

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

Муратбекова Аяулым

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы Р53 геніндегі полиморфизмдері»

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

Химиялық және биохимиялық
инженерия кафедрасының меңгерушісі
Ph.D. докторы



Рафикова Х.С.

«18» мамыр 2021 ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы P53
геніндегі полиморфизмдері»

5B070100 - «Биотехнология» мамандығы бойынша

Орындаған

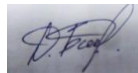
Пікір беруші

« ____ » _____ 2021 ж.



_____ Муратбекова Аяулым

Ғылыми жетекші



_____ Д.М. Ботбаев

« ____ » _____ 2021 ж.

Алматы 2021

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

СӘТБАЕВ УНИВЕРСИТЕТІ

Химиялық және биологиялық технологиялар институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

5B070100 – «Биотехнология»

БЕКІТЕМІН

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының меңгерушісі
Ph.D. докторы



Рафиқова Х.С.

«7» декабрь 2021 ж.

**Дипломдық жоба орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушы Муратбекова Аяулым Ержановна

Тақырыбы: «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы P53 геніндегі полиморфизмдері»

Университет Ректорының 2020 жылғы "24" қараша № 2131 -б бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2021 жылғы "02 маусым"

Дипломдық жобаның бастапқы берілістері : теориялық мәліметтер мен мақалалар жиыны, тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері

Дипломдық жобада қарастырылатын мәселелер тізімі

а) Иондалған радиация;

ә) Иондалған радиацияның әсері;

б) Мутациядан пайда болатын аурулар;

в) P53 гені;

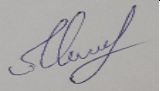
г) Қолданылатын әдістер;

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 20 атау

Дипломдық жобаны дайындау
КЕСТЕСІ

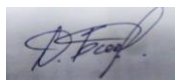
Бөлімдер атауы, қарастырылған мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Жобаның кіріспе бөлімі	19.01.2021 – 27.01.2021	орындалды
Әдебиетке шолу	28.01.2021 – 10.02.2021	орындалды
Материалдар мен әдістер	20.02.2021 – 23.03.2021	орындалды
Зерттеу жұмыстарын қарастыру	24.03.2021 – 15.04.2021	орындалды
Жобаны рәсімдеу	30.04.2021 – 15.05.2021	орындалды

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	Нурсұлтанов Мерей Елтайұлы	31.05.2021	

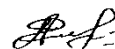
Ғылыми жетекші

Ph.D. докторы,к.ғ.к



Ботбаев Д.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы



Муратбекова А.Е.

Күні « 31 » мамыр 2021 ж

АНДАТПА

«Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы P53 геніндегі полиморфизмдері» атты дипломдық жоба 34 беттен тұрады. Сонымен қатар бұл жоба кіріспеден, 4 бөлімнен, 4 суреттен және 5 кестеден, 21 ғылыми мақалалар көрсетілген тізімнен тұрады.

Жобаның мақсаты: Атом өнеркәсібі жұмысшыларына созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсерін бағалау және репарация жүйесінің P53 генін зерттеу.

Бұл дипломдық жоба атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы P53 геніндегі полиморфизмдерін зерттеуге бағытталған. Ең алдымен радиация және оның негізгі түрлері, сонымен қатар оның адам ағзасына тигізер кері әсері мен P53 гені қарастырылған.

Түйін сөздер: полиморфизм, ген, ПТР, атом өнеркәсібі.

АННОТАЦИЯ

Дипломный проект «Полиморфизмы в гене P53 среди работников атомной промышленности» состоит из 34 страниц. Так же проект состоит из введения, 4 разделов, 4 рисунков и 5 таблиц, списка с указанием 21 научных статей.

Цель проекта: Изучение гена P53 в системе репарации для оценки воздействия хронического облучения в малых дозах на работников атомной промышленности.

Данный дипломный проект направлен на изучение полиморфизмов в гене P53 среди работников атомной промышленности. В первую очередь рассмотрены радиация и ее основные виды, а также ее негативное воздействие на организм человека и ген P53.

Ключевые слова: полиморфизм, ген, ПЦР, атомная промышленность.

ANNOTATION

The diploma project “Polymorphisms in P53 gene in the personnel of atomic industry” consists of 34 pages. The project also consists of an introduction, 4 sections, 4 figures and 5 tables, a list of 21 scientific articles.

Project goal: Study of the P53 gene in the repair system to assess the impact of chronic low-dose radiation on workers in the nuclear industry.

This thesis project is aimed at studying polymorphisms in the P53 gene among workers in the nuclear industry. First of all, radiation and its main types are considered, as well as its negative impact on the human body and the P53 gene.

Key words: polymorphism, gene, PCR, nuclear industry.

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ	9
1 Әдебиетке шолу	11
1.1 Радиация туралы жалпы түсінік. Оның түрлері мен маңызы	11
1.2 Аз мөлшерлі радиация	14
1.2.1 Аз мөлшерлі радиацияның генетикалық аппаратқа әсері	16
1.3 Жеке радиосезімталдық	17
2. Р53 гені туралы жалпылама түсінік	19
2.1 Генмен байланысты аурулардың түрлері	22
3 Полиморфизм. Р53 генінің полиморфизмі	24
4 Зерттеу жұмыстарында қолданылатын негізгі әдістер	27
ҚОРЫТЫНДЫ	31
ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ	32
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	33

КІРІСПЕ

Қазіргі таңда өнеркәсіп салаларының, соның ішінде атом өнеркәсібінің қарқынды түрде дамуы көптеген апаттар мен қоршаған орта және адам денсаулығына кері әсерін тигізуде. Яғни, оның негізгі себебі иондаушы сәулелердің кері әсері болып табылады. Иондаушы сәулелену дегеніміз - бұл радиоактивті материалдармен, жоғары вольтты жабдықтармен, ядролық реакциялармен шығарылатын бөлшектер мен сәулелердің бірнеше түрлері болып табылады. Иондаушы сәуле адам ағзасына түскен сайын, ол тіндердегі иондау мен қозуды шығарады және жасушалардың қалыпты жұмыс істеуін нашарлатады. Сонымен қатар көптеген зиянды заттардың атылу есебінен қаншама зиянды радиоактивті сәулелер бөлінуде. Радиоактивті сәулелердің бөлінуі адам ағзасына кері әсерін тигізіп, аса қауіпті, яғни қатерлі ауруларға ұшырауына алып келеді. Радиацияның адам ағзасына әсері жасушалардың құрамын өзгеріске ұшырату болып табылады. Ең қауіптісі сонымен қатар өлімге әкелетін қару ядролық деп аталады. Сондықтан радиация жер бетіндегі ең үлкен апаттардың бірі болып саналады.

Зерттеу жобасының өзектілігі. Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы P53 геніндегі полиморфизмдерін зерттеу барысында иондаушы сәулелердің әсерін анықтау. Атом өнеркәсібінде жұмыс істейтін жұмысшылардың генотиптілігі, жалпы мутацияны ертерек анықтауға және онкологиялық аурулардың алдын алу мен олардың дамуына қарсы іс-шараларды жүргізуге бағытталған әлем бойынша негізгі және өзекті бағыттардың бірі болып саналады. Созылмалы аз мөлшерлі радиацияның атом өнеркәсібі жұмысшыларына әсерін анықтау үшін P53 генін зерттеу материалы ретінде ДНҚ қолданылады, сонымен қатар жұмысшылардың ДНҚ қан үлгілерінен алынған зерттеулер пайдаланылады. Жалпы Қазақстан Республикасымен қатар көптеген елдерде генетикалық тұрғыдан әртүрлі ақаулардың, соматикалық мутациялардың сонымен қатар уран өндірісінің ауқымы күннен күнге өсіп келе жатуы мен қарқынды түрде дамуына байланысты радиациялық өршуді анықтаудың маңыздылығы өте жоғары.

Зерттеу жобасының мақсаты. Атом өнеркәсібі жұмысшыларына созылмалы аз мөлшерлі радиацияның әсерін бағалау және репарация жүйесінің P53 генін зерттеу.

Зерттеу жобасының міндеттері:

- Радиацияның адам ағзасына әсерін бағалау;
- P53 гені және онымен байланысты аурулардың түрін анықтау;
- Созылмалы аз мөлшерлі радиацияның атом өнеркәсібі жұмысшыларына әсерін анықтау;
- Зерттеуге арналған негізгі әдістермен танысу;

Дипломдық жобаның зерттелу деңгейі:

Радиацияның жалпы адамға әсері үш негізгі санатқа бөлінеді.^[1] Негізгі зиян генетикалық ақпаратқа түседі. Яғни, инфекция нәтижесінде ұрық

жасушалары мен олардың құрылымы өз гереді және жойылады. Бұл ұрпақтарға әсер етеді, көптеген балалар ауытқулармен туылады. Бұндай жағдай көбінесе негізінен радиациялық инфекцияға бейім аудандарда, яғни атом станциялары мен осы деңгейдегі басқа кәсіпорындардың жанында болады.

Радиацияның әсерінен пайда болатын аурулардың екінші түрі-генетикалық деңгейде тұқым қуалайтын аурулар, олар біраз уақыттан кейін пайда болады.

Үшінші түрі-иммундық аурулар. Радиоактивті сәулеленудің әсерінен организм вирустар мен ауруларға бейім болады. Яғни иммунитет төмендейді. Радиациядан сақтанудың бірден-бір жолы-ол қашықтықты сақтау болып табылады. Адам үшін радиацияның рұқсат етілген деңгейі-20 микрорентген. Бұл жағдайда ол адам ағзасына ешқандай да әсер етпейді. Ал әсер ету түріне байланысты радиацины 3 топқа бөліп қарастыра аламыз. Яғни:

Бірінші түрі-альфа бөлшектері деп аталады. Альфа ыдырауға радиоактивті элементтер әсер етеді. Олар: уран, висмут, торий және тағы басқалары. Қарапайым сөзбен айтқанда, ауыр элементтердің изотоптары ыдырайды.

Екінші түрі - бета-бөлшектер. Бұл сонымен қатар ыдыраудың кең таралған түрлерінің бірі. Химиялық кестенің барлық дерлік элементтері оған бағынады.

Үшінші түрге гамма-сәулелену жатады. Бұл радиоактивті сәуле. Ал альфа және бета бөлшектер - нейтрондар мен рентген сәулелері болып саналады. Радиациялық сәулеленудің бұл түрімен біз күнделікті өмірде кездесеміз. Бұл адам ағзасы үшін ең қауіпсіз. Радиоактивті бөлшектер үлкен энергетикалық қуатқа ие. Олар денеге еніп, оның молекулалары мен атомдарымен соқтығысады. Осы процестің нәтижесінде олар жойылады. Адам ағзасының ерекшелігі-оның көп бөлігі судан тұрады. Сондықтан осы заттың молекулалары радиоактивті бөлшектерге ұшырайды. Нәтижесінде адам ағзасына өте зиянды қосылыстар пайда болады. Олар тірі организмде болатын барлық химиялық процестердің бөлігі болады. Мұның бәрі жасушалардың өзгерісіне және жойылуына әкеледі. Радиацияның бірнеше түрі оның тірі организмдерге әсер ету деңгейіне байланысты бөлінеді. Соның бірі «аз мөлшерлі», яғни төмен интенсивті радиациялық сәулелер болып табылады. [1]

P53 гені - бұл ісіктердің дамуына және олардың өсуіне кедергі жасайтын ақуыздарды кодтайтын ген. P53 ақуызының жетіспеуі бақыланбайтын жасушалардың бөлінуіне және тоқ ішектің, өңештің, өкпенің, сүт бездерінің және лимфоидты жүйенің қатерлі ісіктері дамуына әкеледі.

Теориялық-тәжірибе маңызы. Тәжірибе барысында көптеген ақпараттар алдым. Зерттелетін жоба болашақта диагностикалау жұмыстары мен бірізді қатерлі ауруларды емдеудің жақсы әдістеріне әкелуі мүмкін.

1 Әдебиетке шолу

1.1 Радиация туралы жалпы түсінік. Оның түрлері мен маңызы

Қазіргі таңда радиация деген ұғым негізінен кеңінен таралған. Атап айтқанда, медицинада, атом өнеркәсіптерінде, көптеген өңдеу жұмыстарында және тіпті күнделікті қолданысқа ие техникаларда және тағы да басқа көптеген жерлерден кездестіре аламыз. Жалпы радиация көптеген адамдарда аса қауіпті, емделуге келмейтін көптеген аурулармен байланыты болып келеді. Себебі радиацияның қуаттылығы өте жоғары болғандықтан, адам организміндегі жасушаларға кері әсерін тигізеді, яғни өзгеріске ұшыратады. Ең зияндысы және өлімге әкелетін қару ол ядролық деп аталады. Сондықтан да радиация жер бетіндегі ең үлкен апаттардың бірі болып саналады. Радиоактивтілік дегеніміз-тұрақсыздықпен сипатталатын кейбір атомдардың ядролары. Осы қасиеттің нәтижесінде иондаушы сәулеленуге байланысты ядро ыдырайды. Бұл сәуле радиация деп аталады. Ол жоғары қуатқа ие. Радиация әдетте дезоксирибонуклеин қышқылымен (ДНК) тікелей зақымданудан олардың өлуі немесе модификациясын тудыра отырып, жасушалар деңгейінде әсер етуі мүмкін.

Радиацияның тірі организмге әсер ету ерекшеліктері:

- адам сезбейді;
- аз дозалардың әсері қосылып, жинақталуы мүмкін;
- генетикалық тұрғыдан ұрпаққа әсер етуі мүмкін;
- әр түрлі ағзалардың сәулеге өзіндік сезімталдығы бар.

Жалпы радиация сәулеленудің әртүрлі түрлерін қамтиды, олардың кейбіреулері табиғатта кездеседі, басқалары жасанды жолмен өндіріледі. Қазіргі таңда атом энергетикасының қарқынды дамуы және де сонымен қатар адам өмірінің әртүрлі салаларында иондаушы сәулелену көздерін кең ауқымда жиі пайдалануын ескере отырып, зерттеушілер радиациялық әсер ету әсеріне көп көңіл аударуда. Пайдалы қазбаларды өндіруді, ядролық қаруды сынауды, ядролық - отын циклі кәсіпорындарының жұмыс істеуі, радиотерапия мен рентгенодиагностиканы медицинада қолдануды қамтитын адамның технологиялық қызметі ортадағы радиоактивті заттардың шоғырлануының артуына және осының нәтижесінде адамдардың көп бөлігінің сыртқы және ішкі сәулеленуіне алып келеді.

Жалпы радиацияның адам ағзасына енуінің екі жолы бар. [2] Яғни олар ішкі және сыртқы деп қарастырылады. Олардың екеуі де адам өмірі үшін қауіпті және әртүрлі ауруларды тудыруы мүмкін.

Сыртқы әсер радиоактивті заттардан таралады. Олармен байланыс медициналық рентген, техногендік апаттар кезінде мүмкін болады. Мұндай сыртқы сәулеленудің мысалы ретінде Чернобыль атом электр станциясындағы апатты, сонымен қатар Семей ядролық полигонын жатқызуға болады.

Ішкі сәулелену радиоактивті бөлшектердің ағзаға енуіне байланысты болуы мүмкін, мысалы, теріні кесіп алу кезінде немесе тамақпен, яғни қорек

көздері бойынша енеді. Тіндерде жиналып, бұл бөлшектер сәулеленеді және денеге ақырындап әсер етеді.



1.1 сурет - Радиоактивті сәулелердің ену жолдары

Радиоактивті сәулелену көздерімен ұзақ байланыста болу жүйке, эндокриндік, қанайналым жүйелеріне зақым келтіреді. Сонымен қатар бүйрек ауруы асқынады, барлық метаболикалық процестер жүреді.

Созылмалы радиациялық аурудың бірнеше кезеңдері бар. Ол өте көп, яғни полиморфты түрде пайда болуы мүмкін және клиникалық түрде әртүрлі ағзалар мен жүйелерге зақым келтіреді.

Ғалымдар радиацияның қатерлі ісік ауруын тудыруы мүмкін екенін дәлелдеді. Көбінесе тері немесе қалқанша безінің қатерлі ісігі дамиды, сонымен қатар жедел лейкоз қан қатерлі ісігі жағдайлары белгілі.

Радиация негізінде көптеген апаттар, жарылыстар, сонымен қатар көптеген сынақ-тәжірибелер жүргізілген болатын. Ал басты мәселелердің бірі сол жүргізілген сынақтардың зардабын бірнеше мың адамдар көрді. Ондай сынақтар жалпы айтарлықтай өте көп. Мысал ретінде өзіміздің еліміздегі Семей ядролық полигонын және Чернобыль АЭС-індегі апатты айта кетуге болады. Зерттеу жұмыстарында көрсетілгендей сынақ кесірінен тұрғындардың қалқанша безі ісігі және лейкоз, яғни қанда лейкоциттердің артық мөлшерде жиналуы байқалған. Сонымен қатар онкологиялық аурулар саны бірнеше есе көбейіп кеткен. Атап айтқанда, өкпе ісігі -43%, асқазан ісігі-29,8%, сүт безі ісігі-15%.^[3]

Атом бомбалары жарылған кезде өте күшті иондаушы сәулелер пайда болады, радиоактивті бөлшектер топырақты, су қоймаларын, тірі организмдерді зақымдай отырып, ұзақ қашықтыққа шашырап, таралады. Көптеген радиоактивті изотоптардың жартылай ыдырау периоды ұзақ болады, олар бүкіл өмір бойы қауіпті болып қалады.

Барлық осы изотоптар заттардың циклын қамтиды, тірі организмдерге енеді және жасушаларға зиянды әсер етеді. Стронций-90 және цезий-137 өте

қауіпті, олар сәйкесінше кальций мен калийге жақын. Олар денеге еніп және жинақталып, оған зиянды әсер етеді.

Радиоактивті элементтер ыдыраған кезде бөлінетін иондаушы сәулелену зат алмасуды бұза отырып, ағзаға теріс әсер етеді.

1.1 кесте - Семей ядролық полигонындағы сынақтан кейінгі ауру түрлері мен өсу пайызы

№	Ауру түрлері	Пайыздық мөлшері, %
1	Туберкулез	2,8 %
2	Жүрек-қан тамыр жүйелері	51,9 %
3	Нерв жүйесі	40 %
4	Сүт безінің ісігі	4,2 %
5	Қалқанша безі ісігі	13,6 %
6	Бүйрек аурулары	12,7 %
7	Қан аздық (анемия)	21 %
8	Психологиялық аурулар	3,2 %
9	Тіс және қызыл иек аурулары	24,4 %
10	Тері аурулары	4,6 %
11	Көз	12,2 %
12	Жыныс аурулары	15,4 %

Статистикаға сәйкес, Чернобыль АЭС-індегі апаттан кейінгі онкологиялық және басқа да аурулардың саны радиациядан зардап шеккен аудандарда 10 есе өскен. Егер 1992 жылдан бастап 20 жыл уақытқа дейінгі балалардағы әртүрлі аурулармен сырқаттанушылық көрсеткіштерін салыстыратын болсақ, мысалы, ас қорыту органдарының аурулары-5 есе, сүйек – бұлшықет жүйесі-5,5 есе, жүрек – тамыр жүйесі – 3,9 есе, бүйрек – 3,6 есе, тыныс алу жолдары – 1,5 есе, жүйке жүйесі-1,2 есе ұлғайған. Психикалық бұзылулар 4 есе, ал туа біткен ақаулар 1,6 есе өскен. [4] Сол себептен де өлім саны айтарлықтай көбейген. Яғни:

1.2 кесте - Чернобыль АЭС -індегі апаттан кейінгі балаларда болған ауру түрлері мен өсу пайызы, % (1992-2010 жж.аралығы) [3]

№	Ауру түрлері	Пайыздық мөлшері, %
1	Эндокриндік аурулар ісігі	150 %
2	Лейкоз	160 %
3	Туберкулез	360 %
4	Сүт безінің ісігі	150 %

5	Психологиялық ауытқулар	400 %
6	Жүрек қан тамыр жүйесі	390 %
7	Ас қорыту жүйесінің аурулары	500 %
8	Сүйек-бұлшық ет жүйесі	550 %
9	Бүйрек	360 %
10	Тыныс алу жолдары	150 %
11	Туа біткен ақаулар	160 %
12	Туа біткен кемістіктерінің даму саны	160 %

Зерттеу жұмыстары мен статистика бойынша, апаттың тек бірінші емес, сонымен қатар екінші, үшінші ұрпақтарына дейін зиян келтіргені белгіленген.

1.2 Аз мөлшерлі радиация

Атом энергетикасының қарқынды түрде дамуын және адам өмірінің әртүрлі салаларында иондаушы сәулелену көздерін пайдалануды кеңейтуді назарға ала отырып, зерттеушілердің радиациялық әсер ету деңгейі мен мөлшеріне көп көңіл аударылуда. Аз мөлшерлі радиацияның әсері туралы көптеген пікірталастар болған болатын. Және де Чернобыль АЭС апатынан кейінгі зерттеу жұмыстары бойынша ғалымдар аз мөлшерлі радиация жоғары мөлшерлі радиацияға қарағанда аса қауіпті болуы мүмкін екендігі туралы жариялаған. Пайдалы қазбаларды өндіруді, ядролық қаруды сынауды, ядролық-отын циклі кәсіпорындарының жұмыс істеуін, радиотерапия мен рентгенодиагностиканы медицинада қолдануды қамтитын адамның технологиялық қызметі ортадағы радиоактивті заттардың шоғырлануының артуына және осының нәтижесінде адамдардың көп бөлігінің сыртқы және ішкі сәулеленуіне алып келеді.

Алғаш рет американдық радиобиолог Т.Лакки шамамен 30 жыл бұрын шағын сәулелену дозаларының әсері туралы мәлімдеген. Австралия, Канада, АҚШ, Франция, Жапония, Германия, Словакияны қоса алғанда, 15 елдің 410 мыңға жуық атом өнеркәсібінің жұмысшыларын зерделеп, ол 15 мГр дозасындағы жыл сайынғы сәулелену онкологиялық өлімнен қорғай алады деген қорытындыға келді. Әсіресе Словакия мен Германия туралы мәліметтер айтарлықтай таңқалдырды. Мұнда онкологиядан болатын өлім-жітім ел бойынша орташа көрсеткіштен 50 пайызға төмен болды. [6]

Ядролық-отын циклы кәсіпорындары қызметкерлерінің көп бөлігі иондаушы сәулеленудің "аз" дозаларының әсеріне ұшырайды. Жалпы аз мөлшерлі радиация 200 мЗв-ке (миллизиверт) дейінгі дозалармен сәулелену көзі болып табылады. Белгілі бір статистикалық ықтималдығы бар иондаушы сәулеленудің ең "аз" дозалары адам ағзасында жағымсыз биологиялық әсерлерді тудыруы мүмкін, өйткені иондаушы сәулеленудің сіңірілген

энергиясы әрқашан биологиялық тіңдердің молекулалық байланыстарының энергиясынан асып түседі.

1920 жылдардың аяғынан бастап сәулелену дозасының бірлігіне мутация саны төмен және жоғары дозаларда бірдей деп есептелінген. Бірақ 1950 жылдардың ортасына қарай жоғары дозалар үшін қолданылатын ұғымдарды "төмен" дозалардың биологиялық әсерін талдау үшін механикалық түрде беру мүмкін емес екені белгілі болды. Лучник пен Тимофеев-Рессовский алғашқы осындай экстраполяцияның заңсыздығын көрсетті.

Аз мөлшерлі сәулеленудің әсері 3 негізгі санатқа бөлінеді. Олар:

1) Генетикалық – яғни бұл әсер мутацияға ұшыраған адамдарда ұрпақтан-ұрпаққа беріледі.

2) Соматикалық – ең алдымен зардап шеккен адамдарға әсер етеді.

3) Құрсақішілік – көп жағдайда бұл әсерді радиациялық сәулеленудің генетикалық салдары деп санайды, себебі дамып келе жатқан ұрықтың әсері туылғаннан кейін көрінеді. Бірақ, бұл негізінде соматикалық әсер болып табылады, өйткені ұрық сәулеленуге ұшырайды.

Радиобиологтар он жылдан астам бойы адамдардың аз мөлшерлі радиациядан денсаулығы үшін қауіп-қатерді бағалауға тырысты. Адам денсаулығы үшін қауіп-қатерлерге тек ісік аурулары ғана емес, сонымен қатар басқа да аурулардың, мысалға туа біткен кемістіктер және көз ауруларын қоса алғанда, олардың дамуына ықпал ететін соматикалық мутациялар, сондай-ақ болашақта басқа да ауру қаупін арттыра алатын тұқым қуалайтын мутациялар да кіреді. Иондаушы сәулелену мөлшерінің денсаулыққа кері әсері рентгенография сияқты салаларда маңызды болып табылады.

Иондаушы сәулелердің аз дозалары әлеуметтік-экономикалық жағынан маңызы бар аса күрделі болып келеді. 15 мЗв/жыл эквивалентті дозада сәулеленуге ұшырайтын адамдардың, соның ішінде темекі шегушілерде темекі шекпейтіндермен салыстырғанда 16 еседен артық (мах тиімді доза – 150мЗв/жыл), яғни бұл өкпе обырымен ауыру қаупі артады дегенді білдіреді. 0,1 Зв-ға дейінгі эквивалентті дозалармен сәулеленген кезде лейкоздардың саны үлкен дозалармен сәулеленген кезде сияқты айтарлықтай болады. [7] Кестеден көп және аз мөлшерлі радиацияның әсерін қарастыра кетсем:

1.3 кесте - Радиацияның биологиялық әсері (бүкіл ағзаның сәулеленуі)

Дозалар мөлшері	Негізгі әсері
0,1 Гр төмен	(анықталмаған)
0,1 Гр жоғары	Хромосомалық аберрация
0,5 Гр жоғары	Лейкоциттер саны мен гранулоциттер санының қысқа мерзімде төмендеуі
1,5 Гр жоғары	Жүрек айнуы, құсу, диарея, тәбеттің жоғалуы
3-5 Гр	Шамамен 2 ай уақыт ішінде халықтың 50 % өлімі
5-10 Гр	Жоғарыда аталған әсерлердің ауырлығы артады. Шамамен 100 %-дық өлім (жоғары дозада).

Яғни, кестеде көрсетілгендей әр дозаның адамға айтарлықтай кері әсері бар және әр дозаның жоғары және төмен көрсеткішінде адамның күйі өзгеріске ұшырайды.

Хромосомалық аберрация - хромосоманың құрылымын өзгертетін мутация түрі. Хромосомалық қайта құрылулар кездейсоқ пайда болады, бірақ та көп жағдайда әр түрлі мутагендердің әсерінен туындайды. Хромосомалық қайта құрылулар бір хромосома көлемінде де, гомологты және гомологты емес хромосомалар арасында да болуы мүмкін. Оларға негізінен делеция (хромосома бөлігінің үзіліп түсіп қалуы), дупликация (хромосома бөлігінің екі еселенуі), транслокация (хромосома бөлігінің басқа хромосомаға жалғануы) және инверсия жатады. Хромосомалық қайта құрылулар организмде морфологиялық белгілердің өзгерісін тудырады. Хромосомалық қайта құрылулар организмнің тіршілік қабілетін айтарлықтай төмендетеді, кейде өлімге де алып келеді. Хромосомалық қайта құрылулар эволюциялық процесс кезінде маңызды рөл атқарады. Хромосомалық қайта құрылуларды әр түрлі мақсатта генетикалық талдауларда кеңінен қолданылады. Сәулеленуге қатысты барлық адамдар үш санатқа бөлінеді:

А санатына иондаушы сәулелену көздерімен тұрақты немесе уақытша тікелей жұмыс істейтін адамдар кіреді. Бұл атом саласы кәсіпорындарының кәсіби қызметкерлері, олар үшін сәулеленудің шекті рұқсат етілген дозалары енгізілген.

Б санатына иондаушы сәулелену көздерімен тікелей жұмыс істемейтін, бірақ жұмыс орындарының тұру немесе орналасу жағдайлары бойынша олар ықтимал радиациялық әсерге ұшырауы мүмкін адамдар жатады. Адамдардың осы санаты үшін дозаның шегі анықталады.

В санатына өзінің тіршілік әрекеті процесінде радиацияның техногендік көздерімен бетпе-бет келмейтін барлық қалған халық жатады.

1.2.1 Аз мөлшерлі радиацияның генетикалық аппаратқа әсері

Денеге радиацияның әсері әр түрлі болуы мүмкін, бірақ қандай әсер берсе де, ол әрдайым теріс көрсеткіш көрсетеді, яғни зияндылығы айтарлықтай көп болады. Төмен дозада яғни, аз мөлшерлі сәулелену қатерлі ісікке немесе генетикалық бұзылуларға әкелетін процестердің катализаторына айналуы мүмкін, ал жоғары дозаларда бұл көбінесе тін жасушаларының бұзылуынан организмнің толық немесе ішінара өлуіне әкеледі.

Жалпы иондаушы сәулелердің, соның ішінде жоғары және аз мөлшерлі радиацияның адам ағзасына ұзақ уақыт бойы әсер етуі генетикалық эффектілер, атап айтқанда – генетикалық, хромосомалық ауытқулар және радиациялық геномның тұрақсыздығына алып келеді. Генетикалық аппараттың өзгеруі жасушаның өліміне әкелуі мүмкін. Иондаушы сәулелену яғни ол қандай мөлшерде болса да мутацияны тудырады.

Академик Н.П.Дубинин және басқалар дрозифиланың төмен мөлшерде ұзақ әсер еткенде сәулеленудің жоғары мөлшеріне қарағанда доза бірлігінде бірнеше есе көп мутациялар пайда болатындығын көрсетті. Канадалық зерттеуші А.Петконың 1971 жылы ашқан жаңалықтары маңызды оқиға болып саналады. Петко сәулеленудің жасанды фосфолипидті мембраналарға (май тәрізді заттардың мембраналарына) әсерін зерттеп, қарқындылығы төмен сәулелену оларды жоғары қарқындылыққа қарағанда мың есе тиімді түрде бұзатынын көрсетті. «Петко эффектісі» Қыштым және Чернобыль апаттарының салдарын зерттеу кезінде расталған. Алдымен ғалымдар тышқандарға эксперименттер жүргізіп, аз мөлшерлі сәулелену әсерінен ДНҚ мен ядролық және басқа мембраналардың липидтерінің құрылымдық сипаттамаларының өзгеру заңдылықтары туралы түсініктерді нақтылады. [7]

Жалпы осы аз мөлшерлі радиацияның әсерінен клеткалардың өзгеріске ұшырауы көбіне қатерлі лейкоз ауруы мен басқа да көптеген онкологиялық аурулардың өршуіне алып келеді.

Радиацияның генетикалық әсері хромосомалық аберрациялар (хромосомалардың саны немесе құрылымының өзгеруін қоса) және гендік мутациялар түрінде көрінеді. Гендік мутациялар бірінші ұрпақта бірден пайда болады (доминантты мутация) немесе егер ата-аналардың екеуі де мутантты ген (рецессивті мутация) болса.

Радиацияның генетикалық әсерін зерттеу қатерлі ісік жағдайына қарағанда қиынырақ. Сәулеленудің қандай генетикалық зияны бар екендігі белгісіз, олар көптеген ұрпақ бойында көрінуі мүмкін, оларды басқа себептермен ажырату мүмкін емес.

1.3 Жеке радиосезімталдық

Бүгінгі таңда адамның жеке радиосезімталдығын зерттеу өзекті ғылыми мәселе болып табылады. Жеке радиосезімталдық дегеніміз - биологиялық объектінің иондаушы сәулеленудің әсеріне немесе осы реакцияның айқын көріну дәрежесіне белгілі бір түрде жауап беру қабілеті. Адамның жеке радиосезімталдығын зерттеу радиациялық генетиканың ең перспективалы бағыттарының бірі болып табылады. Генетикалық полиморфизм радиосезімталдықтың жоғарылауына бейімділікті анықтайтын факторлардың бірі болуы мүмкін. Радиосезімталдық көптеген факторлармен анықталады, оның ішінде: радиациялық әсерден кейін репарацияға қабілеттілік, метаболикалық процестердің белсенділік дәрежесі, тотығу-қалпына келтіру реакцияларының жылдамдығы, жасушадағы физикалық-химиялық және биохимиялық процестер.

Иондаушы сәулелену тірі организмдерде детерминистік (дозаға тәуелді) және стохастикалық (ықтималдық, кейінге қалдырылған) әсерлерді туындатуы мүмкін, бұл ретте алғашқыларға сәулелену дозасының өсуі кезінде патологиялық өзгерістердің айқындылығының (ауырлығының) ұлғаюы тән. Әрбір адамға иондаушы сәуле жеке-жеке әсер етеді, әрбір адам иондаушы сәулеленуге қандай да бір дәрежеде сезімтал болады. Егер нақты анықтамаға

жүгінетін болсам, онда жеке радиосезімталдық-бұл биологиялық объектінің иондаушы сәулеленудің әсеріне белгілі бір түрде жауап беру қабілеті немесе осы реакцияның ауырлық дәрежесі.

Адамдарда сәулеленудің әсер етуінде дозалардың шектері белгіленген ағзалардың 3 тобы бар:

1) бүкіл дене, жыныс бездері және қызыл сүйек кемігі.

2) бұлшықеттер, қалқанша без, май тіндері, бауыр, бүйрек, көкбауыр, асқазан-ішек жолдары, өкпе, көз және т.б.

3) тері, сүйек тіндері, қолдар, білек, аяқтар.

Атом энергетикасында және медициналық диагностика мен терапия сияқты иондаушы сәулелену пайдаланылатын басқа да қызмет түрлерінде дозаның қауіпсіз деңгейде болуын қамтамасыз ету үшін шектеулер белгіленген. А санаты үшін, яғни жоғарыда аталып өткен үш органға арналған дозалар шегі 5, 15 және 20 Гр болып саналады. Дозаның негізгі шектерінен басқа, сәулеленудің әсерін бағалау үшін рұқсат етілген шекті дозаның және де дозаның шегінен аспауын қадағалай отырып алынған стандарттар мен бақылау деңгейлері қолданылады.

1.4 кесте - Радиацияның рұқсат етілген дозаларының шекті мәндері.^[8]

Ағза	Рұқсат етілген доза
Қызыл сүйек кемігі	0.5 - 1 Гр.
Көз хрусталигі	0.1 - 3 Гр.
Бүйрек	23 Гр.
Бауыр	40 Гр.
Қуық	55 Гр.
Жетілген шеміршек	70 Гр.
Ескертпе: рұқсат берілетін доза - адамның 5 апта ішінде алатын жиынтық дозасы	

Әрбір биологиялық түр иондаушы сәулеленудің әсеріне сезімталдықтың өзіндік өлшемімен сипатталады, бұл спецификалық радиосезімталдықты сипаттайды. Радиосезімталдықтың қарапайым мысалы ретінде ядролық реактор арнасында болатын бактерияларды айтуға болады. Бұл жағдайда бактериялар өліп қана қоймай, сонымен қатар көбейеді. Тіпті бір организмде тіндер мен жасушалардың иондаушы сәулелену әсеріне реакциясының дәрежесі әртүрлі. Сезімтал (сүйек кемігі, лимфоидтық тін, жұқа ішектің шырышты қабығының эпителийі) қатар салыстырмалы түрде тұрақты (радиорезистентті) ұлпалар

(бұлшықет, жүйке, сүйек) бар. Жасушалардың көбею қабілеті неғұрлым көп болса және олардың дифференциациясы аз болса, соғұрлым олардың радиосезімталдығы жоғарылайды. Ең сезімтал - бұл қан түзуші, иммундық және репродуктивті жүйелер болып табылады.

Митозға енген жасушаларға ең үлкен сезімталдық тән, ал ең үлкен қарсылық S-кезеңнің соңында болады ($M \gg S$). [8] S фазасынан митозға ауысу кезінде күшейетін қалпына келтіру қабілетімен қатар, жасушаның жасуша циклінің бір фазасынан екінші фазасына өту процесін реттеу қабілеті маңызды рөл атқарады. Басқару механизмдерінің негізгі қызметі зақымдалған ДНҚ құрылымдарын анықтау және жасуша циклін қалпына келтіру және жалғастыру процестерін үйлестіру болып табылады. ДНҚ зақымданған жағдайда, жасуша циклы белгілі бір кезеңде баяулайды немесе тоқтайды, бұл реттеу жүйелеріне зақымдануды түзетуге мүмкіндік береді. Жасуша циклінің реттелуіне гендердің бүкіл кешені жауап береді. G1 фазасын басқаруға - TP53, Chr2, Mdm2 гендері қатысады; S фазасына - Nbs1, Chr2 гендері; G2 - BRCA1, RAD 17 гендері қатысады. P53 басқаратын негізгі ақуыз-Mdm2.

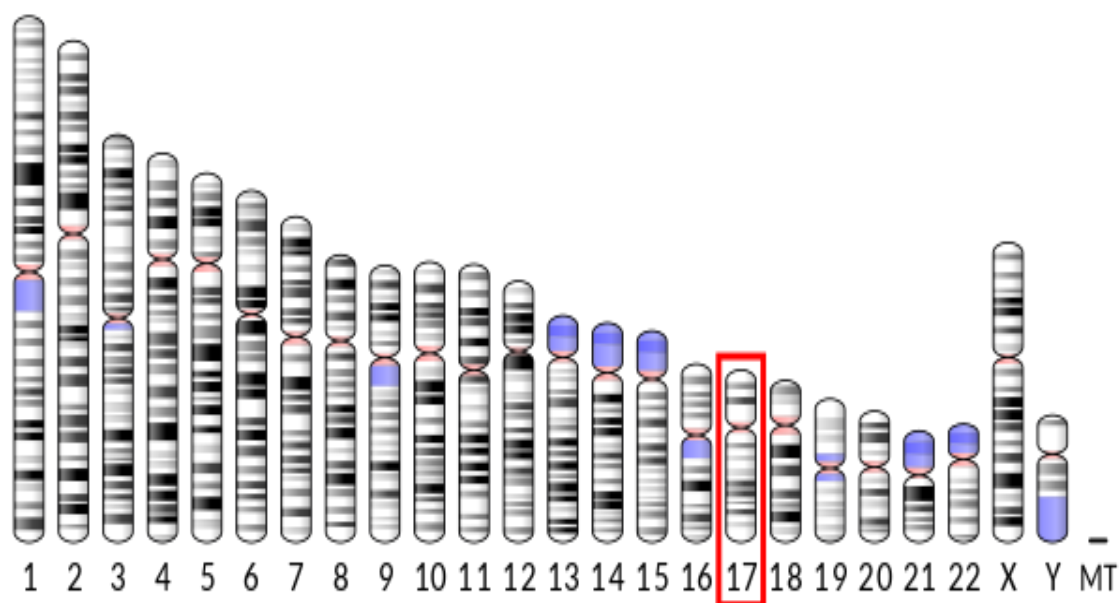
Жеке радиосезімталдық күрделі қасиет, бұл генетикалық және қоршаған орта факторларының әсерінен болады. Радиосезімталдықты анықтайтын гендер саны аз болуы мүмкін. Ғылыми зерттеу жұмыстары кезінде адамның жеке радиосезімталдығын қалыптастыруда кейбір гендердің «қалыпты» полиморфты нұсқаларының рөлі анықталған. Жеке радиосезімталдыққа жататын гендер тобына сәулеленуден туындаған ДНҚ зақымдануын қалпына келтіруге арналған гендер, жасуша циклін бақылау, сәулеленуден қорғау механизмдерін индукциялау және басқалары кіреді.

2 P53 гені туралы жалпылама түсінік

P53 гені ген-супрессорында жақсы зерттелген гендердің бірі болып табылады. Негізінен бұл геннің ресми атауы TP53 деп аталады, ал оның ақуыз өнімі ретінде p53 қарастырылады. P53 жасуша үшін де, бүкіл организм үшін де

өте маңызды. Жалпы P53 гені жасушалық циклді, апоптозды және ДНҚ репарациясын және тағыда басқа реттейтін процесстерді бақылайды. Ал егер ген өзгеріске ұшырайтын болса, онда кейбір процесстердің бұзылуына әкеп соғады.

P53 гені – ол ісіктердің дамуына және өсуіне кедергі жасайтын ақуыздарды кодтайтын ген. Яғни, ісік клеткаларының өсуіне жол бермейді. P53 геніндегі мутация - қатерлі ісік жасушаларында табылған ең көп тараған мутация және 50% -дан астам қатерлі ісік ауруларында кездеседі. [9] Сонымен қатар бұл ген 17-ші хромосомада орналасқан, әдетте жасушалардың қалыпты циклінде әрекет ету арқылы жасушалардың бөлінуін және өсуін басқаруға көмектеседі. P53 көбінесе ДНҚ-ның зақымдануы сияқты жасушалық стресс факторларының әсерінен көрінеді және жасуша циклін тоқтатып, қалпына келтірілетін ДНҚ зақымдануын қалпына келтіруге көмектеседі немесе жасушада қалпына келмейтін зақымданумен апоптоз тудыруы мүмкін. Нашар ДНҚ немесе жасушалық апоптозды қалпына келтіру зақымдалған жасушалардың көбеюіне жол бермейді.

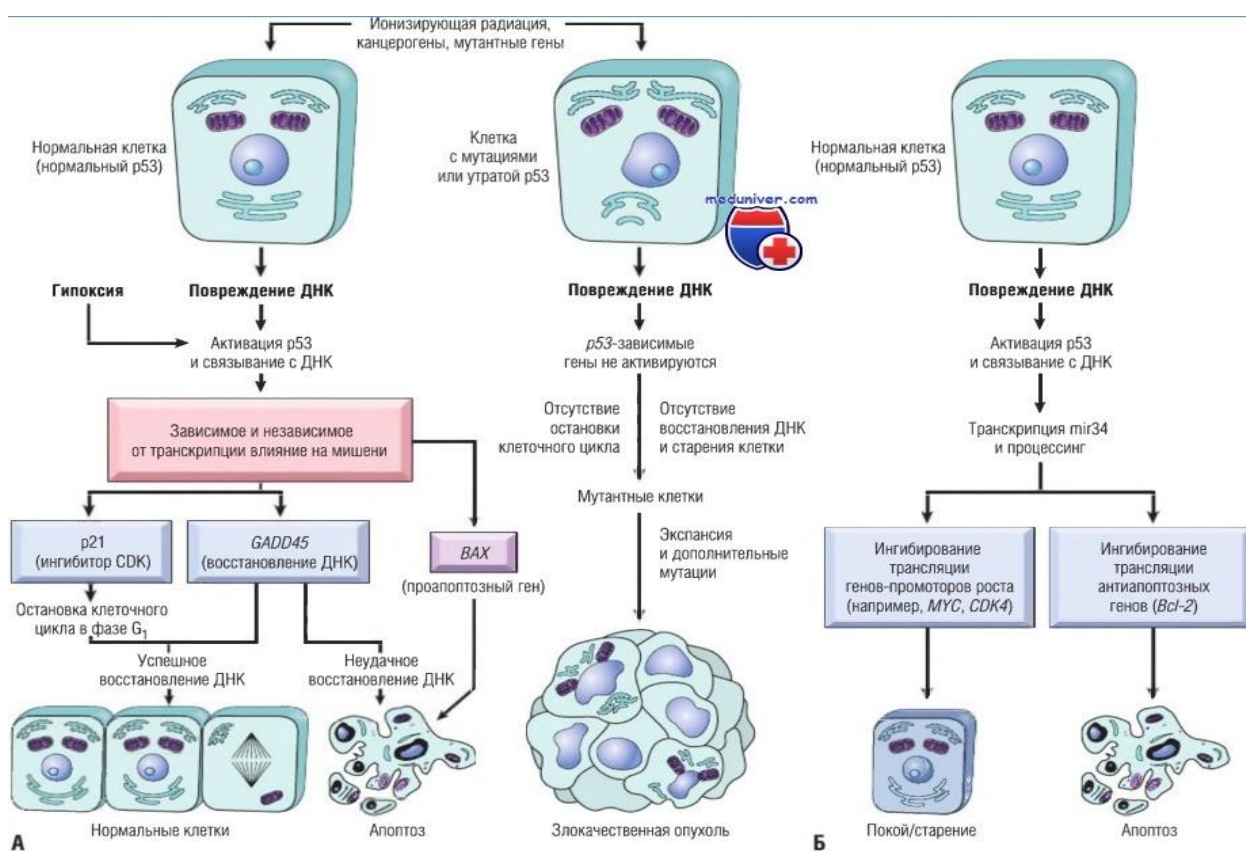


2.1 сурет – P53 генінің орналасқан жері

P53 гені зақымдалған жасушаларды реттеуге немесе зақымдалған жасушалардың мүлдем жойылуына себеп болатын ақуыздарға жауап береді, бұл яғни апоптоз процесі деп аталады. Егер де ген мутация себебінен жұмыс істеуін тоқтататын болса, онда клеткаларды қалпына келтіретін немесе зақымдалған клеткаларды жоятын протеиндер жасалмайды. Сонымен қатар, ол туғаннан кейбір адамдарда болмауы мүмкін. P53-тегі мутациялар оның қалыпты жұмысына кедергі келтіріп, ДНҚ-сы бұзылған жасушалардың бөлінуін жалғастыра алады. Егер бұл ДНҚ мутациясы бақыланбаса, кейбір жасушалар бақылаусыз бөлініп, ісік (қатерлі ісік) түзуі мүмкін. Әрі қарай ДНҚ-

дағы мутациялар дененің әртүрлі аймақтарына өтіп, оларда қатерлі ісік ауруы пайда болатын қатерлі жасушалардың пайда болуына әкелуі мүмкін.

P53 генінің массасы 53 кДа – ға тең. [10] Жалпы түрде айтқанда ол ісіктердің дамуына жол бермейді. Бұл бақыланбайтын көбеюге мүмкіндігі бар жасушалардың бөлінуін реттейді. Әрі қарай, бұл ақуыз тікелей ДНҚ-мен байланысқан ядрода болады. Ісіктің дамуына әкелетін ДНҚ-ға зақым келген кезде, P53 оған қарсы әрекет етеді. Сондай-ақ, бұл ақуыз қалпына келтірілетін болса, зақымдануды жою үшін басқа гендерді де белсендіреді. Егер ДНҚ зақымдалмаса, P53 жасушаның бөлінуіне жол бермейді және оны апоптозға ұшыратады. Осылайша, P53 біздің ағзамызда ісіктің дамуын болдырмауда маңызды рөл атқарады.



2.2 сурет - Геномның тұтастығын сақтаудағы P53 рөлі

(А) геномның тұтастығын сақтаудағы p53 рөлі. Қалыпты p53-ті ДНҚ-ны зақымдайтын агенттермен, сондай-ақ гипоксиямен активтендіру нәтижесінде, G1 фазасында жасуша циклінің тоқтауы және p21 (CDKN1A) және GADD45 генінің транскрипциясын жоғарылату арқылы ДНҚ-ны қалпына келтіру индукциясы пайда болады.

(Б) ДНҚ-ны сәтті қалпына келтіру жасушалардың митоздық циклге қайта енуіне мүмкіндік береді; егер ДНҚ-ны қалпына келтіру сәтсіз болса, p53 апоптозды немесе жасушалардың қартаюын бастайды. P53 жоғалған немесе мутациясы бар жасушаларда жасуша циклінің тоқтауы немесе ДНҚ қалпына

келуі зақымдалған кезде болмайды; генетикалық зақымданған жасушалар көбейіп, соңында қатерлі трансформацияға ұшырайды.

2.1 Генмен байланысты аурулардың түрлері

Жалпы түрде қарастыратын болсақ, Р53 гені жоғарыда айтылғандай ол ісік клеткаларының зақымдануына жол бермейді. Яғни осы генмен байланысты аурулар аса қауіпті болып табылады. Мысалға айта кетсем, жас өспірімдерде жиі кездесетін аурулардың бірі қан түзуші тіндердің қатерлі ісігі, қалқанша безі ісігі, сүт безінің қатерлі ісігі және тағы да басқалары. Көбінесе осындай ауруларға шалдығатын адамдар медицина қызметкерлері, атом өнеркәсібі жұмысшылары болып табылады.

Р53 генінің тек бір көшірмесін иеленетін адамдар рак ауруы дамуға бейім болып келеді. Соның бірі Li-Fraumeni синдромына ұшыраған адамдар қатары жатады. Ли-Фраумени синдромы - сирек кездесетін генетикалық ауру, яғни ата-анадан ұрпаққа мұра болып табылады. Бұл TP53 геніндегі мутация нәтижесінде пайда болады. Li-Fraumeni синдромымен ауыратын көптеген адамдар Р53 мутациясы үшін гетерозиготалы болып шықты. Соңғы зерттеулер көрсеткендей, LFS бойынша бір отбасының 60-80% -ы анықталатын тұқым қуалауы Р53 мутацияларымен жүреді, олардың көпшілігі ДНҚ-байланыстыру аймағындағы миссенстік мутациялар. [11] Бұл миссенстік мутациялар Р53-тің ДНҚ-мен байланысу қабілетінің төмендеуін тудырады.

Ли-Фраумени синдромына әкелетін басқа мутациялар ДНҚ-мен байланысатын доменнің сыртында табылғанымен, Р53 тетрамерлеу доменінің 337 кодонындағы мутация ерекше жоғары жиілікті көрсеткен. Тетрамеризация домені тетрамер ретінде болатын р53 ақуызының олигомеризациясында үлкен рөл атқарады. [12] Бұл мутация тек Бразилиялық отбасыларда кездескен және Р53 генінің 10 экзоньында кездеседі. Мутация 337 кодонында аминқышқылының аргининнен гистидинге ауысуын тудырады. РН төмен-қалыпты физиологиялық диапазонда (7,5-ке дейін) мутантты ақуыз қалыпты олигомерлерді құрайды және оның супрессорлық қызметін сақтайды. [11] Алайда, жоғары физиологиялық рН кезінде р53 тетрамерге жинала алмайды. Науқаста жалпы популяциямен салыстырғанда 50 жасқа дейін қатерлі ісіктің даму қаупі 25 есе артады. Сонымен қатар, бұл синдром сүт безінің қатерлі ісігі, сүйек қатерлі ісігі, лейкемия және жұмсақ тіндердің қатерлі ісігі сияқты кейбір қатерлі ісік түрлерінің пайда болу қаупін арттырады. Кез-келген қатерлі ісіктің даму қаупі (тері қатерлі ісігін қоспағанда) 30 жасқа дейін шамамен 50% (жалпы популяцияда 1%-ды құрайды) және 70 жасқа дейін 90% құрайды. Ерте басталған сүт безі қатерлі ісігі осы елдегі, яғни Бразилиядағы барлық қатерлі ісіктердің 25% құрайды. Одан кейін жұмсақ тіндердің саркомалары - 20%, сүйек саркомалары - 15% және ми ісіктері, әсіресе глиобластомалар -13% құрайды. Осы синдромда байқалған басқа ісіктерге лейкемия, лимфома және адренокортикалық карцинома жатады.

LFS-мен ауыратын әйелдердің 90% -ында 60 жасқа дейін сүт безі қатерлі ісігі дамиды және олардың көпшілігі 45 жасқа дейін кездеседі. Осы синдроммен

ауыратын әйелдердің өмір бойы қатерлі ісікке шалдығу қаупі жоғары болып саналады. Сонымен қатар, ер адамдар үшін бұл көрсеткіш 73% құрайды. [13] Негізгі айырмашылық ерлердегі кеуде тінінің әлдеқайда аз болуында және әйелдердің эстроген деңгейінің жоғарылауына байланысты болуы мүмкін. Саркоманың, әйелдердің сүт безі қатерлі ісігінің және мутация тасымалдаушыларындағы қан түзудің қатерлі ісіктерінің қаупі жалпы халыққа қарағанда 100 есе жоғары.

Адренкортикальды карциномасы бар балалардың шамамен 80% -ы және балалардағы ми ісіктерінің 2-10% -ы P53 мутациясына ие. Шамамен 2-3% остеосаркома, 9% рабдомиосаркома және 7-20% көптеген алғашқы ісіктері бар науқастарда P53 мутациясы болады.

Генетикалық кеңес және де генетикалық тестілеу ол адамның осы генде мутация болғанын растау үшін қолданылады. Егерде ондай жағдай анықталатын болса, онда онкологиялық ауруларды ерте және жүйелі түрде скринингтік тексеруден өткізу ұсынылады, себебі Li-Fraumeni-мен ауыратын адамдар болашақта тағы бір бастапқы қатерлі ісікке шалдығуы мүмкін.

Сонымен қатар жоғарыда аталып өткен синдром мен қатерлі аурулардан зардап шеккен отбасылардан шыққан адамдарға арналған ұсыныстарды айта кетсем:

1) Екінші радиациялық индукцияланған қатерлі ісіктердің пайда болу қаупін азайту үшін сәулелік терапиядан аулақ болу.

2) Балалар мен ересектер жыл сайын кешенді медициналық тексеруден өту.

3) Әйелдер сүт безі қатерлі ісігінің жасына байланысты бақылаудан өту қажет, яғни 25 жастан бастап.

4) Барлық науқастар өздерінің тұрақты белгілері мен ауруларын бағалау үшін жедел медициналық көмекке жүгіну қажет.

Және де жедел лейкоздың пайда болу құрылымы туралы айта өтсем, ол көбінесе адамның жасына байланысты болып келеді. Яғни, 15 жасқа дейінгі жас тобында барлық ЖМЛ қатынасы 4:1, 15 – тен 35 жасқа дейінгі жас тобында – 1:1,5, ал 35 жастан асқан жас тобында-1:8. Жас кезеңінде 2 жастан 5 жасқа дейін жедел лейкемия пайда болған кезде, ұлдар қыздарға қарағанда жиі ауырады. 10-13 жас аралығында жедел лейкозбен ауыру шамамен бірдей деңгейге ие. Жедел лейкемия ауруының алғашқы шыңы 3-4 жаста, ересектерде аурудың жоғарылауы шамамен 40-50 жаста байқалады [15]. 50 жастағы адамда диагноз қою ықтималдығы-1:125000, ал 70 жастағы адам үшін-1:60000. Еркек пен әйелдің арақатынасы 1:4. Еуропада жыл сайын ересектер арасында 10 мың жаңа жағдай диагноз қойылады, ерлерде 1,3 және әйелдерде 0,9 сырқаттанушылық көрсеткіші бар. АҚШ - та 2009 жылы әйелдер арасында жіті миелоидты лейкозбен сырқаттанушылық көрсеткіші 100 мың тұрғынға шаққанда 3,01 және ерлерде - 4,33 құрады.

Жедел лейкоз кезінде өзгерістер бірінші кезекте супрессор гендерінің, атап айтқанда қатерлі жасушалардың түзілуінің супрессоры рөлін атқаратын P53 генінің зақымдануымен байланысты болып келеді. Кейбір зерттеулерде P53

генінің мутациясы рак клеткаларының 50% -ында кездеседі. Silvia Salmoirghi мәліметтері бойынша, барлық зерттелген пациенттердің P53 ген мутациясының әсерін зерттеу кезінде генотиптің өзгерістері тек 8% ғана анықталған, бірақ алынған нәтижелер пациенттерде P53 ген мутациясы жедел лимфоидты лейкоздар химиялық терапия кезінде гематологиялық реакцияға әсер етпейтінін, бірақ аурудың ерте қайталануымен және өмір сүрудің төмен деңгейімен байланысты екенін көрсетті. . [16]

Сонымен қатар P53 ақуызының жетіспеуі бақыланбайтын жасушалардың бөлінуіне және тоқ ішектің, өңештің, өкпенің, сүт бездерінің және лимфоидты жүйенің қатерлі ісіктері дамуына әкеледі. Статистикаға сәйкес, темекі шегетін адамдарда өкпе обыры ауруының болу қаупі жоғары болып саналады.

3 P53 генінің полиморфизмі

Популяцияда бірнеше сорт - аллель түрінде ұсынылатын гендерді полиморфты деп атайды, бұл түр ішіндегі белгілердің алуан түрлілігін

анықтайды. Аллельдер - гомологиялық хромосомалардың бірдей бөліктерінде орналасқан бірдей геннің әртүрлі формалары. Диплоидты организмде бір геннің екі бірдей аллелі болуы мүмкін, бұл жағдайда организм гомозиготалы немесе екі түрлі деп аталады, нәтижесінде гетерозиготалы организм пайда болады.

Генетикалық полиморфизм дегеніміз - гомозиготалар аллельдерінің жиіліктерінің әртүрлі болуы. Генетикалық полиморфизмге бір нуклеотидті екіншісіне ауыстыру және геномның барлық құрылымдық элементтерінде: экзондарда, интрондарда, реттеуші бөлімдерде және т. б. жүзеге асырылатын қайталанатын ДНҚ фрагменттерінің санын өзгерту үлкен үлес қосады. Мутация өздігінен полиморфизмге жатпайды. Полиморфизм - бұл популяцияда жиі кездесетін ДНҚ тізбегінің өзгеруі. Екінші жағынан, мутация дегеніміз - ДНҚ тізбегінің қалыптыдан кез келген ауытқуы болып табылады. Полиморфизм үшін ең аз кездесетін аллельдің популяцияда жиілігі 1% -дан кем болмауы керек. . [18] Егер жиілік осы пайыздан төмен болса, аллель мутация болып саналады.

P53 генінің мутациялық диапазоны өте кең, оның функционалды мәні жағынан шамамен 80 полиморфизм маңызды, оның ішінде Ex4 + 119 G> C (Arg72Pro, rs1042522), бұл гуанинді (p53 ақуызындағы аргинин аминқышқылы (Arg)) цитозинмен (пролин (Pro)) 4-шы экзонның 72-ші кодонында алмастырады. Бұл 72 позициясындағы амин қышқылының қалдығы ДНҚ байланыстыратын доменнің бөлігі болып табылады және апоптозды қоздыруға және жасушаларды ісік трансформациясынан қорғауға қабілетті.

Атом саласының қызметкерлері жалпы халыққа қарағанда радиацияға көбірек ұшырайды және сәйкесінше ДНҚ-ның радио әсерінен зақымдану қаупі жоғары. Канада, АҚШ, және Чехословакиядағы уран кеніштері қызметкерлерінің популяциялық-генетикалық зерттеулері зерттелген жұмыстарда қатерлі ісік ауруының өскенін көрсеткен. Атом өнеркәсібінде жұмыс істейтін жұмысшылардың генотиптілігі, жалпы мутацияны ертерек анықтауға және онкологиялық аурулардың алдын алу мен олардың дамуына қарсы іс-шараларды жүргізуге бағытталған әлем бойынша негізгі және өзекті бағыттардың бірі болып саналады. Созылмалы аз мөлшерлі радиацияның атом өнеркәсібі жұмысшыларына әсерін анықтау үшін P53 генін зерттеу материалы ретінде ДНҚ қолданылады, сонымен қатар жұмысшылардың ДНҚ қан үлгілерінен алынған зерттеулер пайдаланылады.

Әр түрлі әлемдік деңгейдегі мақалалар авторларының зерттеу жұмыстарын мысалға келтірсем, зерттеуге Балкашин уран кен орны, Ақмола облысы Шаңтөбе ауылы, Ресей ұлтының жұмысшы-ерлерінің тұтас веналық қанынан бөлінген 187 ДНҚ үлгісі, Алматы қаласының қалалық қан орталығы бақылау тобы ретінде ұсынған Ресей ұлтының дені сау донор-ерлерінің веноздық қанынан бөлінген 160 ДНҚ үлгісі енгізілген. . [19] Уран өндіру өнеркәсібінің жұмыскерлері аз мөлшерлерде сәулелену ұзақтығына байланысты 2 топқа бөлінген: I-ші топ - 1-10 жыл аралығы (n = 89) және де II-ші топ - 11-20 жыл аралығы (n = 98). Зерттеу атом саласы қызметкерлерінің

анонимділігін, хабардарлығын және ерікті қатысуын сақтай отырып жүргізілген, бұл сауалнама барысында жазбаша түрде расталған.

ДНҚ-ны оқшаулау өндірушінің хаттамасына сәйкес Qiagen (АҚШ) реагенттер жиынтығын қолдану арқылы жүргізілген. Тестіленетін гендердің полиморфты сайттарындағы Аллель нұсқасын анықтау полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілген, содан кейін шектеу фрагменттерінің полиморфизмін талдаған. Тиісті шектеу эндонуклеазаларын қолданды. Ensembledate PCR көмегімен алынған мәліметтерге сәйкес, тексерілген сайтқа қосымша праймерлер тізбегі Primer-Express программасының көмегімен жасалды және рестрикция өнімдері электрофорез әдісімен 8% полиакриламидті геле (ПААГ) және 60 мА токтың 300 В күшімен 2-3 сағат ішінде бөлінген. ПТР-де қолданылатын Тақ ДНҚ-полимеразасы, дезоксирибонуклеозидтрифосфаттар және рестрикциялық эндонуклеазалары "СибЭнзим" (Новосибирск, Ресей) компаниясымен өндірілген.

3.1 кесте - Қолданылатын праймерлер және күшейту шарттары

Гендер, сайттар	Праймерлер	Амплификация жағдайы
Инtron 3 ген P53	F: 5'GGGACTGACTTTCTGCTCTT3' R: 5'TCAAATCATCCATTGCTTGG3'	95 ⁰ С - 10 мин , 95 ⁰ С- 1 мин 55 ⁰ С – 1 мин , 72 ⁰ С - 1 мин (40 цикл), 72 ⁰ С - 5 мин
Инtron 6 ген P53	F:5'TGGCCATCTACAAGCAGTCA3' R:5'TTGACATCTCATGGGGTTA3'	94 ⁰ С - 1 мин, 10 цикл 30 сек – 94 ⁰ С, 30 сек - 60 ⁰ С, 30 сек – 72 ⁰ С, 10 цикл 30 сек - 94 ⁰ С, 30 сек – 58 ⁰ С, 30 сек – 72 ⁰ С, 10 цикл 30 сек – 94 ⁰ С, 30 сек – 56 ⁰ С, 30 сек – 72 ⁰ С, 10мин – 72 ⁰ С

Жалпы статистикалық талдау STATISTICA, V. 5.0, "Statsoft" (АҚШ) бағдарламасын қолдану арқылы жүргізілген. Аллельдер мен генотиптердің жиілігін салыстыру кезінде Пирсонның стандартты сәйкестік критерийі - χ^2 қолданылған. Нөлдік гипотезаны (айырмашылықтың болмауы) қабылдамау үшін статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0.05$ -ке тең деп қабылданды. ДНҚ полиморфизмі нүктелік мутация, микроделеция және кірістіру, трансверсия, транслокация, мобильді генетикалық элементтердің трансозициясы және нуклеотидтер тізбегінің басқа өзгерістеі нәтижесінде пайда болуы мүмкін. [19]

Осы зерттеу жұмысының нәтижесін айта өтсем, Шаңтөбе қаласы Балкашин кен орны уран кенішінің орыс этникалық кеншілер тобында және бақылау тобында p53 (3 Инtron, 6 Инtron) гендерінің полиморфты сайттарында аллельдердің генотиптері мен жиіліктерінің таралуы талданды. Радиацияның аз мөлшерлі әсерінің ұзақтығын бағалау үшін өндіріс

жұмыскерлері жұмыс тәжірибелеріне байланысты 2 топқа бөлінген: кеншілердің бірінші тобы атом саласында 1-10 жыл аралығы және екінші топтағы жұмыс тәжірибесі 11-20 жыл аралығы.

Бірінші топты салыстыру кезінде (атом саласындағы жұмыс тәжірибесі 1-10 жыл) Аллель жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болмаған. Бұрын Ресейде Р53 генінің полиморфизмдерін радиациялық әсерге байланысты жұмысшылар арасында қатерлі ісіктердің пайда болу қаупімен байланыстыру эксперименті мұндай байланысты анықтаған жоқ. Екінші топты басқа ген полиморфизмдерімен зерттеу барысында салыстыру кезінде (атом саласындағы жұмыс тәжірибесі 11-20 жыл) Аллель жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болды.

Осы зерттеу нәтижесінде алынған нәтижелер адамның генетикалық аппаратына аз мөлшерде сәулеленудің белгілі бір әсерінің болуын көрсете алады. Сонымен қатар зерттеу барысында уран кен жұмысшыларының онкологиялық ауруларға бейім екені анықталған.

Келесі мақалада сыртқы сәулеленуге ұшыраған сау СХК жұмысшыларының қан лимфоциттеріндегі каспаза-3 белсенділігінің қан лимфоциттерінің цитогенетикалық ауытқуларымен және ДНҚ мен р53 генінің қалпына келтіру гендерінің полиморфизмімен байланысы туралы зерттеулер келтірілген. . [8]

Сауалнамаға ауылшаруашылық кәсіпорындарының 73 іс жүзінде сау жұмысшылары кірді, олардың 50-і ерлер және 23-і әйелдер. Тексерілген адамдардың көпшілігі ($n = 54$) өздерінің кәсіби қызметтері кезінде ұзақ мерзімді сыртқы «аз» және «орташа» мөлшерде сыртқы радиациялық сәулеленудің әсеріне ұшырады, сәулеленбегендер саны 19 болды. Барлық тексерілген пациенттер үшін қанның шеткі лимфоциттеріне цитогенетикалық талдау жүргізілген. Лимфоциттерде көптеген типтегі апоптоздың негізгі маркерлерінің бірі болған каспаза-3 белсенділігі анықталған.

Зерттеулер көрсеткендей, кәсіби қызмет процесінде сыртқы γ -сәулеленудің ұзақ мерзімді әсеріне ұшыраған қызметкерлердің қан лимфоциттеріндегі каспаза-3 белсенділігі бақылаудағы белсенділікпен салыстырғанда 1,5 есе жоғары ($p = 0,0214$).

Тағы да бір зерттеу жұмысының қысқаша нәтижесін айта өтсем, өкпе обыры бар 194 емделушіде және 152 обырсыз бақылаудағы 72 р53 кодонның полиморфизм генотипінің таралуы зерттелген. Және де Chi² талдауы Швецияда ($P < 0,001$), Испанияда ($P < 0,001$), АҚШ-та ($P = 0,002$) Кавказда және Афро-американдықтарда ($P = 0,027$) басқа есептермен салыстырғанда р53 генотипін бөлуде айтарлықтай айырмашылықтарды көрсеткен. .^[21]

4 Зерттеу жұмыстарында қолданылатын негізгі әдістер

Р53 геніндегі полиморфизмдерін зерттеудің негізгі әдістері ол ДНҚ материалын алу, қаннан ДНҚ бөліп алу, полимеразды тізбекті реакция (ПТР),

цитогенетикалық талдау, шектеулі фрагменттер ұзындығының полиморфизмін талдау, электрофорез, мәліметтерге статистикалық талдау және т.б.

1) Полимеразды тізбекті реакция (ПТР)

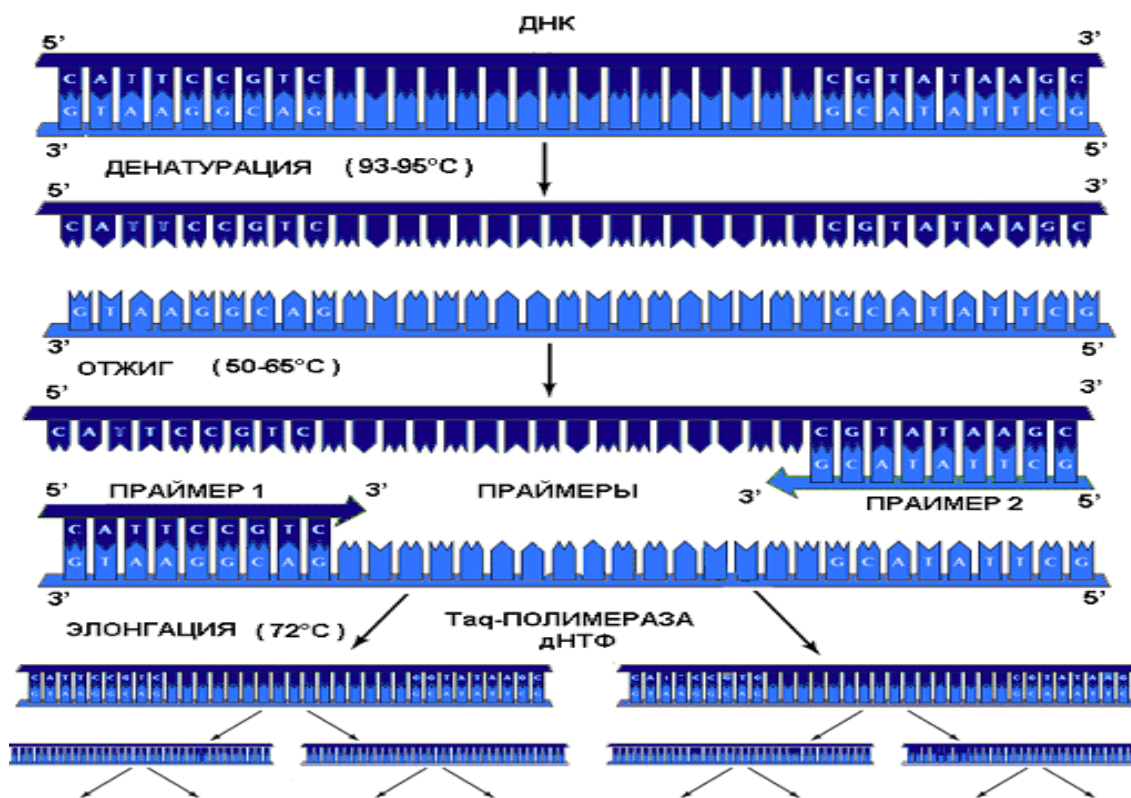
Полимеразды тізбекті реакция (ПТР) - биологиялық материалда (үлгідегі) нуклеин қышқылының белгілі бір фрагменттерінің (ДНҚ немесе РНҚ) аз концентрациясын едәуір арттыруға мүмкіндік беретін молекулалық биология әдісі. ДНҚ-ны күшейтуден басқа, ПТР нуклеин қышқылдарымен көптеген басқа манипуляцияларға (мутациялар енгізу, ДНҚ фрагменттерін қосу) мүмкіндік береді және биологиялық және медициналық практикада кеңінен қолданылады, мысалы, ауруларды диагностикалауда (тұқым қуалайтын, инфекциялық), гендерді клондау, жаңа гендерді оқшаулау.

ПТР әдісі бұл ДНҚ-ң белгілі бір учаскесін ферменттердің көмегімен жасанды жағдайларда бірнеше рет көшіруіне негізделген. Жалпы оның негізгі элементтеріне жататындар: Тақ-полимераза, матрицалық ДНҚ, праймерлер және нуклеотидтер. Бұл элементтер кофакторлармен бірге пробиркада жинақталған, себебі олар ферментке қажетті болып келеді және ДНҚ-ны синтездеуге мүмкіндік беретін қайталанатын қыздыру және салқындату циклдары арқылы өтеді. Сонымен қатар әдетте ПТР кезінде 20-35 цикл орындалады, олардың әрқайсысы үш кезеңнен тұрады. Осы әр кезеңіне анықтама бере кетсем:

- Денатурация , бұл кезеңде ДНҚ-ның екі тізбегі жақсылап үзілуі үшін реакцияны 0,5 – 2 минут аралығында 95°C-қа дейін қыздырады. Температура ДНҚ тізбектерінің толық бөлінуін қамтамасыз ету үшін жеткілікті ұзақ болуы маңызды. Денатурация кезеңі уақыты шамамен 15-30с алады.

- Тізбектер бөлінген кезде, праймерлер бір тізбекті матрицамен байланыса алатындай температура төмендейді. Яғни реакцияны 50-65°C-қа дейін салқындатамыз. Бұл праймердің сутегі байланыстары арқылы бір тізбекті матрицалық ДНҚ-ның белгілі бір орынға бекітілуіне мүмкіндік береді. ДНҚ-ның екі бөлек тізбектері комплементарлы болып табылады және қарама-қарсы бағытта өтеді , яғни біреуінің ұшы-5', екіншісінің ұшы-3', нәтижесінде екі праймері бар тура праймер және кері праймер пайда болады. Күйдіру кезеңі 10-30с аралығын қамтиды.

- Реакцияны 72°C-қа көтереміз. Яғни, элонгация температурасы полимеразаға байланысты. Жиі қолданылатын Тақ полимеразалары 72 °C-та белсенді. Тақ-полимераздың жаңа ДНҚ тізбектерін синтездеумен праймерлерді кеңейтеді. Ол праймерге бекітіледі, содан кейін 5'-тен 3' - ке дейінгі бағытта бір тізбекте ДНҚ-негізін қосады. Нәтижесінде ДНҚ-ның жаңа тізбегі пайда болады.



4.1 сурет - Полимеразды тізбекті реакция сатысы

2) Цитогенетикалық зерттеу

Бұл әдіс гендік, хромосомалық немесе митохондриялық мутацияны, сондай-ақ қатерлі ісік ауруын анықтау үшін адамның генетикалық материалын микробиологиялық зерттеу болып табылады. Бұл зерттеудің мәні жасушалардың кариотиптеу және олардағы өзгерістерді зерттеу үшін қол жетімділігімен анықталады.

Қан мен сүйек кемігін цитогенетикалық зерттеу кариотипті анықтау, хромосомалар құрылымындағы сандық және сапалық бұзылуларды анықтау, сондай-ақ онкологиялық ауруды растау үшін жүргізіледі. Ядролары бар қан жасушалары (лейкоциттер) қоректік ортада үш күн бойы өсіріледі, содан кейін алынған материал шыныға бекітіліп, микроскоппен зерттеледі.

Қатерлі ісік жасушаларының хромосомаларын молекулалық-цитогенетикалық зерттеу олардың морфологиялық өзгеруіне, сондай-ақ жолақтарының нашар ажыратылуына байланысты қиын болып келеді. Қазіргі уақытта мұндай үлгілерді зерттеу үшін *in situ* будандастыру қолданылады (яғни «орнында»). Бұл кез-келген ДНҚ немесе РНҚ молекуласындағы хромосомалардың орналасуын анықтауға мүмкіндік береді. Осындай жолмен басқа аурулардың маркерлерін іздеуге болады. Зерттеулер тек метафазада ғана емес, сонымен қатар материалдың көлемін арттыратын интерфазада да жүргізілуі мүмкін. Негізгі қиындық қатерлі ісік маркерлерінде болады, өйткені әр жағдайда нуклеотидтердің жеке тізбегін дайындап, оны көбейту керек. Содан кейін, зерттелетін ДНҚ-ның жеткілікті мөлшерін жинақтағаннан кейін, іс жүзінде будандастыру жүзеге асырылады. Соңында анықталған учаскелерді бөліп, зерттеу нәтижелері туралы қорытынды жасау керек.

3) Шектеулі фрагменттер ұзындығының полиморфизмін талдау (RFLP)

Молекулалық биологияда шектеу фрагментінің ұзындығының полиморфизмі (RFLP) - бұл ДНҚ-ның гомологиялық тізбегіндегі вариацияларды қолданатын әдіс, полиморфизм деп аталады, адамдарды, популяцияларды немесе түрлерді ажырату немесе гендердің орналасуын бірізділікпен анықтау үшін. Талдау анализінде ДНҚ үлгісі бір немесе бірнеше шектеу ферменттерімен фрагменттерге бөлінеді, содан кейін алынған шектеу фрагменттері гель электрофорезімен олардың мөлшеріне сәйкес бөлінеді. Қазіргі уақытта PCR-RFLP әдісі гендердің шектеулі фрагменттерінің ұзындығының полиморфизмін зерттеу үшін қолданылады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жалпы қорытындылай келе, әлемдік деңгейдегі тәжірибе жұмыстары мен зерттеу жұмыстарына сүйене отырып P53 генін және кодты анықтайтын ақуыздарды түсіну болашақта әр түрлі ісік ауруларын диагностикалау мен емдеудің жақсы әдістеріне әкелуі мүмкін деп ойлаймын. Себебі, жобаның басында айтылып өткендей ген ісіктердің дамуына жол бермейді, яғни бақыланбайтын көбейтуге мүмкіндігі бар жасушалардың бөлінуін реттейді. Ісіктің дамуына әкелетін ДНҚ-ға зақым келген кезде, P53 оған қарсы әрекет етеді. Сонымен қатар, егер де бұл ген қалпына келтірілетін болса, зақымдануды жою үшін ол басқа гендерді де белсендіреді. Егер ДНҚ зақымдалмаса, P53 жасушаның бөлінуіне жол бермейді және оны апоптозға ұшыратады. Осылайша, P53 гені біздің ағзамызда ісіктің дамуын болдырмауда маңызды рөл атқарады. Яғни, егер де осы генді одан әрі зерттеп, әлемдік, ғаламдық деңгейде жиі талқыланатын болса, онда болашақта біз көптеген мүмкіншіліктерге ие бола аламыз, мысалға үлкен аурулардың емдеу жолын табуымыз әбден мүмкін.

Бұл дипломдық жобада атом өнеркәсіп жұмысшыларын негізге алуымыздың бірден бір себебі ол, қазіргі таңда атом саласының қызметкерлері жалпы халыққа қарағанда радиацияға көбірек ұшырайды. Яғни иондаушы сәулелердің әсерінен клеткалардың мутацияға ұшырауы онкологиялық аурулардың пайда болуына себепкер болады. Осыған орай зерттеу жұмыстарын қарастыра келе, уран кен жұмысшыларының онкологиялық ауруларға бейім екені анықталды. Және де жұмыс барысында зерттеу жұмыстарына қажетті негізгі материалдармен, сонымен қатар тәжірибе жұмыстарының орындалу реті мен қолданылатын негізгі әдіс түрлерімен танысып, өзіме қосымша ақпараттар алдым және тәжірибе жинақтадым.

Сондай-ақ, дипломдық жобада қозғалатын негізгі мәселелер тізімі толығымен қарастырылды. Яғни олар:

- а) Иондалған радиация;
- ә) Иондалған радиацияның әсері;
- б) Мутациядан пайда болатын аурулар;
- в) P53 гені;
- г) Қолданылатын әдістер;

Сонымен қатар, бұл жобада теориялық – тәжірибе негізінде өзіме көптеген маңызды ақпараттар ала алдым және де жобаның басты мақсаты мен міндеттері толығымен қарастырылып, орындалды. Жалпы иондық сәулеленуден қорғанудың бірден-бір жолы ол қашықтықты сақтау болып табылады, сонымен қатар дұрыс тағамдарды қабылдау қажет.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

- ДНК - дезоксирибонуклеин қышқылы
РНҚ - рибонуклеин қышқылы
АЭС - атом электростанциясы
СХК - Сібір химия комбинаты
LFS - Ли-Фраумени синдромы
ЖМЛ - жедел миелоидты лейкоз
ПТР - полимеразды тізбекті реакция
ПААГ - полиакриламидті гель
RFLP - шектеулі фрагменттер ұзындығының полиморфизмі

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Каюков И. В., Токарев О.О. Радиация и ее источники. Воздействие радиации на жизнь и здоровье человека. Исследование естественного радиационного фона С.Корлики // Международный школьный научный вестник.–2017.-№5-1.–С.1014; <http://schoolherald.ru/ru/article/view?id=385> (дата обращения: 12.01.2021).

2 <https://fb.ru/article/41135/chto-takoe-radiatsiya-ee-vozdeystvie-na-organizm-cheloveka>

3 <https://glavred.info/life/3890-chernobylskie-bolezni.html>

4 Барабой Вилен Абрамович. От Хиросимы до Чернобыля. – Киев: Наук.думка, 1991. – 128 с.

5 Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К.Шандалы. — Москва : ООО ПКФ «Алана», 2009. — 344 с. — [ISBN 978-5-9900350-6-5](https://www.isbn-international.org/product/978-5-9900350-6-5).

6 Wakeford R. The meaning of low dose and low dose-rate (editorial letter) // J. Radiol. Prot. 2010. V. 30. № 1 P. 1–3

7 Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально - эпидемиологические обоснования // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2013. — Т. 58, № 2. — С. 5—21.

8 Литвяков Н.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., Халюзова М.В. Генетические маркеры индивидуальной радиочувствительности человека / Под общ. ред. Р.М. Тахауова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2011. – 180 с.

9 «p53 mutations in human cancers». Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. Science. 1991 Jul 5;253(5015):49-53.

10 Anbarasan, T., & Bourdon, J. C. (2019). The emerging landscape of p53 isoforms in physiology, cancer and degenerative diseases. International Journal of Molecular Sciences, 20(24), 6257. PMID 31835844 PMC 6941119 doi:10.3390/ijms20246257

11 Malkin, D. (2011). "Li-Fraumeni Syndrome". In Levine, Arnold J. (ed.). Genes and Cancer. Genes & Cancer. 2. pp. 475-484. doi:10.1177/1947601911413466. PMC 3135649. PMID 21779515.

12 Chène, P. (2001). "The Role of Tetramerization in p53 function". Oncogene. 20 (21):26112617. doi:10.1038/sj.onc.1204373. PMID 11420672.

13 Malkin D. & Friend, S.H. (1993). "Correction: a Li-Fraumeni syndrome p53 mutation. Erratum for "Germ Line p53 Mutations in a Familial Syndrome of Breast Cancer, Sarcomas, and Other Neoplasms"". Science. 259 (5097): 878. doi:10.1126/science.8438145. PMID 8438145.

14 Е.В. Денисов, Н.В. Литвяков, М.Н. Стахеева, Е.Ю. Гарбуков, Е.М. Слонимская, Е.А. Малиновская, Н.Н. Бабышкина, В.Н. Стегний, Н.В. Чердынцева. МУТАЦИИ В ГЕНЕ-СУПРЕССОРЕ TP53 И ИХ СВЯЗЬ С

ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКАМОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. УДК: 618.19–006.6:575.24

15 Журнал «Вестник КРСУ», 2018 год, Том 18, № 2, Стр. 157-160.
УДК 575.174.015.3:616.155.392-036.11 Лейкоз

16 Усенова А.А. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ XRCC1 И P53 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ. УДК 575.174.015.3:616.155.392-036.11

17 Казначеев К.С. Варианты полиморфных изменений генов p53, XRCC1 и XPD у детей с острым лимфобластным лейкозом / К.С. Казначеев, В.А. Белявская, В.В. Ляхович, Т.И. Поспелова // Бюллетень сибирской медицины. 2008. С. 47–53.

18 Gemignani F., Moreno V., Landi S. et al. A TP53 polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of TP53 mRNA // Oncogene.-2004.-V. 23.- P. 1954–1956.

19 <https://www.thoughtco.com/genetic-polymorphism-what-is-it-375594>

20 D. M. Botbaeyev , A. M. Belkozhaev, A. K. Khanseitova, A. Zh. Borbayeva , N. A. Aitkhozhina. POLYMORPHISMS IN THE GENES OF REPARATIONS AMONG EMPLOYEES OF THE ATOMIC INDUSTRY OF KAZAKHSTAN // ISSN 2224-5308

21 Н. В. Литвяков, М.Б.Фрейдин, Р.М.Тахауов , А.М.Агеева, Н. М . Волкова, П.В.Иванина, О. О.Гончарик , Е.О.Васильева, Е.В.Скобельская , А.Б.Карпов. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В УСЛОВИЯХ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. УДК: 575.224