

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық университеті

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

ҚОРҒАУҒА РҰҚСАТ

ХжБИ кафедрасы
менгерушісі, PhD докторы
А.А.Амитова

«07» 2024ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы p21 генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу»

5B06101-«Биотехнология» мамандығы

Орындаған

Төлебай М.М
Туреева А.С

Рецензент
Биология ғылымдарының
кандидаты(PhD)

Ғылыми жетекші
Аға оқытушы, магистр

 Асрандина С.Ш

 Ботбаев Д.М

«07» маусым 2024 ж.

«06» маусым 2024ж.

Алматы, 2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫТЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық университеті

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

5B06101-«Биотехнология» мамандығы

БЕКІТЕМІН
ХжБИ кафедрасы
менгерушісі, PhD докторы
А.А.Амитова
« 15 » 01 2024ж.

Дипломдық жобаны даярлауға

ТАПСЫРМА

Студент Төлеубай Марал, Туреева Альбина
Жұмыстың тақырыбы: «Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы p21 генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу»

Университеттің № 548-П/Ө «04» желтоқсан 2023 ж. бұйырығымен бекітілген Орындалған жобаның өткізу мерзімі «10» маусым 2024

Дипломдық жобаның бастапқы тезистері:

- а) иондаушы сәулеленудің жалпы аспектілері*
- б) иондаушы сәулеленудің шағын дозаларының әсері*
- в) атом өнеркәсібі қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік*
- г) қатерлі ісік ауруларын зерттеудегі p21*

Есеп-түсініктеме жазбаның талқылауға берілген сұрақтарының тізімі мен диплом жобасының қысқаша мазмұны: әдеби шолу, әдістер мен жұмыстың орындау барысы, алынған нәтижелерді талдау

Графикалық материалдардың тізімі (міндетті түрде қажет сызбалар көрсетілген) слайд




Ұсынылған негізгі әдебиеттер: 80 атау

Дипломдық жобаны даярлау

КЕСТЕСІ

| | | |
|---|---|---------|
| Бөлім атаулары, дайындалатын сұрақтардың тізімі | Ғылыми жетекшіге, кеңесшілерге өткізу мерзімі | Ескерту |
| Әдеби шолу | 24.11.2023ж | |
| Әдістер мен жұмысты орындау барысы | 22.01.2024-20.03.2024ж | |
| Алынған нәтижелерді талдау | 25.03.2024-08.04.2024ж | |
| Графикалық бөлім | 10.04.2024ж | |


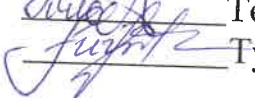
Аяқталған дипломдық жобаның және оларға қатысты бөлімдерінің кеңесшілері мен қалып бақылаушының қолтаңбалары

| Бөлімдер атауы | Ғылыми жетекші, кеңесшілер (аты-жөні, тегі, ғылыми дәрежесі, атағы) | Қолтаңба қойылған мерзім | Қолы |
|------------------------------------|---|--------------------------|---|
| Әдістер мен жұмысты орындау барысы | Аға оқытушы, магистр Ботбаев Д.М | |  |
| Алынған нәтижелерді талдау | Аға оқытушы, магистр Ботбаев Д.М | |  |
| Қалып бақылаушы | Аға оқытушы, магистр Ботбаев Д.М | |  |

Ғылыми жетекші

 Ботбаев Д.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы

 Төлеубай М.М.
 Туреева А.С.

Күні

«15» 01 2024 ж.

РЕЦЕНЗИЯ

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Төлеубай Марал Маратқызы, Туреева Альбина Сундетқызы

6B07110—«Химиялық және биохимиялық инженерия»

Тақырыбы: «Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы p21 генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу»

- а) графикалық бөлім _____ парақ
- б) түсініктеме _____ бет

ЖҰМЫСҚА ЕСКЕРТУ

"Онкогенезге қатысатын P21 генінің полиморфизмдеріне негізделген атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың шағын радиациялық әсерін зерттеу" дипломдық жұмысында радиацияның адам ағзасына әсерін түсінуге, әсіресе онкогенез зерттеуінде ерекше назар аударған.

Төлеубай Марал және Туреева Альбина атом өнеркәсібінің жұмысшыларында болуы мүмкін радиацияның шағын дозаларына назар аудара отырып, ауқымды зерттеулер жүргізді. Радиацияның әсерін бағалау үшін онкогенез механизмдеріндегі негізгі қатысушы p21 генінің полиморфизмдерін пайдалану жоғары өзектілігі мен маңыздылығымен ерекшеленетін әдістемелік тәсіл болып табылады.

Зерттеудің әдіснамалық аспектілеріне ерекше назар аудару керек, мысалы, іріктеу және қосу критерийлері, бұл оның ғылыми құндылығы мен алынған нәтижелердің сенімділігіне баса назар аударады.

Әрине, бұл жұмыс ғылыми қоғамдастық үшін, сондай-ақ еңбекті қорғау және радиациялық қауіпсіздік саласында практикалық қолдану үшін үлкен маңызға ие. Радиациялық қауіпсіздік және онкология мәселелеріне қызығушылық танытқандарға мұқият қарау ұсынылады.

ЖҰМЫСТЫҢ БАҒАСЫ

Төлеубай Марал және Туреева Альбинаның «Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы p21

генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу» тақырыбында орындалған дипломдық жұмысы дипломдық жұмыстарға қойылған барлық талаптарға сай, алға қойылған міндеттері толық орындалған «өте жақсы» (95%) жасалған жұмыс деп бағалаймын.

РЕЦЕНЗЕНТ

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, биология ғылымдарының кандидаты, биотехнология, биохимия, өсімдіктер физиологиясы кафедрасының доценті

Асрандина С.Ш.

«*12*» *сәуір* 2024ж.



**ғылыми жетекшісінің «Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз
мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы p21 генінің
полиморфизмдері негізінде зерттеу» тақырыбына**

ШКІРІ

"Онкогенезге қатысатын p21 генінің полиморфизмдеріне негізделген атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың шағын радиациялық әсерін зерттеу" тақырыбында студент М.М.Төлеубай және А.С.Туреева жүргізген зерттеу радиацияның адам ағзасына әсері туралы түсінігімізге маңызды үлес болып табылады. Студенттер онкогенезге байланысты p21 геніне сәулеленудің аз дозаларының әсерін жүйелі түрде зерттеді. Зерттеу әдістері Жақсы таңдалды және атом өнеркәсібінде радиациялық әсерге ұшыраған жұмысшыларда P21 генінің полиморфизмдерін талдауды қамтыды. Зерттеу нәтижелері шағын радиациялық әсер мен p21 генінің полиморфизмдері арасындағы ықтимал байланыс туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Бұл нәтижелер атом өнеркәсібі қызметкерлерінде қатерлі ісік ауруының пайда болу механизмдерін түсіну және алдын алу шараларын әзірлеу үшін маңызды болуы мүмкін. Алайда, бұл байланысты толық түсіну үшін қосымша зерттеулер қажет, соның ішінде кеңірек үлгілер және p21 геніне сәулеленудің әсер ету механизмдерін егжей-тегжейлі талдау. Жалпы, М.М.Төлеубай және А.С.Туреева студенттердің жұмысы радиацияның адам геномына әсері туралы білімімізді кеңейту жолындағы маңызды қадам болып табылады және мен оны осы бағытта әрі қарай зерттеу және дамыту үшін ұсынамын.

М.М.Төлеубай және А.С.Туреева дипломдық жобаны атқару барысында алған теориялық білімдерін практикамен ұштастыра ала алды. Дипломдық жоба теориялық және практикалық деңгейде жақсы орындалған, қойылған барлық талаптарға сәйкес келеді, қорғауға ұсынылады және сәтті қорғаған жағдайда жоғары бағаға(98%) лайық.

Ғылыми жетекшісі
Аға оқытушы, магистр



Ботбаев Д.М.



Метаданные

Название

Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы р21 генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу 2

Автор

Төлеубай Марал, Туреева Альбина

Научный руководитель / Эксперт

Даурен Ботбаев

Подразделение

ИГИНГД

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

| | | |
|------------------------|--|----|
| Замена букв | | 17 |
| Интервалы | | 0 |
| Микропробелы | | 3 |
| Белые знаки | | 0 |
| Парафразы (SmartMarks) | | 2 |

Объем найденных подобиий

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание!Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

9395

Количество слов



КЦ

71451

Количество символов

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз

Цвет текста

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ) | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | ЦВЕТ ТЕКСТА |
|---------------------|---|--|-------------|
| 1 | https://studfiles.net/preview/2038260/ | 18 | 0.19 % |
| 2 | https://studfiles.net/preview/2038260/ | 10 | 0.11 % |
| 3 | Асфальтендерді тұндыру ингибиторлары ретінде терең эвтетикалық ерітінділерді синтездеу және зерттеу.docx 5/23/2023 Satbayev University (ИГИНГД) | 6 | 0.06 % |
| 4 | http://g.engine.org/pajdali-azba-kenorindarin-izdeudi-geohimiyali-edisteri-5v07060.html | 5 | 0.05 % |

из базы данных RefBooks (0.00 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) |
|------------------|----------|---|
|------------------|----------|---|

из домашней базы данных (0.06 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
|------------------|--|---|--------|
| 1 | Асфальтендерді тұндыру ингибиторлары ретінде терең эвтектикалық ерітінділерді синтездеу және зерттеу.docx 5/23/2023 Satbayev University (ИГИНГД) | 6 (1) | 0.06 % |

из программы обмена базами данных (0.00 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) |
|------------------|----------|---|
|------------------|----------|---|

из интернета (0.35 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | ИСТОЧНИК URL | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
|------------------|---|---|--------|
| 1 | https://studfiles.net/preview/2038260/ | 28 (2) | 0.30 % |
| 2 | http://g_engine.org/pajdali-azba-kenorindarin-izdeudi-geohimiyali-edisteri-5v07060.html | 5 (1) | 0.05 % |

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | СОДЕРЖАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) |
|------------------|------------|---|
|------------------|------------|---|

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық университеті

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Төлеубай Марал , Туреева Альбина

«Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы р21 генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу»

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

6B07110—«Химиялық және биохимиялық инженерия»

Ғылыми жетекші: Аға оқытушы, магистр
Ботбаев Даурен Муслимович

Алматы, 2024

АНДАТПА

«Атом өнеркәсіптегі жұмысшылардың аз мөлшерлі радиация әсерін онкогенезге қатысушы p21 генінің полиморфизмдері негізінде зерттеу» тақырыбындағы дипломдық жұмыс мәтіннің 40 бетін қамтиды, оның ішінде 3 Схема және келесі бөлімдерден тұрады: кіріспе; иондаушы сәулеленудің әсері; иондаушы сәулеленудің негізгі аспектілері; иондаушы сәулеленудің әсерлері; иондаушы сәулеленудің төмен дозаларының әсері; радиацияның денсаулыққа генетикалық емес әсерлерінің эпидемиологиясы; Эпидемиология денсаулық үшін радиациялық индукцияланған қатерлі ісік аурулары; атом электр станцияларында сәулелену нәтижесінде қатерлі ісік қаупі; атом өнеркәсібі қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік; Ұлыбританиядағы атом өнеркәсібінің қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік; АҚШ-тағы атом өнеркәсібінің қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік; басқа елдердегі атом өнеркәсібінің қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік; генетикалық полиморфизм; генетикалық полиморфизм түрлері; бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNPs); P21 гені; P21 ақуыздарының құрылымы мен өзара әрекеттесуі; p53 тәуелді P21 транскрипциясын ынталандыру; P21 және дифференциация процестері; P21 және таралуы; P21 және апоптоз; ісік ауруын зерттеудегі p21; қорытынды; әдеби тізім.

АННОТАЦИЯ

Выпускная работа на тему "Генетические изменения в гене P21 среди работников атомной промышленности" включает 40 страниц текста, из них 3 схемы, и состоит из следующих разделов: Введение; Воздействие ионизирующего излучения; Основные аспекты ионизирующего излучения; Эффекты ионизирующего излучения; Влияние низких доз ионизирующего излучения; Эпидемиология негенетических последствий радиации для здоровья; Эпидемиология радиационно индуцированных раковых заболеваний для здоровья; Риск развития рака в результате облучения на атомных электростанциях; Рак среди сотрудников атомной промышленности; Рак среди сотрудников атомной промышленности в Великобритании; Рак среди сотрудников атомной промышленности в США; Рак среди сотрудников атомной промышленности в других странах; Генетический полиморфизм; Виды генетического полиморфизма; Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs); Ген P21; Структура и взаимодействие белков P21; Стимуляция транскрипции P21, зависящей от P53; P21 и процессы дифференциации; P21 и распространение; P21 и апоптоз; p21 в исследованиях рака; Заключение; Литературный список.

ABSTRACT

The graduate thesis on 'Genetic variations in the P21 gene among nuclear industry workers' includes 40 pages of text, including 3 diagrams, and consists of

the following sections: Introduction; Exposure to ionising radiation; Basic aspects of ionising radiation; Effects of ionising radiation; Effects of low doses of ionising radiation; Epidemiology of non-genetic health effects of radiation; Epidemiology of radiation induced cancers for health; Cancer risk from radiation exposure in nuclear power plants; p21 in cancer research; Conclusion; References

МАЗМҰНЫ

| | | |
|----------------|--|----|
| | Кіріспе | 8 |
| | НЕГІЗГІ БӨЛІМ | 10 |
| 1 | ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ | 10 |
| 1.1 | Иондаушы сәулелену | 10 |
| 1.1.1 | Иондаушы сәулеленудің жалпы аспектілері | 10 |
| 1.1.2 | Иондаушы сәулеленудің әсері | 10 |
| 1.1.3 | Иондаушы сәулеленудің шағын дозаларының әсері | 11 |
| 1.1.4 | Радиациядан туындаған қатерлі емес денсаулық салдарының эпидемиологиясы | 13 |
| 1.1.5 | Радиациядан туындаған қатерлі ісік ауруларының эпидемиологиясы | 13 |
| 1.1.6 | Атом электр станциясындағы сәулеленуден туындаған радиацияға байланысты қатерлі ісік қаупі | 15 |
| 1.1.7 | Атом өнеркәсібі қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік | 17 |
| 1.1.7.1 | Ұлыбританиядағы атом өнеркәсібі қызметкерлері арасындағы қатерлі ісік | 17 |
| 1.1.7.2 | Басқа елдердегі Атом жұмысшылары арасындағы қатерлі ісік | 20 |
| 1.2 | Полиморфизм | 21 |
| 1.2.1 | Полиморфизмнің түрлері | 21 |
| 1.2.2 | Бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNPs) | 22 |
| 1.3 | P21 гені | 23 |
| 1.3.1 | P21 құрылымы және ақуыздың өзара әрекеттесуі | 23 |
| 1.3.2 | p53-тәуелді транскрипция индукциясы P21 | 25 |
| 1.3.3 | P21 және дифференциация | 26 |
| 1.3.4 | P21 және пролиферация | 27 |
| 1.3.5 | P21 және апоптоз | 28 |
| 1.3.6 | Қатерлі ісік зерттеулеріндегі p21 | 29 |
| 2 | Зерттеу материалдары мен әдістері | 31 |
| 3 | Эксперименттік деректер | 32 |
| 3.1 | p21 генінің 31 кодонындағы полиморфизмді талдау | 32 |
| | ҚОРЫТЫНДЫ | 34 |
| | Терминдер мен қысқартулар тізімі | 35 |
| | ПАЙДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ | 37 |

КІРІСПЕ

Адамдар үнемі табиғи радиацияға, сондай-ақ антропогендік сәулеленуге ұшырайды. Әлемнің кейбір аймақтарында, мысалы үндістандағы Кераланың оңтүстік-батыс жағалау, қытайдағы провинция Янцзян, Ирандағы Рамсар және Бразилиядағы Гаурапари сияқты табиғи фонның жоғары деңгейлі радиация табылды. Фондық сәулеленуі жоғары аймақтардың тұрғындары қоршаған ортаның радиоактивті элементтерінен сәулеленудің төмен дозасына байланысты өмір бойы сәулеленудің жоғары дозасын алады. Сонымен қатар, ғарыштық сәулелену қоршаған ортадағы табиғи сәулеленуді күшейтеді. Сонымен қатар, атом энергетикасындағы апаттар, оның ішінде Фукусима Дайичи (Жапония), Чернобыль (Украина) және атом бомбасының жарылыстары (Хиросима және Нагасаки) радиоактивті материалдарды қоршаған ортаға шығарады.

Адам жасаған дереккөздер иондаушы сәулелену диагностикалық құралдар мен емдік агенттер ретінде ауруларды емдеу үшін кеңінен қолданылады. Иондаушы сәулеленудің кумулятивті әсері денсаулыққа созылмалы ауруларға әкелетін зиянды әсер етуі мүмкін. Иондаушы сәулеленудің адам ағзасындағы ролін зерттеу өте маңызды, әсіресе дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) зақымдалуына қарсы, өйткені адамдар күнделікті қызметінде иондаушы сәулеленудің әсерінен құтыла алмайды. Сонымен қатар иондаушы диагностика мен медициналық мақсаттағы бұйымдарда сәулелену кең таралған. Бұл популяциядағы сәулелену дозасын арттырады. Халықтың ең көп зардап шеккен топтарына ауруханалардағы жұмысшылары мен атом өнеркәсібінің қызметкерлері жатады. Олар үнемі төмен деңгейдегі иондаушы сәулеленудің доза радиациясына ұшырайды.

Сәулелену әсері жоғары және төмен дозалардан тұрады. Жоғары радиация дозалары әдетте ісік индукциясын қоса, әсері бар екені белгілі. Әсер ететін шағын дозалардың сәулеленуі жайлы әлі анық емес. Иондаушы сәулеленумен адам ағзасының жанасуы көптеген жанама әсерлерді тудырады, әсіресе жасушалық ДНҚ-ға. Бұл ДНҚ-ның түрлі жолдармен зақымдануының және ДНҚ-ны қалпына келтіру үшін ДНҚ тұтастығының ферменттері қажет. Осылайша, ДНҚ жөндеу ферменттері геномдық тұтастықты және әртүрлі функционалды ДНҚ зақымдануын сақтауда маңызды рөл атқарады.

p53 ісіктерді басатын ақуыз апоптоздың индукциясын немесе жасушалық циклдегі өсудің тоқтатылуын бақылау арқылы стресске жауап беру бақылау пункттері жасушалық реттеуге қатысады. Иондаушы сәулеленуге (IR) жауап ретінде, сонымен қатар ДНҚ зақымдануынан туындаған әртүрлі киназалармен фосфорлану арқылы атаксия, мутацияланған телеангиэктазия (АТМ) және ДНҚ-тәуелді протеинкиназасын p53 ақуызы белсендіріледі. Белсендірілген p53 протеині гендерді қоса алғанда, әртүрлі төменгі ағынды мақсаттарға ие. Жасуша цикліне, апоптозды және ДНҚ жөндеуін реттеуіне қатысады.

p21 - p53 арқылы қатаң реттелетін критикалық жасушалық циклды бақылау гені. Бұрынғыдай ДНҚ сәулеленумен зақымдалған, p53 белокты

байланыстыру транскрипциясын индукциялайтын жасушалардың S-фазасына енуін тоқтататын p21 генінің төменгі ағыны. TP53-те көптеген полиморфизмдер анықталған. Кем дегенде төрт полиморфизмдер p21 үшін сипатталған, ең көп зерттелгені p21 Ser>Arg. Кодон 31 (p21 Ser31Arg, rs1801270), ол өте консервативті генде орналасқан. Кейбір зерттеулер p21-дегі 31-кодондағы Arg/Arg генотипі10 өңеште екенін атап өтеді, ол эндометрияның даму қаупін төмендетумен байланысты және жақында жүргізілген зерттеу p21 Arg/Arg генотипін жатыр мойны обырында анықтады. Тайвань тұрғындарының простата обыры қаупін арттырады.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Иондаушы сәулелену

1.1.1 Иондаушы сәулеленудің жалпы аспектілері

Сәулелену физикалық процесс ретінде анықталады, ол арқылы бөлшектер немесе электромагниттік толқындар қоршаған ортада немесе кеңістікте таралады. Иондаушы сәулелену фотонды сәулеленуден (гамма және рентген сәулелері) немесе жылдам қозғалатын субатомдық сәулелерден тұрады. Гамма сәулелері электромагниттік сәулелерден тұрады, радиоактивті нуклидтер шығаратын фотондар түріндегі энергия, мысалы, цезий¹³⁷ шығарылады.

Сондай-ақ ғарыштық сәулелену гамма-сәулелену көздерінің бірі болып табылады. Гамма сәулелері биологиялық тіндерге еніп, атомдар мен молекулаларды иондауы мүмкін. Гамма сәулелері рентген сәулелері ретінде әдетте медициналық және технологиялық мақсаттарда қолданылады. Белгілі бір массадағы иондаушы сәулеленуден бөлінетін энергия мөлшері материал деп аталады, сіңірілген доза Дж/кг күйінде өлшенеді және бірлігі (Ги) болып табылады. Атомдар мен молекулалардың иондалуына байланысты тұндыру энергиясы химиялық өзгерістер тудырады.

Энергияның сызықтық берілуі (LET) ұзындық бірлігіне келетін энергия ретінде анықталады және иондаушы бөлшек/толқын өткен кезде материалға ауысады. Ол кеВ мкм-1 өлшенеді, ал мән сәулеленудің әртүрлі түрлеріне байланысты бірнеше кеВ мкм-1-ден (диагностикалық рентгендік сәулелену) ауыр 13 ион үшін >1000 кеВ дейін өзгереді. А радиациялық жол бойымен кластерлерде пайда болатын энергияның бөлінуімен зарядталған бөлшектердің траекториялары сипатталады. Гамма-сәулелердің тінге енуі альфа-бөлшектерге қарағанда айтарлықтай тереңірек. Энергияны тұндыру және одан кейінгі гамма-сәулеленуден туындаған зақым тіндер арқылы таралады, ал альфа бөлшектері жоғары жергілікті зақым келтіретін жол бойында көбірек энергияны орналастырады.

1.1.2 Иондаушы сәулеленудің әсері

Энергия иондану өнімдерін жол бойында кездейсоқ түрде шығарады. Олар басқа молекулалармен өзара әрекеттесіп, барлық молекулалардың зақымдалуын/түрленуін дезоксирибонуклеин қышқылы (ДНҚ), белоктар және липидтер сияқты компоненттерді тудырады. Тікелей радиациялық зақымдану жолақ ДНҚ-ны кесіп өткен кезде ДНҚ-ның тікелей ионизациясынан жіп туындайды, бұл жағдайда бір немесе қос жіптің үзілуіне (DSB) әкелуі мүмкін. Жанама ДНҚ зақымдануы бос радикалдардың

шығарылуы арқылы жүзеге асады, олар ДНҚ-ға диффузияланып, жергілікті реакцияға түседі.

Иондаушы сәулелену ДНҚ зақымдануының бірнеше түрін тудыруы мүмкін, соның ішінде жалғыз жіптердің үзілуі және DSB, негіздің зақымдалуы, негіздің жоғалуы және күрделі комбинациялар (жергілікті көп зақымдалған аумақтар деп те аталады). Зақымданулардың ауырлығы уақыттық және кеңістіктік сәулеленудегі энергия шығынына байланысты болып келеді. Радиациялық әсерлердің көпшілігі төмен LET радиация кезінде бос радикалдардың өндірісінен жанама түрде пайда болатын жоғары LET иондану мен қозу тығыздығын (тікелей әсер) тудырады, ол трек ДНҚ аймақтарына көптеген зақым келтіреді. ДНҚ зақымдануы арнайы жөндеу механизмдерін қолдану арқылы жөнделеді, соның ішінде эксцизиялық негізді жөндеу, сәйкессіздік жөндеу, эксцизиялық нуклеотидтерді жөндеу және DSB жөндеу.

ДНҚ зақымдануының ішінде ДСБ биологиялық ең маңыздысы болып саналады. Жасушада өлімге әкелетін және қалпына келтіруге арналған екі түрлі механизм бар қос тізбекті үзілістер: гомологты рекомбинация (HR) және гомологты емес 12 қосылу (NHEJ). HR көшіру арқылы дәл жөндеу механизмі ДНҚ-ның бұзылмаған гомологты қос тізбегінен алынған ақпарат болып саналады. Ал NHEJ реттілік гомологиясын пайдаланбайды және қателесуге бейім. Негіздер мен қанттардың зақымдануы сонымен қатар ДНҚ құрылымдық тұтастығын бұзатын жіптердің үзілуіне әкеледі. Бұл өзгертілген иілу және бір жіп үзілістері негізді эксцизиялық жөндеу процесі кезінде танылады және қалпына келтіріледі. Қате ДНҚ қалпына келтіру мүмкін мутацияларға, неопластикалық трансформацияға, ерте қартаюға және жасуша өліміне әкеледі.

Сонымен қатар, молекулалық механизмдердің кең ауқымы да радиацияның әсерін көрсетеді. Дене деңгейінде радиация ұзақ уақытқа созылды. Цитокиндердің әсерінен кем дегенде ерекше бөлігінде жүйелі әсер, химокиндер, бос радикалдардың үздіксіз түзілуі, белоктардың модификациясы, кодталмаған РНҚ реттеуі және басқа да жергілікті медиаторлар зақымданған қоршаған жасушалардың өзгеруіне әкелетін жасушалар болуы мүмкін.

1.1.3 Иондаушы сәулеленудің төмен дозаларының әсері

ДНҚ-ның зақымдануы радиацияның ең бастапқы жағдайы болып саналады, ол ісіктердің дамуын тудырады. Канцерогендік әсер иондаушы бөлшектермен немесе бос радикалдардың белсенділігі арқылы әрекеттесуді үйлестіру немесе басқа химиялық заттармен байланысты болады. Иондаудың ДНҚ-ға зиян келтіретіні радиация канцерогенді препаратты қабылдау және критикалық жағдайда пайда болатыны дәлелденген. Зақым ДНҚ спиральында екі еселенген жіптің үзілуі ретінде жиналады. Зақымдалған жасуша Жасушаның өтуін (апоптоз) бағдарламалауға немесе ДНҚ-ға шектеу қоюы мүмкін жөнделген. Дегенмен, жөндеу құралдары құлап қалса немесе жөндеу жетіспесе ісіктің қабылдануы басталуы мүмкін.

Мол өлшемдеріне жасуша реакциясын шешу үшін иондаушы сәулеленуді жоғары нысандарды сипаттау керек. UNSCEAR бұл мәселені

бұрын да қарастырған болатын. Әр түрлі физикалық доза - жауап байланыстарын бағалайтын модельдер әзірленеді және төмен дозаларды сипаттауға арналған микродозиметриялық келіспеушіліктер фактілерге негізделген жасушалардың немесе өзектердің ішіндегі автономды сәулелену жолдарын қарастырады. Анықтамасы моо өлшемдері де эксперименттік немесе координаттық қабылдауларға негізделуі мүмкін эпидемиологиялық ойландырады. Адамның көмегімен жасушаның зақымдалуын немесе өлімін бағалау арқылы лимфоциттер, түзу және квадраттық терминдер реакцияға және төмен орнатылған өлшемдер 20-40 мЗв деп бағаланды. Жаратылыс, ең алдымен, тышқандарды пайдалануарқылы қатты ісіктерді және лейкозды ерекшелікте қабылдауды зерттеу Моо LET сәулеленуінің дозалану жылдамдығын пайдалану керек және өлшеу жылдамдығы 0,1 Gy min⁻¹ кез келген жағдайда өлшеулерге қосылатын төмен доза жылдамдығы ретінде ұсынылды.

Эпидемиологиялық ойлардан алынған ақпарат, негізінен ядролық бомбадан тірі қалғандар, қатты ісіктер мен лейкоздар үшін 200 мЗв болуы мүмкін деп болжайды. Моо дозасын ұсыну үшін жоғарғы шектеуді қарастырды.

Жасушаны жөндеуді, өзгертуді, өмір сүруді, энергияны қабылдайтын бірнеше роботтық модельдер бар мәлімдеме, жасушалық және трек құрылымдарын бақылайды. Бұл модельдер қолжетімді ақпарат жинақтарының сандық көрсеткіштерін береді және олардың заңдылығын тексереді. Механикалық модельдер радиациялық кепілдікте соншалықты алыс байланыспаған.

Физикалық және органикалық ақпарат негізінде UNSCEAR комитеті олардың 1993 жылғы есебінде доза мен мөлшерлеу жылдамдығының сәйкестік көрсеткіші деген қорытындыға келді. (DDREF) ісік ықтималдығын зерттеу кезінде өлшеу ставкалары қолдану керек. Шектік көрсеткіштерге 200 мЗв-тен төмен дозалар (кез келген жағдайда дозалау жылдамдығы) немесе дозалау жылдамдығы 0,1 мЗв мин⁻¹ төмен болған. Ісікті қабылдау үшін DDREF қосулы қауіпсіз жағы «мүмкін 3-тен көп емес» болуы керек деп ұсынылды. Жоғары LET үшін ол аз немесе жоқ болып көрінеді. Қатерлі ісікке әсер ету қаупін өлшеулерді бөлу немесе өлшеу жылдамдығы аралық дозаларға дейін жоғары LET үшін мұндай жолмен ешқандай DDREF радиация ұсынылмаған. Доза мөлшерлемесі туралы пікірталас соңғы уақытта жүргізілмеген себебі- UNSCEAR есебі.

Канцерогенді әсерінің алғашқы ашылуынан бері, яғни 1902 жылдан бері, өткен жылдар иондаушы сәулелену тікелей шексіз шоу 100-ге жуықта үздіксіз құрылды. Екінші дүниежүзілік соғысқа дейінгі радиациялық кепілдік «төзімділік дозасы» презумпциясына негізделді, оның аясында ешқандай айқын зақым жоқ деп өлшенген. Ядролық бомбаның ішінде пайда болған әсерлердің аясында аман қалғандар, шек ұғымы шөл болды, ал қазіргі наным сол иондаушы сәулеленудің әсері қаншалықты аз болса да, кедергі жасау қаупін тудырады, ол қауіп жинақталған дозаға пропорционалды болып келеді. Өлшеу реакциясының формасы туралы көп талқулар болды.

Жасушаларға иондаушы сәулеленуді көбірек өлшеу арқылы оларды кейіннен жоғары дозаны ұсынуға дәрменсіз екені жайлы гипотеза жасалды. иондаушы сәулеленудің моо дозасының hormesis деп аталатын пайдалы әсері

зерттелді және метаболикалық²³ детоксикация және жасушаларды жөндеу 1-50 мС аралығындағы өлшемдерден пайда көреді.

1.1.4 Денсаулыққа радиацияның қатерлі емес әсерінің эпидемиологиясы

Эпидемиологиялық зерттеулердің деректері қатерлі ісіктің төмен және орташа дозалар диапазонында иондаушы сәулеленуден туындаған адам денсаулығына үлкен қауіп төндіретінің көрсетеді. Жақында жинақталған деректер жүрек-қан тамырлары аурулары (ЖҚА), катаракта, тыныс алу және асқорыту аурулары сияқты қатерлі емес аурулардың қаупі жоғары екенін көрсетті. Бұл аурулар радиацияның әсерінен қатты күшейеді.

Хиросима мен Нагасакидегі атом бомбасынан аман қалғандардың өмір сүру ұзақтығын зерттеу бұл популяциялардың қатерлі ісік емес аурулардың қаупі жоғары екенін көрсетеді. Қатты қатерлі ісік қаупінің доза-жауап қатынасы сызықты болып көрінеді, өлшемі 100 мГр дейін, бірақ доза-жауап қисығының пішіні туралы қатерлі емес әсерлер үшін әлдеқайда аз белгілі. Сәулелену әсерінен кейін көптеген ондаған жылдар бойы қатерлі емес аурулар дамуы мүмкін. Жүрек-қан тамыр аурулары, әсіресе жүрек ауруы және инсульт жапондық бомбадан аман қалған адамдарда қатерлі ісік емес әсерлердің негізгі түрлері болып табылады, олардың қаупі айтарлықтай артады, олардың көрсеткіштері 0,5 Гр жоғары дозалар.

Диагностикалық немесе кәсіби жағдайларда сәулеленуді қолданудың артуына байланысты, радиацияға ұшыраған адамдардың саны артып келеді. Радиация жағдайында сүт безі қатерлі ісігі, асқазан жарасы және Ходжкин ауруы үшін терапия сияқты сәулеленуден кейін қатерлі ісік емес әсерлердің жоғарылау қаупі байқалды. Сонымен қатар, кәсіптік әсер етуші жұмысшылардың когорттық зерттеулері тәуекелдің жоғарылауын көрсетеді, жұмысшылар үшін көрсетілгендей, қан айналымы жүйесінің ауруларынан өледі. Дегенмен, созылмалы зерттеулер радиациялық аурулардың төмен дозаларынан туындаған қан айналымы аурулары әлі де анықталмаған. Созылмалы дозалардың биологиялық әсері және әртүрлі доза жылдамдығы туралы ғарыш сапары кезінде денсаулыққа жағымсыз әсер ету қаупін бағалау үшін деректер де қажет.

1.1.5 Денсаулыққа радиация әсерінен болатын қатерлі ісік эпидемиологиясы

Иондаушы сәулеленудің канцерогенді әсерлері сәулелену дозасына байланысты ықтималдық. Қатерлі ісік қаупі төмен сәулелену дозалары радиациядан қорғаудың маңызды құрамдас бөлігі болып табылады және медициналық әртүрлі мәселелермен қоғамдық және қоғамдық қауіпсіздік мәселелерін көтереді. Зақымдануды ерте анықтауға арналған бейнелеу сынақтары, атом энергетикасының болашағы және қоршаған ортаның радиациясы жайлы мәселелер көтеріледі. Сонымен қатар, жердегі радонның әсері, радиоактивті жауын-шашын ядролық қаруды сынау, радиологиялық терроризм және адамның ғарышты игеруі. Мысалы, радиологиялық зерттеулердің көпшілігі 3–30 мЗв диапазонында дозаларды шығарады. Бұл

Иондаушы сәулеленудің жоғары дозалары (> 100 мЗв) қатерлі ісік қаупін арттыратыны анық. Ал төмен дозалардағы жағдай әлдеқайда анық емес. Эпидемиологиялық зерттеулер күшті дәлелі бар иондаушы сәулеленудің ең төменгі дозасын көрсетін адамдарда қатерлі ісік қаупінің жоғарылауы жедел әсер ету кезінде ≈ 10 – 50 мЗв және ≈ 50 – 100 мЗв ұзақ мерзімді әсер ету үшін 100 мЗв құрайды.

Қажетті дәрежені алу үшін үлкен эпидемиологиялық зерттеулер қажет төмен дозалы сәулелену қаупін бағалайды. Мысалы, артық ісік болса 1000 мЗв дозаға жауап ретінде 500 үлгіде өлім туралы хабарланады, содан кейін 100 канцерогендік әсерді құжаттау үшін $50\ 000$ үлгі өлшемі қажет мЗв және ≈ 5 миллион 10 мЗв доза үшін ақпарат алады. Басқаша айтқанда, үлгі өлшемі статистикалық дәлдікті сақтау үшін дозаның кері квадраты ретінде ұлғаюы керек.

Атом бомбасынан сақтанып қалғандардың деректері иондаушы әсердің өткір екенін көрсетеді, популяцияда байқалатын спектрдің сәулеленуі осыған тән ісік түрлерінің кең ауқымында қатерлі ісік өлімін арттырады. Төмен сызықтық энергия тасымалдау (LET) сәулелену әсерінен байқалатын жалпы қатерлі ісік қаупі ықпал ететін тіндердің түрлері, оның ішінде өкпе, тоқ ішек, кеуде, асқазан, бауыр, ми, аналық без, өңеш қатерлі ісігі, және қуық; және лейкоздың бірнеше түрлері, соның ішінде жедел лимфоцитарлы лейкоз, жедел миелоидты лейкоз және созылмалы миелоидты лейкоз. жоғары LET сәулеленуі үшін бірдей ісік спектрінің пайда болуын толық емес анықтады. Сондай-ақ төмен LET сәулеленуі үшін нәтижелер әлі жаңа көрсетілмеген LET төмен ісіктермен салыстырғанда HZE иондарымен салыстырады. Дегенмен, дәлелдер HZE иондары бірегей қатерлі ісік тудыруы мүмкін екенін көрсетеді, аурушандықтағы айырмашылықтары бар төмен LET туындаған қатерлі ісікпен салыстырғанда сипаттамалар және латенттілік және қатерлі потенциал байқалады. Сондай-ақ бөлек шығарынды сапасы болуы мүмкін Индукцияланатын цитогенетикалық және молекулярлық ішкі түрі бойынша HZE иондарына әсер ету ісіну, бақылауға, прогрессияға, емдеуге барлық факторлар әсер етуі мүмкін. Бұл айырмашылықтарды толық түсіну үшін қосымша зерттеулер қажет. Салыстырмалы биологиялық тиімділік факторлары (RBE) дозаның дозаға қатынасын сипаттайды жоғары LET сәулеленуі, рентген сәулелері немесе гамма сәулелері бірдей биологиялық әсерлері қолданылады. Жалпы алғанда, HZE бөлшектерінен туындаған қатты ісік үшін байқалған RBE мәндері жоғары. Дегенмен, бұл мәндер нейтронға ұшыраған тышқандарда байқалатын сияқты жоғары ұлпаның түріне және жануарлардың генетикалық фонына байланысты болып келеді. RBE мәндері лейкозда байқалатын бірлікке жақын, бұл механизмдер лейкоздың негізгі ісік индукциясы, оны қатты ісіктердің түзілуін бақылайды. Жануарларды егжей-тегжейлі шолу және талқылау HZE иондарымен канцерогенезді зерттеуді жақында жарияланған мақалалардан табуға болады.

1.1.6 Атом электр станциясындағы радиацияның әсерінен қатерлі ісік қаупі

1986 жылы 16 сәуірде Чернобыль ТЭЦ 4-ші реакторындағы апат қоршаған ортаға радиоактивті изотоптардың көп мөлшерін шығаруға әкелді. Жастардағы қалқанша безі зауытқа іргелес аумақтар үшін бағаланды. Йодтың төмен мөлшері және болмауы профилактикалық йод қалқанша безге сәулелену дозасын арттырды. Жастар санының таңқаларлық өсуі Украина мен Белоруссияда қалқанша безінің қатерлі ісіктері 1990-91 жылдары басталды. Қалқанша безінің қатерлі ісіктерінің санының артуы Беларуссиядағы жасөспірімдер арасында 1991 жылдан бастап 1994 жылға дейін жылына 50 жағдайдан кем болмай тұрақты өсті. 1994 жылдың соңына қарай Беларуссияда қалқанша безінің қатерлі ісіктерінің жалпы саны 300-ден астам болды. Ісік тек қана папиллярлы типті болды. 5 жасқа дейінгі балалар арасында қауіп-қатердің ең үлкен өсуін көрсетті. Аурудың ең жоғары деңгейі Беларусьте, дегенмен, ең көп зардап шеккен аймақтарда тіркелді. Қалқанша безі төмен аймақтарда айтарлықтай өсу байқалды.

Аса күшті әсерге ұшыраған Украина аумақтарында қалқанша безінің орташа үлесі 1 Гр-ден астам, сондай-ақ нормадан 100 еседен астам ескерілді. Қоғамдық деңгейде сырқаттанушылық бес және одан да көп есе аварияға дейінгі деңгеймен салыстырғанда. 1996 жылдың аяғында 200-ден астам жағдай анықталды. Аса қатты ластанған аймақтарда өсім анағұрлым айқын байқалды. Сондай-ақ Беларусьтегідей, ісіктер көбінесе папиллярлық типте болды, және Апат кезінде 0-4 жастағы балаларда анағұрлым айқын таралу байқалды. 3,8 (95% ӨД 2,7-4,9) салыстырмалы қауіптілік көрсеткіші анықталды. Сайтта Аурудың өсуі Брянск пен Калугада да байқалды, сонымен қатар Ресейдің оңтүстік-батысында да байқалды.

Төтенше скринингтік ауруларға байланысты ықтимал гипердиагностикаға алаңдаушылық білдірілетіні хабарланды. Жас кезінде қалқанша безі ауруларынан болатын өлім-жітім сирек кездеседі. Жағдайлардың едәуір бөлігінің анықталғанына қарамастан симптомсыз сатыда симптомдар анықталды, олардың көпшілігі инвазивті болды, тек аздаған бөлігі ғана белсенді емес деп қарауға болатын жағдайлар болған. Басым көпшілік жағдайлары қоршаған ортаның ластану деңгейі жоғары аудандарда дүниеге келген жастармен шектеледі.

Жастарда қалқанша безінің қатерлі өсу қауіпінің көрсеткіштерін құру ашықтық туралы нақты деректердің болмауы қиын. Ең бастысы, бүгінгі таңда өте аз белгілі йодтың қысқа мерзімді изотоптарына ашықтығы және радиоактивті йодқа ішкі ашықтығы. Клиникалық мақсаттарда радиоактивті йод алатын жасөспірімдер мен жастар арасында байқауы бойынша қауіп неғұрлым жоғары болып көрінеді.

Беларусьте Чернобыль апатынан кейін лейкемия жиілігінің негізделген ұлғаюы байқалған жоқ. Әлбетте, біртіндеп баяу өсу 1980 жылдардың ортасынан 1993 жылға дейін жалғасты. Осылардың арасында жас топтарында айқын өсу байқалған жоқ, кейбір өсу белгілері неғұрлым жас шамасында байқалды. Дефильді аудандардағы көрсеткіштер елдің басқа бөліктеріндегі көрсеткіштерден айырмашылығы жоқ. Дозиметриядағы қиындықтар және қолданыстағылардың болмауы аурулар мен халық туралы деректерді сақтау орындары Беларусьта және Украинада зерттеулер жүргізу үшін

мүмкіндіктерді шектейді. Бақылау-жағдай әдісімен зерттеуді, одан әрі дамыту кезінде қауіптілікті бағалайды.

Еуропалық зерттеуде еуропалық елде Чернобыль мен юалалар арасында балалар арасында лейкемиямен сырқаттанушылықтың ешқандай байланысы анықталған жоқ; Дегенмен, мұндай жағдайлардың үлесі өте аз, ал ашықтықты бағалау шамалас. Чернобыль салдарына байланысты жастарда лейкемияның пайда болуы Швецияның орталығында зерттеуде жүргізілген. Ашықтықты бағалау кезінде гамма-сәулелену дозасының көрсеткіштерін ауамен талдайды. Қатты қарқынды әсерге ұшыраған аймақтарда (цезий-134 > 10 кБк/м² зақымдану деңгейімен) апатқа дейінгі кезеңмен салыстырғанда (РЖ 0,9, 95% ӨД 0,6-1,4) немесе Чернобыль апатынан кейінгі аз жабылған аймақтарда (ОР 0,9, 95% ӨД 0,7-1,3) қарқынды кеңею анықталған жоқ. Ешбір Белгілі бір заңдылық салдардың деңгейімен байланысты болмады; мүмкін болатын жалғыз белгі арасында қарқынды лимфобластты лейкемияны кіші топтық зерттеуде 0-5 жастағы сәбилер (ОР 1,5, 95% ДИ 0,8-2,6) жазатайым оқиға болған кезде облыстағы қауіппен салыстыру кезінде осындай нәтижеге ие болды. Бұл нәтиже осы кезеңде болған жағдайларға байланысты 1986-1988 жылдары, яғни апаттан кейін болып есептеледі. Қарқынды сырқаттар санының көбеюі байқалған жоқ; Чернобыль АЭС-індегі апаттың салдарына байланысты лимфа лейкемиясы немесе психикалық аурулар анықталған жоқ. Чернобыльге дейін және одан кейін сырқаттанушылық көрсеткіштері салыстырылған зерттеу барысында Швецияның орталық бөлігіндегі ашықтық дәрежесі үш аймақта әртүрлі болып келеді.

Чернобыль АЭС-індегі аварияның салдары мен жастар арасындағы лейкемия жиілігі арасындағы байланыстың болмауы грек есебінде анықталған. Ел 17 аймаққа бөлінді; неғұрлым жоғары топырақтың 1200 беткі талдауында цезий-137 әсерін бағалау 3000 Бк-ға дейінгі деңгейлерде бұдан басқа, іргетастың радиациясы ескерілді. Норма туралы ақпарат клиникадағы шығарындылар аудиті арқылы алынды. 1988 жылғы шілдеден бастап қандай да бір елеулі әсер зардаптары 1988 жылғы шілдеден 1991 жылғы маусымға дейін байқалмаған (қауіптіліктің ең жоғары 0,2/1000 Бк кг "100 000 адамға-жылға 1, 95% ДИ - 30, + 32). Заңдылық бағаланбады, дегенмен, кездесушілік аудан мен уақытқа байланысты бес есе немесе бес түрлі салада және уақыт бойынша қарастырылды.

Грекиядан келген жаңа есепте жаңа туған нәрестелердің лейкемиямен сырқаттанушылығы бірнеше есеге артқан (өмірінің бірінші жылы ішінде талданады). Чернобыль АЭС-індегі апаттан кейін ұрықтанған балалар спутниктерге жатқызылды. Салдарлар деңгей аймақтары бойынша Грекия үшке бөлінді. Салдарлар деңгейі бар аймақтарда ешқандай асып кету байқалмады; топырақтың 100 Бк кг '1-ден кем, алайда неғұрлым күшті ластануы бар аймақтарда айтарлықтай үлкен өсім байқалды. Асыра пайдалану қауіпі бір жылдың ішінде жоғалып кетті. Зерттеу нәтижелері 160 000 астам баланы біріктіретін топта қосымша сегіз жағдайға байланысты болды.

Әскерге қабылдау артық болудың бір бөлігі толық болуы мүмкін. Орташа бөлігі 2 мЗв бағаланды, мысалы көбейтуді ұсыну үшін қауіпті болып саналады. Егер осы қауіптілік көрсеткішін барлығына қолданатын болсақ, онда радиацияның ашықтығы өзіне тән көздерден балалар лейкемиясы жағдайларының 80% -ын құрауы мүмкін. Қысқа уақыт қауіптілік мысалы да

болжауға келмейді: көптеген зерттеулерде лейкемия қауіпі сәулеленуден кейін екі-төрт жылдан кейін байқалады және 10-15 жыл бойы созылады.

Чернобыль әсері туралы лейкемия және қалқанша бездің түрлі аурулардың нашар зерттеулерін Еуропалық елдер жаңа тексеруге ұсынылды. Осы уақытқа дейін жалғыз өсуінің айқын белгісі болып табылады. Чернобыль апаты, жақын орналасқан жерлерде жастардың қалқанша безінің қатерлі ісіктерінің өсуіне себепкер болған апат орны.

1.1.7 Атом өнеркәсібі қызметкерлерінің арасындағы обыр

1.1.7.1 Біріккен Корольдіктегі атом өнеркәсібі қызметкерлері арасындағы обыр

Селлафилдтегі қайта өңдеу зауытының 14 000 жұмысшысы арасындағы өлім-жітім 1947-1986 жж. ілеспелі зерттеуде зерттелді. Бақылаудың орташа ұзақтығы 26 жасты құрады, ал ұсынымдардың орындалуы 99% -ды құрады. Орташа жиынтық үлесі бір қызметкерге 90 мЗв құрады, бұл барлық зерттелген топтар арасындағы ең жоғары көрсеткіш болып табылады. Бұл көбінесе кеңсенің атом бизнесінің ерте заманында, радиациялық қауіпсіздік нормалары қазіргі заманғы деңгейде болмаған кезде жұмыс істеген. Аурулардан болатын жалпы өлім-жітім жалпы ел бойынша (SMR 0,96, 95% CI 0,90-1,03), сол сияқты Камбрияда да.

Сырқаттанушылық қалыпты деңгейден біршама төмен болды (SIR 0,90, 95% CI 0.83-0.97). Қалқанша безі ауруларынан болатын артық өлім-жітім (SIR 3,3 алты жағдайда) Қалқанша безі ауруларынан (SIR 3,3 алты жағдайда) және плевраның қатерлі ісіктерінен (SIR 3,5 алты жағдайда) өлім-жітімнің артуы байқалды. Жеткіліксіз сипатталған және факультативтік аурулар қауіпінің ұлғаюы алайда артық мөлшер едәуір түзетілді. Қатерлі ісіктердің үш түрінен (көмей, өкпе және бауыр) болатын өлім-жітім үлкен тапшылықпен түзетілді. Өлім-жітімнің жоғары деңгейі бар жалғыз ауру тамақтың қатерлі ісігі болды. Он екі өлім лейкемиядан (ХЛЛ қоспағанда) болды, ал ERR көрсеткіші 14 ХЛЛ-мен байланысты емес лейкемияға арналған (90% ДИ 2-71) және 0,1 (90% ДИ - 0,4, + 0,8) әртүрлі аурулар себебінен болды. Алдыңғы есепте жасалған жаңалықтар радиацияны пайдалану кезінде қуықтың қатерлі ісігі мен әртүрлі миелдің даму қатерінің артуы расталмаған.

Радиациядан туындаған аурулардың қауіптілігін ең ауқымды зерттеу барысында Ұлыбританияның Ұлттық қоймасынан жылу энергиясын, атомдық отын циклін жасау немесе ядролық қару жасау саласында жұмыс істейтін шамамен 95 000 адам бөлінді. Өкілдерді байқаудың басталған күні әр түрлі қорлар - 1976 жылдан 1983 жылға дейін, ал аяқталу күні - 1988. Аурулардан болатын өлім-жітімнің соңғы нүктесі болды. 1800-ден астам өлім-жітім оқиғасы тіркелді, оның ішінде 45-і ХЛЛ-мен байланысты емес лейкемиядан туындаған қатерлі ісіктер. Орташа радиацияның өмір бойы орташа үлесі 34 мЗв құрады. Неғұрлым елеулі орташа үлес Селлафилда (93 мЗв) жұмысшыларында белгіленді, олар 100 мЗв астам жиынтық дозасы бар мамандар болып саналды. Деректер тек радиация бойынша қол жетімді болды. Ашықтық зерттеу үшін лейкемия көрсеткіштері екі жылға төмендетілді, ал басқа аурулар үшін бірнеше жыл бойы тұрақты кері қайту

пайдаланылды. Ұқсас Байқау жылдарының осындай саны да зерттеуде ескерілмеген. Барлығы үшін сәулелену дозасымен сыни байланысы анықталған жоқ (ERR 0,5-ке Зв, 90% ТИ - 0,1-ден + 1,2-ге дейін). Елеулі сыни байланыс мыналар үшін анықталды: лейкемиялар (ХЛЛ қоспағанда) ERR 4,38/Зв (90% ДИ 0,40-13,58). Жоғары қауіп миеломаның әртүрлі түрлері үшін де белгіленді, алайда бұл нәтиже нақты іс жүзіндегі маңыздылығы (0,0-ден + 46-ға дейінгі 90% ӨД Зв-ге 6,9 ЖМ) осындай болды. Жоғары қауіп қалқанша безінің қатерлі ісіктері радиациялық қызмет қызметкерлері арасында байқалды (SMR 2,14 және 3,03), алайда бұл сыртқы сәулелену дозасымен байланысты болды (ERR 1,05, 90% ДИ - 1,12-ден + 12,25-ке дейін). Пропорционалды молшылық анықталған кезде нашар сипатталған және факультативтік ісік анықталды. Өмір бойы қауіп ХЛЛ қоспағанда барлық қатерлі ісіктер үшін Зв-ге 10% және лейкемия үшін 0,76% ретінде бағаланды. Лейкемия үшін де, барлық қатерлі ісіктер үшін де ERR көрсеткіші өте жоғары болды; ядролық бомбаның жарылысынан аман қалғандар үшін қателердің шегі кең болды. Өмірге қауіп шамамен екі есе көп болған. Хиросима мен Нагасакидегі жарылысқа қарағанда, сенімділік диапазондары қауіптілігі шамадан тыс болмағандықтан сапа диапазонын қамтамасыз ету үшін жеткілікті ядролық бомбаның жарылысынан аман қалғандардың пікірі бойынша бірнеше есе жоғары.

Ұлыбритания Атом энергиясы басқармасының 40 000 жуық қызметкерін серіктестік зерттеу Ұлыбританияның Атом энергиясы жөніндегі басқармасының 1946-1986 жылдардағы 40 000-ға жуық қызметкерінің серіктестік зерттеуінде аурулардан болатын өлім-жітім зерттелді. Байқаудың орташа ұзақтығы 22 жылды, ал орташа жиынтық салыстырмалы үлесі - 40 мЗв құрады. Байқаудың кульминациясы аурулардың жиынтығы 1506 болғанда 99,7% құрады. Жалпы Қаржылық жағдай үшін SMR 0,78, ал әрбір зиянды ісік үшін - 0,80 құрады. ҚМЛ-мен байланысты емес лейкемияға арналған SMR 48 жағдайға байланысты 1,2 құрады. Айтарлықтай үлкен сәулелену үлесі (10 жыл ішінде) мен аурудың қауіптілігі арасындағы байланыс өкпеде және жатырда әйелдердің жасушалық ыдырауы жатырдың қатерлі ісігі үшін ғана белгіленді. Теріс, өте үлкен емес тәуелділік ERR көрсеткіші бар лейкемия үшін белгіленді - Зв-ға 4,2 құрады (95% ӨД - 5,7, + 2,6). Интерьердің ластану мәніне тексерілген жұмысшылар жатырдың ісігі пайда болуының жоғары қауіпін көрсетті. Қосымша қуықасты безі ауруының қауіп радионуклидтердің болуына тексерілген ерлер арасында радиация үлесінің ұлғаюына қарай ұлғайды; Дегенмен, бұл байланыс қысқартылғаннан кейін 10 жыл арасында айтарлықтай үлкен болмай қалды.

Өкілдер арасында жағдай-бақылау әдісімен простата ауруын зерттеу Ұлыбританияның Атом энергиясы жөніндегі басқармасы бақылаумен келісілген 136 жағдайды және 404 жағдайды қамтыды қауымдастықпен байланысты баламалы сөзден тұрады. Ішінен қорлау немесе климатта жұмыс істеу мүмкін бұзылған тритий, хром-51, темір-59, кобальт-60 немесе мырыш-65, байланыстырылған қуық асты безінің қатерлі ісігінің даму қауіпін жоғары. Мыналармен байланысты мүмкіндіктердің үлесі бес радионуклидтің кез келгенінің нақты немесе ықтимал ластануы 2,4 (95% ДИ 1,3-4,4) құрады. Нақты радионуклидтерден неғұрлым елеулі қауіп мыналарға тритий және темір-59. Қауіптілік жұмыс мерзімінің ұлғаюымен әлеуетті ластанған климат.

Бұл радионуклидтерге ашықтық тұтастай бір мезгілде және ерекше болды. Олардың жұтылуы мен радиобиологиясы туралы көп нәрсе белгілі емес. Шегінен тыс радиация үшін ашықтық қосымша қатерлі ісіктің асқыну қаупімен байланысты.

1946 және 1988 жылдары Атом өнеркәсібіне маманданған үш британдық компанияның бірлескен тергеуі жұмыс істей бастаған кезде 75 000 өкілді қамтыды. Оның ішінде 40 000 адам кез келген сәтте радиациялық ал қалғандары сәулеленуге ұшырамаған бақылау тобын құрады. Орташа ұзақтығы 24 жылды құрады. Лейкемия үшін екі жыл және басқалар үшін он жыл артта қалу аралығы пайдаланылды. Лейкемияның 92 жағдайын қоса алғанда, қатерлі ісіктерден 1884 өлім жағдайы тіркелді. Орташа құрама бірдей доза 57 мЗв құрады. Сондай-ақ, әлеуетті араласуды өзгерту кезінде пайдаланылған сынып туралы деректер алынды. Өлім-жітім барлық аурулардан тексерілген мамандар арасында басқа жұмысшылармен салыстырғанда ұлғаймады (ОР 1,0, 95% ӨД 0,9-1,0). Жекелеген аурулардың арасында тексерілген жұмысшылар арасында тек аурулар үшін ғана қауіптіліктің толығымен жоғарылауы байқалды, мысалы плевра (ОР 7,1, 95% ӨД 1,6-43) және жатыр (ОР 3,0, 95% ӨД 1,6-5,9). Лейкемияның едәуір ұлғаюы байқалмады (ОР 1,2, 95% ДИ 0,7-2,0). Құрамдастырылған порция мен лейкемия арасындағы едәуір үлкен терінің қатерлі ісіктерін болдырмауға немесе ХЛЛ есепке алуға назар аудармай (меланома), сондай-ақ аз сипатты және факультативтік ісіктерді есепке алмаған кезде. ERR Лейкемия (ХЛЛ қоспағанда) Зв-ға 4,2 (95% ДИ 0,4-13) құрады, ал әртүрлі 0,0 (0,5-тен + 0,6-ға дейін) құрады. Бұл нәтижелер негізінен зерттеу нәтижесінде алынған деректермен сәйкес келеді, бұл зерттеу материалына едәуір дәрежеде байланысты (бұл ретте зерттеу Carpenter et al. зерттеушілердің біршама қарапайым контингенті бар, алайда бірақ неғұрлым ұзақ даму).

Осыған ұқсас атом өнеркәсібі қызметкерлерін зерттеуге BEIR V-ден қызметкердің кейінгі баяндамасында лейкемия қауіпі моделі қолданылды (ХЛЛ-ны қоспағанда). BEIR V моделі бұл Хиросима мен Нагасакиде алынған ақпаратқа байланысты қауіптің жалпы моделі анкилоздаушы спондилит жағдайындағыдай болған. Өткеннен негізгі айырмашылығы ашылу сәтіндегі жасы және ашылу сәтінен өткен уақыт бойынша радиация дозаларын өлшеу болды. BEIR V моделінде ашықтық бірлігіне қауіп жас кезінде неғұрлым байқалады және ашықтықтан кейінгі уақыт өте келе азаяды, бұл ретте құлдырау мысалы ашықтық жасына байланысты болады. Алынған қауіптілік көрсеткіші ядролық бомбаның жарылысынан кейін аман қалғандар туралы ақпарат негізінде алынған көрсеткішке BEIR V-дегі ақпарат (BEIR V көрсеткішіне Зв-ге байқалған ERR-дің арақатынасы) 1,3, 90% ТИ - 0,2-ден + 4,5-ке дейін) ұқсас. БҰҰ ҰҚДК-ның 1988 жылғы бағаларымен шамалы неғұрлым жақын ұқсастық Бағалаулар және «аспан - шегі», олардың негізінде сенімділіктің ұқыпты диапазондары алынды (1988 жылғы БҰҰ ҰҚДК-да анықталғандармен салыстырылатын эксперименттік көрсеткіш) 1,1, 90% 0,2-3,1).

Британдық Атом қаруы институты Ілеспе зерттеуде 1951 жылдан бері пайдаланылған 22 500 жұмысшының өлімі бағаланды. Сыналушылар 1982 жылды 99% -дан астам кульминациямен аяқтады. Орташа ұзақтығы 19 жасты құрады, ал бүкіл дененің сәулеленуінің орташа жалпы үлесі 1,4-ке бағаланды.

Жалпы өлім-жітімдегі де (SMR 0,79) және Аурулардан болатын өлім-жітім (SMR 0,84) материалдық жағдайына байланысты белгіленді. Қатерлі ісіктердің артық болуы анықталмаған, алайда асқазан, өкпе және ми ауруларының қаупі аздау екені байқалды. Радиациялық қызмет қызметкерлерінің арасында, сондай-ақ тік ішек пен қуықтың қатерлі ісіктері барлық өкілдер арасында байқалады. Сәулеленудің жиынтық дозасы 10 мЗв және одан астам жұмыскерлерде неғұрлым қарапайым радиациялық жұмысшылармен салыстырғанда аурулардан болатын өлім-жітімнің артуы байқалды. ERR бағалау 10 мЗв барлық қатерлі ісіктер үшін 7,6% (95% ДИ 0,4% -15,3%) құрады. Анықталмаған қатерлі ісіктердің қандай да бір түрінің шектен тыс артық болуы 4 742-де тіркелмеген кез келген радионуклидпен ішкі ластану мәніне байқалған жұмысшыларды және барлық немесе жұмысшылар ішкі ластануға емес, сыртқы сәулеленуге тексерілді. Кез келген жағдайда, қуықасты безінің қатерлі ісіктерінің жиілігі (ӨЖ 1,7, ДИ жарияланбаған) уранның ашықтығына және бүйректің қатерлі ісіктеріне тексерілген жұмысшылар арасында полонийдің ашықтығына тексерілгендердің арасында орын алды. Сыртқы байланыс олардың тиістілігін бөлуді қиындататын ішкі саңылаулармен белгіленді.

1.1.7.2 Басқа елдердегі атом өнеркәсібі қызметкерлерінің қатерлі ісігі

Канадалық есепте қатерлі ісіктерден өлім-жітім 13 570 ер адам арасында бағаланды. 1956-1985 жылдар аралығында Канаданың Ядролық энергетика министрлігінде жұмыс істеген. Байқаудың орташа ұзақтығы 17,5 жылды құрады. Оның ішінде 4 260 адам кез келген сәтте сәйкестендіру шекарасынан тыс жерде сәулеленуге ұшыраған. Орташа жиынтық Сәулеленудің орташа жиынтық дозасы 15 мЗв құрады. Қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім де, жалпы өлім-жітім де жалпы қабылданған нормадан төмен болды (SMRs 0,77 және 0,87, жеке). Артық шығын Қатерлі ісіктердің кез келген түрінен өлім-жітім барлық қатысушылар арасында байқалмаған. ХЛЛ-мен байланысты емес лейкемияға арналған SMR 0,45 құрады, бұл байқалған төрт жағдайға байланысты. Радиацияның ашықтығы мен аурулардың қауіптілігі арасындағы өзара байланысты зерделеу үшін жұмысшылар ашықтықтың үш санаты бойынша бөлінді: радиациялық ашықтықсыз, 50 мЗв-мен салыстырылатын жиынтық үлесі бар жұмысшылар және 50 мЗв және одан астам. ХЛЛ-мен байланысты емес лейкемия үшін ашықтықтың ұлғаю үрдісі байқалды жеке SMR 0,28, 0,55 және 0,65 көрсеткіштерімен (Pmnd 0,06 біркелкі емес) есептелінді. ERR көрсеткіші ХЛЛ-мен байланысты емес лейкемия үшін 90% ДИ 0,1-110 (екі жылға төмендеу) әр Зв 19 жыл құрады.

Бірінші ұзын учаскелерде жұмыс істеген жұмысшылар арасында серіктестер жүргізген зерттеу «Маяк» атом кешені қатерлі ісіктерден болатын жалпы өлім-жітімнің де, лейкемиядан болатын өлім-жітімнің де ұлғайғанын көрсетті.

Алғаш рет пайдаланылған 9 000-ға жуық адам 1948 жылдан 1958 жылға дейінгі кезеңде отынды қайта өңдеу және «Маяк» плутоний өндіру кешенінде жұмыс жасады. Өлім-жітімді орташа есеппен бір жарым күн бақылап отырды. Орташа жиынтық дозалар біреуден көп дымды құрады. Бақылау тобы шамамен 10 000 адам, олар ұқсас кезеңде тартылған, бірақ радиация дозалары

шекті рұқсат етілген деңгейден аспаған. Жалпы қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім жабылмаған жұмысшылар арасында сәулеленбегендермен салыстырғанда іс жүзінде екі есе жоғары (ӨЖ 1,4, 95%) 1,3-1,6 ерлер үшін), ал лейкемия қаупі оларда екі есе жоғары болды (ОР 2,1, 95% ДИ) 1.2-3.7). ОР лейкемиясы Гр-ға 1,3 ретінде бағаланған және кейінгі уақыт ішінде айтарлықтай азайды. Жасушадан болатын өлім-жітім Өкпедегі жасушаның ыдырауынан болатын өлім-жітім барлық қатысушылардың арасында тым жоғары болды (ОР 1,9, 95% 1,5-2,3) және әсіресе плутоний зақымданған адамдар арасында (ОР 3,2, 95% ӨД) ерлер үшін 2,2-4,6) жоғары болды. Плутонийден өкпеде жасушаның ыдырауына арналған ERR өкпенің агрегатталған порциялары үшін 0,22 және 0,36 ретінде бағаланады немесе 7,5 Зв-ден астам, жеке. Келесі әрекеттердің орындалуы ашылмаған. Болжам бойынша, ішкі бүліну қол жетімді деген негізде кемітілген сыналушылардың үлкен санында сыртқы сәулеленуге қарамастан қауіпті болды, ал бақылау тобы қосымша сәулеленуге ұшырады.

Өкпеде жасушалық ыдыраудың 162 жағдайын қамтитын бақылау жағдайы концентраты 1961 жылдан 1991 жылға дейінгі кезеңде талданған «Маяк» атом кешенінің жұмысшылары арасында өкпенің жасушалық ыдырауына тексерілді. Бақылау ретінде 338 жұмысшы (бірінші жұмыс жылы, еңбек жағдайлары және т.б.) шақыру) алынды. Плутоний құрамының шоғырландырылған көрсеткіші несеп талдауы бойынша бағаланды. Өкпедегі плутонийдің орташа салмағы науқастар арасында 1,5 кБк және науқастар арасында 0,4 кБк құрады. Өкпенің сақталған бөлігі науқастар үшін 1,6 Гр және бақылаушылар арасында 0,4 Гр құрады. 5,55 кБк плутонийден асатын дене салмағы үш есе жоғары өкпеде жасушаның ыдырау қаупі (ОР 3,1, 95% ДИ 1,8-5,1) саналды. Болжамды темекі шегуден қауіптілік 60%, ал плутонийден - 19% бағаланды. Гистологиялық әртүрліліктердің арасында плутониймен байланысты қауіп аденокарциномалар (37%) және ең азы - ұсақ жасушалық карцинома үшін (6%) бағаланды.

Өкпедегі өлім-жітімнің жасушалық ыдырауын ілеспе зерттеу 1970-1989 жылдары «Маяк» радиохимиялық зауытының 4 000 астам жұмысшылары арасында өткізілді. Несепті зерттеу өкпенің зақымдануын бағалау үшін плутоний саңылауларынан пайдаланылды. Қауіптіліктің жоғары көрсеткіші сондай-ақ ашықтықтың төмендетілген бағасын көрсетуі мүмкін.

Үндістанның Бомбей қаласындағы атом кеңсесі қызметкерлерінің серіктестігін шағын тексеру таратылды. Топтың құрамына 1975-1987 жж. жарияланған жоқ), аурулардан болатын өлім-жітім мәніне 95% жатады. Қатерлі ісіктерден болатын жалпы өлім-жітім (SMR 0,8, 95% CI 0,6-1,1 40 жағдайларға байланысты). Өлімнің бес жағдайы лимфогематологиялық қатерлі ісіктерден (SMR 0,9, 95% CI 0.3-2.2).

1.2 Полиморфизм

1.2.1 Полиморфизм түрлері

Генетикалық полиморфизм мутация нәтижесінде пайда болады. Бұл адамдар арасында немесе популяциялар арасындағы ДНК нуклеотидтік негіздің бір өзгерісінен бірнеше жүз негіздер нұсқасына дейінгі

мутациялармен сипатталады. Негізінде полиморфизмдердің тек екі түрі бар: ДНҚ құрамындағы негіздерді ауыстырумен байланысты және негіздер жұптарын қоюмен немесе жоюмен байланысты. Генетикалық полиморфизмнің ең қарапайым түрі бір нуклеотидті полиморфизм болып есептеледі (SNP). Егер орналасуы, яғни позициясы кем дегенде екі нұсқада болса, онда ол позиция SNP деп аталады. Негізінен SNP сирек болып табылатын жалпы популяцияда 1% -дан көп кездесетін аллель. Басқа генетикалық полиморфизмдер типтері ДНҚ фрагментін қою немесе алып тастау нәтижесінде туындайды. Олар қайталанатын тізбектер (шағын және микросателлиттер) және өрескел генетикалық шығындар және түзетулерді қамтиды.

Өрескел өзгерістер - бұл ДНҚ тізбектерінде болатын өзгерістер, мысалы орындарының ауысуы, жойылуы немесе қайталануы бар мутациялар. Геномдық өзгерістердің бұл түрлері жоғары шешімді цитогенетиканың көмегімен (хромосомалардың саны және хромосомдық транслокациялар едәуір өзгерістері үшін) және хромосомды аудандардың фрагментарлық анализі үшін Саузерн-блоттингтің көмегімен, микросателлиттерді, және *in situ* (FISH) флуоресценттік будандастыруды анықтай алады.

Гипервариабельді шағын сателлиттер әдетте қысқа тандемді қайталаулар, олар (6-дан 100 п.т. дейін) 0,5 кб.т. бірнеше мың негіздемеге дейін қайталаулар ретінде анықталады. Олар негізінен гендер арасында орналасқан және геномда, көбінесе теломерлік учаскелерде, біркелкі ретті болып келеді. Полиморфизмнің ұзындығы және айқаспалы будандастыру қабілетінің арқасында, минисателлиттер ДНҚ-да және жеке басын сәйкестендіру үшін сот сараптамасында қолданылады [72].

Микросателлиттер немесе қысқа тандемді қайталаулар (STR) - бұл бірнеше 1-ден 4-ке дейін жұп негізден тұратын дәлелді бірізділіктің көшірмелері. Олар прокариоттарда, эукариоттарда, тіпті ең кішкентай бактерияларда да геномдар таралған. Бұл полиморфизмдер саны бойынша аллельдік өзгермеліліктің жоғары деңгейін қайталанатын бірліктер арқылы көрсетеді. Сонымен қатар олар ілінісу зерттеулерінде маркерлер ретінде кеңінен пайдаланылады. STRs жиыны атап айтқанда, тринуклеотидті қайталаулар адамның көптеген нейродегенеративті ауруларымен байланысты, мысалы, осал X синдромы және тринуклеотидті қайталаулар, осал X синдромы және Хантингтон ауруы сияқты бұзылулар, сондай-ақ адам обырының кейбір түрлері жатады. Мұндай ашық бағдарламалық қамтамасыз ету көбінесе динамикалық мутациялар деп аталады. [73].

1.2.2 Бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNPs)

Бірнуклеотидті полиморфизмдер - монобазті жұпты ДНҚ геномындағы позиция, онда әр түрлі балама реттілігі (аллели) бар қалыпты адамдарда белгілі бір популяциясында (популяция), әрі аз жиі кездесетін аллель болады, оның таралуы 1% немесе одан артық. Осылайша, қою немесе жою нұсқаулары бар негіздері (инделалар) SNP болып саналмайды. Алайда, кейбір SNP-ге тән қасиеттер сондай-ақ инсерция немесе делеция үшін қолданылады. Бейполиморфтік дәйектілік көрсетілген нақты зерделенетін популяциямен сүйемелденуі тиіс. Басқаша айтқанда, SNP - бұл полиморфизм үлгілері

арасындағы ДНК қатысты бірыңғай негізі болып саналады. SNP геном ішіндегі мол молекулалық маркерлердің көпшілігін құрайды. Халықаралық жұмыс тобы SNP адамның ішіндегі геномның әртүрлі реттік вариациясын дайындады, ол 1,42 миллион SNP құрайды. Бір жүгері геномына 70 SNP тиесілі, ал бір бидай үшін – SNP 20-п. ғ. к.[74].

SNP таңдау маркері болып атанды. Геном санының көпшілігіне байланысты олар тығыздығы жоғары генетикалық карталар жасау үшін өте пайдалы. Мұндай тығыздық басқа генетикалық маркерлер классымен жүзеге аса алмайды. SNP жоғары сапалы және тиімділігі жоғары генотиптендіруді талдау ақпараттық негіз болуы мүмкін. Егер аминақылдағы өзгерістер фенотиптің өзгерісіне әсер етсе, SNP кодталған облыстарында (cSNP) функционалдық мәні бола алады. SNP маркерлер нүктелі функционалдық полиморфизмнің фенотиптік түр өзгерістерімен, яғни модификациямен байланысты. Олар шамамен ең үлкен полиморфизмдердің функционалдық классын құрайды.

Теориялық тұрғыдан, ДНК молекуласының белгілі бір орнында төрт нуклеотид саны болуы мүмкін, бірақ шын мәнінде осы төрт нуклеотидтің екеуі ғана популяцияның белгілі бір аймақтарында байқалады, сондықтан SNP негізінен биаллельді сипатта болады. SNP-дің биаллельді табиғаты оларды басқа мультиаллельді маркерлермен салыстырғанда зерттелген әрбір локус үшін аз ақпаратты болып саналады, оларға RFLP және микросателлиттер сияқтыларды жатқызуға болады[75], бірақ бұл қиындық олардың таралуы арқылы еңсеріледі. Бұл локустардың көп мөлшерін пайдалануға мүмкіндік береді. SNP негізінде Кругляк арқылы 750 маркерден тұратын 4 см картасы 300 микроспутниктік маркерден тұратын 10 см картаның ақпараттық мазмұнына тең екенін анықтады [76].

SNP басқа маркерлерге, әсіресе микросателлиттерге қарағанда аз өзгереді. Мутациялардың қайталануының төмен жиілігі оларды эволюциялық тұрақты етеді. Бұл күрделі генетикалық сипаттамаларды зерттеу және геном эволюциясын түсіну үшін тиімді маркерлер. Бұл сондай-ақ оларды популяциялық зерттеуде қолдануға ыңғайлы етеді.

1.3 ген p21

1.3.1 p21 құрылымы мен белоктардың әрекеттесуі

p21Waf1/Cip1 Cip/Kip циклиннің киназа тежегіштері (CKI) отбасына жатады. p21Waf1 / Cip1 қуатты және циклинге тәуелді киназалардың (Cdks) әмбебап ингибиторы деп алғаш рет сипатталды. Cip/Kip отбасы аминотерминалды аймақтарында осы маңызды реттілік гомологиясына тән. p21 амин-терминалды домені, сондай-ақ сәйкес келетін p27 немесе p57 домендері, екеуі де циклин/КДК белсенділігін тежеу үшін қажетті және жеткілікті болып келеді. p21 карбокситерминалды домені пролиферацияланатын ядролық антигенмен (PCNA) байланысты, оның суббірлігі ДНК полимераза δ және ДНК репликациясын әсерсіз тікелей басады, тіпті ДНК қалпына келуіне әсерін тигізбей.

p21Waf1/Cip1 p53-индукцияланған өсуді тоқтатудың медиаторы және тікелей CDK белсенділік реттегіші ретінде анықталды. p21Waf1/Cip1 теріс

бақылауда маңызды рөл атқарады, сонымен қатар жасушалардың өсуіне әсер етеді және әдетте жасушалармен байланыста, сарысудың жетіспеушілігі, дифференциациясы немесе қартаюы кезінде белсендіріледі.

Адамның p21 гені 3 экзоннан тұрады (68, 450 және 1600 б.), бірақ бірінші экзон трансляцияланбайды. Адамда p21 протеині 164 аминқышқылынан тұрады, оның молекулалық массасы 21 кДа. p21 Waf1/Cip1 тікелей N-терминусына жақын консервативті аймақ арқылы циклиндермен (Цик 1) әрекеттеседі, дегенмен оның C-терминал аймағының жанында циклинмен әрекеттесетін екінші әлсіз байланысы бар, ол PCNA байланыстыру доменімен қабаттасады. Сонымен қатар, p21 оның N-терминал аймағындағы циклинге тәуелді киназа доменінің (Cdk) учаскесінде бөлек байланыстыруға ие. Оңтайлы реакция үшін циклин-Cdk тежелуі, осы сайтпен байланысуы, сондай-ақ циклиндердің біреуі қажет. p21 циклин/Cdks байланысы үшін және қазірдің өзінде бұзылу үшін p107 және p130-мен бәсекелеседі, осы молекулалар арасында комплекстер түзеді.

P21 E2F-тәуелді транскрипцияның репрессиясын E2F коэффициентімен тікелей байланыс арқылы тудыратыны анықталды. Бұл E2F p21 гені ретінде жұмыс істей алатынын білдіреді, оны E2F-тәуелді транскрипцияны бастау кешенімен сәйкестендіреді, осылайша оның қызметін тежейді.

p21 с-Мус-Мах-қа кедергі жасау арқылы с-Мус N-сонымен байланыса алады. с-Мус және p21 өзара әрекеттесу p21-тәуелді ДНҚ тежелу синтезіне қарсы әрекет етеді, өйткені с-Мус PCNA-мен бәсекелесе отырып, p21 Sterminus-пен байланысады.

p21 p300 сияқты транскрипциялық коактиваторлардың қызметін жақсарта алады. P300-нің NF B-тәуелді транскрипциясымен әрекеттесу қабілеті p300 белсенді циклин/CDK кешендерімен теріс басқарылады. Сонымен, Циклин/CDK басу белсенділігі p21-нің p300- белсендіру қабілетін түсіндіру тәсілі болуы мүмкін.

Адам папилломавирусының 16 (HPV-16) E7 ақуызы p21-мен байланысады және p21 карбокси-терминалды доменімен байланысу үшін PCNA-мен бәсекелеседі. E7 байланысы p21 бар p21 циклин/CDK белсенділігін, сондай-ақ PCNA тәуелді ДНҚ синтезін басу қабілетін блоқтайды. E7 p21 циклин/CDK байланыс кешендерін бұзбайды, бірақ p21-тәуелді CDK басылу белсенділігін төмендетеді.

ДНҚ метаболизмінің екі ферменті Fen 1 (Фап эндонуклеаза I) және ДНҚ- (цитозин-5) метилтрансфераза (ДНҚ МТаза) PCNA-мен бәсекелесіп, p21 генімен байланысады. PCNA физикалық түрде Fen I-мен байланысады және оның ферментативті белсенділігін ынталандырады. p21 PCNA-байланыстырушы доменінің орталық қалдықтары Fen 1-мен ең консервативті болып келеді және олардың PCNA-мен өзара эксклюзивті байланысуына делдал бола алады.

ДНҚ-МТазаның PCNA және PCNA-DNA-мен тікелей байланысады және МТase байланысы p21 арқылы бұзылды. Жаңадан репликацияланған ДНҚ H1 гистоны нуклеосомаға енгізілгенге дейін метилденілген болуы керек. Яғни, p21 ДНҚ репликациясы кезіндегі метилдену деңгейін бақылай алатыны ұсынылады.

ДНҚ метаболизденетін ферменттерден басқа, GADD45 де p21-PCNA әрекеттесуіне өзара қатысады. GADD45, p21 сияқты, ядролық ақуыз болып

табылады және ол өсудің тоқтауының, апоптоздың, эксцизиялық жөндеудің және ДНҚ тұрақтылығының индукциясына қатысады. GADD45 PCNA-мен p21-ден айырмашылығы аймақ арқылы байланысса да, p21 де, екеуі де GADD45 PCNA байланыстыру үшін бір-бірімен бәсекелеседі.

GADD45 және онымен байланысты MyD118 гомологы p21-мен тікелей байланысты болуы мүмкін. GADD45 циклин-Cdk кешендерінің тежелуіне өздігінен де, p21 комбинациясы арқылы да қатыспайды.

p21 N-сонында прокаспаза 3-пен тікелей байланысады және өлімді индукциялау және басу үшін қатысады. Сонымен қатар, p21 SAPK-пен, оның N-сонымен байланысады және оның фосфорлануын, сондай-ақ MKK4 киназаның активтенуі тежейтіні анықталды.

p21 басқа реттеуші ақуыздармен әрекеттеседі, мысалы, протеинкиназа, CK2, кальмодулин (CaM), онкогендік потенциалы бар жаңа реттеуші жасуша ақуызы, SET және транскрипция факторы C / EBP- α . скрипт факторы C / EBP- α .

P21Waf1/Cip1 жасушалық циклді тежеу белсенділігі оның ядросының локализациясымен байланысты. Алайда, амин қышқылының C-соңғы түрінен 10- үзілуі p21 ультракүлгін сәулеленген қалыпты диплоидты фибробласттарда және көптеген ісік жасушаларында, негізінен локализацияланған цитоплазмада анықталған.

Цитоплазмалық p21 мен ASK1 арасындағы физикалық байланыс сипатталды және ASA 1 және MAPK (SAPK/JNK) каскадының белсенділігін басатыны анықталды, осылайша сол арқылы жасушаны апоптоздан сақтайды. Цитоплазмалық p21 апоптоз кезінде бөліну немесе кесу арқылы түзіледі деген болжау ұсынылды. Цитоплазмалық p21-дің басқа формалары сипатталған, алайда олардың рөлі әлі белгісіз.

1.3.2 p53-тәуелді p21 транскрипция индукциясы

p53 ісік супрессор ақуызы үшін қажет индукцияланатын транскрипция факторы трансактивация жасуша циклін басқаруға қатысатын гендердің саны. p21 өрнегі p53 нокаут (p53 $-/-$) тышқандардың эмбриондары мен тіндерінің көпшілігінде қалыпты. p53 p21 транскрипциясы үшін қажет болмаса да, p21 реттелуі p53-ке тәуелді. γ -сәулелену арқылы ДНҚ зақымдануы. Өсірілген p21 жетіспейтін тышқанның эмбриондық фибробласттары ДНҚ-ның зақымдалуына жауап ретінде G1 қамауға алу мүмкіндігіне ие болды, осылайша p53 мүмкін жасушаны ұстауға қатысатын қосымша генді индукциялайды. p21 транскрипциясы және жасуша Адамның сәулеленген жасушалық желілерінде циклдің тоқтауы байқалды.

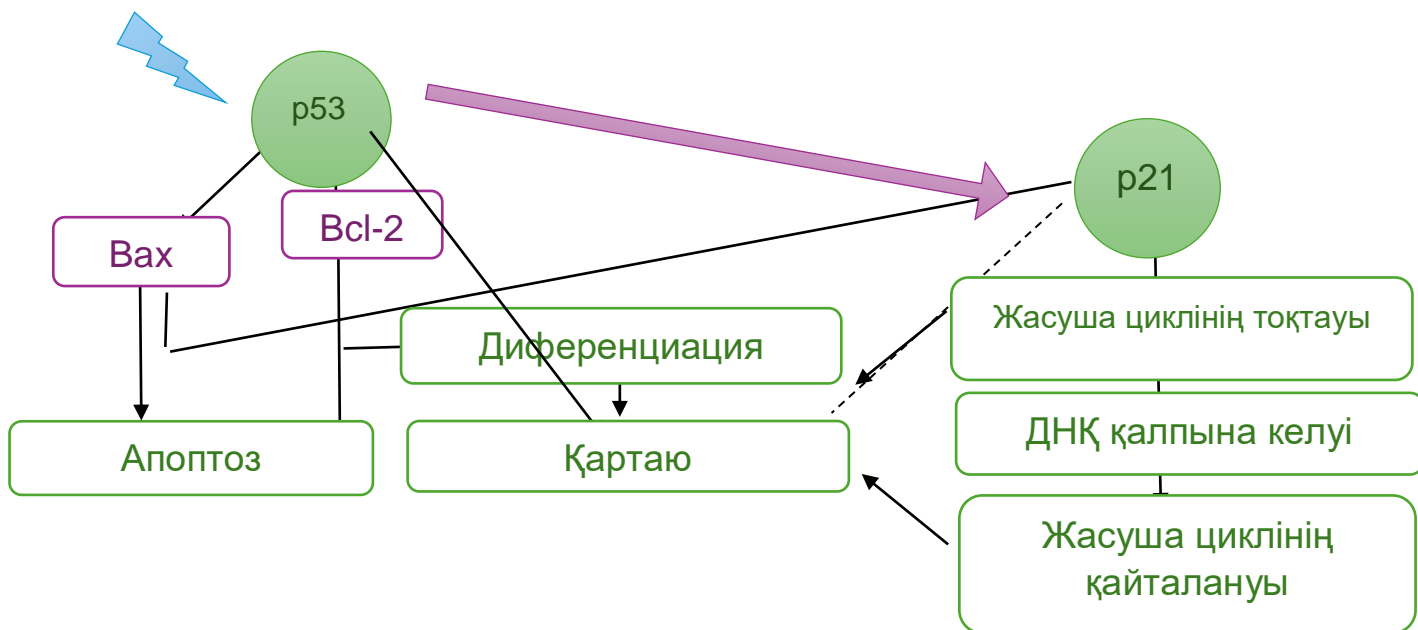
p21 экспрессиясы p53-тәуелді жол арқылы өсетіні анықталды эмбриональды фибробласттарды шпиндельді өңдеуден кейінгі дераптор нокодазол. Рибонуклеотид пиразофурин және циклопентенилцитозин сияқты биосинтез тежегіштері p53 – индукциялайды тәуелді p21 өрнек ДНҚ зақымдануы және әкелді қалыпты фибробласттардағы және адам жасушаларының өсуіндегі ретинобластоманың гипофосфорлануы тежелу. p21-нің p53 арқылы транскрипциялық индукциясы жасушалардың өтуіне жол бермеуі мүмкін апоптозға және оның орнына жасушалық циклдің тоқтауына әкеледі.

p21 транскрипциясын белсендіретін бірқатар агенттер жолдарға тәуелді емес p53. Бұл агенттер нақты cis-әрекет ету үшін әртүрлі транскрипция факторларын байланыстырады p21 промоторында орналасқан элементтер. Аймақ -119 бит және басы арасындағы адам транскрипциясының p21 генінде алты Sp1 байланыстыру орны бар (Sp1-1-ден Sp1-6). Sp1 - мырыш саусақ мотивтері арқылы ДНҚ-мен байланысатын мультигендік отбасының мүшесі С-терминусы. Sp2, Sp3 және Sp4 кең құрылымы мен реттілік гомологиясына ие Sp1 көмегімен.

Форбол эфирі (PMA) және оқада қышқылы Sp1 арқылы p21-ді индукциялайды [51]. BRCA1 ісігі супрессорлық протеин p21-ді -143-тен -93 bp диапазонында белсендіреді, оның құрамында Sp1-1 және Sp1-2 сайттары және ДНҚ синтезін басады. Өсу факторын түрлендіру-β (TGF-β), кальций, бутират, ловастатин, гистон деацетилаза ингибиторы трихостатин А (TSA) [55] және жүйке өсу факторы (NGF) [57] арқылы p21 индукциясы көрсетілген. p21 промоутеріндегі Sp1-3 сайты. TGF-β және бутират пролиферацияны тежеді және индукцияланған G1 жасушалары кальциймен индукцияланған әртүрлі жасушалардағы циклді тоқтатады өсірілген тышқан кератиноциттерінің саны, ал ловастатин p53-де жасушалық циклді тоқтатуды тудырды. null адам простата карциномасының жасушалары.

PC12 жасушаларына жүйке өсу факторын (NGF) қосу экспрессияны тудырды және Sp1, Sp3 сайттары және p300 транскрипция коактиваторы арқылы p21 дифференциациясы. Прогестерон p21 деңгейін жоғарылатады және өсуді тоқтатуға көмектеседі. Ішінде Прогестерон рецепторы (PR) p300 және Sp1 комбинациясында табылды. Көптеген басқа транскрипция факторлары, мысалы, AP2, E2F, STATISTICS және C/EBPα әртүрлі сигналдарға жауап ретінде p21 транскрипциясын индукциялауға қабілетті. қысқаша мазмұны p53-тәуелді жол арқылы p21 индукциясы және p21 арқылы апоптозды бақылау 1-схемада көрсетілген.

1.3.3 P21 және дифференциация



1-схема - p53 тәуелді жолы арқылы p21 реттеу және p21 арқылы апоптозды бақылау.

p53 индукциясы Вах және супрессиялық өмір сүру факторы Bcl-2 белсендіру арқылы жасушаларды апоптоз жолымен жүргізе алады. p53 арқылы транскрипциялық индукцияланған p21 мұны болдырмайды және оның орнына жасушалық циклді тоқтатады. [50]-ден бейімделген.

Жасуша циклінен шығу терминалды дифференциациясына және p21 үшін міндетті шарт болып табылады, ал экспрессия *in vitro* да, *in vivo* да терминалды дифференциация кезінде индукцияланады. p21 экспрессиясы мегакариобласттық лейкоз жасушаларының (ЦМК) дифференциациясына, мегакариоцит жасушаларында (CD34+), миеломоноцитарлық жасуша линиясында (U937), хондросаркома жасушаларында (SW1353), адамның дендритті жасушаларында, макрофагтарында, перифериялық қан моноциттерінде, қаңқа бұлшықеттерінде, тышқандардың өкпесінде, нейрондарда перифериялық жүйке жүйесі p300-делдалдық жүйке өсу факторына жауап ретінде, транскрипцияның әсерінен миотубкалардың миобластардан дифференциациялануы MyoD факторында және көмей ісіктерінде ықпал етеді. Бір қызығы, p21 терминалды дифференциацияланған тышқан кератиноциттерінің дифференциациясы ингибирленеді, бірақ адамдарда ингибирленбейді және HT29 адамның тоқ ішек қатерлі ісігінің жасушаларының дифференциациясын азайтады. Сонымен қатар, p21 тышқан терісінің ісіктерінің дифференциациясын реттеуге және кератиноциттерге қатыспайтыны анықталды.

p21 қатысуынсыз тышқандарда қалыпты дифференциация байқалады, осылайша p21 дифференциацияға ықпал ететін бір-бірін жоққа шығаратын агент емес екенін білдіреді. Басқа гендер дифференциацияны реттеу үшін p21-мен бірлесіп жұмыс істейді деп саналады, соның ішінде p15, p16, p18, p19, p27, p53, p57 және Rb.

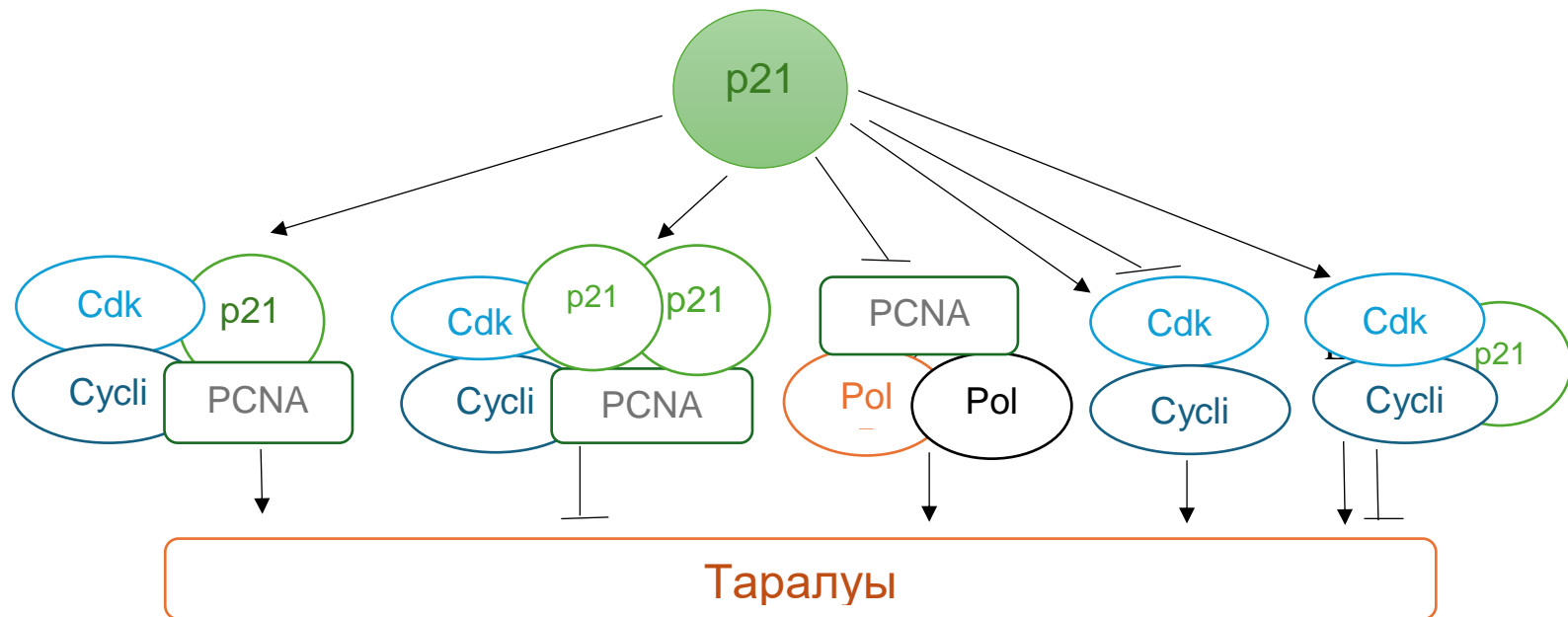
1.3.4 P21 және пролиферация

Әдетте p21 *in vitro* да, *in vivo* да пролиферацияны бірдей тежейді деп саналады және p21 экспрессия конструкцияларын кәдімгі және ісік жасушаларының желілеріне енгізу арқылы жасушалық циклдің G1 фазасында тоқтайды.

p21 реттей алатын әртүрлі механизмдер сипатталған. p21 циклге тәуелді киназалар (Cdk) немесе пролиферацияланатын жасушалық ядролық антигеннің (ПЦНА) белсенділігін тежеу арқылы өсуді тоқтатуды тудыруы мүмкін. p21 бірегей карбокситерминалды домені PCNA және ДНҚ-мен полимераза δ және ϵ және ДНҚ-ға әсерінсіз байланыса алады, тікелей ДНҚ репликациясын тежей алады. Сонымен қатар, p21 Cdk/циклин кешендері үшін құрастыру факторы ретінде әрекет етуі мүмкін. p21 Cdk4/6 және циклин D *in vitro* құрастыруын жеңілдетеді және жасуша циклінің дамуы кезінде циклинD/Cdk4 комплекстерімен байланысты екені анықталды. p21 Cdk2-мен қосылып, осылайша өсуді тоқтататыны көрсетілген. Экспрессия деңгейіне байланысты p21 рөлі активатор немесе ингибитор бола алады. Төмен және орташа концентрация құрастыру факторы болып табылады, ал жоғары концентрацияда ингибитор болып табылады.

p21 циклинді, Cdk және PCNA қамтитын төрттік кешеннің бөлігі болып табылады. Пролиферацияны ынталандыру немесе тежеу үшін p21 рөлі арнайы

жасушалық контекстке байланысты болуы мүмкін. Сүт бездері ісігіне сезімтал жоғары S-фазалық фракцияларға жататын MMTV-ras тышқандары және p21 бар тышқандарындағы ісіктердің көбеюі, ал MMTV-cMyc төменгі S-фазасын және ісіктердің төмендеуін көрсетті. қысқаша мазмұны пролиферацияны p21 арқылы реттеу 2-схемада көрсетілген.



2 – схема пролиферацияны p21 арқылы реттеу.

p21 Cdk, Cyclin және PCNA-мен комплекс түзе алады. (B) Төмен немесе аралық концентрация арқылы p21 пролиферацияға ықпал етеді, ал жоғары концентрация кезінде p21 кешен белсенді емес, бұл таралуды тежейді. (C) p21 ДНҚ полимеразамен және (D) PCNA комплексінің белсенділігін тежей алады. Cdk/Cyclin кешені немесе Cdk/Циклин кешендері үшін құрастырушы фактор ретінде әрекет етеді. (E) p21 Cdk/Циклин кешендерімен байланысады және пролиферацияны тежейді немесе көтермелеуі мүмкін.

1.3.5 P21 және апоптоз

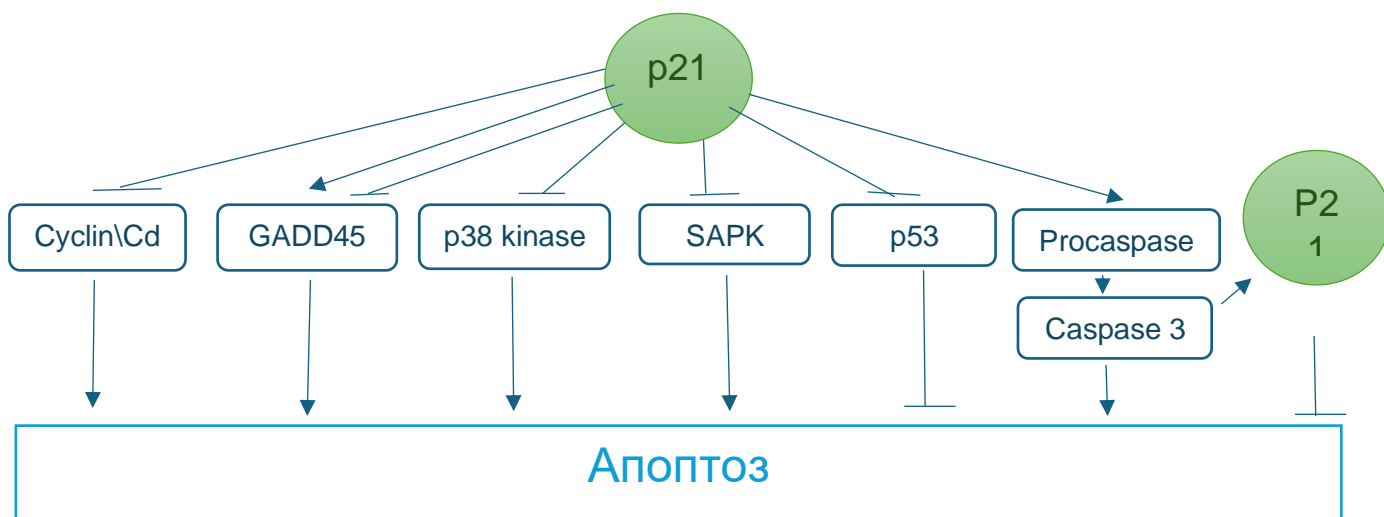
p21 апоптозды ынталандырады және басады, дегенмен ол әдетте қарсы тұрады апоптотикалық процесс. p53-тәуелді апоптоз әдетте p21 нокаут тышқандарының жасушаларында [90]. p21 экспрессиясы колоректальды p53-индукцияланған карциноманы және қорғайды меланома жасушаларының апоптозы, p21 экспрессиясының антисенс технологиясын басу кезінде және гомологиялық рекомбинациялар жасушаларды жасушаны тоқтатудан ығыстыратыны көрсетілген апоптозға дейінгі цикл жолы. Көптеген дәлелдер p21 рөлін қолдайды апоптоздан қорғау, p21 шамадан тыс экспрессиямен байланысты болды адамның ретинобластома жасушаларының желілерінде және T жасушаларында апоптозды индукциялау.

p21 нокаут тышқандарының жасушаларында өте жоғары деңгей бар екені көрсетілді ү-сәулеленуден кейінгі апоптоз. Бұл деректер әдетте p21 ақуызын көрсетуі мүмкін жасушаларды p53-делдалдық апоптоздан қорғайды, оларды жасушалық циклді тоқтатуда ұстайды.

SAPK (JNK) және p38 киназа отбасыларының MAPK белсендіруі де болып табылады. Көптеген жасушалардың апоптотикалық реакциясының

негізгі оқиғалары және p21 анықталды молекулалардың екі түрін де байланыстырады және басқарады. p21 де комплекстер түзетіні анықталды каспаз 3 және MEKKs (ASK1) бар. Бұл молекулалармен байланыс болуы мүмкін p21 өзі каспасты субстрат болып табылады және локализацияланады цитоплазма оның ядролық локализациясының каспазаға тәуелді бөлінуінің салдары ретінде C-терминальды домен және өсуді, сондай-ақ апоптозды басуға қабілетсіз. Бұл қысқарту сонымен қатар p21-нің циклин/CDK ядросын ынталандыру қабілетін бұзады. бірдей биологиялық соңғы нүкте әсерімен локализация.

p21 сонымен қатар циклин/CDK тежелуіне байланысты жасушаларды апоптоздан қорғай алады. Бұл p21 және GADD45 арасындағы тікелей өзара әрекеттесу апоптозға ықпал етеді деп сенді жасушалық циклді тоқтатудың орнына. Екі жаңа ақуыз, p21B және p21C, олар p21 нұсқалары ДНҚ зақымдануымен индукцияланғаны анықталды, p53 және p73. p21B екіге ие бірегей экзондар және p21 немесе басқасына гомолог емес ақуызды кодтайды басқа белгілі ақуыз. p21B жасушалық циклді тоқтатуды тудыратыны анықталды апоптоз. p21C I p21B экзонының кеңейтілген нұсқасын пайдаланады, бірақ екіншісімен біріктірілген және үшінші экзон p21 және p21 ақуызын кодтайды. Регламенттің қысқаша мазмұны p21 арқылы апоптоздың болуы 3-суретте көрсетілген.[77]



3-схема - апоптозды p21 арқылы реттеу.

p21 циклин/CDK, Gadd45, киназа p38, SAPK-пен комплекс түзу арқылы апоптозды тежей алады және p53-тәуелді апоптоз жолын тежейді. p21 сонымен қатар Gadd45 және procaspase 3-ті реттей алады, апоптозға әкеледі. Каспаза 3 ядролық p21-ді C-терминуста қысқартып, ядроны жоғалтуы мүмкін. локализация сигналы болып табылады және цитоплазмада болады, сондықтан ол өсудің тежелуін де баса алмайды.

1.3.6. p21 қатерлі ісік зерттеулерінде

Жасушаның көбеюі мен жасушаның өтуі (апоптоз) арасындағы қиыншылықтар онкогенез кезінде болады. Циклинбағыныңқы киназа (cdk) ингибиторы p21 табылды. 1994 жылы p21 жасуша циклінің қозғалысын бақылауда маңызды рөл атқарады. Ақуыз-1 немесе WAF1/CIP1 мидағы, өкпедегі және тоқ ішек ауруының жасушаларында қатерлі ісікке қарсы

тұратыны көрсетілді. p21 p53 қозғалысы арқылы ісік дамуын жасыруға ықпал ететіні көрсетілді. Мұс арқылы ісіктің дамуы мен p21 ақуызының өзгеруі арасындағы байланысты кейбір дәлелдерді ашты. p21 модификация қатерлі ісіктің белгілі бір аурулардың түрлері, мысалы, аналық без немесе кеуде қуысының қатерлі ісігі өршуіне жауап бермейтіні анықталды. Ісіктердің басқа түрлерінде, мысалы, қалқанша безінде немесе эндометриялық карциномада қарама-қарсы дәлелге жетті. Кіші жасушалы емес өкпе карциномасын зерттеу кезінде p21 өте көп бөлінген ісіктерде шамадан тыс экспрессияланатынын көрсетті. p21 әдетте p53 протеинімен оның жасушалық циклді басып алу бөлігіне байланысты болды.

p21-нің күмәнді бөліктері p21 аймағы және p53 протеин жағдайы бойынша таңдалады. p53 (балалар және ересектер аурулары кезінде ең трансформацияланған ақуыз) жасушалық стресс әсерінен p21 артикуляциясын белсендіреді, мысалы, ДН-ның немесе тотығу қысымы зақымдануы. p53-бағыныңқы және p53-автономды жолдар арқылы p21 қартаюдың маңызды бөлігін атқарады. p21 апоптоз, ДНҚ-ға зиян реакциясы және актин цитоскелеті сияқты әртүрлі жасуша өзгерістерін бақылайды. Сонымен қатар p21 қатерлі ісіктердің өсудің дамуына әсер етеді. Ісіктердің пайда болуы негізінен ауру жасушаларындағы p53 протеинінің жағдайына байланысты болып келеді [78].

Қатерлі ісіктер санының өсу әлемнің көптеген бөліктерінде маңызды медициналық мәселе болып табылады. Жыл сайын бүкіл әлем бойынша, шамамен 12,7 миллион ауру жағдайы және 7,6 миллион қатерлі ісіктердің мәселесі қарастырылады. Инфекция, қатерлі ісіктердің өсуіне экологиялық және тұқым қуалаушылық көрсеткіштері қатты әсер етеді.

p21 (CDKN1A) сапасы 6p21 хромосомада шектелген. Ол үш экзон мен екі интроннан тұрады және 21 кДа ақуызды кодтайды. Интерпретация аймағы негізінен экзонда жатады. p21 - бұл негізгі ақуыз, ол ДНҚ-ның зақымдалуына байланысты p53 байланысынан кейін қажет. Ол жасушаның негізгі бөлігін алады, E_CDK2 циклінің және A_CDK2 циклінің репрессиялық жаттығулары арқылы циклді бақылайды. Сондықтан ол RB протеинінің (pRb) фосфорсыздануын ынталандырады, ол ДНҚ фиксациясына немесе апоптозға әкелетін G1 тұтылуын ынталандырады.

Зерттеулер бойынша p21 полиморфизмі протеиннің артикуляциясы мен оның әрекетіне және қатерлі ісікке қарама-қарсылық көрсетуіне әсер етуі мүмкін екенін көрсетті. Екі p21 полиморфизмдері 31 кодонында (p21 C98A, dbSNP rs1801270) және 3' UTR (p21 C70T, dbSNP rs1059234), жалғыз және қосымша аралас күйінде канцерогенезге әсер етеді. p21 C98A полиморфизмі ДНҚ-ны шектеуге әсер ететін ақуыздағы серинді аргининге ауыстыруына әкеледі. Ал p21 C70T (rs1059234) полиморфизмі 20 нуклеотидтердің 3' UTR ауданындағы стоп кодонының төменгі бөлігінде кездеседі. Бұл орын жасушалардың бөлінуі, кеңеюі және ісіктерді басу үшін маңызды орын ретінде қарастырылады. Бұдан былай ол ақпараттың жылдам деградациясын қоздыру арқылы мРНҚ дұрыстығына әсер етеді, сонымен қатар ақуыздың артикуляция деңгейінің өзгеруіне әкеледі.

Осы уақытқа дейін әртүрлі атомдық эпидемиологиялық сараптамалар p21 3' UTR rs1059234 полиморфизмі мен популяциялардағы әртүрлі аурулар арасындағы байланысты бағалау үшін жүргізілді. Кез келген жағдайда,

полиморфизмнің қатерлі ісік қаупі әсеріне байланысты зерттеулер нәтижелері бір-біріне қарама-қарсы болды. Осылайша, p21 3' UTR rs1059234 полиморфизмі мен қатерлі ісік қаупі арасындағы байланысты тексеру үшін мұқият түрде мета-тексеріс жүргізілді [79].

Жоғарыда айтылғандай, p21 көбінесе ісіктерді басатын p53 деп аталатын ақуызбен жиі кездеседі. p21 жоғары экспрессиясы онкологиялық науқастар үшін жақсы белгі болып саналды, себебі p53 ісік дамуын бәсеңдететінін білдірді.

Белгілі болғандай, p53 ақуызы жеткіліксіз болса, p21 айтарлықтай ісіктің өсуін жылдамдатады. «Бірнеше жыл бұрын күнге қыздырыну денсаулықты сақтаудың ең жақсы жолдарының бірі деп есептелетін, содан кейін біз тым көп күннің әсері зиянды екенін түсіндік. Бұл протеинмен ұқсас оқиға », - дейді зерттеушілердің бірі профессор Пол Таунсенд. – «Жабайы типтегі p53 жоғалса, p21 артық өндірісі болмауы керек. Бұрын зиянсыз деп саналған бұл ақуыздың қара жағы бар».

Бұл жаңалық p21 бойынша бес жылдық зерттеудің нәтижесі болды, оның барысында ғалымдар ақуыздың құрамын арттыратын және ісіктердің дамуын бәсеңдететін дәрілерді жасауға тырысты. Ғылыми топ мүшелері ісіктерде p53 жетіспейтінін байқады, p21 мөлшерінің артуы ісіктің агрессивті түрде өсуге әкелді. Анықталғандай, p21 ақуызы ДНҚ синтезінің механизмдерін бұзады, бұл процесс репликативті стресс деп аталады. Бұл қатерлі ісік ауруының белгісі болып табылатын геномның тұрақсыздығына әкеледі.

«Енді біз p21 p53 басқаруынсыз шығарылғанда, ол агрессивті ісіктерге тән қауіпті жасуша бөліну белгілерін көрсететінін білеміз. Осы уақытқа дейін белгілі болғанның бәріне қарама-қарсы келетініне қарамастан, біздің жаңалықтарымыз болашақта онкологиялық ауруларды емдеудің жаңа әдістерін жасауға көмектеседі», - деп қорытындылады Таунсенд [80].

2. Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеуге Алматы қаласының қалалық қан орталығы ұсынған, дені сау донорлардан алынған және бақылау тобы ретінде пайдаланылған 289 үлгімен (129 қазақ, 160 орыс ұлты) салыстырғанда қазақ ұлтының 49 ДНҚ үлгісі енгізілді. Зерттеу сауалнама процесінде жазбаша расталған атом өнеркәсібі қызметкерлерінің анонимділігі, хабарда болуын және ерікті қатысуын сақтай отырып жүргізілді.

ДНҚ оқшалау қоса берілген хаттамаға сәйкес "Qiagen" (АҚШ) фирмасының реагенттер жиынтығын пайдалана отырып жүргізілді. Сыналатын гендердің өзгермелі учаскелеріндегі Аллель жиіліктерін және генотиптердің таралуын талдау полемеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілді, содан кейін өндіруші фирманың ұсыныстарына сәйкес эндонуклеазаларын пайдалана отырып, шектеу фрагменттерінің ұзындықтарының (ПДРФ) полиморфизмін анықтау. "Ensemble data base" электрондық базасынан алынған мәләметтерге сәйкес "Primer-Express" [15] бағдарламасын қолдана отырып, сыналатын учаскеге қосымша праймерледің олигонуклеотидтер тізбегі құрастырылған. Тікелей және кері праймерлердің

олигонуклеотидтер тізбегі, күшейту шарттары және зерттелетін гендердің сыналған учаскелерінің күшейту шарттары 1-ші кестеде келтірілген.

Кесте 1.

| Ген, участок | Праймерлар: F – тікелей, R – кері | Күшейту шарттары |
|-------------------------|--|---|
| <i>APC</i> (11экзон) | F: 5'GGACTACAGGCCATTGCAGAA 3' R: 5'GGCTACTCTCCA AAAGTCAA 3' | 95°С - 6 мин; 58°С - 2 мин; 72°С - 2 мин, 5 циклов; 72°С- 5 мин; |
| <i>p21</i> (31кодон) | F: 5'GTCAGAACCGGCTGGGGATG 3' R: 5'CTCCTCCCAACTCATCCCGG 3' | 94°С - 5 мин; 94°С - 40 сек; 60,3°С - 30 сек; 72°С - 40 сек; 35 циклов; 72°С - 10мин |

Электрофорез 8% полиакриламидті геледе (РААГ) орташа ток күші 60 мА және кернеуі 300 в 2-3 сағат бойы жүргізілді. ПТР-да қолданылған Тақ-ДНҚ полимераза, дизоксирибонуклеозидтрифосфаттар, бұқа сарысуы альбумині (BSA), сондай-ақ шектеу эндонуклеазалары "СибЭнзим" (Новосибирск, Ресей) компаниясымен жеткізілген.

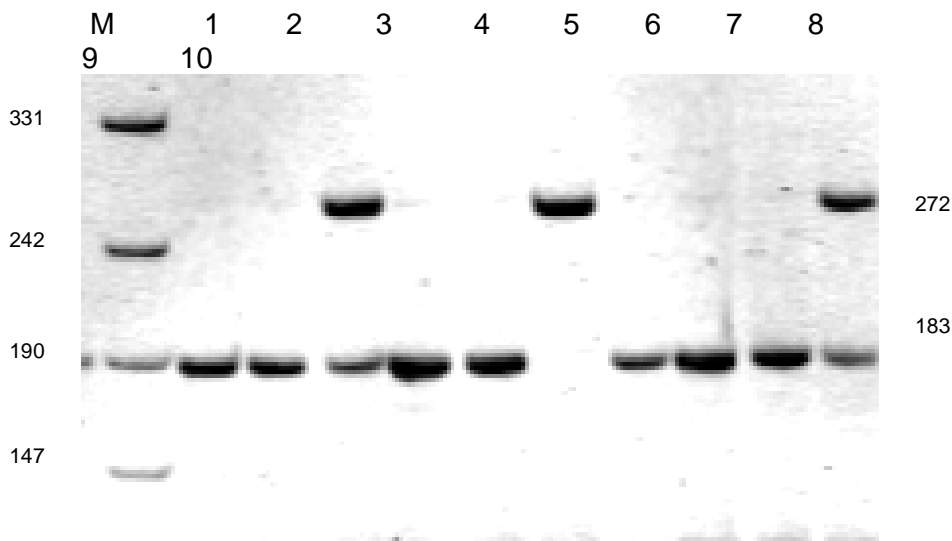
Статистикалық талдау STATISTICA, V. 5.0, "StatSoft", (USA) бағдарламаларын қолдану арқылы жүзеге асырылады. Аллельдер мен генотиптердің жиіліктерін салыстыру кезінде Пирсонның - χ^2 стандартты сәйкестік критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін (айырмашылықтар жоқ) $p < 0,05$ статистикалық маңыздылық деңгейлері қабылданды. Қолданылатын критерийлер коэффициенті (Odds коэффициенті - НЕМЕСЕ) және 95% шегінде сенімділік интервалы (Сенім аралығы - 95% CI).

3. Эксперименттік деректер

3.1 p21 генінің 31 кодонындағы полиморфизмді талдау

P21 генінің сыналатын аймағының полиморфизмі негізді ауыстыру болып табылады цитозин (С) аденинмен (А), бұл bsp1720 эндонуклеазасы үшін шектеу алаңының пайда болуына әкеледі. Ұзындығы 272 жұп нуклеотидті (ДС) күшейту өніміндегі шектеу бастапқы гомозиготалы "жабайы" (дәстүрлі ағылшын тілінен) жағдайда 183 ДС және 89 ДС фрагменттерінің пайда болуына әкеледі. - wild) СС генотипі, гетерозиготалы са генотипі және гомозиготалы мутантты АА генотипі.

P21 геніндегі бір нуклеотидті полиморфизмді (цитозин негізін аденинге ауыстыру) сынау нәтижелері 1-суретте және 2-кестеде келтірілген.



Жолдар: 1-молекулалық масса маркерлері; 1, 2, 4, 7, 8 – (CC) гомозиготалы жабайы; 6 – (AA) гомозиготалы мутант; 3, 10 - (CA) шектеу орны бойынша гетерозиготалы фрагменттер.

1 - сурет-Р21 генінің күшейтілген фрагментін шектеу өнімдерінің Электрофореграммасы

Кесте 2. Атом өнеркәсібі қызметкерлері (тәжірибе) мен сау адамдар (бақылау) арасында р21 генінің генотиптері мен Аллель жиілігінің таралуы

| Ұлты | Гено-тип | Жиілігі, іс | Жиілігі, бақылау | OR | CI, 95% | X ² гено-тип | P гено-тип | X ² ал-лель | P ал-лель |
|---------------------|----------|-------------|------------------|-------|-------------|-------------------------|------------|------------------------|-----------|
| "Заречное" Кен Орны | | | | | | | | | |
| Қазақ | CC | 0,571 | 0,496 | 1,506 | 0,299-1,175 | 1,661 | 0,197 | 2,87 | 0,091 |
| | CA | 0,347 | 0,472 | | | | | | |
| | AA | 0,082 | 0,031 | | | | | | |

2-кестеде келтірілген мәліметтерден көрініп тұрғандай, р21 геніндегі аллельдердің генотиптері мен жиіліктерінің таралуын салыстыру кезінде "Заречное" кен орнының қызметкерлері мен бақылау арасындағы Аллель жиіліктеріндегі статистикалық сенімді айырмашылықтар анықталған жоқ.

ҚОРЫТЫНДЫ

Радиациялық ашықтықтан кейін қатерлі ісіктердің қауіптілігін эпидемиологиялық зерттеу адам популяциясындағы радиациялық қауіпті бағалаудың маңызды алғышарты болып табылады. Бұл зерттеулер порциялық реакцияның болуын және оны әртүрлі факторлармен түзетуді көрсетеді, сонымен қатар қатерлі өсу аймақтары мен бағыттар ішіндегі гистологиялық кіші типтер бойынша әртүрлілікті көрсетеді. Радиацияның төмен және өте төмен дозаларында жалпы анықтамалық қауіптің нақты және басқа айырмашылықтары эпидемиологиялық және эксперименттік канцерогенездік зерттеулерде қателіктердің басым көзі болады, ал радиациялық қауіптілікті бағалау тұтастай алғанда белгілер мен Шудың нәзік арақатынасына байланысты да, қабылдау қиын немесе қиын деген негізде де күмәнді болады интрузивті емес тітіркендіргіш элементтерді басқарыңыз. Осылайша, орташа және жоғары дозаларды қабылдауға байланысты қауіптілік көрсеткіштерін экстраполяциялау төмен дозалар мен порция шамаларында радиациялық қауіпті бағалаудың маңызды негізі болып қала береді. Иондаушы сәулеленудің адам ағзасымен сыртқы көздерден (мысалы, организмнен тыс) және организмнің радиоактивті заттармен ішкі зақымдануы нәтижесінде байланысы табиғи әсерлерді тудырады, олар кейіннен клиникалық жанама әсерлер түрінде көрінуі мүмкін. Бұл көріністердің сипаты мен ауырлығы, сондай-ақ олардың пайда болу уақыты үйренген сәулелену дәрежесіне және оны алу жылдамдығына байланысты. Радиациялық қауіпсіздік хромосомалар және олардың бөліктері (мысалы, сапалар, ДНҚ және т. б.) сияқты шұғыл тұжырымдамалық құрылымдардың зақымдалуына әкелетін жасушаларға әсер етумен байланысты. дене ішіндегі радиациялық өзара әрекеттесу жасушалық реакцияларға әкелуі мүмкін және тұтастай алғанда көрінетін әсерлерді тудыруы мүмкін жасушаішілік деңгейде шексіз аз әсер етеді белгілі бір мүшелерге немесе тіндерге айтарлықтай әсер етеді. Тіндердің сәулеленуі атомның иондануынан басталатын және ақырында жасушалардың зақымдалуына әкелетін жасушаішілік биохимиялық процестердің тұтас сериясын қозғалысқа келтіреді. Көптеген жасушалардың зақымдануы ағзаға және бүкіл денеге қосымша зақым келтіруі мүмкін. Көптеген элементтер тірі форманың сәулеленудің кепілдендірілген бөлігіне реакциясын өзгерте алады. Бөлікпен анықталған элементтерге бөлік жылдамдығы, энергия және сәулелену түрі кіреді (сәулелену жолының ұзындық бірлігінде сақталатын иондану өлшеміне байланысты, LET). ДНҚ радиациялық уланудың негізгі объективті атомы ретінде қарастырылады

Терминдер мен қысқартулар тізімі

- LET - Linear energy transmission – энергияның сызықтық берілуі
- DSB - Double strand break – қос жіптің үзілуі
- DNA - Deoxyribonucleic acid – дезоксирибонуклеин қышқылы
- HR - Homologous recombination – гомологиялық рекомбинация
- NHEJ - Non-homologous end joining – гомологты емес жалғау
- UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – Біріккен Ұлттар Ұйымының Атомның Радиациясы әсері жөніндегі ғылыми комитеті
- DDREF - Dose and dose-rate effectiveness factor – доза және доза жылдамдығының тиімділік факторы
- CVD - Cardiovascular disease - жүрек - қан тамырлары ауруы
- HZE ions - High-energy nuclei component of galactic cosmic rays – галактикалық ғарыштық сәулелердің жоғары энергиялы ядролар құрамдас бөлігі
- RBE - Relative biological effectiveness – салыстырмалы биологиялық тиімділік
- SMR - Standardized mortality ratio – стандартталған өлім-жітім коэффициенті
- SIR - Standardized incidence ratio – стандартталған аурушаңдық коэффициенті
- CLL - Chronic lymphocytic leukemia – созылмалы лимфоцитарлық лейкоз
- ERR - Excess Relative Risk – артық салыстырмалы тәуекел
- RR - Respiratory rate – тыныс алу жиілігі
- CI - Cumulative incidence – жиынтық жиілігі
- SNP - Single nucleotide polymorphism – бір нуклеотидті полиморфизм
- FISH - Fluorescence in situ hybridization – флуоресценция арқылы in situ будандастыру
- STR - Short tandem repeats – қысқа тандем қайталануы
- RFLP - Restriction fragment length polymorphism – шектеу фрагментінің полиморфизм ұзындығы
- CDK - Cyclin-dependent kinases – циклинге тәуелді киназалар
- PCNA - Proliferating cell nuclear antigen – пролиферацияланатын жасушалық ядролық антиген
- GADD - Growth Arrest and DNA Damage – өсуді тоқтату және ДНҚ зақымдануы

ASK1 - Apoptosis signal-regulating kinase 1 – апоптоз сигналын реттейтін киназа
1

MAPK - Mitogen-activated protein kinase – митогенмен белсендірілген
протеинкиназа

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Hendry JH, Simon SL, Wojcik A, Sohrabi M, Burkart W, Cardis E, et al. Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? *J Radiol Prot.* 2009 Jun;29(2A):A29-42. PubMed PMID: 19454802. Epub 2009/05/21. eng.
2. Ahmad S, Koya PK, Seshadri M. Effects of chronic low-level radiation in the population residing in the high level natural radiation area in Kerala, India: employing heritable DNA mutation studies. *Mutation research.* 2013 Mar 18;751(2):91-5. PubMed PMID: 23253487.
3. UNSCEAR, *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*, United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation, New York, 1982.
4. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(24):13761-6.
5. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411(6835):366-74.
6. Berwick M, Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(11):874-97.
7. Friedberg EC. DNA damage and repair. *Nature* 2003; 421(6921):436-40.
8. Gottlieb TM, Oren M: p53 in growth control and neoplasia. *Biochim Biophys Acta* 1287: 77–102, 1996
9. Gottlieb TM, Oren M: p53 and apoptosis. *Semin Cancer Biol* 8: 359–368, 1998
10. Banin S, Moyal L, Shieh S, Taya Y, Anderson CW, Chessa L, Smorodinsky NI, Prives C, Reiss Y, Shiloh Y, Ziv Y: Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* 281: 1674–1677, 1998
11. el Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, Velculescu VE, Canman CE, Jackman J, Pietenpol JA, Burrell M, Hill DE, Wang Y: WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res* 54: 1169 -1174, 1994
12. Chedid M, Michieli P, Lengel C, Huppi K, Givol D: A single nucleotide substitution at codon 31 (Ser/Arg) defines a polymorphism in a highly conserved region of the p53-inducible gene WAF1/CIP1. *Oncogene* 9: 3021–3024, 1994
13. Wu MT, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Yang CH, Lee JM: Association between p21 codon 31 polymorphism and esophageal cancer risk in a Taiwanese population. *Cancer Lett* 201: 175–180, 2003
14. Roh JW, Kim JW, Park NH, Song YS, Park IA, Park SY, Kang SB, Lee HP: p53 and p21 genetic polymorphisms and susceptibility to endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93: 499–505, 2004
15. Roh J, Kim M, Kim J, Park N, Song Y, Kang S, Lee H: Polymorphisms in codon 31 of p21 and cervical cancer susceptibility in Korean women. *Cancer Lett* 165: 59–62, 2001

16. Huang SP, Wu WJ, Chang WS, Wu MT, Chen YY, Chen YJ, Yu CC, Wu TT, Lee YH, Huang JK, Huang CH: p53 Codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms in prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 2217–2224, 2004
17. Pouget JP, Mather SJ. General aspects of the cellular response to low- and highLET radiation. *European journal of nuclear medicine*. 2001 Apr;28(4):541-61. PubMed PMID: 11357507.
18. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer letters*. 2012 Dec 31;327(1-2):48-60. PubMed PMID: 22182453.
19. Hutchinson F. Chemical changes induced in DNA by ionizing radiation. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*. 1985;32:115-54. PubMed PMID: 3003798.
20. Nikjoo H, O'Neill P, Goodhead DT, Terrissol M. Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. *International journal of radiation biology*. 1997 May;71(5):467-83. PubMed PMID: 9191891.
21. Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *International journal of radiation biology*. 1994 Jan;65(1):7-17. PubMed PMID: 7905912.
22. Hada M, Sutherland BM. Spectrum of complex DNA damages depends on the incident radiation. *Radiation research*. 2006 Feb;165(2):223-30. PubMed PMID: 16435920.
23. Sutherland BM, Bennett PV, Sidorkina O, Laval J. Clustered damages and total lesions induced in DNA by ionizing radiation: oxidized bases and strand breaks. *Biochemistry*. 2000 Jul 11;39(27):8026-31. PubMed PMID: 10891084.44
24. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular cell*. 2010 Oct 22;40(2):179-204. PubMed PMID: 20965415. Pubmed Central PMCID: 2988877.
25. Hair JM, Terzoudi GI, Hatzi VI, Lehockey KA, Srivastava D, Wang W, et al. BRCA1 role in the mitigation of radiotoxicity and chromosomal instability through repair of clustered DNA lesions. *Chemico-biological interactions*. 2010 Nov 5;188(2):350-8. PubMed PMID: 20371364.
26. Wyman C, Kanaar R. DNA double-strand break repair: all's well that ends well. *Annual review of genetics*. 2006;40:363-83. PubMed PMID: 16895466.
27. Wilson DM, 3rd, Kim D, Berquist BR, Sigurdson AJ. Variation in base excision repair capacity. *Mutation research*. 2011 Jun 3;711(1-2):100-12. PubMed PMID: 21167187. Pubmed Central PMCID: 3101302.
28. Sage E, Harrison L. Clustered DNA lesion repair in eukaryotes: relevance to mutagenesis and cell survival. *Mutation research*. 2011 Jun 3;711(1-2):123 PubMed PMID: 21185841. Pubmed Central PMCID: 3101299.
29. Robles SJ, Adami GR. Agents that cause DNA double strand breaks lead to p16INK4a enrichment and the premature senescence of normal fibroblasts. *Oncogene*. 1998 Mar 5;16(9):1113-23. PubMed PMID: 9528853. 44

30. Petkau A. Role of superoxide dismutase in modification of radiation injury. *The British journal of cancer Supplement*. 1987 Jun;8:87-95. PubMed PMID: 3307878. Pubmed Central PMCID: 2149491.
31. Kraemer A, Anastasov N, Angermeier M, Winkler K, Atkinson MJ, Moertl S. MicroRNA-mediated processes are essential for the cellular radiation response. *Radiation research*. 2011 Nov;176(5):575-86. PubMed PMID: 21854212.
32. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Munoz DP, Raza SR, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nature cell biology*. 2009 Aug;11(8):973-9. PubMed PMID: 19597488. Pubmed Central PMCID: 2743561.
33. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992;6:5-7.
34. Mueller N. Overview: viral agents and cancer. *Environ. Health Perspect*. 1995;103:259-61.
35. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer, Vol II. IARC, France, Lyon, IARC Scientif. Pub. n°144, 1998.
36. Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 May;23(4):251-60. PubMed PMID: 21396807. Pubmed Central PMCID: 3107017. Epub 2011/03/15. eng.
37. Laurier D, Bard D. Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites. *Epidemiol. Rev*. 1999;21:188-206
38. Douple EB, Mabuchi K, Cullings HM, Preston DL, Kodama K, Shimizu Y, et al. Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Disaster Med Public Health Prep*. 2011 Mar;5 Suppl 1:S122-33. PubMed PMID: 21402804. Epub 2011/03/22. eng.
39. Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot*. 2009 Jun;29(2A):A43-59. PubMed PMID: 19454804.
40. Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Sumina MV, O'HaganmJ, et al. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Radiation and environmental biophysics*. 2011 Nov;50(4):539-52. PubMed PMID: 21874558. Epub 2011/08/30. eng.
41. Ozasa K, Shimizu Y, Sakata R, Sugiyama H, Grant EJ, Soda M, et al. Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors. *Radiat Prot Dosimetry*. 2011 Jul;146(1-3):272-5. PubMed PMID: 21502293. Epub 2011/04/20. eng.
42. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007 Jul;168(1):1- 64. PubMed PMID: 17722996. Epub 2007/08/29. eng.
43. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res*. 2003 Oct;160(4):381-407. PubMed PMID: 12968934.
44. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic

bomb 45 survivor data, 1950-2003. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:b5349. PubMed PMID: 20075151.

45. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 14;368(11):987-98. PubMed PMID: 23484825. Epub 2013/03/15. eng.

46. Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):842-50. PubMed PMID: 15708264.

47. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*. 1993 Oct 27;270(16):1949-55. PubMed PMID: 8411552. Epub 1993/10/27. eng. 46

48. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *British journal of cancer*. 2009 Jan 13;100(1):206-12. PubMed PMID: 19127272.

49. Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, et al. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiation research*. 2010 Dec;174(6):851-64. PubMed PMID: 21128809.

50. Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, et al. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiation research*. 2010 Aug;174(2):155-68. PubMed PMID:20681782.

51. Seed TM, Fritz TE, Tolle DV, Jackson WE, 3rd. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv Space Res*. 2002;30(4):945-55. PubMed PMID: 12572532. Epub 2003/02/08. eng.

52. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2011 Oct 1;15(7):1945-56. PubMed PMID: 21091078. Pubmed Central PMCID: 3159113.

53. Imaoka T, Nishimura M, Iizuka D, Daino K, Takabatake T, Okamoto M, Kakinuma S, Shimada Y. Radiation-induced mammary carcinogenesis in rodent models: what's different from chemical carcinogenesis? *J Radiat Res*. 2009 Jul;50(4):281-93. doi: 10.1269/jrr.09027. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19506345.

54. Abbott A. Researchers pin down risks of low-dose radiation. *Nature*. 2015 Jul 2;523(7558):17-8. doi: 10.1038/523017a. PMID: 26135428.

55. Tubiana M, Aurengo A, Averbek D, Masse R. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat Environ Biophys*. 2006 Mar;44(4):245-51. doi: 10.1007/s00411-006-0032-9. Epub 2006 Feb 9. PMID: 16468064.

56. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25;100(24):13761-6. 46 doi:

57. Barcellos-Hoff MH, Blakely EA, Burma S et al (2015) Concepts and Challenges in Cancer Risk Prediction for the Space Radiation Environment. *Life Sci Space Res* (in press)

58. NCRP (2000) National Council on Radiation Protection and Measurements. Recommendations of Dose Limits for Low Earth Orbit. NCRP Report 132, Bethesda, MD

59. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160:381–407

60. BEIR VII (2006) Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII –Phase 2 Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation National Research Council. National Academies Press

61. Bielefeldt-Ohmann H, Genik PC, Fallgren CM, Ullrich RL, Weil MM (2012) Animal studies of charged particle-induced carcinogenesis. *Health Phys* 103(5):568-576

62. NCRP (1990) National Council of Radiation Protection and Measurements. Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality NCRP Report 104, Bethesda, MD

63. Fry RJM, Storer JB (1987) External radiation carcinogenesis. In: Lett J (ed) *Advances in Radiation Biology* Volume 13, Academic Press, London, pp 31-91

64. Lathrop, M., Nakamura, Y., O’Connell, P., Leppert, M., Woodward, S., Lalouel, J.M. and White, R. 1988. A mapped set of genetic markers for human chromosome 9. *Genomics* 3: 361-366

65. Jeffreys, A.J., Wilson V. and Thein S.L. 1985. Individual-specific fingerprint of human DNA. *Nature* 316: 76-79.

66. Hancock, J. M. 1996. Simple sequences in a “minimal” genome. *Nature Genetics* 14: 14-15.

67. Bates, G. and Lehrach, H. 1994. Microsatellite instability in human solid tumors. *Cancer* 82: 1808-1820.

68. Reddy, P.S. and Housman, D.E. 1997. The complex pathology of trinucleotide repeats. *Current Opinion in Cell Biology* 9: 364-372.

69. Wooster, R., Cleton-Jansen, A.M., Collins, N., Mangion, J., Cornelis, R.S., Cooper, C.S., Gusterson, B.A., Ponder B.A., von Deimling, A., Wiestler, O.D. et al. 1994. Instability of short tandem repeats (microsatellites) in human cancer. *Nature Genetics* 6: 152-156

70. Anssi Auvinen, Cancer risk from low doses of ionizing radiation.

71. Richards, R.L. and Sutherland, G.R. 1992. Dynamic mutations: A new class of mutations causing human disease. *Cell* 70: 709-712.

72. Brookes A J, The essence of SNPs, *Gene*, 234 (1999) 177-186. 47

73. Sachidanandam R, Wiessman D, Schmidt S C, Kakol J M, Stein L D et al, A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms, *Nature (Lond)*, 409 (2001) 928-933.
74. Bhatramakki D, Ching A, Morgante M, Dolan M, Register J et al, Conserved single nucleotide polymorphism (SNP) haplotypes in maize, in *Proc Plant Anim Genomes VIII Conf (San Diego, CA) 2000*
75. Xiong M & Jin L, Comparison of the power and accuracy of biallelic and microsatellite markers in population based genemapping methods, *Am J Hum Genet*, 64 (1999) 629-640.
76. Kruglyak L, The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies, *Nat Genet*, 17 (1997) 21-24.
77. Renald A. Blundell, The Biology of p21 Waf1/Cip1 - Review Paper
78. Shamloo, Bahar; Usluer, Sinem. 2019. "p21 in Cancer Research" *Cancers* 11, no.8: 1178.
79. Li, J., Li, Z., Kan, Q. et al. Association of p21 3' UTR gene polymorphism with cancer risk: Evidence from a meta-analysis. *Sci Rep* 5, 13189 (2015).
80. Galanos, P., Vougas, K., Walter, D. et al. Chronic p53-independent p21 expression causes genomic instability by deregulating replication licensing. *Nat Cell Biol* 18, 777–789 (2016).