles.

Purpose: polymorphism of the RAD51 gene among workers in the nuclear industry.

In order to observe polymorphic changes in the genes of low-dose radiation, the following research work was carried out. That is, the main goal of the thesis is to determine the polymorphism of the RAD51 gene by studying DNA samples of people close to the nuclear industry and DNA particles from the venous blood of healthy Kazakh men.

Keywords: personal radio sensitivity, PCR, polymorphism, nuclear industry.

## МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ	7
НЕГІЗГІ БӨЛІМ	9
1 Әдебиетке шолу	9
1.1 Адам организміне радиацияның әсері	9
1.2 Аз мөлшерді радиация	15
1.3 Радиосезімталдық	17
1.4 Жеке радиосезімталдық	19
1.5 Иондаушы сәулелердің ДНҚ-ға әсері және	20
1.6 RAD51 гені	21
1.7 Генетикалық полиморфизм	22
1.8 Атом өнеркәсібі және уран өндірісі	22
2 Зерттеу жұмысының нәтижелері мен талқылау барысы	25
2.1 Зерттеу барысы және нәтижелері	25
2.2 Нәтижелер және талқылаулар	26
3 Зерттеу барысында қолданылған әдістер	28
3.1 Полимеразды тізбекті реакция әдісі	28
3.2 Электрофорез әдісі	34
4 Әлемдік тәжірибелерге сүйене отырып тұжырым жасау	36
4.1 XRCC1 гені бойынша зерттеу жұмыстары	36
ҚОРЫТЫНДЫ	39
ПАЙДАЛАНҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	41



## КІРІСПЕ

Адамзат әруақытта сыртқы ортаның факторларына, соның ішінде радиациялық сәулеленуге, химиялық және биологиялық мутагендердің әсеріне шалдығып отырады. Әсіресе радиациялық сәулелену фоны жоғары аймақта өмір сүру, АЭС жұмыс істейтін адамдардың радиациялық сәулеленумен әсері, медициналық мекемелерде радиация сәулелерін қолдану (рентген, радиотерапия), дәрі-дәрмектерді қолдану және химиялық мутагендері бар тамақтарды қолдану және т.б. адамдағы мутантты гендермен біріге отырып денсаулыққа негативті әсер етеді. Осыған байланысты қазіргі заманғы радиобиология және генетика салаларының алдында тұрған өзекті мәселелердің бірі, ол табиғаты әртүрлі мутагенді факторларға клеткалардың төзімділігі, сонымен қатар әр адамның аталған факторларғы жеке жауабын түсіну мақсатында олардағы сыртқы орта факторларының негативті әсерлеріне жауапты гендердің полиморфизмдерін зерттеу жатады.

Атом өнеркәсібі қазіргі уақытта кең таралған өндіріс салаларының бірі болып табылады. Атом өнеркәсібінің кең көлемде дамуы радиациялық медицинаның оның негізгі зерттеу салаларының дамуына жол ашуда. Өнеркәсіптегі жұмысшылар арасында аз мөлшерді радиация мөлшері әсер ету механизмдері өте күрделі. Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылар арасында аз мөлшерді радиация әсер етіп мутацияға алып келеді. Радиация әсерінен ген полиморфизмі пайда болып ағзада ауытқушылықтар пайда болу қауіпі байқалады. Радиация дегеніміз энергияның толқын және бөлшек түрде ауаға және денеге таралуы. Қазіргі уақытта радиация кез келген салада кездесетін энергия толқыны. Радиациялардың әсер ету механизмдері олардың бөлшектеріне байланысты болып келеді.

Адам организмінің сыртқы орта факторларының әсерлеріне жеке жауабын зерттеуде қолданылатын әдістердің бірі ретінде гендердің полиморфизмі қарастырылады. Оны жүзеге асыру мультиплексті ПТР және көпшілік жағдайда рестрикциялық талдаулар арқылы жүргізіледі. Сонымен қатар зерттеуге алған адамдардың жеке радиосезімталдылығына жауапты гендерді де осы полиморфизм арқылы сипаттауға болады. Қазіргі кезде адам организмінде табиғаты әртүрлі улы заттарды залалсыздандыруға жауапты шамамен 300-ден астам гендер белгілі. Осы гендердің полиморфизмін сипаттау арқылы адамдардың сол факторларға бейімділігін анықтауға болады.

Сонымен қатар аз мөлшерді радиацияның гендердің полиморфты сайттарында бірнуклеотидті өзгерістер байқалады. Ол өзгерісті байқау үшін төмендегі зерттеу жұмысындағы нәтижелер алынатын болады. Яғни дипломдық жұмыстың негізгі мақсаты атом өнеркәсібіне жақын аймақта тіршілік ететін адамдардың ДНҚ үлгілері және дені сау қазақ ұлтты ер адамдардың вензды қан бөлігінен алынған ДНҚ бөлшектерін зерттеу арқылы RAD51 генінің полиморфизмін анықтау. Ал бұл жұмысты негізгі мақсатқа келтіру үшін келесі талаптар қойылады:

- 1.Әдебиетке шолу барысында адам организміне радиация әсерін анықтауды және аз мөлшерді радиация әсеріне тоқталу.
- 2.Ақсу өңіріндегі негізгі зерттеу жұмысына тоқталу.
3. Ақсу зерттеулері нәтижелеріне талдау жасау.
- 4.Зерттеу әдістеріне сүйене отырып негізгі қорытынды жасау.
- 5.Әлемдік зерттеулерге сүйене отырып радиацияның организмге әсерін қорытындылап нәтиже шығардым.

## НЕГІЗГІ БӨЛІМ

### 1 Әдебиетке шолу

#### 1.1 Адам организміне радиацияның әсері

Адамдық қауымдастық әрдайым табиғи және жасанды текті аздаған иондаушы дозалы сәулелену әсеріне ұшырап жатады. Иондалып сәулелену шикізаттарына жер қабатында болатын жер текті ғарыштық сәулелер, радионуклидтер, құрылыс материалдары, ауа, су, тағам өнімінде және адам денесінде орналасқан. Жерде табиғи сәулелену әдетте үш рет өзгереді. Бірақ, көптеген орындарда табиғи сәулеленуге түсу типі деңгейлері орташа 10 есе жоғары болса, ал кейде 100 еседен жоғары болып жатады. Табиғат шикізатты орташа адам радиациясының сәулелену мөлшері 130 мбэр /жыл құрайды [2]. Сонымен қатар, адамның радиоактивті және сәулелену заттарын қолданылуы, қосымша табиғи сәулеленуді қажет етеді. Кейбір түрлері табиғи шикізаттан сәулелендіруді жоғарлатады, мысалы, табиғи радиоактивті заттардан тұратын руданы қолдану және олжалау, осындай заттардан құралған көмір жағудағы энергия өндірісі жатады [3].

Ядролық қаруларға сынаулар жүргізу нәтижесінде қоршаған ортаға радиоактивті тұнбалардың болуы, адамның сәулеге түсірулерінің глобалді көздері болып қала бермек. Әскери мақсатта ядролық материалдың өндірісі планетаның кейбір аймақтарында үлкен көлемді радиоактивті қалдықтар қалып жатыр. Атомдық электронды станциялар және басқа да ядролық қондырғылар қоршаған ортаға радиоактивті заттар лақтырып жатыр. Демонтаж және олардың жұмыс істеу барысында радиоактивті қалдықтар түзеді. Өнеркәсіптерде, ауылшаруашылығында және әлемдегі барлық ғылыми зерттеулер кеңейіп, радиоактивті материалдарды қолдану кезінде халыққа сәулелендіру көздеріне дұрыс қарамай, кері әсерін тигізуі мүмкін [4; 5].

Организм қабылдаған сәулелену дозасы көптеген факторларға байланысты: жеке радиосезімталдық, сәулелену түрі, доза күштілігі, әсер ету жері (жалпы немесе локальдық сәулелену), сәулелену (өткір немесе хроникалық) және тағы басқалары. Организмде еркін түрде дененің жұқа ұлпасына өтіп, ионизация тудырмауы да мүмкін, кейде ұлпа тығыздығына байланысты жинақталуы мүмкін. Сондықтан физикалық дозадан айырмашылығы (экспозиционды ауадағы дозасы), сорылған доза ұғымы енгізіліп, сәулеленудің барлық түрінен энергияны алып, сәулеленген ортаның бірлігі сорылады. Сорылған дозаның бірлігі болып рад есептелінеді, 1 г денеде бұл доза көрсеткіші 100 эрг энергия жинақталады. Дененің жұмсақ ұлпаларында сорылған доза экспозициондыға тең ( $1р=0,88$  рад.) [4].

Адамдар өткір сәулелік әсерге салыстырмалы түрде үлкен дозамен қысқа уақыт ішінде сәулеленеді, әртүрлі дәрежедегі өткір сәулелік ауруларға ұшырайды. Осы немесе басқа да жерлердің зақымдану әсері, денедегі сәулелену

аймағының көлеміне байланысты. Әсіресе барлық дененің сәулеленуі қауіп төндіреді, гонадамен, қызыл сүйек миымен бірінші топтағы критикалық органға жатады [шектеулі рұқсат етілген дозасы, (ШРД) 5 бэр/ жыл тең] [5].

Сол уақыттағы локальдық сәулелену, мысалы, аймақтық қауіпті ісіктердің дозасы 3000 – 5000 р. сәулелену аурулардың белгілерін тудырмайды.

Өткір сәулеленудің әсер етуі бір ғана уақытта немесе бөлек-бөлек аралық уақыттан кейін әсер етуі мүмкін. Фракциондық сәулеленуде өткір сәулеленуге карағанда сәулелену төменірек, радиация порцияларында репарациялық процестердің болуымен түсіндіріледі.

Иондаушы радиацияның хроникалық әсері көптеген жылдар және ондаған жылдарды құрайды. Радиацияның шикізаттарына үлкен территорияға ядролық сынақ жүргізгеннен кейін ұзақ периодты радионуклеидтер болып табылады [6]. Топырақ қабатында орналасуы дақты, тең емес болып келеді, сондықтан олардың локализациясын табу қиындау.

Өткір немесе хроникалық сәулеленуге организм реакция жауабымен ерекшеленеді. Өткір әсер еткенде ас қорыту және қан айналым органдары өте қатты зақымданып, ал хроникалықта патологиялық жағдайлар бақыланып, ерте қартайып, өмір сүру уақыты қысқарып, ісік дамуы және тағы басқа жағдайлар көрініс береді. Сондықтан, барлық факторлардың санағы жинақталған сәулелену дозасының есеп айырбастауына негізгі мағынасына ие, дұрыс диагностикалау, кезекті емделу сәулелену зақымдану дәрежесіне байланысты.

Бірақ, практикалық жүргізу шаралары үлкен қиындықтарға тап болып отырады. Ликвидация тәжірибиесінің көрсеткіші бойынша, авариялық жағдайда Чернобыль АЭС-тің ядролық жарылуы, үлкен көлемді контингенттегі халықтың сәулеленуі, халықтың эвакуациясын қажет етіп, тез арада тура физикалық дозиметрия жүргізу мүмкін емес екендігін көрсетеді. Бұл жұмыста сәулеленуден көптеген уақыт өткеннен кейін ғана жұмысқа кірісіп және процестің өзі кәдімгідей еңбекті қажет етеді.

Жоғарыда айтылғандай, дененің әртүрлі бөліктері радиациялық сәулеленуге бірдей сезімтал емес. Сондықтан эффективті эквивалент доза ұғымы кіргізіліп, әртүрлі ұлпадағы сәулелену сезімталдығы бірдей емес. Радиациялық қорғау бойынша Халықаралық комиссияның кепілдемесіне сәйкес, әр түрлі ұлпадағы радиациялық тәуекелділіктің коэффициенті келесілер: сүйек миы - 0, 12; сүйек ұлпасы- 0,03; ұлпа -0,12; жұмыртқа немесе ұрық – 0,25 және тағы басқалары [6]. Сәулеленудің барлық организмі үшін эффективті эквивалент дозасын анықтау, жай ғана емес, қиын жұмыс болып міндет болып табылады.

Қоршаған ортаға кіргізілген радионуклидтер мутагенді және канцерогенді әсерге ие. Генетикалық аппараттың генеративті және регуляторлы функцияларының бұзылысы, мұралық патологияның тәуекелділікті жоғарлатып, туылған кемтарлық қауіпті жаңа түзілістер жатады. Бұған байланысты адам организміне түсетін табиғи радионуклидтердің түсуін бақылау қажет. Қоршаған ортаға радионуклеидтердің түсуі шашыранқы түрде болып келеді. Бірақтан, олар тірі организмдер қимылдап, қоректік тізбек бойынша концентрленеді.

Радионуклидтер өсімдіктер жүйесінің түбірі арқылы сіңіріліп, оларды тағамдық қорек ретінде үй жануарларына беріліп (ет, сүт), сонымен қатар, ауыз-суды пайдалану арқылы адам организміне түседі.

Организмге радионуклидтердің түсудің басқа да жолы – ауаның шаңды фракциясымен радиоактивті тынысалуы. Радиоактивті изотоптар бронхолды жүйеге әртүрлі организм негізгі жүйесінің қан арқылы түсіп жатады [7].

Уран және басқа да радионуклидтер топырақ құрамында болып, қоректік тізбекпен жер биотасына түсіп жатады. Сонымен қатар, саны үлкейіп кележатқан қоршаған ортаға әртүрлі жасанды радионуклидтер түсіп, атомдық электростанций эксплуатация нәтижесінде және ядролық сынақтар жүргізген кезде түзіліп жатады. Радионуклидтердің сандық қатынаста түзілуі, өзіндік табиғи аналогтардың фондық теңдігіне алып келеді. Біріншіден мұндай биологиялық негізгі радионуклидтерге  $H^3$  (тритий) и  $C^{14}$  (көміртект) жатады.

Көрсетілген сұрақтар әсіресе Қазақстан үшін маңызды, 40 жыл бойы жүргізілген ядролық сынақтар, урандық рудниктер, көптеген жылу станциялары үлкен көлемді газ түзетін өнімдер ауа бассейніне түсіп, яғни, радионуклидтер және ауыр металдар концентрленген. Радионуклеидтердің материал бөлігі сынақ жүргізілген аймақтың жанына түсіп, қандай да бір бөлігі қалып қойып, жермен ұшырылып, үлкен ара қашықтыққа дейін кетуі мүмкін, ауада бір айдай сақталып, радиоактивті заттар жерге асықпай түсе бастайды.

Радиоактивті заттар бірнеше жүз әртүрлі радионуклеидтерден тұрады, бірақтан, көптегені керек емес концентрациядан немесе тез жерге ыдырап жатады. Ядролық жарылыстан болатын күтілетін коллективті эффективті сәулелену дозасы 1%-ға жоғарлап, төрт радионуклидті береді. Бұларға көміртект-14, цезий-137, цирконий-95 және стронций-90 жатады. Бұл радионуклеидтер арқасында сәулелену жарылыстан кейін, уақыттың әртүрлі периодында айырмашылықтары болып, заттардың ыдырауы әртүрлі жылдамдықпен жүреді. Сонымен, цирконийдің жартылай ыдырауы 64 тәулікті құрап, сәулеленудің шикізат көзі болып есептелінбейді. Цезий-137 және стронций-90 жартылай ыдырау периоды 30 жылды құрайды, сондықтан, олардың сәулелену 20 ғасырдың аяғына дейін жүрген. Тек көміртект -14 қана жартылай ыдырау периоды 5730 жылға тең, радиоактивті сәулеленудің (төмен қуатты дозасы); ыдыраудың шикізат көзі болып есептелінеді, 2000 жылы 7% өз активтілігін жоғалтқан. Жақында ядролық сынақтың қуаттылығы және саны жайында жаңа ақпарат шықты. Ғылым комитеті ООН ның 2001 жылғы есебінде атомдық радиацияның әсері атмосферадағы ядролық сындың доза бағасына ерекше көңіл бөлінді. Әрбір радионуклеидтің түзілу санын бағалау әр түзілімде және атмосфералық тасымалдауда эмпирикалық модельді пайдалануда таралу картинасы және уақыт бойынша радионуклеидтердің тұнбасы анықталып, глобальді орташа жылдық дозасы мәні 1963 жылы 150 мкЗ құрап, одан бері қоршаған ортадағы радионуклеидтер 2000 жылы – 5 мкЗ дейін негізінен  $C^{14}$ ,  $Sr^{90}$ ,  $Cs^{137}$  төмендеп, солтүстік жарты шарда жылдық доза 10% жоғарлап, оңтүстік жарты шарға қарағанда төмен болады [8].

Табиғи жағдайда адам организмінде ауыр табиғирадионуклидтер тыныс алудағы ауасымен, ауыз-сумен микроскопиялық шаңды бөліктеніп өнімдермен жерге түсіп, сонымен қатар, өсімдіктекті және жануартекті тамақтану өнімдерімен түсіп жатады [23; 25]. Басқа да изотоптардың организмге тәулік түсуі, яғни -  $^{210}\text{Pb}$  және  $^{210}\text{Po}$  - 10,4 және 2,4 мБк теңдігінде болады.

Ұрандық қатардағы радионуклеидтер ашық ағыдағы ауыз-суға түсіп жатады (2,2 мБк /тәу концентрацияда, ал, радиактивті қатар –кемдегенде 7,5 мБк /тәулікті құрайды) [10].

Табиғи радионуклеидтердің тәуліктік түсуі қалыпты табиғи фонды радиациялы аймақтарында тағамдық өнімдермен түсіп, 15-40 мБк құрайды.

Организмге өсімдіктекті тағаммен көптеген мөлшердегі радионуклидтер түсіп жатады. Жануартекті өнімдер арасында радионуклидтердің негізгі бөлігі (более 70-80%) түсіп, ет, балық және тағы басқа тағамдық өнімдермен түсіп жатады [9].

Табиғатта иондаушы сәулеленудің көптеген типтері бар:

1)  $\alpha$  – бөліктері гелия атомының ядросынан тұрып, үлкен массалы және оң зарядты болып келеді. 1 см бойындағы ауада бір  $\alpha$  – бір бөлік 100-250 мың жұп иондарды иондап,  $\alpha$  – адам организміне түссе өте қауіпті болып табылады;

2)  $\beta$  – электрон немесе позитрон ағымдарын сәулелендірудің әртүрлі энергиясына ие (0, 015 дан 12 МэВ дейін).  $\beta$  – өміршендік үшін өте қауіпті болып келеді;

3)  $\gamma$  – электромагнитті толқынның ағымын сәулелендіріп, радиотолқыннан бастап рентгендік сәулеленуге дейінгі аралықты қамтиды. Өте аса қауіпті рентгендік сәулелену. Ол жоғарғы иондаушы қабілетке ие емес, бірақ жоғарғы кіру қабілетіне ие.  $\gamma$  – сәулеленудің энергиясы 5-6 МэВ құрайды.

Иондаушы сәулеленудің барлық түрі атом немесе молекуланың иондануын шақырады. Дегенмен, объекттердің иондаушы радиациямен сәулеленуі бірнеше биологиялық әсер көрсетеді. Салыстырмалы биологиялық әсерлеткіштің (СБӨ) көрсеткіші, оның белгілі биологиялық әсер беруін сипаттайды, мысалы, клетка өлімі, хромосомалық және гендік мутацияның индукциясы және т.б. Өлшем бірлігі Зиверт (Зв) болып табылатын «эквивалентті доза» түсінігін, әр түрлі сәулеленудің биологиялық әсерін салыстыруда қолданады. Бір Зиверт 100 «рентгеннің биологиялық эквивалентіне» (Бэр) тең.

Табиғи фондық радиация адам үшін ең маңызды радиацияның көзі болып табылады, ол өзінде сәулеленудің бірнеше түрін қамтиды. Оның құрамына теңіз деңгейінің биіктігінен салыстырмалы түрде ауытқитын космостық сәуле (0,27 мЗв/жыл), топырақ құрамындағы радиоактивті элементтердің мөлшеріне байланысты шығатын Жер радиациясы (0,28 мЗв/жыл) және родон (2 мЗв/жыл). Фондық радиацияның көзіне құрылыс материалдардың, ауаның, судың, адам денесінде, мысалы, организмде бөлінетін калий (0,39 мЗв/жыл), азық-түліктің құрамында табылатын радионуклидтер жатады. Орташа есеппен адам табиғи радиация көзінен бір жылда 130 мБэр сәулелену алады.

Келесі ең көп радиациялық сәулеленуді адам медицинада ем қабылдағанда және диагностика барысында алады (0,53 мЗв/жыл).

Жердегі табиғи сәулеленудің дәрежесі жылына үш рет түрленеді. Дегенмен біраз жерде табиғи сәулеленудің дәрежесі орташа мәннен онға немесе жүзге дейін артады. Бұдан басқа, адамдардың радиоактивті заттармен жұмыс жасауы табиғи радиациядан басқа сәулеленуге түсетіні белгілі. Осы әрекеттердің кейбір түрлері сәулелену дәрежесін одан бетер көбейтеді, мысалы, құрамында радиоактивті заттар бар кенді өндіру мен қолдану, сонымен қатар көмір жағу арқылы энергия шығару [16]. Адамның сәулеленуінің глобальды көзі ретінде ядролық қару-жарақтарға сынақ жүргізілу барысында қоршаған ортаның радиоактивті заттармен ластануы болып табылады. Әскери мақсатпен ядролық заттардың өндірілуі планетамыздың кейбір жерлерінде үлкен мөлшерде радиоактивті үйінді қалдырды. Сонымен қатар, атомды электростанциялар және басқа ядролық құрылымдар қоршаған ортаға радиоактивті заттарды шығарады. Олардың жұмыс істеу барысында және демонтажында радиоактивті қалдықтар пайда болады. Дүние жүзі бойынша радиоактивті заттарды өнеркәсіпте, ауыл шаруашылығынды және ғылыми зерттеулерде қолдану ұлғайтылуда, бірақ та сәулелену көзін дұрыс қолданбаған жағдайда адам баласына үлкен зиян келтірілуі мүмкін.

Организмнің сәулеленуінің дозасы көптеген факторларға тәуелді: жекелік радиосезімталдық, сәулеленудің түрі, доза қуаттылығы, әсер ету орыны (жалпы немесе локальды сәулелену), сәулелену типі (өткір немесе созылмалы) және т.б. Организмде радиация иондануды тудырмай, дененің жұмсақ ұлпалары арқылы емін-еркін өте алады, ал кей жағдайда ұлпаның тығыздылығына және сәулеленген орнына байланысты сол жерде жиналуы мүмкін.

Дүниежүзілік ғылыми әдебиеттерде адам организміне өткір және созылмалы сәулеленудің әсерін қарастыруда. Организмнің өткір және созылмалы сәулеленуге қарсы жауабы ажыратылады. Өткір түрде сәулеленген жағдайда ас қорыту және қан айналым органдарына қатты зақым тигізеді, ал созылмалы түрде әсер еткенде ерте қартаю, ерте өлімге шалдығу, ісіктің пайда болуы және т.б. патологияларға лаып келеді.

Организмге иондаушы сәулелердің әсері туралы көп мағлұмат болғанымен, радиациялық генетикада әлі күнге дейін радиацияның «кішкентай» дозасы туралы мәлімет жазылмаған. Организмге әсер ететін иондаушы сәулеленудің «кішкентай» дозасы туралы мәліметтердің қарама-қайшы болуына себеп, организмнің сәулеленуге жауап қайтару деңгейі, әр түрлі факторлармен анықталатын зерттелетін топтардың біртекті еместігі, тұрып жатқан мекеннің экологиялық жағдайы, социалды-экономикалық статусы болып табылады. Сонымен қатар, популяцияаралық генетикалық гетерогендік, дара радиосезімталдық және радиорезистенттік факторларын айтпай кетуге болмайды.

Қазіргі уақытта барлық биологиялық әсерлерді және иондаушы сәулелердің әрі қарай адам организміне әсер тигізуіне орай екі класқа бөліге

болады: детерминді и стохастикалық. Детерминді эффекттер клиникалық маңызды эффект, патология түрінде көрінеді, мысалы, өткір немес созылмалы сәуле ауруы, сәуле күйігі, көз хрусталінің катарактасы және т.б. Көпшілік жағдайда бұл эффекттер көп дозалы немесе радиацияның қуатты дозасы әсер еткен жағдайда байқалады. Мысалы, Хиросима және Нагасаки қалаларында болған атомды жарылыста  $\gamma$ -нейтронды сәуле дозасы адамдарды бірнеше секунд ішінде сәулеге түсірді [1-17].

Созылмалы түрде әсер етуде иондаушы радиация ұзаққа созылады. Бұл жағдайда радиацияның көзі ретінде үлкен территорияда жүргізген ядролық сынақтан қалған, ұзақ уақыт бөлшектенетін радионуклидтер жатады. Радионуклидтердің жер бетінде ала-құла болып таралуынан, оның жатқан жерін айқындау өте қиын.

Детерминдеуші эффекттердің басты айырмашылығы, оның табалдырықты мінезі болып табылады. Басқа сөзбен айтқанда, белгілі бір аурудың туындауын көру үшін дозаның табалдырық деңгейін табу керек, өйткені одан аз болған жағдайда клиникалық түрде ауру көрінбейді. Детерминді эффекттің ауырлық дәрежесі сәулеленудің сіңірілген дозасына тәуелді: доза көп болған сайын зақымдану ауырлығы да терең болады. Мысалы, Например, тері жабыны үшін эритема және құрғақ қабыршықтану ақауы 3-5 Гр тең; сәулелену дозасы 50 Гр болған жағдайда ұлпаны некрозға алып келетін эпидермальды және дермальды қабатында клеткалар өлімге ұшырайды.

Өткір, қысқа уақытты сәулеленуде өткір сәуле ауруының әр түрлі формалары туындайды. Ал адам денесін 1 Гр дозасымен сәулелендірген жағдайда өткір сәуле ауруы туындамайды және де өлім нәтижелері болмайды; ал сәулелену дозасы 3-5 Гр болған жағдайда жұлынның бағаналы клеткалары зақымдалып, сәулеленгендердің 50 % емделмей 60 тәулік қана өмір сүре алады. Сәулелену дозасы 5-15 Гр болғанда ас қорыту жүйесі клеткалары зақымдалып, өткір сәуле ауруының ішек-қарынды формасы пайда болады және адам 10-20 тәулік өмір сүре алады, егер де доза 15 Гр-ден асқан жағдайда сәулеленген адам 5 тәулікке дейін ғана өмір сүре алады.

Қазіргі уақытта детерминді әсердің спектрі және олардың адамды сәулелендіру дәрежесіне тәуелділігі жеткілікті зерттелген, бірақ та халықтың жеке өкілдерінің гетерогенді топтарының дара радиосезімталдылығына байланысты сәулелену ақауының сандық айырмашылығы туралы пікір жоқ.

Радиациямен зақымданған ДНҚ-ны қалыптастыру механизмін, зақымдану табиғатын, сәулеленген организмдегі олардың рөлін зерттеу үшін көп зерттеулер арналды. Қазіргі уақытта ДНҚ радиолизінің 100 өнімі және солармен туындайтын сәулеленген клеткалардың ДНҚ-сының құрылымдық бұзылуын тексерген [18]. Биологиялық жақтан қарағанда ең басты қызығушылықты көпклеткалы организмде немесе сәулеленген клетка құрамындағы ДНҚ-ның құрамындағы негіз бен дезоксирибоза модификациясы, полинуклеотидті тізбектің құрылымдық бұзылысы қызығушылықты тудырады.



Сонымен қатар модификациялық факторлар радиопротекторларды және сенсбилизаторларды (сәулелену әсерін ұлғайтатын зат) есептеу керек. Көптеген радиопротекторлар белгілі болғанымен, олардың әсері тек сәулелену барысында және одан кейін біраз уақыт қана білдіреді. Ерекше белсенді радиопротектордар болып ферментативті және төменмолекулалы антиоксиданттар табылады. Олардың клеткадағы жұмысы макромолекулаларды оттегінің активті формаларынан қорғау. Олар сәулеленген клеткалардағы бос радикалдарды іліп алатын немесе қозып тұрған молекулаларды сөндіретін қызмет атқарады, осылай радиопротекторлар ДНҚ және басқа макромолекулалардың радиациямен зақымданған деңгейін азайтады [13].

Сәулеленген клеткалардағы зақымданған ДНҚ-ның қалпына келуіне антиоксидант пен оттегінің мөлшерінен басқа ДНҚ-мен мықты байланысқан ақуыз жатады. Энергияның бірінші реттік беруінде пайда болатын сәулелену хроматиннің гистон және гистон емес белоктардың мықты байланысуына орай қайта қалпына келе алады. Бірақ та ДНҚ орауының тығыздығы хроматиннің әр бөлігінде бірдей емес. Хроматиннің кішкентай бөлігі ғана релаксацияланған, сол бөліктерінде транскрипционды белсенді гендер орналасқан. Хроматиннің релаксацияланған бөліміндегі полинуклеотидті тізбектерге әр түрлі химиялық агенттер мен метаболизм ферменттерінің әсер етуі оңай.

Клетканы сәулелендіру барысында энергия квантының түсуі кездейсоқ процес, дегенмен соңғы зақымдану хромосоманың арнайы бөлімшелерінде пайда болады. Тіпті, энергия және заряд миграциясы тек қана ДНҚ молекуласының ішінде болмай, ДНҚ-дан протекторға да әсер ете алады. Радиопротекторлар электрондарды ұстап, қозу жағдайына түседі, осылай ДНҚ радикалдарының пайда болуын азайтатыны белгілі [14]. ДНҚ-ға энергия кванты түскен жағдайда оның зақымдануы жүреді, клеткада радиопротекторлар болған жағдайда, протекторға зарядтың немесе энергияның миграциясы жүреді. Бұндай миграция болмаған жағдайда бірінші реттік радиациялық зақым ДНҚ-ның азоттық негіздеріне әсер етеді.

Радиация әсерінен туындаған генетикалық қауіпке баға берген жағдайда ғалымдардың ерекше көңілі дара радиосезімталдыққа бөлінеді. Дара радиосезімталдық, дара радиорезистенттік сияқты әр түрлі факторлармен (радиационды-индукцияланған ДНҚ зақымдарындағы репарация гендерінің белсенділігі, ксенобиотиктердің метаболизм гендері және т.б.) анықталады.

Радиацияға деген дара сезімталдылықты жанамалайтын спецификалық генотиптердің комбинациясын табу, ауруларды болжауға жол ашады. Мысалы, әсерлі профилактика шамасы, ерте диагностика және мультифакторлы, онкологиялық аурулар сияқты, әлеуметті мәнді ауруларды емдеу және т.б. [15].

## **1.2 Аз мөлшерді радиация**

Ядролық отын циклі кәсіпорындарындағы жұмысшылардың едәуір бөлігі «аз» (200 мЗв дейін) дозада иондаушы сәулеленуге ұшырайды (IR) [19]. Белгілі бір статистикалық ықтималдықпен иондаушы сәулеленудің аз дозалары да адам ағзасында жағымсыз биологиялық әсерлер тудыруы мүмкін деп саналады, өйткені иондаушы сәулеленің сіңірілген энергиясы биологиялық тіндердің молекулааралық байланыстарының энергиясынан әрдайым асып түседі. Адам ағзасының радиосезімталдығы белгілі бір генетикалық сипаттамалармен анықталады. Осыған байланысты жеке радиосезімталдықтың генетикалық негіздерін зерттеу тек іргелі ғана емес, сонымен қатар айқын қолданбалы компоненті бар проблема болып табылады.

Пайдалы қазбаларды өндіруді, ядролық - отын циклі кәсіпорындарының жұмыс істеуін, ядролық қаруды сынауды, радиотерапия мен рентгенодиагностиканы медицинада қолдануды қамтитын адамның технологиялық қызметі ортадағы радиоактивті заттардың шоғырлануының артуына және осының нәтижесінде адамдардың көп санының сыртқы және ішкі сәулеленуіне алып келеді [20].

ЖКС генетикалық және қоршаған орта факторлары әсер ететін күрделі қасиет болып көрінеді. Радио сезімталдықты анықтайтын гендердің саны шамалы болуы мүмкін: тұқымдарды сегрегациялық талдау бұл белгінің айқын тұқым қуалайтын сипатын көрсетті, оның 82% вариациясы бір диаллелдік кодоминантты генмен түсіндіріледі [21].

Зерттеулер адамның ЖРС қалыптасуында кейбір гендердің «қалыпты» полиморфты нұсқаларының рөлін анықтады. ЖРС гендерінің тобына радиацияның әсерінен ДНҚ зақымдануын қалпына келтіруге арналған гендер, жасуша циклін бақылау, сәулеленуден қорғау механизмдерін индукциялау және басқалары кіреді.

Ядролық қаруды жасау (дәлірек айтсақ, бұл осы саладағы ғылыми жетістіктердің алғашқы мақсаты болды) ғылым мен техниканың жаңа саласы - соңғы технологиялық өнімі байытылған уран мен плутоний болатын саланы құрмайынша ойға келмейтін еді. Жинақталған тәжірибе табиғи түрде атомның энергиясын таза бейбіт мақсаттарда пайдалану қажеттілігін тудырды: ғылым мен техникада, медицинада, ауыл шаруашылығында, адамның өсіп келе жатқан қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін электр және жылу энергиясын өндіру үшін. Ядролық проблемалардың, Жапониядағы, Чернобыльдағы қайғылы оқиғалардың айналасындағы қатаң құпияның галоты. қоғамның атом энергиясы мен иондаушы сәулелену көздеріне деген күдігі мен қорқынышының едәуір бөлігін тудырды [22].

Радиациялық апаттардың, ядролық қаруды қолдану (немесе сынақтан өткізу) теріс салдары қоғамда адам ағзасына радиациялық әсер ету қаупінің артуы туралы, ең алдымен, қатерлі ісіктің пайда болуына түрткі болу қабілеті тұрғысынан кең таралған сенімнің пайда болуына әкелді.

Иондалатын сәулеленудің басқа техногендік факторлардан айырмашылығы, оның шу, діріл және химиялық агенттерге қарағанда адамның сезім мүшелері қабылдамауымен байланысты.

Радиациялық сәулеленуге қатысты барлық адамдар үш санатқа бөлінеді. А санатына иондаушы сәулелену көздерімен тұрақты немесе уақытша тікелей жұмыс жасайтын адамдар жатады. Бұл радиацияның максималды рұқсат етілген мөлшері - күнтізбелік жыл үшін жеке эквивалентті дозаның ең жоғары мәні енгізілген атом өнеркәсібі кәсіпорындарының кәсіби жұмысшылары, бұл кезде 50 жыл бойына біркелкі сәулелену денсаулық жағдайында қолайсыз өзгерістер туғызбайды, қазіргі заманғы әдістермен. В санатына иондаушы сәулелену көздерімен тікелей жұмыс жасамайтын адамдар жатады, бірақ өмір сүру жағдайларына немесе жұмыс орындарының орналасуына сәйкес олар сәулеленуге ұшырауы мүмкін. Осы санаттағы адамдар үшін дозаның шегі анықталады. В санатына өмірінің барысында техногендік сәулелену көздерімен кездеспейтін халықтың қалған бөлігі жатады [23].

### 1.3 Радиосезімталдық

Табиғатта радиосезімталдық өте кең диапазонды, өте төмен радиосезімталдық бактерияларда байқалады. Осыдан бірнеше ондаған жыл бұрын Сахарада Франция атом бомбасының жарылғанында бүкіл тірі жәндіктер, жануарлар арасында қыршаян (скорпион) радиациямен әсерленбеген. Скорпиондар гамма – сәулелерінің жүз мың рентген күші бар орталықта аман – сау тіршілігін сақтап, өмір сүре берген. Ал адмға оның 700 рентген дозасы қатерлі.

Неліктен скорпиондардың радиосезімталдығының жоғы туралы жаңалық құпия, ол зерттелетін мәселелердің бірі екеніне оқымыстылар көңіл бөлуде. Бұл мәселені зерттеп, шешу адамда радиацияның қауіпті әсерінен сақтау үшін көмектесетін жаңа заттар жасап шығаруға мүмкіндік берер еді.

Сүтқоректілердің иондық сәулелену әсеріне сезімталдығы өте жоғары.

Табиғи радиациялық фонның деңгейлері. Космос сәулелері және Жердің табиғи радиоактивтік заттары – радиация фонын құрады.

Жер шарында табиғи радтоактивтік заттар әр түрлі деңгейде болады. Жазық далада табиғи радиациялық фонның деңгейі төмен, таулы жерде – жоғары, уран рудасы бар жерде және уран рудниктерінде — өте жоғары.

Биологиялық объектінің радиосезімталдығын (РС) белгілі бір критерийлерді қолдана отырып, әр қырынан бағалауға болады. Дәстүрлі критерий - тірі қалу (мәдениеттегі жасушалар немесе зертханалық жануарлар), ал РС өлімге әкелетін дозамен сипатталады. Адамдар үшін әр түрлі тіндер мен ағзалардағы ерте және кеш әсерлер жиірек РС критерийлері ретінде қолданылады. Мұндай реакциялар жақсы зерттелген және сіңірілген дозаның белгілі бір шегімен сипатталады, оған жеткенге дейін, әдетте, әсер тіркелмейді. Мысалы, өткір сәулеленуімен ауыратын адамдарда гемопоздді тежеуге арналған

дозаның шегі шамамен 0,5 Гр құрайды, өлімге әкелетін жедел шекті доза ішек сәулеленуден 6-9 күннен кейін шамамен 6 Gy, жұлын миелитінің шекті дозасы шамамен 50 Gy фракцияланған сәулелену [24]. Белгілі бір дозада иондаушы сәулеленуге ұшыраған кезде критикалық жүйелердің PC-ы бүкіл ағзаның PC-ын анықтайды. Ұқсас әсерлер төтенше жағдайларда немесе сәулелік терапиядан өткен кезде пайда болатын жеткілікті жоғары қуатқа ие үлкен мөлшердегі *иондаушы сәулелену (ИС)* әсер еткен жағдайда дамиды.

Бірақ қазіргі заманғы әлемде адам жасанды көздерден жасанды интеллекттің созылмалы төмен қарқындылығымен жиі кездеседі. Сонымен бірге радиацияның әсерінен болатын зақымдану динамикасы компенсаторлық-қалпына келтіруші және адаптивті реакциялар кешеніне байланысты. Соңғы жылдары белгілі болғандай, энергияның аз сызықтық шығыны бар аз мөлшердегі ИС жоғары дозада тіркелмеген жасушалар мен ұлпалардың нақты биохимиялық және функционалды реакциялар спектрін тудыруы мүмкін. Оларға ферментативті белсенділікке әсер ететін сигналдық биохимиялық процестердегі кешігу және өтпелі өзгерістер, реактивті оттегі түрлеріне (РОТ) жасушалардың реакциясы, ДНҚ синтезі мен репарациясы, апоптоз, 15 жасушаның дифференциациясы және иммундық жауап жатады. Бұл реакциялар ИС төмен дозаларына жауап беретін гендердің экспрессиясының өзгеруіне байланысты пайда болады деп айтуға негіз бар [36]. Жасуша жасушаларының жасанды ұрпақтарында көптеген жасушалардың ұрпақтарында байқалуы мүмкін және канцерогенездің пайда болуына әсер ететін «қоршаған эффект», RING және эпигенетикалық эффекттер сияқты «мақсаттан тыс» әсерлерді [25, 26] қамтиды. Осылайша, бүгінгі күнге дейін ИС-нің созылмалы төмен қарқындылығы кезінде адамның PC-ны зерттеу өзекті болып табылады.

Бүгінгі таңда зертханалық құралдар мен әдістердің алуан түрлілігінің арқасында жасушалық PC-ны бағалаудың көптеген критерийлері жасалды, олардың жіктелуі [27] ұсынылған:

1) Цитогенетикалық маркерлер: ХА, хромосомалардың мерзімінен бұрын конденсациясы, теломера ұзындығы, микронуклеус.

2) ДНҚ мен нуклеотид бассейнінің биомаркерлері: бір және екі тізбекті ДНҚ үзілімдері,  $\gamma$ H2AX ошақтары, жасушадан тыс 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-охоДН) және т.б.

3) Бейімділіктің генетикалық маркерлері: бір нуклеотидті полиморфизмдер (БНП), гендік мутациялар, көшірме сандарының вариациялары.

4) Генетикалық индукциялық маркерлер: Гликофорин-А локусы, гипоксантин-гуанинфосфорибозил трансфераза, Т-жасушалық рецептор (TCR).

5) Транскрипция мен аударма процестерін сипаттайтын маркерлер.

6) Эпигеномды: гистондардың модификациясы, ДНҚ, миРНК, фосфопротеома метилденуі.

7) Басқа биомаркерлер: РОТ, түрлі метаболиттер, жасуша циклінің кешігуімен байланысты биомаркерлер, апоптоз және т.б.

Бұл маркерлер сезімталдығымен, ерекшелігімен және кезеңімен ерекшеленеді, бұл маркер ақпараттық болған кезде, ИС әсер ету уақытына қатысты. ИҚ-ның ағзаға әсер етуінің ең сезімтал және спецификалық маркерлері болып дицентрикалық және сақиналы хромосомалардың цитогенетикалық анализі табылады (0,1 Г өткір  $\gamma$ -сәулелену, жақында пайда болу) [28] және тіс эмальының электронды-спинальды резонансының әдісі (0,1 Г  $\gamma$ -сәулеленуіне қарамастан экспозиция ұзақтығы) [29]. Қалған маркерлер онша нақты емес, өйткені радиациялық емес факторларға байланысты болуы мүмкін, бірақ олардың кейбіреулері сезімтал. Мысалы, жасушадан тыс 8-охоДН деңгейі 1-100 mGy дозаларына өте сезімтал, [30], және гендердің экспрессиясын талдау апоптоз, ДНҚ кометалары және  $\gamma$ H2AX ошақтары [31] сияқты «дәстүрлі» маркерлерден асып түседі, тіпті оларды қолдануға болады биодозиметрия мақсатында өткір сәулелену кезінде төмен (шамамен 100 мГг) және жоғары (1-2 Gy) дозаларда [32].

Ядролық ДНҚ жасушаға жасанды интеллект әсерінің негізгі нысаны болып саналады. ИС тудыратын ДНҚ зақымдануларының ішіндегі ең маңыздысы - жасушаның тіршілігі мен генетикалық тұрақтылығына қауіп төндіретін, СА тудыратын және канцерогенезді бастайтын қос тізбекті үзілістер [33,34]. Дицентрикалық хромосома - репликацияланбаған екі хромосоманың екі тізбекті ДНҚ үзілуінің және кейіннен хромосома фрагменттерінің алмасуының нәтижесі. Бұл алмасу хромосомалар арқылы бір немесе бірнеше ИИ жолдары өткенде де, ДНҚ-ның екі тізбекті үзілістерін дұрыс емес қалпына келтіру немесе экзизиялық негізді қалпына келтіру нәтижесінде де болуы мүмкін. Сақиналы хромосома дегеніміз - бір хромосоманың бөлек қолдарындағы екі үзіліс арасындағы алмасу. Дицентриктер мен сақиналар әдетте ацентрикалық фрагментпен бірге жүреді. Сондай-ақ, центрлік фрагменттер жоғарыдағы алмасулардан тәуелсіз түрде пайда болуы мүмкін, бұл жағдайда олар артық акцентрия ретінде белгіленеді.

#### **1.4 Жеке радиосезімталдық**

Жеке радиосезімталдық - бұл биологиялық объектінің иондаушы сәулеленудің әсеріне немесе осы реакцияның ауырлығына белгілі бір жолмен реакция жасау қабілеті [35]. Радио сезімталдығы көптеген факторлармен анықталады, олардың ішінде: сәулеленуден кейін қалпына келтіру мүмкіндігі, метаболизм процестерінің белсенділік дәрежесі, тотығу-тотықсыздану реакцияларының жылдамдығы, жасушадағы физикалық-химиялық және биохимиялық процестер. Адамның жеке радиосезімталдығын зерттеу радиациялық генетиканың перспективалы бағыттарының бірі болып табылады. Жауап беру тәсілдерінің бірі - биологиялық объектілердің ауруы және өлімі. Өртүрлі организмдердің ауруына және/немесе өліміне әкелетін ИС дозалары айтарлықтай ерекшеленеді. Әрбір биологиялық түрдің тұраралық радиосезімталдықты сипаттайтын ИС әсеріне сезімталдықтың өзіндік өлшемі бар. Радио сезімталдықтың өте төмен мысалы ретінде ядролық реактор

арнасында болатын бактерияларды айтуға болады. Бұл жағдайда бактериялар өліп қана қоймай, көбейіп кетті. Бір организмнің өзінде тіндер мен жасушалардың ЖС әсеріне жауап беру дәрежесі әр түрлі. Дамуы генетикалық және қоршаған орта факторларына байланысты болатын онкологиялық, жүрек-қантамырлық және басқа да көпфакторлы аурулардың жиілігінің жоғарылауы генотоксикалық агенттердің әсеріне аса сезімтал жоғары қауіпті топтарды анықтау қажеттілігі туралы мәселені көтереді, сондықтан олармен жұмыс жасауға қарсы көрсеткіштер агенттер.

### 1.5 Иондаушы сәулелердің ДНҚ-ға әсері

Иондаушы сәуле жасушамен әрекеттескен кезде бірнеше нәрсе болуы мүмкін:

\*Сәуле ДНҚ-ға зиян келтірместен жасушадан өтуі мүмкін.

\*Радиация жасушаның ДНҚ-ны зақымдауы мүмкін, бірақ ДНҚ өзі қалпына келеді.

\*Радиация ДНҚ-ның дұрыс репликациясына кедергі келтіруі мүмкін.

\*Радиация ДНҚ-ны қатты зақымдауы мүмкін, сондықтан жасуша өледі. Бұл апоптоз деп аталады. Бір өлі жасуша үлкен проблема емес. Күн сайын миллиондаған жасушалар өледі. Бірақ егер бір уақытта тым көп жасушалар өлсе, дене де өлуі мүмкін.

\*Иондаушы сәуле ДНҚ-ға тікелей де, жанама да әсер етуі мүмкін.

\*Иондаушы сәуле ДНҚ молекуласының атомдарымен тікелей әрекеттесе алады. Бұл жасушалардың көбеюіне жол бермейді. Тікелей әрекет сонымен қатар сыни жасушалық жүйелерге зақым келтіруі мүмкін. Кейде бұл тіпті қатерлі ісікке әкелуі мүмкін.

\*Альфа бөлшектері, бета бөлшектері және рентген сәулелері ДНҚ молекуласына үш жолмен тікелей әсер етуі мүмкін:

Негіздердің химиялық құрылымының өзгеруі;

Қант-фосфат негізін бұзу.

Негіз жұптарын қосатын сутегі байланыстарының үзілуі.

Иондаушы сәулеленудің тікелей әсеріне мыналар кіруі мүмкін: 1) нуклеотидтің химиялық құрамының өзгеруі; 2) қант-фосфат қаңқасының бұзылуы және 3) негіздер арасындағы сутегі байланысының үзілуі

Тікелей әрекет ДНҚ-ның зақымдалуына немесе ДНҚ мутациясына әкелуі мүмкін. Есіңізде болсын, бұл екі түрлі нәрсе.

ДНҚ зақымдануы физикалық зақымданумен байланысты. Бұл ДНҚ молекуласының химиялық құрылымындағы өзгерістерді қамтиды (тізімдегі және диаграммадағы 2 және 3 сандар).

ДНҚ мутациясына негіз жұптарының тізбегіндегі өзгерістер кіреді (тізімдегі және диаграммадағы 1 Саны). Егер ДНҚ-ның зақымдануы қалпына келмесе, бұл мутацияға әкелуі мүмкін. Мутация гендердің дұрыс ақуыздар шығаруына кедергі келтіруі мүмкін. Бұл денеге өте зиянды болуы мүмкін.

Иондаушы сәуле ДНҚ-дан басқа маңызды молекулаларға да әсер етуі мүмкін. Мысалы, ол су молекулаларын ұстап тұратын байланыстарды бұзуы мүмкін. Бұл жағдайда сутегі иондары (H<sup>+</sup>) және гидроксил (OH<sup>-</sup>) түзіледі. Олар еркін радикалдар деп аталады.

Еркін радикалдардың реактивтілігі жоғары. Бұл олардың жасуша ішіндегі басқа иондармен оңай байланысатынын білдіреді. Мысалы, гидроксил иондары (OH<sup>-</sup>) ДНҚ молекуласындағы сутегі атомдарымен әрекеттесіп, сутегі асқын тотығын (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) түзеді. Бұл біз бұрын айтқан ДНҚ-ға зиян келтіруі мүмкін. Уақыт өте келе еркін радикалдардың зияны артуы мүмкін. Ғалымдардың пікірінше, еркін радикалдардың зақымдануы қартаюға және қатерлі ісік, Альцгеймер және Паркинсон сияқты ауруларға ықпал етеді.

## 1.6 RAD51 гені

RAD51 - эукариотты ген. Осы генмен кодталған фермент екі еселенген ДНҚ үзілістерін ДНҚ қалпына келтіруге көмектесетін RAD51 ақуыздар тобының мүшесі болып табылады. Ақуыз эукариоттардың көпшілігінде ашытқыдан адамға дейін жоғары деңгейде сақталады. Осы геннің баламалы түрде екі транскрипцияланған нұсқалары бар, олар әр түрлі белоктарды кодтайды.

Адамдарда RAD51 - бұл 339 аминқышқыл ақуызы, екі тізбекті үзілісті қалпына келтіру кезінде гомологиялық ДНҚ рекомбинациясында маңызды рөл атқарады. Бұл процесте шаблон тізбегі гомологты ДНҚ молекулаларының негіздік жұпталған тізбектерін басып өтетін ДНҚ тізбектерінің АТФ-тәуелді алмасуы жүреді. RAD51 бұл процесте гомологиялық іздеуге және тізбекті жұптастыруға қатысады. ДНҚ метаболизміне қатысатын басқа белоктардан айырмашылығы, RecA / Rad51 тұқымдасы ДНҚ-да спираль тәрізді нуклеопротеин тізбегін құрайды. Бұл ақуыз ssDNA-мен байланысатын RPA, BRCA2, PALB2 және RAD52 ақуыздарымен әрекеттесе алады.

Эукариоттарда RAD51 ақуызы гомологиялық рекомбинациялық репарацияда басты рөл атқарады. RAD51 зақымдалған аймақтың қайта синтезіне мүмкіндік беру үшін бұзылған дәйектілік пен оның бұзылмаған гомологы арасындағы тізбектің берілуін катализдейді.

RAD51 өрнегі BRCA1 өрнегімен өлшенгенде, кері корреляция табылды. Бұл RAD51 экспрессиясын жоғарылату және осылайша гомологиялық рекомбинациялық жөндеуді (HRR) арттыру BRCA1 жетіспеушілігінен артта қалған ДНҚ зақымдануын өтеу үшін таңдау ретінде түсіндірілді. Көптеген қатерлі ісіктерде ДНҚ-ны қалпына келтірудің әртүрлі гендерінде эпигенетикалық ақаулар бар, бұл ДНҚ-ның түзетілмеген зақымдануларының санын көбейтуі мүмкін. Экспрессиядан жоғары, көптеген қатерлі ісіктерде кездесетін RAD51 экспрессияға қарсы компенсаторлық Rad51-ті көрсетуі мүмкін және HRR жоғарылауы кем дегенде ішінара осындай ДНҚ-ның зақымдалуымен күреседі. RAD51-нің жеткіліксіз экспрессиясының өзі түзетілмеген ДНҚ

зақымдалуының көбеюіне әкелуі мүмкін. Осы зақымданулардан кейінгі репликация қателіктері мутациялар мен қатерлі ісіктердің көбеюіне әкелуі мүмкін.

### **1.7 Генетикалық полиморфизм**

Генетикалық полиморфизм деп белгінің әр түрлі фенотиптерінің қалыптасуын анықтайтын бір гендік локустың бірнеше аллельдік күйін түсінеді. Генетикалық полиморфизм популяцияда әр түрлі генотиптердің бар болуын қамтамасыз етіп, оның генетикалық өзгергіштігін едәуір деңгейде жоғарылатады. Эволюцияның кейбір белгілері бойынша көптік аллелизм пайда болады. Бір аллельден көп аллельдері бар locus полиморфты деп аталады.

Полиморфты локустар популяцияның генетикалық өзгергіштігін сипаттау үшін кең қолдану алды. Мысалы, белгілі бір популяцияның 17 локусы зерттеліп, оның 9-ында ешқандай өзгергіштік байқалмай, 8-інде полиморфтылық анықталды дейік. Олай болса популяцияның зерттеліп отырған локустары бойынша өзгергіштік деңгейі немесе полиморфтылығы 0,47 (8:17) locusқа тең деп саналады.[52]

### **1.8 Атом өнеркәсібі және уран өндірісі**

Атом өнеркәсібі — уран кенін өндіру, өңдеумен шұғылданатын, одан атом энергиясын (ядролық энергияны) өндіретін тағы сол энергияны пайдаланып істейтін өнеркәсіп саласы. Ядролық энергия өнеркәсіпте, ғылымда, медицинада әлі былайғы салаларда пайдаланылады. Дүние жүзілік тәжірибеде Атом өнеркәсібінің әскери тағы азаматтық бағыттары қалыптасқан. Атом өнеркәсібінің атом ядросының шашырау процесінен туатын энергияны қолдану принципімен шаруа істейтін атом электр стансасын (АЭС) салу, ядролық энергияны пайдаланып кеме, поезд жүргізуге әрі самолет, зымыран ұшыруға арналған қондырғы — атом қозғалтқышын жасау негізінде дамыды. Атом өнеркәсібі 50-жылдардың пышқы шенінде, атап айтқанда, 1954 ж. бұрынғы КСРО-да (Обнинск қ.) алғашқы АЭС (қуаты 5 Мвт) жұмысқа қосылғаннан кейін жеке өнеркәсіп саласы боп қалыптасты. Бұдан кейін Колдерохоллда (Англия, 1956,) Шиппингпортта (АҚШ, 1957) АЭС-тары шаруаға қосылды. 1997 ж. барлығы 437 АЭС қызмет істеді. Олар дүн. жүзіндегі электр қуатының 17-ін өндірді. Қазақстан уран қорының молдығы жөнінен дүн. жүз-де 1-орынды иемденеді. 50-жылдардан бастап Қазақстандағы 20 кен орнында уран өндіру істері жүргізілді. Қазақстанның бар аймақтарында уран өндірумен айналысатын өндіріс орындары бар. Олардың ең ірілері: Тың тау-кен химия комбинаты (Орт. Қазақстан,) Ертіс химия-металлургия зауыты (Шығыс Қазақстан,) Каспий жағалауы тау-кен металлургия комбинаты (Батыс Қазақстан,) Оңтүстік Қазақстан кен басқармасы, т.б. Қазақстандағы алдыңғы АЭС Ақтау қаласында салынған (1973) лезде нейтронмен жұмыс істейтін БН-350 реакторы бар энергия



комбинаты. Ол Маңғыстау облысын энергиямен жабдықтайды, сондай-ақ, әлемдегі су тазартатын бірме-бір атомдық қондырғы боп табылады (реакторды 2003ж. доғару көзделген.) Бұдан басқа Қазақстанның Ұлттық ядролық орталығында 4 зерттеу реакторы еңбек істейді. Оның 3-еуі Курчатов қаласының маңында, 1-еуі Алматы қаласының жанындағы Алатау қалашығында орналасқан.[37]

Экологиялық бүліну жағынан Қазақстан әлемдегі экологиялық бүлінуге душар болған мол аймақтардың бірі. Қазақстан әлемдегі ядролық-стратегиялық бағдарламаның толығымен жүзеге асырған жалғыз мемлекет.

Қазақ жерінің астында Менделеев түзген кестедегі элементтердің басым бөлігі бар. Жер байлығының қандай екенін осыдан-ақ шамалай беруге болады.

Бүгінде уран өндірісі Қазақстан экономикасының басым бағыттарының бірі болып саналады. Ал еліміз уран өндіру бойынша әлемнің көшбасшы мемлекеттерінің біріне айналды. Қаратаудың сілемдерінде, Созақ жерінде инемен құдық қазғандай тірліктің болып жатқанын көреміз.

Уран тірі организм бойына түскенде алдымен улы, кейіннен радиациялық әсер етеді. Тірі организмдерге уранмен бірге түскен басқа элементтер де зиянды әсер етеді. Мысалы, В.В.Ковальский: топырақта төмендегі көрсетілген элементтердің жоғарғы концентрациясы : Со –  $3 \cdot 10^{-3}$ ; Си –  $6 \cdot 10^{-3}$ ; Zn –  $7 \cdot 10^{-4}$ ; В –  $3 \cdot 10^{-3}$ ; Sr –  $6 \cdot 10^{-2}$  және Se –  $1 \cdot 10^{-4}$  – тірі организмдерге зиянды әсер ететінін дәлелдеген. Олардың артық мөлшері де жеткіліксіздігі сияқты организмдерде морфологиялық, анатомиялық және физиологиялық өзгерістер туғызып, оларда эндемикалық аурулардың пайда болуына себеп болады. Радиоактивті заттар мен оның қалдықтары еліміздегі экологиялық жағдайға әсері 18 түрін дамытуда. Атырау облысынан ядролық полигон территориясында тұратын адамдардың 14313-і рак ауруымен ауырады..

Радиациялық ластанудың басқа ластанудан көп айырмашылығы бар. Қысқа толқынды электромагниттік сәуле шығару мен зарядталған бөліктерді бөліп шығаратын тұрақсыз химиялық элементтердің ядросы – радиоактивті нуклидтер. Міне, осы бөлшектер мен шығарылған сәулелер тірі организмге түскенде жасушаларды бұзады, соның нәтижесінде түрлі аурулар пайда болады. Радиациялық ластанудың негізгі көздері – альфа, гамма және бэтта сияқты радиоактивті сәулелер. Ионданған сәулелер адам, жануар, өсімдік организмдерінде ақуыз, фермент және басқа да заттардың өзгеруіне, яғни сәуле ауруының дамуына әкеліп соғады. Сәуле ауруы сыртқы мүшелерінің зақымдануынан және радиациялық ластанушылардың ішкі органдарға түсуі нәтижесінде болады. Сәуле ауруының дәрежесі алынған сәуле мөлшеріне байланысты балалар, қарт адамдар мен ауру адамдар сәуле ауруын көтере алмайды. Ал, 100 рентген/сағ бастап сәуле ауруы дами бастайды.

Уранмен сәулелену, кейбір химиялық құрылымдар және сыртқы ортаның температурасы тұқым қуалау қасиетінің құрылымына әсер ету нәтижесінде ұрпақтарға таралатын табиғи мутацияға келтіреді.

Уранмен сәулелену, кейбір химиялық құрылымдар, сыртқы ортаның температурасы және ядролық сынақ әсерлерінен өмір сүру ортасына қарай ұрпақтарда 500-ден астам түрлі аурулар пайда болғаны анықталды. Солардың ішінде, мысалы – ергежейлік, “гамофилия, - түрлі – түстіні ажырата алмау соқырлығы”, заттардың алмасуынан болатын ауру түрлері, ұрпақтардың дене және ой еңбегіне, сонымен қатар тіршілік ету қабілеті әлсірейді, өмір сүру мерзімі қысқарды және тағы басқа.

## **2 Зерттеу жұмысының нәтижелері мен талқылау бөлімі**

### **2.1 Зерттеу барысындағы нәтижелері**

Зерттеуге Ақсу ауылының маңайында тұратын қазақ ұлтты ер адамдардың күре тамырынан бөлініп алынған 100 ДНҚ үлгісі алынды. Сонымен қатар бақылау көрсеткіші бойынша Алматы қаласының қан орталығынан 129 үлгі практикалық дені сау донорлардан құралған қазақ этникалық топтың ДНҚ-сы жиналды. Зерттеу барысы анонимді түрде Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындарға зерттеу жұмысын хабардар ете отырып өз еріктерімен қатысуға келісімімен сауалнама толтыру арқылы жүзеге асты.

Қаннан ДНҚ-ны бөліп алу үшін бірнеше сатыдан құралған «QIAGEN» (Blood Kit жиынтығы, Германия) қолданылды. Бөлініп алынғаннан кейінгі ДНҚ үлгілері полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен зерттелді[38]. Сыналатын аймақтарға олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігі «PrimerExpress» бағдарламасы бойынша пайдаланылды. Бөлініп алынған ДНҚ–RFLP- restriction fragment length polymorphism, яғни рестрикциялық фрагменттердің полиморфты ұзындықтары (РФПҰ) арқылы сараптама жасалды[39]. Түзу және қайтымды олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігінің және гендердің зерттелу аймағының амплификациялық жағдайы 1кестеде көрсетілген.

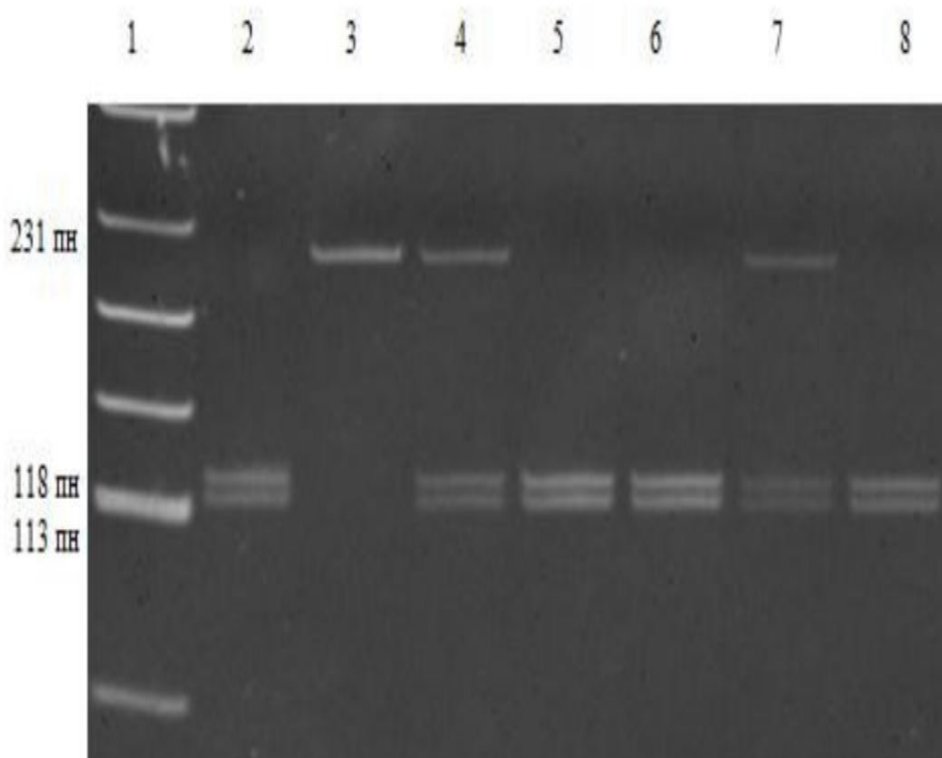
1 Кесте – Гендер, праймерлер және амплификация жағдайы

Ген,сайт	Праймеры: Тікелей – F, Кері - R	Амплификация жағдайы
<i>RAD51</i> , rs 1801320	F: 'AGAGACCGAGCCCTAAGGA3' R: 'CGCCTCACACACTCACCTC'3	95°C-3 мин, 94°C-30 сек 60.5°C-30 сек, 72°C-1.30 м (35 циклов), 72°C-5 мин

Полиморфизмдерді тестілеу нысандарында бір нуклеотидті полиморфизмдер қолайлы және кең таралған маркерлер болып табылады. Сонымен қатар бір **нуклеотидті полиморфизмдер** диагностикалық орталықтарда және емдеу мекемелерінде генотиптеу технологиясы бойынша оңай қолданысқа ие. Төмендегі 1-суреттерден полимеразды тізбекті реакциядан (ПТР) кейінгі электрофорез әдісінің көрсеткіші бойынша, 2-кестелерде Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар арасында RAD51 (rs1801320, rs13181), XPD (Lys751Gln) және XRCC1(rs25487, Arg399Gln) гендері бойынша аллельдер жиілігі мен генотиптердің таралуы берілген.

RAD51 генінің rs1801320 аймағындағы полиморфизмі цитозиннің (C) гуанинге (G) алмасуы болып табылады. Bst2UI атты рестрикциясын қолдану арқылы ампликация өнімдерін 1-суреттен көре аламыз. Суретте байқағанымыздай 2,5,6,8-бағанда 118 және 113 жн көлемді гомозигноннты жабайы (ағылшын тілінен – wild) генотипті CC көре аламыз. 3-ші жолақта 231

жн көлемде гомозигонтты мутантты генотип GG және 4,7-жолақтарда 231-113 жн көлемде гетерозигонтты генотип CG бейнеленген.



Жолақтар: 1 - М-молекулалық массалы маркер; 2,5,6,8 - гомозигонтты генотип CC; 3 - генотип GG; 4,7 - генотип CG

1 Сурет – Электрофореграмма өнімінің RAD51 генінің (rs1801320) ПҰРФ.

## 2.2 Нәтижелер және талқылаулар

2-кесте – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың RAD51 генінің (rs1801320) аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы.

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	$\chi^2$	P
	Зерттелетін топ	Бақылау				
<i>RAD51</i> , казахская группа						
C	0,101	0,093	1,096	0,587- 2,046	0,081	0,774
G	0,898	0,906	0,913	0,489- 1,705		
CC	0,010	0,008	1,305	0,134- 9,734	0,053	0,087

GC	0,182	0,171	1,081	0,544- 2,147		
GG	0,019	0,008	2,402	0,24- 23,61		

Кестеден көріп тұрғанымыздай атом өнеркәсіп объектілерінің маңайындағы қазақ этникалық ұлтты тұрғындармен бақылау топтар арасында RAD51 генінің rs1801320 аймағы бойынша маңызды айырмашылықтар байқалмады.

### **3 Зерттеу барысында қолданылатын әдістер**

### 3.1 Полимеразды тізбекті реакция әдісі

Полимеразды тізбекті реакция (ПТР) — ДНҚ полимеразасы катализдейтін реакцияға негізделген және биологиялық материалдағы белгілі бір ДНҚ фрагменттерінің аз концентрациясын бірнеше сағат ішінде миллиондаған есе күшейтуге мүмкіндік беретін эксперименттік молекулалық биологиялық әдіс. Бұл әдіс әр тірі жасушада болатын реакцияға негізделген – ДНҚ репликациясы. 1983 жылы американдық ғалым Кэри Муллис жасаған, ол үшін он жылдан кейін ол 1993 жылы химия саласындағы Нобель сыйлығына ие болды (оны Майкл Смитпен бөлісті). Қазіргі уақытта ПТР әдісі ғылым мен медицинада кең таралған.

ПТР – ны екі кезеңге бөлуге болады-дайындық және негізгі. Бірінші кезеңде реакциялық қоспаны дайындау жүреді, басқаша айтқанда, барлық қажетті компоненттер бір түтікке қазылады. Бұл кезең түтіктердің санына және қазу әдісіне байланысты, әдетте бір сағатқа дейін созылады. Екінші кезеңде ПТР пайда болады, ал реакциялық қоспасы бар түтіктер арнайы құрылғыны орналастырады және бірнеше сағатқа қалдырылады (әдетте 3-5).

Реакциялық қоспаны Птр үшін арнайы жасалған көлемі 200 микролитрлі Эппендорф типті жұқа қабырғалы пробиркаларда дайындайды (сурет. 1). Ол үшін барлық компоненттер қажетті соңғы концентрацияны алу үшін есептелген көлемде пробиркаларға дәйекті түрде қосылады. Біз барлық қажетті компоненттерді және олардың реакциядағы рөлін тізімдейміз.



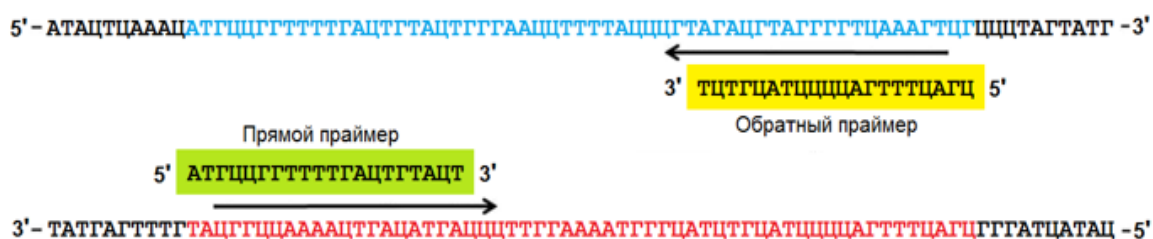
2 Сурет - ПТР үшін арнайы жұқа қабырғалы эппендорф түтіктері

Жоғарыда айтылғандай, ПТР модификацияланған репликация реакциясы болғандықтан, ДНҚ шаблонсыз реакция мүмкін емес-бірнеше рет көшіруге қажетті фрагменті бар ДНҚ. Матрица кез – келген тірі ағзаның кез-келген ДНҚ молекуласы бола алады, ал концентрациясы өте төмен болуы мүмкін-ДНҚ-ның бірнеше көшірмесі. Әрине, жаңа ДНҚ тізбегін құру үшін ДНҚ-ға тәуелді ДНҚ полимераза ферменті қажет. ПТР жүргізген кезде ферменттің арнайы ыстыққа

төзімді нұсқасы қолданылады –Тақ-полимераза – "осылай полимераза"деп айтылады. Фермент термофильді бактериядан алынған *Thermus aquaticus*. Тұқымның бірінші әрпі және латын тіліндегі бактерия түрлерінің алғашқы екі әрпі ферменттің атауын анықтады-Тақ. Неліктен ферменттің ыстыққа төзімділігі ПТР-дің негізгі кезеңі туралы сөйлескен кезде сәл кейінірек айқын болады.

Жаңа тізбекті құру үшін ферментке нуклеотидтердің " кірпіштері " қажет. Шынында да, дезоксинуклеозидтер трифосфаттар реакциялық қоспаға қосылуы керек, олар ДНҚ-да жаңа нуклеотидті байланыстардың көзі ғана емес, сонымен қатар фосфат қалдықтары арасындағы макроэргиялық байланыстарға байланысты энергия көзі болып табылады. Осыған байланысты АТФ реакциялық қоспаға қосылмайды.

Табиғи жағдайда жасушада репликация арнайы жерлерде– репликацияның басталу нүктелерінде басталады. ПТР жүргізу кезінде репликацияның басталуын праймерлер анықтайды. Праймер-ДНҚ шаблонның бір тізбегін толықтыратын салыстырмалы түрде қысқа (20-40 нуклеотид) бір ішекті ДНҚ фрагменті. Праймер полимеразаның ДНҚ-сы үшін табиғи репликация процесінде РНҚ-ға ұқсас тұқым ретінде қызмет етеді. ПТР үшін сізге екі праймер қажет – түзу (ағылшын тілінде - алға) және кері (ағылшын тілінде - кері). Тікелей праймер фрагменттің басында транскрипцияланған (матрицалық) тізбекке "отырады" және баланың тізбегін басынан аяғына дейін синтездеуді қамтамасыз етеді. Кері праймер фрагменттің соңында ашылмаған ДНҚ тізбегіне қосылады және басқа аналық тізбектің соңынан басына қарай синтезделуін қамтамасыз етеді (Сурет. 3).



3 Сурет - Праймерлерді қосу орындарының схемалық бейнесі.

Қалың қаріппен көшірме санын бірнеше рет көбейту қажет фрагмент көрсетілген. Көрсеткілер жаңа тізбектердің синтезі жүретін бағыттарды көрсетеді. 20 нуклеотидті праймерлер сұр тіктөртбұрыштарда келтірілген. Олардың ретілігі ДНҚ шаблондарының тізбектеріне қатаң сәйкес келетініне назар аударыңыз. Функционалды белсенділік үшін ДНҚ полимераза ферменті реакциялық ортада магний иондарының болуын талап етеді. Сондықтан магний иондары, әдетте MgCl<sub>2</sub> құрамында, түтікке қосылуы керек.

ДНҚ полимераза, көптеген басқа ферменттер сияқты, оңтайлы белсенділік үшін белгілі бір қышқылдықты қажет етеді. Сондықтан реакциялық қоспаның міндетті компоненті оңтайлы рН-ны сақтауды қамтамасыз ететін арнайы ПТР

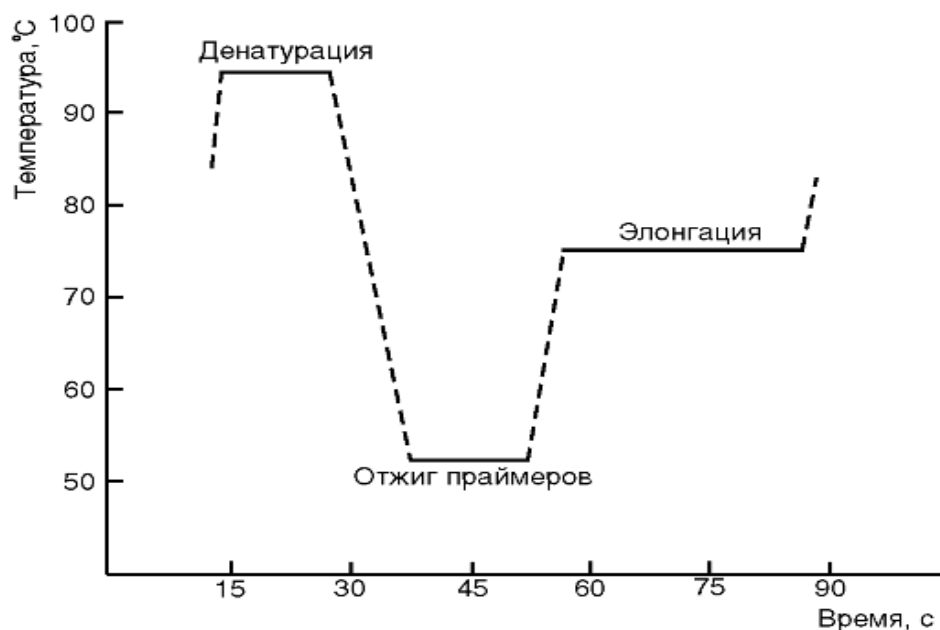
буфері болып табылады. Сонымен, ПТР реакциясының соңғы қажетті компоненті-су. Бір жағынан, бұл реакциялар үшін Орта, екінші жағынан,оның көлемін өзгерту реакция қоспасының бірдей көлеміне және барлық компоненттердің қажетті концентрациясына қол жеткізеді. Функциялардың қысқаша тізімі бар барлық компоненттер 3-кестеде келтірілген.

3 Кесте - ПТР процесіне қатысатын компоненттердің реакциядағы қызметі

ПТР процесіне қатысатын компоненттер	Реакциядағы қызметі
ДНҚ-матрица	Қос тізбекті синтездеуге арналған матрица
Тақ-полимераза	Ең жиі қолданылатын термотұрақты ДНҚ полимераза
Дезоксинуклеозид трифосфат	Тізбекті құруға арналған мономер
Праймерлер(олигонуклеотидтер)	Днқ полимеразасына
Магний ионы( $Mg^{2+}$ )	ДНҚ полимеразаға кофактор қызметін атқарады
ПЦР-буфер	ДНҚ полимеразалары үшін оңтайлы жағдайлар максималды белсенділік пен тұрақтылық жасау
Су	Реакцияның жүруіне арналған орта реакциялық қоспаның қажетті

Қоспа дайын болғаннан кейін ПТР негізгі кезеңі басталады. Негізгі кезең 20 -40 циклден тұрады. Әр цикл бірдей схема бойынша жүреді және үш кезеңнен тұрады –денатурация, праймерлерді тазарту (немесе будандастыру), элонгация. Әр кезең қатаң белгіленген температурада жүреді (сурет. 3). Қажетті температуралық режимді дәйекті түрде құру және сақтау үшін сізге арнайы жабдық қажет – күшейткіш (сурет. 4). Біз әр кезеңнен толығырақ түсінеміз.

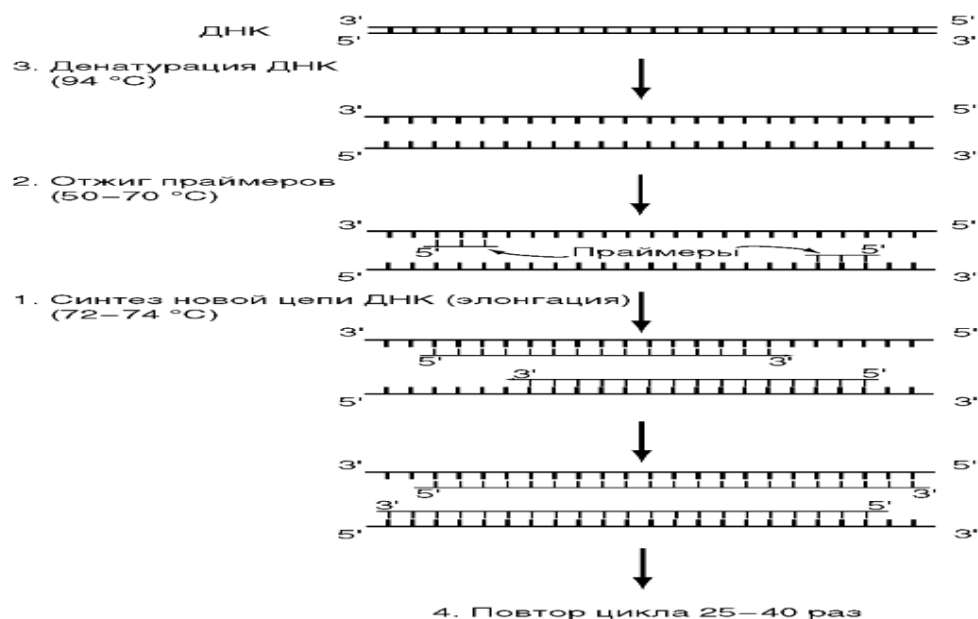




4 Сурет - Алғашқы кезеңдегі температуралық режимнің схемалық көрінісі ПТР циклдары.

Бірінші кезең денатурация немесе балку деп аталады. Бұл кезеңде ДНҚ матрицасындағы сутегі байланыстары 94-98 °C дейін қоспасы бар түтікті қысқа мерзімді қыздыру арқылы бұзылады (сурет. 5а). Бұл жағдайда қос ішекті ДНҚ матрицасы бір ішекті матрицаға айналады, бұл праймерлерді қосымша бөліктерге қосуға мүмкіндік береді. Денатурация кезеңінде Тақ полимераза ферментінің жылу тұрақтылығы өте маңызды. Егер әдеттегі термосезімтал ДНҚ полимераза қолданылса, онда химиялық табиғаты бойынша ақуыз бола отырып, мұндай жоғары температурада қайтымсыз денатурацияға ұшырайтын еді. Праймерлерді қосу үшін температураны орташа есеппен 50-60 °C дейін төмендету керек. Қажетті фрагменттің шеттеріне праймерлерді бекіту процесі праймерлерді тазарту немесе будандастыру деп аталады (сурет. 5б).

Праймерлерді тазарту үшін оңтайлы температураны таңдау өте маңызды. Егер температура оңтайлы температурадан төмен болса, онда праймерлер оларды толығымен толықтыра алмайтын жерлерге қосылады, бұл ДНҚ-ның ерекше емес аймақтарын күшейтуге әкеледі. Жоғары температура жағдайында праймерлер, керісінше, ДНҚ матрицасына әрең қосылады немесе мүлдем қосылмайды. Праймерлер фрагменттің басында және соңында қосымша бөліктерге қосылғаннан кейін температура 72 °C дейін көтеріледі, өйткені бұл температура Тақ полимеразасының жұмыс істеуі үшін оңтайлы. Фермент праймерлерді екі бағытта да ұзарта бастайды. Бұл кезең элонгация деп аталады (сурет. 5в). Оның ұзақтығы фрагменттің ұзындығымен анықталады, оны күшейту керек. Әр мың жұп нуклеотид үшін орта есеппен 1 минут бөлінеді.



5 Сурет - Бір ПТР циклінің үш кезеңінің схемалық бейнесі.

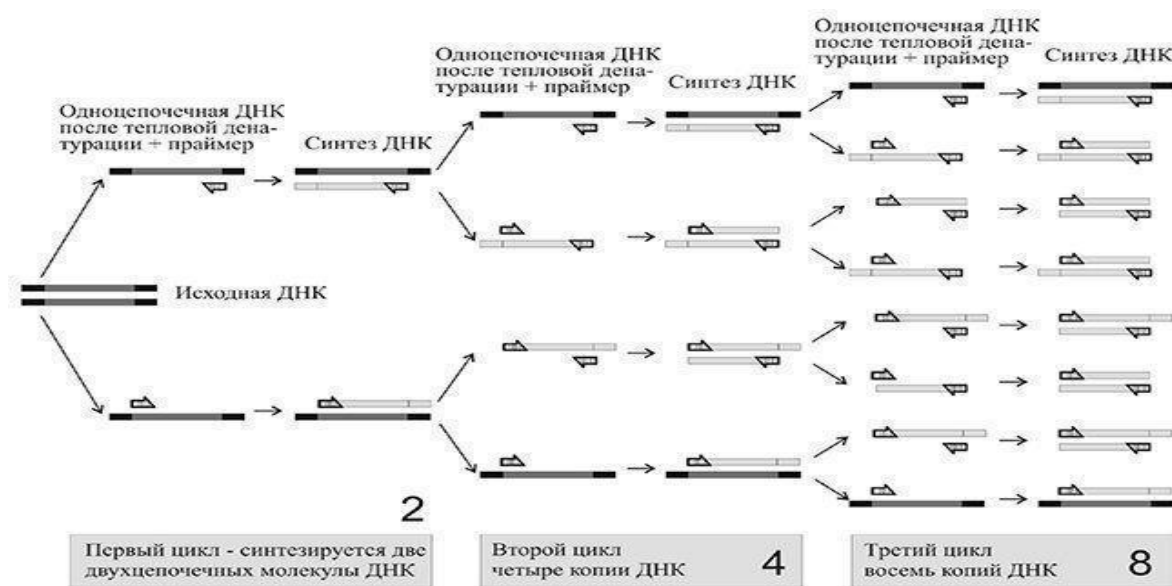
Тіктөртбұрыштар күшейтілуі керек ДНҚ фрагменттерін анықтады. Нүктелер қосымша бөлімдер арасындағы сутегі байланысын көрсетеді. Көрсеткілер праймерлер мен жаңа ДНҚ тізбегін синтездеу бағыттарын көрсетеді. Сзық сзығы элонгация кезеңінде синтезделген тізбектерді білдіреді. Барлық кезеңдердің қысқаша сипаттамасы және олардың өту шарттары 4-кестеде келтірілген.

4 Кесте. ПТР сатылары және сипаттамалары

Реакция барысындағы өзгеріс	Температура	Ұзақтығы
Элонгация		
Сутектік байланыс үзіледі, қос тізбекті ДНҚ молекулалары бір тізбекке бөлінеді	94-98 С	15 секунд
Күйдіру(гибридизация) праймерлер		
Сутекті байланыс түзіледі арасындағы комплементарными ДНҚ фрагменттерімен. Бір ішекті праймерлер қажетті фрагменттің басында және соңында ДНҚ бөлімдерімен будандастырылады	50-60 С	30 секунд
Элонгация		
Тақ полимераза праймерлерді 5-3 бағытта ұзартады, қос тізбектерді синтездейді	72 С	60 секунд мың жұп

Енді мен ПТР-дің алғашқы үш циклінде не болып жатқанын талдауды ұсынамын (сурет. 6). Ыңғайлы болу үшін алдымен ДНҚ-ның бір көшірмесін

матрица (А) ретінде алыңыз. Бірінші циклдің соңында қалаған фрагмент екі есе көбейтіледі (В және В), әр өнімнің тізбектерінің бірі бастапқы матрицамен бірдей болады (сұр түспен көрсетілген), ал екіншісі қайтадан синтезделеді (қара түспен көрсетілген). Айта кету керек, бірінші цикл өнімдері бастапқы матрицамен бірдей емес, өйткені барлық ДНҚ екі есе өспейді, тек қажетті фрагмент. Әрі қарай, бірінші цикл өнімдері-В және В-екінші цикл үшін матрицаға айналады. Денатурация кезінде олар төрт Бір тізбекті ДНҚ молекулаларына ыдырайды, олардың әрқайсысы праймерлердің бірінің қосылу орнына айналады, екінші циклдің соңында төрт өнім пайда болады – Г, Д, Е және Ж. үшінші циклде матрицалар екінші цикл өнімдері болады, олар денатурация кезінде 8 Бір тізбекті молекулаларға бөлінеді. Бұл үшінші циклдің соңында пробиркада қажетті фрагменттің 8 екі ішекті көшірмесі болады дегенді білдіреді. Бірінші циклдің соңында бастапқы тізбектердің үлесі (сұр түспен көрсетілген) 50%, екінші циклдің соңында – 25%, ал үшінші циклдің соңында тек 12,5% құрайды. Сондай - ақ, үшінші циклдің соңында ғана бір тізбекті "құйрықсыз" өнімдер алғаш рет пайда болатындығын және әр келесі циклмен мұндай өнімдердің үлесі артып, бастапқы тізбектердің үлесі азаятынын ескеріңіз.



6 Сурет - ПТР алғашқы үш циклінің схемалық бейнесі. Мәтіндегі суретке түсініктеме.

Енді ПТР ағымына математикалық тұрғыдан қарайық. Сіз ДНҚ көшірмелерінің көбеюі экспоненциалды түрде жүретінін байқаған боларсыз. Бұл жағдайда идеалды жағдайда ПТР өткізгеннен кейін қажетті ДНҚ фрагментінің көшірмелерін келесі формуламен сипаттауға болады:

$N = A \times 2^b$ , мұндағы  $N$ -реакция соңында ДНҚ көшірмелерінің саны,  $A$ -ДНҚ көшірмелерінің бастапқы саны,  $b$ -ПТР циклдерінің саны. Егер біз 40 реакция циклі ішінде қажетті фрагменттің көшірмелерін есептесек, онда 3-кестеде келтірілген нәтижелерді аламыз. Іс жүзінде, өнімдердің саны идеалды

есептелгеннен біршама төмен болады, бірақ бұл айырмашылық аз болады және 20 циклден кейін өнімдер саны миллионға жетеді.[48][49]

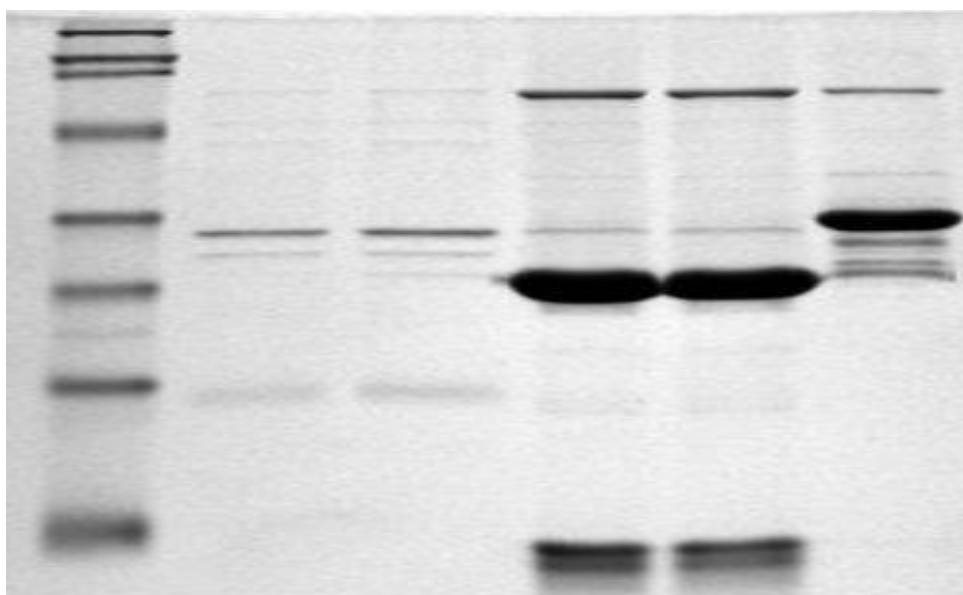
### 3.2.Электрофорез әдісі

Полиакриламидті гель электрофорезі (PAGE) - биохимияда, сот-химияда, генетикада, молекулалық биологияда және биотехнологияда биологиялық макромолекулаларды, әдетте белоктарды немесе нуклеин қышқылдарын, олардың электрофоретикалық қозғалғыштығына қарай бөлу үшін кеңінен қолданылатын әдіс. Электрофоретикалық қозғалғыштық - молекуланың ұзындығына, конформациясына және зарядына байланысты функция. Полиакриламидті гель электрофорезі - РНҚ үлгілерін талдау үшін қолданылатын қуатты құрал. Полиакриламидті гелді электрофорезден кейін денатураттаған кезде, РНҚ түрлерінің үлгі құрамы туралы ақпарат береді. [50]

Акрилонитрилді гидратациялау нәтижесінде акриламид молекулалары түзіледі ( $C_3H_5NO$ ) нитрилгидратаза арқылы. [51] Акриламид мономері су қоспас бұрын ұнтақ күйінде болады. Акриламид адамның жүйке жүйесі үшін улы, сондықтан онымен жұмыс жасау кезінде барлық қауіпсіздік шараларын сақтау қажет. Акриламид суда ериді және су қосқанда полимерленеді, нәтижесінде полиакриламид түзіледі. [51] Полиакриламидті гелді акрилмидті ылғалдандыру арқылы жасау пайдалы, себебі кеуектің өлшемін реттеуге болады. Акриламид концентрациясының жоғарылауы нәтижесінде полимеризациядан кейін тері тесігінің мөлшері азаяды. Кішігірім тері тесігі бар полиакриламидті гель кішірек молекулаларды жақсы зерттеуге көмектеседі, өйткені ұсақ молекулалар кеуектерге еніп, гель арқылы өте алады, ал үлкен молекулалар тесік саңылауларында қалып қояды.

Үлгілер құрамында ақуыздар немесе нуклеин қышқылдары бар кез-келген материал болуы мүмкін. Олар биологиялық жолмен алынуы мүмкін, мысалы прокариоттық немесе эукариоттық жасушалардан, тіндерден, вирустардан, қоршаған ортаның үлгілерінен немесе тазартылған белоктардан алынады.

PAGE-де таңдаманың сипатына және эксперименттік мақсатына байланысты әр түрлі буферлік жүйелер қолданылады. Анод пен катодта қолданылатын буферлер бірдей немесе әр түрлі болуы мүмкін. [44] [45] [46]



7 Сурет - Белоктардың полиакриламидті гель-электрофорезі кезіндегі өзгерісі

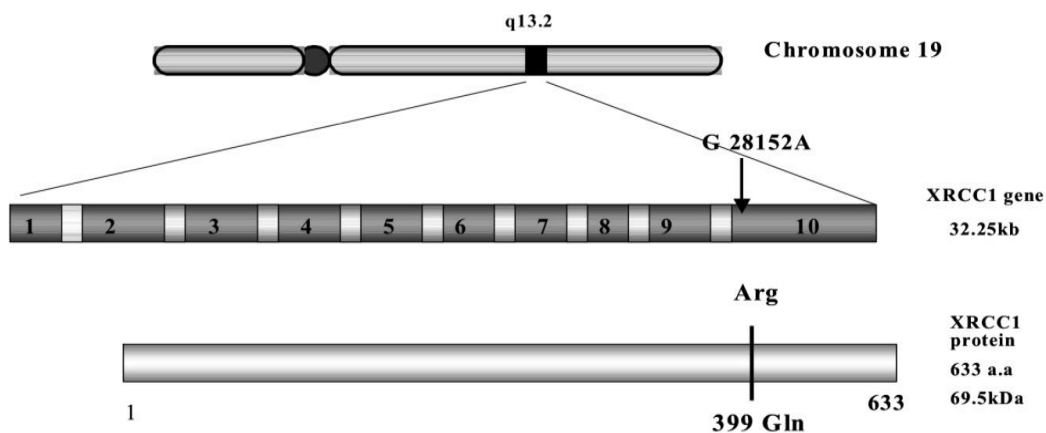
Электр өрісі гелге жағылады, нәтижесінде теріс зарядталған ақуыздар немесе нуклеин қышқылдары гель бойынша теріс электродтан алшақтайды (бұл катод, бұл гальваникалық элемент емес, электролит) және оң электродқа қарай (анод). Көлемдеріне байланысты әр биомолекула гель матрицасы арқылы әр түрлі қозғалады: кіші молекулалар гелдегі тесіктерге оңай енеді, ал үлкендері қиынырақ болады. Гель әдетте бірнеше сағат бойы жұмыс істейді, бірақ бұл гелдің кернеуіне байланысты; көші-қон жоғары кернеулерде тез жүреді, бірақ бұл нәтижелер төменгі кернеулерге қарағанда дәлірек болмайды. Белгіленген уақыттан кейін биомолекулалар өлшемдеріне қарай әр түрлі қашықтыққа көшті. Кішігірім биомолекулалар гелге қарай төмен қарай жылжиды, ал үлкендері шығу нүктесіне жақын қалады. Сондықтан биомолекулаларды денатураттау жағдайындағы молекулалық салмаққа тәуелді болатын, сонымен қатар табиғи жағдайда жоғары ретті конформацияға тәуелді болатын мөлшеріне қарай бөлуге болады. Гелдің ұтқырлығы  $1\text{В} / \text{см}$  кернеу градиентімен жүретін және  $\text{см}^2 / \text{сек} / \text{В}$  бірліктерге ие миграция жылдамдығы ретінде анықталады. [47]: 161–3

Аналитикалық мақсаттар үшін биомолекулалардың салыстырмалы қозғалғыштығы,  $R_f$ , қатынас молекуланың молекулалық массасына (немесе кейде  $MW$  журналы, дәлірек айтсақ,  $M_r$ , молекулалық радиусқа) қатысты гелде жүрген молекуланың бақылаушы бояудың жалпы жүру қашықтығына дейінгі қашықтығы. Мұндай әдеттегі сызықтық сызбалар әртүрлі биомолекулалық өлшемдерді сандық бағалау үшін кеңінен қолданылатын стандартты маркерлерді немесе калибрлеу қисықтарын білдіреді. [47]: 161-3

## 4 Әлемдік тәжірибелерге сүйене отырып тұжырым жасау

### 4.1 XRCC1 гені бойынша зерттеу жұмыстары

XRCC1 гені ДНҚ-ның репарациясына қатыса отырып, ДНҚ лигаза III кешенін құрайды. Ол 19шы хромосомада орналасқан. ДНҚ репарация қабілетінің өзгеруіне әкелетін XRCC1-дегі полиморфизмдер обырдың өрістеу қаупімен әм емдеуге жауап берумен қатысты. XRCC1 гені басты эксцизияларды (BER) қалпына келтіруді әрі әлдекім тізбекті ажырауларды қалпына келтіруді (SSBR) үстіне алғанда, зақымдануларды қалпына келтірудің бірнешеу түрлі жолдарының компонентін құрайды.



8-сурет. XRCC1 генінің орналасқан жері.

Енді радиация әсері бұл генге қалай әсер етеді екен. Келесі зерттеулерден байқасақ болады:

Бұл зерттеуде қуық асты безінің қатерлі ісігімен XRCC1 генінің полиморфизміне арналған зерттеулер өте аз. Осы зерттеу нәтижелерінде Arg/Gln генотипі мен қуықасты безі обырының даму тәуекелі арасындағы маңызды байланысты анықтады. XRCC1 Gln/Gln генотипі төмен дифференциалды ісікпен маңызды қауымдастыққа ие. Алайда, диагноз қою кезінде XRCC1 мен жасы мен ПСА деңгейі арасында байланыс жоқ.

Каролиндегі сүт безі обырын зерттеу барысында XRCC1 полиморфизмі (кодон 194Arg/Trp және кодон 399Arg/Gln) мен сүт безі обырының байланысы қарастырылды. Сүт безі обыры мен XRCC1 194Arg/Trp арасындағы байланыс ешқандай болмады. Ал мүмкіндік қатынасында (OR) иондаушы сәулелену кәсіби сәулелендіру үшін 399 Arg / ARG кодонның генотипі бар афроамерикандықтар мен ақ әйелдерде күшті болды, яғни сүт безі обырымен тығыз байланыста.[53]

Үндістанда Джамму халқы арасында аналық без обыры әйелдерде таралған обырдың басқа түрлері арасында үшінші орынды алады. Ауруға сезімтал

RS1052133(адам 8-оксогуанингликозилаза 1[hOGG1])және RS25487 (рентгендік қалпына келтіру 1 [XRCC1]) нұсқаларын Джамму популяциясындағы аналық без обырымен зерттеу жүргізілген. Үш жылдық зерттеу нәтижесінде SNP RS25487 аналық без обырымен байланысты емес болып шықты ( $P = 0,271$ ).[54]

Бұл жұмыста клиникада жиналған сүт безі обырының үлгілері қолданылған. Деректерге сүйенсек, сүт безінің қатерлі ісігі бар емделушілерде бақылау тобына ( $P < 0,001$ ) қарағанда кешігу индексі айтарлықтай жоғары болған. Жасушалық циклдің ұзақ уақыт кідіру себебі APE1 ASP148Glu және XRCC1 ARG399GLN генотиптерінің ( $p$  (тренд) = 0,001) нұсқалық аллельардың санымен байланысты болды. Нәтижесінде бұл зерттеуде де иондық сәулеге деген тұқым қуалайтын аса жоғары сезімталдық адамның сүт безінің канцерогенезіне ықпал етуі мүмкін екені дәлелденді.[55]

(XRCC1) Arg399Gln, Arg194Trp, Arg280His, -77T>C, гендері мен өкпе обыры арасындағы байланысты зерттеу оңайға түспеді. Бұл гендердің ішінде өкпе обыры дамуының жоғары қауіпі көрсеткішін XRCC1 Arg399Gln геніне қарағанда -77T>C гені көрсетті.[56]

XRCC1 гендерінің рентгендік репарациясының полиморфизмдері обырдың әр түрлі түрлерімен байланысты. Осыған байланысты лимфолейкозға Arg194Trp и Arg399Gln гендерінің әсері зерттелді. Зерттей келе Arg399Gln полиморфизмі лимфолейкозға байланыста болуы мүмкін деген шешім қабылданды.[57]

Екі генетикалық полиморфизм, XRCC1 Arg399Gln және XPD Lys751Gln, өкпе обырының даму қауіпіне байланысты мұқият зерттелді. Нәтижесінде XRCC1 399 AA генотиптерін тасымалдаушылар өкпе обырына жоғары сатылы қауіптілігі бар екені анықталды. Деректер ДНҚ-ның репарация гендерінде генетикалық полиморфизмдер өкпе обырына жалпы сезімталдықты модульдеуі мүмкін. патологиялық кезең және xrcc1 Arg399Gln өкпе обыры бар үнді пациенттерінің арасында өмір сүре алатынын көрсетті.[58]

1-топтың (XRCC1) генін айқас толықтыратын рентгендік жөндеу ДНҚ-ның спонтанды және индукцияланған зақымдануына әсер ете отырып, базалық эксцизиялық репарация жолына қатысады. Бұл ген қалпына келтіру процесіне қатысатын түрлі ақуыздарды біріктіретін белок-қаңқасын кодтайды. XRCC1 геніндегі синонимикалық емес полиморфизмдер арасында 194 және 399 кодондар эволюциялық консервативті салаларда амин қышқылдық өзгерістерге алып келеді және ақуыздың тиімділігін өзгертеді. Бұл жұмыста сүт безі обырына жеке сезімталдықта XRCC1 полиморфизмдерінің әлеуетті модификациялаушы рөлін бағалау үшін кавказ португалдықтарының популяциясындағы "жағдай-бақылау" стационарлық зерттеу жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде XRCC1 Arg194Trp және Arg399Gln гендерінің полиморфизмдерімен бірге менопаузальдың жасы сүт безі обырына жеке сезімталдықпен байланысты болуы мүмкін.[59]

ДНҚ репарациясы ферменттерінің өзгермелі белсенділігі бас және мойын обырының (ГНК) патогенезіне және раққа қабылдағыштық модуляциясына

тартылуы мүмкін. XRCC1 Arg399Gln, ERCC2 Lys751Gln және ERCC37122 полиморфизмдер А> G генотиптерін талдау ГНК бар 169 пациентке және 261 бақылау ПЦР негізінде рестрикциялық фрагменттер ұзындарының полиморфизмін пайдалана отырып орындалды. Зерттеу тек қана XRCC1 Arg399Gln полиморфизмі Тунис популяциясындағы ГНК тәуекелімен байланысты болғанын көрсетеді (OR = 2,04; P = 0,001). Бұл деректер xrcc1 Arg399Gln полиморфизм ГНК дамуының жоғары тәуекелімен байланысты екенін көрсетеді, өйткені ол Тунис популяциясындағы кәсіби әсермен күреседі.[60]



## ҚОРЫТЫНДЫ

Адам организмі сан алуан өзгерістерге ұшырап отыратын өте күрделі құрылымды орталық. Қазіргі заман өндіріс пен техниканың дамыған заманында организмге радиация деген секілді қоршаған орта факторлары әсер етіп гендердің полиморфизміне алып келуде. Гендік полиморфизм дегеніміз гендердің өзгерісі және популяцияда әр түрлі генотиптердің бар болуын қамтамасыз етіп, оның генетикалық өзгергіштігін едәуір деңгейде жоғарылатуды айтады. Яғни осы қоршаған орта факторы радиация әсерінен радиосезімталдық қабілетіміздің нәтижесінде гендер өзгерісі байқалады. Организмде зиянды жағдайға жауапты 300ден астам ген белгілі. Олардың әр қайсысы белгілі бір қабілетке жауапты қызмет атқарады. Мысалы маған берілген RAD51 - эукариотты ген. Осы генмен кодталған фермент екі еселенген ДНҚ үзілістерін ДНҚ қалпына келтіруге көмектесетін RAD51 ақуыздар тобының мүшесі болып табылады. Адамдарда RAD51 - бұл 339 аминқышқыл ақуызы, екі тізбекті үзілісті қалпына келтіру кезінде гомологиялық ДНҚ рекомбинациясында маңызды рөл атқарады. Бұл процесте шаблон тізбегі гомологты ДНҚ молекулаларының негіздік жұпталған тізбектерін басып өтетін ДНҚ тізбектерінің АТФ-тәуелді алмасуы жүреді. RAD51 бұл процесте гомологиялық іздеуге және тізбекті жұптастыруға қатысады. ДНҚ метаболизміне қатысатын басқа белоктардан айырмашылығы, RecA/Rad51 тұқымдасы ДНҚ-да спираль тәрізді нуклеопротеин тізбегін құрайды. Сонымен қатар бір айта кететін жағдай әр адамның жеке радиацияға тәуелділігі әртүрлі. Мысалға, кейбір адамдар радиацияға тәуелді яғни организмге зиянды әсер ететін болса екінші жағдайда ол организмге ешқандай әсер етпеу ықтималдылығы бар.

Зерттеуге Ақсу ауылының маңайында тұратын қазақ ұлтты ер адамдардың күре тамырынан бөлініп алынған 100 ДНҚ үлгісі алынды. Сонымен қатар бақылау көрсеткіші бойынша Алматы қаласының қан орталығынан 129 үлгі практикалық дені сау донорлардан құралған қазақ этникалық топтың ДНҚ-сы жиналды. Қаннан ДНҚ-ны бөліп алу үшін бірнеше сатыдан құралған «QIAGEN» (Blood Kit жиынтығы, Германия) қолданылды. Бөлініп алынғаннан кейінгі ДНҚ үлгілері полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен зерттелді. Сыналатын аймақтарға олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігі «PrimerExpress» бағдарламасы бойынша пайдаланылды. Полиморфизмдерді тестілеу нысандарында бір нуклеотидті полиморфизмдер қолайлы және кең таралған маркерлер болып табылады. RAD51 генінің rs1801320 аймағындағы полиморфизмі цитозиннің (С) гуанинге (G) алмасуы болып табылады.

Нәтижесінде кестеден көріп тұрғанымыздай атом өнеркәсіп объектілерінің маңайындағы қазақ этникалық ұлтты тұрғындармен бақылау топтар арасында RAD51 генінің rs1801320 аймағы бойынша маңызды айырмашылықтар байқалмады.

Зерттеу әдістеріне тоқтала отырып ПЦР — ДНҚ полимеразасы катализдейтін реакцияға негізделген және биологиялық материалдағы белгілі бір

ДНҚ фрагменттерінің аз концентрациясын бірнеше сағат ішінде миллиондаған есе күшейтуге мүмкіндік беретін эксперименттік молекулалық биологиялық әдіс. Бұл әдіс әр тірі жасушада болатын реакцияға негізделген – ДНҚ репликациясы. 1983 жылы американдық ғалым Кэри Муллис жасаған, ол үшін он жылдан кейін ол 1993 жылы химия саласындағы Нобель сыйлығына ие болды (оны Майкл Смитпен бөлісті). Қазіргі уақытта ПТР әдісі ғылым мен медицинада кең таралған. Сонымен қатар қазіргі пандемия кезінде COVID-19 вирусын анықтау барысында осы ПТР әдісі арқылы адамның организмнің сау немесе вирус енген ортаны анықтауға берілген үлкен мүмкіндік және өте ауқымды түрде қолданысқа ие болып келеді. Ал пцр әдісінен кейін гель электрофорез әдісі арқылы біз нақтылы түрде нәтижеге жетеміз. Электрофорез- биохимияда, сот-химияда, генетикада, молекулалық биологияда және биотехнологияда биологиялық макромолекулаларды, әдетте белоктарды немесе нуклеин қышқылдарын, олардың электрофоретикалық қозғалғыштығына қарай бөлу үшін кеңінен қолданылатын әдіс. Полиакриламидті гель электрофорезі - РНҚ үлгілерін талдау үшін қолданылатын қуатты құрал. Полиакриламидті гельді электрофорезден кейін денатураттаған кезде, РНҚ түрлерінің үлгі құрамы туралы ақпарат береді.

## **ПАЙДАЛАНҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ**

[1] Договор между Союзом Советских Социалистических республик и Соединенными Штатами Америки об ограничении подземных испытаний ядерного оружия (от 3 июля 1974 г).

[2] Договор между Союзом Советских Социалистических республик и Соединенными Штатами Америки о мирных ядерных взрывах (от 28 мая 1976 г).

[3] Протокол к Договору между Союзом Советских Социалистических Республик и Соединенными Штатами Америки об ограничении подземных испытаний ядерного оружия (от 1 июня 1990 г).

[4] Совместное Заявление Министра Иностранных дел СССР и Государственного секретаря США (от 10 декабря 1987 г).

[5] Virchow C.F., Conrad G.E., Holt D.M., Hadson E.K. Microprocessor-Controlled Time Domain Reflectometer for Dynamic Shock Position Measurement. RSJ, 51 (1980) №6, pp. 642-646.

[6] Послание президента Р. Рейгана Конгрессу США о политике в области ядерных испытаний- 1988.

[7] Соглашение между СССР и США о проведении совместного эксперимента по контролю. -1988.

[8] Совместный эксперимент по контролю. Результаты и анализ рабочей группы. - Швейцария, Женева. Декабрь 1988 года.

[9] Gordon M.R. On-Site Test Data Animate U.S. Debate. - International Gerald Tribune, October 31,1988.

[10] Бочаров В.С., Зеленцов С.А., Михайлов В.Н. Характеристики 96 подземных ядерных взрывов на Семипалатинском испытательном полигоне. — Атомная энергия, 1989, т. 67, вып. 3, сс. 210-214

[11] <http://himvoiska.narod.ru/firstmain.html>

[12] Moulan, N, Cox, DG, Angele S, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1, breast cancer risk, and response to radiotherapy // Cancer Epidemiol. Biomarkers. – 2003. – Vol.12. – P. 1168–1174

[13] Mohrenweiser, H.W., Jones, I. M. Variation in DNA-repair is a factor in cancer susceptibility: A paradigm for the promises and perils of individual and population risk estimation? // Mutat Res. - 1998. - Vol. 400. - P. 15–24.

[14] Lindahl, T., Wood, R.D. Quality control by DNA repair // Science. - 1999. - Vol. 286.- P. 1897–905.

[15] Москалев, Ю.И., Стрельцова, В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. - Москва: Энергоиздат. - 1982. - С.120.

[16] ]Артемов О.И., Ахметов М.А., Птицкая Л.Д. Радионуклидное загрязнение территории бывшего Семипалатинского испытательного ядерного полигона. Вестн. НЯЦ РК, 2001, № 3 (8)

[17] Волошин Н.П., Сорокин В.Л., Харитонов В.А. Аппаратура метода импульсного зондирования МИЗ-1. Приборы и техника эксперимента, №2, 1993 г.

[18] Предварительная оценка радиологической ситуации на Семипалатинском испытательном полигоне Республики Казахстан. Отчет МАГАТЭ. Вена. 1996 г.

[19]. Котеров А.Н. Заклинания о нестабильности генома после облучения в малых дозах // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2004. – Т. 49, №4. – С. 55-72.

[20]. Энергетика: цифры и факты. – М.: ЦНИИ атоминформ, 1994. – 42 с.

[21]. Roberts S.A., Spreadborough A.R., Bulman B. et al. Heritability of Cellular Radiosensitivity: A Marker of Low-Penetrance Predisposition Genes in Breast Cancer? // Am. J. Hum. Genet. – 1999. – Vol. 65. – P. 784-794.

[22]. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и др. Под общей ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. – М.: ИздАТ, 2001. – 752 с.

[23]. Назаренко С.А., Попова Н.А., Назаренко Л.П., Пузырёв В.П. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. – 272 с.

[24]. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Позитивные эффекты облучения животных и человека в малых дозах ионизирующего излучения // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2005. – Т. 50, №3. – С.61-71.

[25]. Поздышкина О.В., Севаньяев А.В. Количественные закономерности выхода аберраций хромосом в культуре лимфоцитов человека при фракционированном  $\gamma$ -нейтронном облучении и в различных стадиях митотического цикла. Цитогенетические эффекты в стадии G0 // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, №4. – С. 506-513.

[26]. Effects of A-bomb Radiation on the Human Body / Edited by Shigematsu I. – Tokyo, Japan, 1995.–P.40-45.

[27]. Gilbert E.S., Cragle D.L., Wiggs L.D. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Handford Site, Oak Ridge National Laboratory and Rocky Flats Weapons Plant // Rad. Res. – 1993. – №136. – P. 408-421.

[28]. Бочков Н.П., Катосова Л.Д., Новиков В.П. и др. Цитогенетическое обследование детей, проживающих в зонах с различной степенью радиоактивного загрязнения // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1994. – Т. 39, №5. – С. 35-38.

[29]. Кошурникова Н.А., Третьяков Ф.Д., Окатенко П.В. и др. Основные показатели здоровья населения г. Озёрска в период 1948-2002 гг. // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4, №2. – С. 29-35.

[30]. Gilbert E.S., Cragle D.L., Wiggs L.D. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Handford Site, Oak Ridge National Laboratory and Rocky Flats Weapons Plant // Rad. Res. – 1993. – №136. – P. 408-421.

[31]. Севостьянова Н.В., Некрасова А.М., Кошель А.П. и др. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК и генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных раком желудка // Якутский мед. журнал. – 2009. – №2. – С. 111-113.

- [32]. Cho R.J., Huang M., Campbell M.J. et al. Transcriptional regulation and function during the human cell cycle // *Nat. Genet.* – 2001. – Vol. 27, №1. – P. 48-54.
- [33]. Макарова Ю.А., Крамеров Д.А. Некодирующие РНК // *Биохимия.* – 2007. – Т. 72, №11. – С. 1427-1448.
- [34]. Awa A.A. Radiation induced chromosomal damage in man / Ed. T. Ishihara, M.S. Sasaki. – New York, 1983. – P. 433-453.
- [35]. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. Учебное пособие – М.: Высшая школа, 2004. – 549 с.
- [36]. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. – СПб.: Специальная литература, 1998. – 464 с.
- [37] Айбын. Энциклопедия. / Бас ред. Б.Ө.Жақып. - Алматы: «Қазақ энциклопедиясы», 2011. - 880 бет. ISBN 9965-893-73-X
- [38] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>
- [39] <http://www.ensembl.org>
- [40] ^ Jump up to:<sup>a b c d</sup> Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N (December 1985). "Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia". *Science*. 230 (4732): 1350–4. Bibcode:1985Sci...230.1350S. doi:10.1126/science.2999980. PMID 2999980.
- [41], ^ Jump up to:<sup>a b</sup> Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. (January 1988). "Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase". *Science*. 239 (4839): 487–
- [42] ^ Petrov A, Tsa A, Puglisi JD (2013). "Chapter Sixteen – Analysis of RNA by Analytical Polyacrylamide Gel Electrophoresis". In Lorsch J (ed.). *Methods in Enzymology*. 530. Academic Press. pp. 301–313. doi:10.1016/B978-0-12-420037-1.00016-6. ISBN 978-0-12-420037-1. PMID 24034328.
- [43] ^ Jump up to:<sup>a b</sup> The Editors of Encyclopaedia Britannica (2017). "Polyacrylamide". *Britannica Online Academic Edition*. Encyclopaedia Britannica, Inc.
- [44] ^ Jump up to:<sup>a b</sup> Laemmli UK (1970). "Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4". *Nature*. 227 (5259): 680–5. Bibcode:1970Natur.227..680L. doi:10.1038/227680a0. PMID 5432063.
- [45] ^ Schägger H, von Jagow G (1987). "Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa". *Anal. Biochem.* 166 (2): 368–379. doi:10.1016/0003-2697(87)90587-2. PMID 2449095.
- [46]^ Andrews D (2007). "SDS-PAGE". Andrews Lab. Archived from the original on 2 July 2017. Retrieved 27 September 2009.
- [47] ^ Jump up to:<sup>a b c d e f g</sup> Ninfa AJ, Ballou DP, Benore M (2010). *Fundamental Laboratory Approaches for Biochemistry and Biotechnology* (2nd ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-0-470-08766-4. OCLC 420027217.

[48] Gene cloning and DNA analysis: an introduction / T.A. Brown. — Wiley-Blackwell, 6th ed, 2010. [49] Principles and techniques of biochemistry and molecular biology / edited by Keith Wilson and John Walker. — 7th ed.

[50] ^ Petrov A, Tsa A, Puglisi JD (2013). "Chapter Sixteen – Analysis of RNA by Analytical Polyacrylamide Gel Electrophoresis". In Lorsch J (ed.). *Methods in Enzymology*. **530**. Academic Press. pp. 301–313. doi:10.1016/B978-0-12-420037-1.00016-6. ISBN 978-0-12-420037-1. PMID 24034328.

[51] ^ Jump up to:<sup>a</sup> <sup>b</sup> The Editors of Encyclopaedia Britannica (2017). "Polyacrylamide". *Britannica Online Academic Edition*. Encyclopaedia Britannica, Inc.

[52] Баратбек Кәденұлы Бегімқұл Генетика Алматы- 2000, 636 2676.

[53] [Wang YC<sup>1</sup>](#), [Chen CY](#), [Chen SK](#), [Chang YY](#), [Lin P](#). p53 codon 72 polymorphism in Taiwanese lung cancer patients: association with lung cancer susceptibility and prognosis. [Clin Cancer Res](#). 1999 Jan;5(1):129-34.

[54] Rong Fan, Ming-Tsang Wu, David Miller, John C. Wain, Karl T. Kelsey, John K. Wiencke and David C. Christiani. The p53 Codon 72 Polymorphism and Lung Cancer Risk. Published October 2000

[55] [Lu Y<sup>1</sup>](#), [Liu Y](#), [Zeng J](#), [He Y](#), [Peng Q](#), [Deng Y](#), [Wang J](#), [Xie L](#), [Li T](#), [Qin X](#), [Li S](#). Association of p53 codon 72 polymorphism with prostate cancer: An update meta-analysis. [Tumour Biol](#). 2014 May;35(5):3997-4005. doi: 10.1007/s13277-014-1657-y. Epub 2014 Feb 1.

[56] [Duell EJ<sup>1</sup>](#), [Millikan RC](#), [Pittman GS](#), [Winkel S](#), [Lunn RM](#), [Tse CK](#), [Eaton A](#), [Mohrenweiser HW](#), [Newman B](#), [Bell DA](#). Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2001 Mar;10(3):217-22.

[57] [Verma S<sup>1</sup>](#), [Sharma V<sup>1</sup>](#), [Nagpal A<sup>1</sup>](#), [Bhat A<sup>1</sup>](#), [Bhat GR<sup>1</sup>](#), [Shah R<sup>1</sup>](#), [Wakhloo A<sup>2</sup>](#), [Suri J<sup>3</sup>](#), [Abrol D<sup>4</sup>](#), [Kaul S<sup>5</sup>](#), [Bhat A<sup>6</sup>](#), [Verma V<sup>1</sup>](#), [Kumar R<sup>1</sup>](#). DNA base excision repair genes variants rs25487 (X-ray repair cross-complementing 1) and rs1052133 (human 8-oxoguanine glycosylase 1) with susceptibility to ovarian cancer in the population of the Jammu region, India. [J Cancer Res Ther](#). 2019 Oct-Dec;15(6):1270-1275. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_65\_18.

[58] [Hu JJ](#), [Smith TR](#), [Miller MS](#), [Lohman K](#), [Case LD](#). Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. [Environ Mol Mutagen](#). 2002;39(2-3):208-15.

[59] Huang G., Cai S., Wang W., Zhang Q., Liu A. Association between XRCC1 and XRCC3 polymorphisms with lung cancer risk: a meta-analysis from case-control studies. *PLoS One*. 2013; 8(8): e68457. doi: 10.1371/journal.pone.0068457.

[60] Duman N., Aktan M., Ozturk S., Palanduz S., Cakiris A., Ustek D., et al. Investigation of Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms of the XRCC1 (x-ray cross-complementing group 1) gene and its correlation to sister chromatid exchange frequency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2012; 16(4): 287–91. doi: 10.1089/gtmb.2011.0152.

Сәтбаев университеті  
Химиялық және биологиялық технологиялар институты  
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы  
«5В070100 – Биотехнология» мамандығының

4-курс студенті Маясарова Дананың «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51 геніндегі полиморфизмдері» тақырыбындағы дипломдық жұмысына

## ПІКІР

Дипломдық жобада атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51 геніндегі полиморфизмінің негізінде жасалған. Бұл жобада аз дозалы радиацияның адам геніне әсерін анықтауға негізделген. 21 ғасырда радиацияның әсерін зерттеу негізінен маңыздылығы өте зор.

Маясарова Дананың дипломдық жұмысында атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51 геніндегі полиморфизмде генотиптердің және аллельдердің таралу жиілігін анықтаған. Студент дипломдық жұмысында полимераза тізбекті реакция және электрофорез т.б. әдістерін қолданған.

Дипломдық жұмыс 4 бөлімнен құралған. Бірінші бөлімде радиация жайлы жалпы түсінік жасаған болатын. Ол жерде радиосезімталдықтың биологиялық әсері, ДНҚ-ға иондаушы сәулеленудің әсерін, аз дозалы радиацияның негізгі түсініктерін және атом өнеркәсібінің негізгі саласы уран өнеркәсібі қарастырылған.

Екінші бөлімде атом өнеркәсіп маңыздағы тұрғындар мен жұмысшылардың RAD51 генінің полиморфизмінің нәтижелерінің анықтау қарастырылған..

Үшінші бөлімде зерттеу жұмысы барысында қолданылған ПТР және электрофорез әдістерінің принципіне тоқталған.

Төртінші бөлімде әлемдік зерттеулерге тоқталып нәтиже шығару үшін XRCC1 гені бойынша зерттеу жұмыстарына тоқталып қорытынды жасады.

Жұмыстың айрықша оң аспектілері: Студент өзіне берілген тақырыбына сәйкес көптеген теориялық мәліметтерді ізденіп, тауып, оларды жүйелі түрде дипломдық жобаға еңгізген. Ол өзінің негізгі бағыттарын дұрыс көрсетті.

Жұмысты нормабақылау қағидаларын сақтай отырып, логикалық тұрғыдан дұрыс жасады.

Студент Маясарова Дана дипломдық жұмысын дипломдық жұмысқа қойылатын талаптарға сай іс жасады. Орындалған дипломдық жұмыс «5B070100 – Биотехнология» мамандығы бойынша Мемлекеттік аттестаттау комиссиясында қорғауға ұсынамын.

Ғылыми жетекші  
Ботбаев Д.

«\_16\_» мамыр 2021 жыл