

UDC 577.21:577.2.043:539.1

## POLYMORPHISMS IN THE VEGF GENES (-2549) AND P21 (31 CODON) OF WORKERS OF ATOMIC INDUSTRY OF KAZAKHSTAN

A.M. Belkozhaev<sup>1</sup>, D.M. Botbayev<sup>1</sup>, T.S. Balmukhanov<sup>1</sup>, T.N. Miroshnik<sup>1</sup>,  
P.K. Kazymbet<sup>2</sup>, M. Bakhtin<sup>2</sup>, N.A. Aitkhozhina<sup>1</sup>

1-M.A. Aitkhozhin Institute of molecular biology and biochemistry, Almaty;  
2- Institute of radiobiology researches, Astana

**Key words:** low-dose radiation, polymorphism, genes

**Abstract.** The investigation is performed with the aim of determination either presence or absence of the chronic action of ionizing radiation (IR) in low doses to the personnel of atomic industry, especially uranium extractive mine of “Balkashinskoe” field, Shantobe small town and Stepnogorskiy mining and chemical combine (SMCK), Akmola region. The DNA samples were obtained from 226 workers of SMCK (52 – Kazakhs, 174 – Russians) and from 209 miners (78 – Kazakhs, 131 – Russians). 289 DNA samples obtained from the practically healthy humans (129 – Kazakhs, 160 – Russians) were used as a control group. The allele frequencies and genotypes distribution analysis was performed by means of polymerase chain reaction (PCR) with subsequent analysis of restriction fragments length polymorphism (RFLP). The differences in allele frequencies and genotypes distribution were valued using standard indices odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95%CI). Testing of VEGF gene did not evaluate the statistically significant differences between experimental and control groups.

Testing of alleles frequency and genotypes distribution in p21 gene evaluated the statistically significant differences in genotypes distribution between Russian groups of miners and control ( $\chi^2 = 10,91$ ,  $p = 0,001$ ) which can serve as an indication of the affection of low doses of irradiation to DNA. The presented results have a preliminary character, though point out to the availability of the using of polymorphic changes in genes as a marker of the chronic action of IR to the DNA of atomic industry employees.

УДК 577.21:577.2.043:539.1

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ АТОМ ӨНЕРКӘСІБІНДЕГІ ЖҰМЫСШЫЛАРДЫҢ АРАСЫНДАҒЫ V EGF (-2549) ЖӘНЕ p21(31КОДОН) ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗІМІ

A.M. Белқожаев<sup>1</sup>, Д.М. Ботбаев<sup>1</sup>, Т.С. Балмұханов<sup>1</sup>, Т.Н. Мирошник<sup>1</sup>,  
П.К. Қазымбет<sup>2</sup>, Бахтин М<sup>2</sup>, Н.А. Айтқожина<sup>1</sup>

1-РМК «М.Ә. Айтқожин ат. молекулярлық биология және биохимия институты» ҚРБҒМ ҒК, Алматы қ;  
2-Радиобиологиялық зерттеу институты, Астана медицина университеті АҚ, Астана қ.

**Тірек сөздер:** аз мөлшердегі радиация, полиморфизм, гендер

**Аннотация.** Атом өнеркәсібіндегі яғни Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинаты мен Шантөбе кентіндегі «Балкашинское» уран өндіру шахталарындағы қазақ және орыс ұлтты жұмысшыларына аз мөлшерлі радиацияның әсерін VEGF (-2549) және p21(31 кодон) генінің аллельдер жиілігі мен генотиптерінің таралуын бақылау топпен салыстыра отырып қарастырылды. Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинаты жұмысшыларының қанынан 226 үлгі (52-қазақ, 174-орыс), сонымен қатар Шантөбе кентіндегі «Балкашинское» уран өндіру шахталарындағы жұмысшыларының қандарынан 209 үлгі (78 - қазақ, 131- орыс ұлтты) ДНҚ бөлініп алынды. Бақылау ретінде 289 үлгі (129 - қазақ, 160 - орыс) дені сау донорлардан құралған топтың ДНҚ-сы қолданылды. Бөлініп алынған ДНҚ үлгілері полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен сарапталды. Экспериментальды статистикалық өңдеулерден кейін, Степногорск кен химия комбинаты жұмысшылары және бақылау топтарының аллельдерінің жиілігі

мен генотиптердің таралуы бойынша VEGF генінің сынақтық аймағында статистикалық түрде маңызды айырмашылықтар табылмады. Орыс ұлттышахтерларжәне бақылау топтарының аллельдерінің жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша p21 генінің сынақ аймақтарда генотиптердің таралуы бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар табылды ( $\chi^2=10,91$ ,  $p = 0,001$ ). Зерттеу тобы мен бақылау тобы арасында аллельдердің жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша кейбір топтар арасында статистикалық түрде маңызды айырмашылықтар табылмау себептеріне зерттелу үлгісінің шамадан аз болуы себепкер болуы мүмкін. Зерттеуімізде ұсынылған нәтижелер бойынша атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың ДНҚ-да пайда болған полиморфты өзгерулерді иондалған сәуленің созылмалы әсерін анықтауда индикатор ретінде пайдаланудың болашағы зор.

Уран қоры бойынша Қазақстан Республикасы алдыңғы орынды иеленуде. Бұл шикізатты өндіру мөлшері уақыт өткен сайын жоғарылап, жұмысшылардың саны артуда. Уран өндіру шахталарындағы жұмысшылардың аз мөлшердегі радиациямен сәулелеленуі, радиацияның организмге зиянды әсері жайлы зерттеу мәліметтері белгілі [1,2]. Осы бағытта отандық зерттеушілердің зерттеу нәтижелері алынған [3,4].

Қазіргі таңда әлемдік уран өндіру кәсіпорындарының ұлғаюына байланысты жұмысшылардың саны арту үстінде. Осы кәсіпорындағы жұмысшылардың аз мөлшерлі радиацияға ұшырау барысы өзекті мәселе болып отыр. Уран өндіретін кәсіпорын жұмысшыларының арасында мутагенездің пайда болу ықтималдығы және радиоиндуцирленген кәтерлі трансформация жайлы талқылаулар белгілі [5].

Хиросима және Нагасаки жарылыстарындағы радиоактивті материалдардың қолданылуы иондық радиацияның жоғары қарқынмен қаншалықты мөлшерде адам организміне әсер етуі толығымен зерттелді. Зерттелу барысында радиацияның әсері аз мөлшерлі деңгейде әсер қалдыратыны айқындалған [6]. АҚШ, Канада, Чехословакия елдерінде уран өндіру кенішіндегі жұмысшылардың популяциялы генетикалық зерттеу барысында жұмысшылар шоғырында ісік ауруларының өсуін көрсетті [7].

Зерттелу барысының негізгі мақсаты Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинатындағы және Шантөбе кентіндегі «Балкашинское» уран өндіру шахталарындағы жұмысшылардың генетикалық аппаратына үнемі ықпал ететін аз мөлшерлі радиацияның әсерін анықтау, сонымен қатар VEGF (-2549) және p21(31 кодон) генінің полиморфты өзгеруін сараптау.

Негізінен VEGF гені қалыпты жағдайда ангиогенез индукторы, және онкогенезбен белсенді байланысып ісік клеткалардың қан айналу жүйесіне қатысады. VEGF экспрессиясы гипоксия кезінде жоғарлайды немесе кейбір онкологиялық аурулар кезінде активтенеді. p53 генінің экспрессиясының жоғарлауы VEGF генінің транскрипциясының репрессиясына алып келеді [8,9]. Ісік клеткаларының өмір сүруімен таралуында негізгі факторы ретінде ангиогенез қызмет атқарады. Ісік ауруының дамуында жаңа қан тамырлары пайда болуында осы VEGF негізгі қызмет атқарады [10]. Жаңа тамырларының пайда болуы аурудың дамуына, ісіктердің өсу қарқынының жоғарлауына және метастаздың пайда болуына алып келеді. Ісік кезінде ангиогенезді бақылау - ауруды болжауға және химиотерапияны тағайындауға мүмкіндік береді. Қазіргі таңда Япониялық және Қазақстандық ғалымдардың зерттеуінде AML және Glycophorin A -гендеріндегі соматикалық мутацияның кездесу жиілігінің артуына нақты дәлелдер бар [11,12].

Зерттелініп отырған p21 гені басқада гендермен, яғни клетканың бөлінуі мен ісіктердің жасалуына тосқауыл болатын гендермен тығыз байланысты, мысалы p53 генімен. p53 генінің жоқ болу жағдайында немесе мутация орын алған жағдайында p21 генінің белсенділігі бұзылады, және оның протеиндік өнімі Waf1 синтезделмейді. Ғалымдардың айтуынша ересек организм клеткасында ДНҚ-ға зақым келген жағдайда p21 гені клетканың бөлінуіне қамал бола алады. Сонымен қатар p21 гені ұлпалардың регенерациясының және клетканың бөлінуіне жауап беретін ген болып табылады [13,14].

#### Әдістер және материалдар

Зерттеуге Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинаты жұмысшыларының қанынан 226 үлгі (52-қазақ, 174-орыс), сонымен қатар Шантөбе кентіндегі «Балкашинское» уран өндіру шахталарындағы жұмысшыларының қандарынан 209 үлгі (78 - қазақ, 131 - орыс ұлтты) ДНҚ бөлініп алынды. Бақылау топ ретінде 289 үлгі (129 - қазақ, 160 - орыс) дені сау донорлардан құралған топтың ДНҚ-сы алынды.

Каннан ДНҚ бөліп алу үшін «QIAGEN» (Blood Kit жиынтығы, Германия), қолданылды. Бөлініп алынған ДНҚ үлгілері полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісі көмегімен сарапталды. Гендердің сыналатын аймақтарына олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігін анықтау үшін «Primer-Express» бағдарламасы пайдаланылды [15]. Түзу және қайтымды олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігі және гендердің зерттелу аймағының амплификациялық жағдайы 1- кестеде көрсетілген.

Кесте 1 – Гендер, қолданылған праймерлер, амплификация жағдайы

Ген, аудан	Праймерлер: F– түзу, R–қайтымды	Амплификация жағдайы
VEGF (-2549)	F: 5' GCTGAGAGTGGGGCTGACTAGGTA 3' R: 5' GTTCTGACCTGGCTATTTCCAGG 3'	95°C-6мин, 94°C-1 мин 57°C-1.5 мин, 72°C-2 мин (35 цикл), 72°C-10 мин
p21 (31кодон)	F: 5'GTCAGAACCGGCTGGGGATG3' R: 5' CTCTCCCAACTCATCCCGG 3'	94°C-5мин, 94°C-40 сек 60.3°C-30 сек, 72°C-40 сек (35 цикл), 72°C-10мин

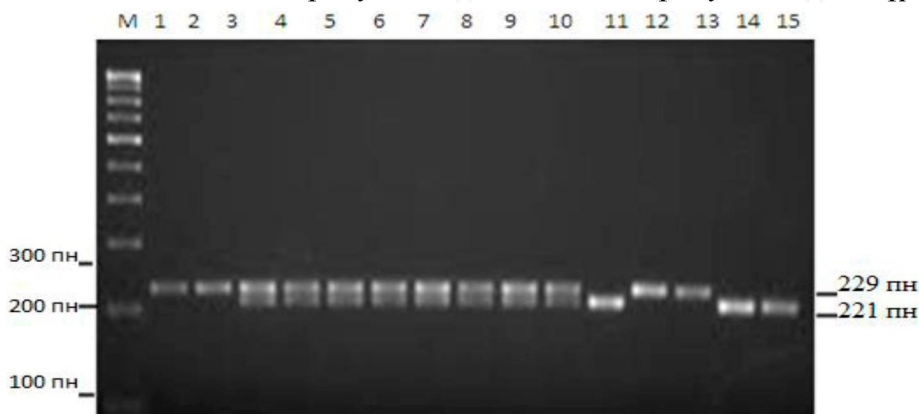
Амплификация өнімін 40 мА токтың 150В күшімен 2-3 сағат көлемінде 8% полиакриламидті геледегі (ПААГ) электрофорез және этидии бром көмегімен фракциондалды, УЖ-арқылы визуализациясы жасалынды.

Генотиптердің және аллельдердің таралуы жиілігінің кездесу дұрыстығын Пирсон критериясының ( $\chi^2$ ) көмегімен есептелінді. Генотиптердің таралуы Харди – Вайнберг (HWE) теңдеуіне сәйкес есептелінді. Пайдаланған бағдармалар Microsoft Excel және Statistica 2005.

Нәтижелер және талқылаулар

Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинаты, сонымен қатар Шантөбе кентіндегі «Балкашинское» уран өндіру шахталарындағы қазақ және орыс ұлтты жұмысшыларының VEGF және p21 гендері бойынша аллельдерінің жиілігі мен генотиптерінің таралуын полимеразды тізбекті реакциядан кейінгі электрофорез әдісінің нәтижесін 1-ші және 2-ші суреттерден көре аламыз.

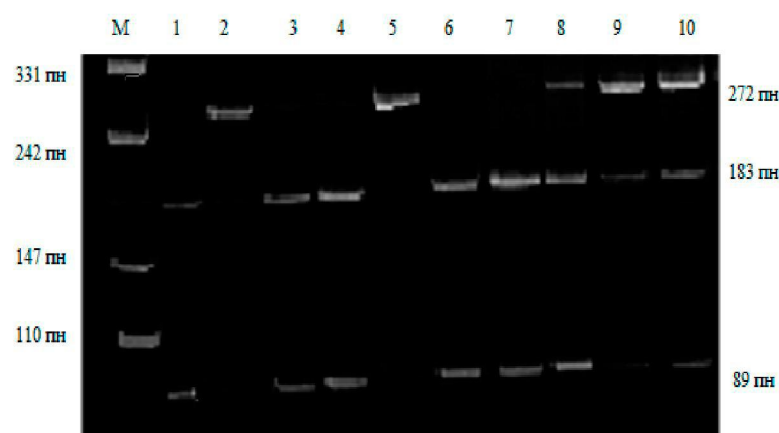
VEGF генінің полиморфты учаскесі промоторлы ауданда орналасқан және инсерционды-делециялық болғандықтан рестрикциялық сараптаманы қажет етпейді. Гомозиготалы «жабайы» (wild-ағылшын тілінде) және мутантты гомозиготалы генотип мәтінде II, DI, DD түрінде белгіленген, соған байланысты II 229 жұп нуклеотидтен және 211 жұп нуклеотидтен тұрады.



Сызықтар: М –молекулалық массалы маркер; 1,2,12,13 - гомозиготалы II, 11,14,15 - гомозиготалы DD, 3-10 гетерозиготалы DI генотиптер

Сурет 1 - VEGF генінің амплификация өнімі

2-суретте p21генінің полиморфизмнің ұзындығының рестрикциялық фрагменттің (ПҰРФ) сараптамасы бойынша нәтижесі көрсетілген. Эндонуклеазалық BspI1720рестрикциясын қолдану барысында серин негізінен құралған «жабайы» түрі, гомозиготалы генотип SS, аргинин негізінен құралған мутантты гомозиготалы генотип AA және гетерозиготалы түрі AS болып табылады.



Сызықтар: М –молекулалық массалық маркер; 1,3,4,6,7 -гомозиготалы SS; 2, 5 –гомозиготалы AA; 8-10 гетерозиготалы AS генотиптер

Сурет 2 – p21 генінің амплификация өнімі

Шахта жұмысшылары мен бақылау тобы арасында VEGF генінің аллельдердің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша зерттеу нәтижелері 2-ші кестеде көрсетілгендей қазақ ( $\chi^2=0,012$ ;  $p=0,912$ ) және орыс этникалық тобында ( $\chi^2 =2,403$ ;  $p =0,300$ ) статистикалық түрде маңызды айырмашылықтар байқалмады. Шахта жұмысшылары мен бақылау тобында аллельдердің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы. p21 генінің қазақ этникалық тобында ( $\chi^2=4,221$ ;  $p=0,041$ ) және орыс этникалық тобында ( $\chi^2=10,91$ ;  $p=0,001$ ) айтарлықтай үлкен айырмашылықтар айқындалды.

Кесте 2 – Қазақ және орыс ұлтты шахтерлардың сонымен қатар бақылау топтардың VEGF және p21 генінің аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	$\chi^2$	P
	Зерттелетін топ	Бақылау				
Қазақ тобы, VEGF (-2549)						
D	0,638	0,634	1,017	0,65-1,57	0,005	0,941
I	0,361	0,365	0,984	0,63-1,52		
DD	0,431	0,423	1,032	0,56-1,88		
DI	0,415	0,423	0,969	0,53-1,77		
II	0,154	0,154	1,021	0,45-2,29		
Орыс тобы, VEGF (-2549)						
D	0,462	0,518	0,798	0,55-1,14	1,503	0,221
I	0,537	0,481	1,253	0,87-1,79		
DD	0,218	0,243	0,869	0,47-1,58		
DI	0,489	0,551	0,778	0,46-1,29		
II	0,293	0,206	1,588	0,87-2,87		
Қазақ тобы, p21(31 кодон)						
S	0,609	0,718	0,611	0,38-0,97	4,230	0,039
A	0,391	0,281	1,636	1,02-2,62		
SS	0,636	0,501	1,752	0,91-3,31		
SA	0,291	0,468	0,466	0,24-0,92		
AA	0,073	0,032	2,379	0,61-9,14		
Орыс тобы, p21(31 кодон)						
S	0,565	0,637	0,742	0,54-1,01	3,677	0,055
A	0,434	0,362	1,351	0,99-1,83		
SS	0,836	0,688	2,318	1,37-3,83		
SA	0,148	0,294	0,416	0,24-0,71		
AA	0,016	0,019	0,873	0,19-3,89		

Ескерту. OR - салыстырмалы; 95%CI – сенімді аралық

Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинатындағы жұмысшылардың бақылау топпен салыстырғанда зерттеу нәтижелері 3-ші кестеде көрсетілгендей VEGFгенінің аллельдері мен генотиптерінің таралу жиілігі қазақ ( $\chi^2=0,696$ ,  $p=0,705$ ) және орыс ( $\chi^2=2,556$ ,  $p=0,278$ ) топтарында статистикалық түрде айтарлықтай маңызды айырмашылықтар табылмады. Кен орнындағы жұмысшыларды бақылау топпен салыстыра отырып зерттелу барысында p21генініңқазақ этникалық тобында статистикалық мән болу үшін жеткілікті деңгейде үлкен емес ( $\chi^2=3,171$ ,  $p=0,074$ ) маңызды айырмашылықтар табылды.

Кесте 3 – Степногорск кен химия комбинатындағы қазақ және орыс ұлтты жұмысшылардың, сонымен қатар бақылау топтардың VEGF және p21генініңаллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	$\chi^2$	P
	Зерттелетін топ	Бақылау				
Қазақ тобы, VEGF (-2549)						
D	0,625	0,631	0,969	0,60-1,55	0,014	0,903
I	0,375	0,368	0,032	0,64-1,65		
DD	0,442	0,419	1,104	0,57-2,10	0,696	0,705
DI	0,365	0,426	0,781	0,41-1,50		
II	0,192	0,155	1,320	0,57-3,08		
Орыс тобы, VEGF (-2549)						
D	0,511	0,537	0,903	0,66-1,22	0,431	0,511
I	0,488	0,462	1,107	0,81-1,50		
DD	0,285	0,272	1,067	0,66-1,72	2,556	0,278
DI	0,453	0,531	0,735	0,47-1,12		
II	0,262	0,198	1,433	0,85-2,39		
Қазақ тобы, p21(31 кодон)						
S	0,588	0,718	0,561	0,34-0,91	5,648	0,017
A	0,411	0,281	1,783	1,11-2,88		
SS	0,588	0,501	1,419	0,73-2,72	3,171	0,074
SA	0,294	0,468	0,482	0,24-0,95		
AA	0,118	0,032	3,889	1,11-3,56		
Орыс тобы, p21 (31 кодон)						
S	0,601	0,641	0,849	0,62-1,16	1,056	0,303
A	0,398	0,359	1,178	0,86-1,61		
SS	0,715	0,683	1,165	0,73-1,85	1,048	0,305
SA	0,244	0,299	0,758	0,46-1,22		
AA	0,041	0,018	2,091	0,57-7,57		

Ескерту. OR - салыстырмалы; 95%CI – сенімді аралық

Аз мөлшердегі радиацияның адам организміне әсер етуі отандық ғалымдардың қызығушылығын арттыруда. Қазіргі таңда экономиканың дамуы уран өндірудің атомдық энергетиканың мөлшерлерінің артуына алып келді. Канада, АҚШ, Чехословакия уран өндіру жұмысшыларына жасалған популяция генетикалық зерттеу барысы онкологиялық аурулардың кездесуі жоғарлағаны байқалды. Қазақстан Республикасында уран өндіру деңгейінің өсуіне байланысты уран өндіру шахталарындағы жұмысшыларда әр түрлі генетикалық өзгерістер мен соматикалық мутациялар пайда болуы мүмкін. Сол себепті аз мөлшердегі радиацияның ағзаға әсерін анықтау үшін генетикалық зерттеулер аса қажет.

Зерттеу барысында салыстырмалы түрде статистикалық айырмашылық көрсетпеген гендердің себептеріне Ақмола облысындағы Степногорск кен-химия комбинатыжұмысшыларынан алынған үлгілердің саны аз болуыда әсер етуі мүмкін.

#### ӘДЕБИЕТ

- [1] Dubrova Y.E., Plumb J., Brown J. et al. Induction of minisatellite mutations in the mouse germ-line by low-dose chronic exposure to gamma-radiation and fusion neutrons.// Mut.res.-2000.-V.53.-P.17-24.
- [2] Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Жижина Г.И. и др. Новые аспекты закономерностей низкоинтенсивного облучение в малых дозах// Радиационная биология. Радиоэкология. -1999. -Т.39. –С. 65-72.
- [3] КазымбетП.К., Сейсебаев А.Т. Проблемы комплексной оценки радиобиологической обстановки и состояния здоровья населения в уранодобывающих районах Казахстана// Астана медициналық журналы. -2005.-№3.-С.8-12.

- [4] Балмуханов Т.С., Казымбет П.К., Арзыкулов Ж.А., соавт. Радиобиология альфа-частиц// Астана медициналық журналы.-2005. -№3.-С.28-32.
- [5] Canu X., Guseva I., Dupree E., Tirmarche M. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium emphasis on internal exposure// Health physics.-2008.-V.94.1.-P. 1-17.
- [6] Ярмоненко С.П. Современные оценки биологического действия низких уровней ионизирующих облучений. Наследственные эффекты// Астана медициналық журналы. - № 7. -С.7-10.
- [7] Bruske-Hohfeld I., Rosario A., Shaffrath A. et al. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT company in Germany. // Health Phys.-2006. -V.90. -P. 208-216.
- [8] Henry T.D., Annex B.H., Mckendall G.R. et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis // Circulation. – 2001.-Vol. 107. –P.1359-1365
- [9] Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF –as a prognostic factor of atherosclerosis// Atherosclerosis. - 2007. –Vol. 194. –P. 182-188
- [10] Mathew, C.C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA / C.C. Mathew // in Walker JMNJ (ed): Methods in Molecular Biology, Clifton: Human Press, -1984. – Vol. 2. – P.31-34.
- [11] Harada H., Harada Y., Tanaka H. et al. Implications of somatic mutation in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia// Blood.- 2003.- Vol. 101.-P. 673-680.
- [12] Zharlyganova D., Harada Y., Tanaka H. et al. High frequency of AML1/RUNX1 point mutations in radion-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome around Semipalatinsk nuclear test// J.Radiat. Res.-2008.- Vol.49.- P.549-555.
- [13] Zhang J, Scadden DT, Crumpacker CSet al. «Primitive hematopoietic cells resist HIV-1 infection via p21». // J. Clin. Invest. -2007. -Vol.117. -P.473–81.
- [14] Warfel N. A., El-Deiry W. S. p21WAF1 and tumourigenesis: 20 years after // CurrOpinOncol. -2013. -V. 25. -P. 52—58
- [15] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>.

## REFERENCES

- [1] Dubrova Y.E., Plumb J., Brown J. et al. Mut.res. 2000.53.17-24(In Russ).
- [2] Burlakova E.B., Goloshapov A.N., Zhizhina G.I.Radiocionnaja biologija. Radiojekologija. 1999. 39. 1. 38-44 (In Russ).
- [3] Kazymbet P.K., Seisebaev A.T. Astana Medical Journal. 2005.3.8-12 (In Russ).
- [4] Balmukhanov T.S., Kazymbet P.K., Arzykulov Zh.A.Astana Medical Journal.2005. 3.28-32 (In Russ).
- [5] Canu X.,Guseva I., Dupree E., Tirmarche M.Health physics. 2008.94.1.1-17.
- [6] Jarmonenko S.P.Astana medicinalykh zhurnaly. 2007. 7.7-10 (In Russ).
- [7] Bruske-Hohfeld I., Rosario A., Shaffrath A. et al.Health Phys. 2006. 90. 208-216.
- [8] Henry T.D., Annex B.H., Mckendall G.R. et al. Circulation.2001. 107. 1359-1365.
- [9] Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Atherosclerosis. 2007. 194. 182-188.
- [10] Mathew, C.C. Molecular Biology. 1984. 2. 31-34.
- [11] Harada H., Harada Y., Tanaka H. et al. Blood. 2003. 101. 673-680.
- [12] Zharlyganova D., Harada Y., Tanaka H. et al.J.Radiat.2008. 49. 549-555.(In Russ).
- [13] Zhang J, Scadden DT, Crumpacker. et al. J. Clin. Invest. 2007.117. 473–81.
- [14] Warfel N. A., El-Deiry W. S.CurrOpinOncol. 2013. 1. 25. 52—58.
- [15] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>

### ПОЛИМОРФИЗМЫ В ГЕНАХ VEGF (-2549) И P21(31 КОДОН) СРЕДИ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КАЗАХСТАНА

Белкожаев А.М., Ботбаев Д.М., Балмуханов Т.С., Мирошник Т.Н.,  
Казымбет П.К., Бахтин М., академик НАН РК Н.А. Айтхожина

1-РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, г. Алматы;  
2-Институт радиобиологических исследований, АО Медицинский университет Астана, Астана, РК

**Ключевые слова:** малые дозы радиации, полиморфизм, гены

**Аннотация.** Исследование проведено с целью определения наличия или отсутствия влияния хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации (ИР) на персонал работников атомной промышленности, а именно уранодобывающий шахты месторождения «Балкашинское», пгт Шантобе и Степногорского горно-химического комбината (СГХК) Акмолинской области. Образцы ДНК получены от 226 работников СГХК (52 казаха, 174 русских) и от 209 шахтеров (78 казахов, 131 русских). В качестве контрольной группы использованы 289 образцов ДНК, полученных от практически здоровых лиц (129 казахов, 160 русских). Анализ частот аллелей и распределения генотипов в варибельных участках тестируемых генов проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим определением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Различия в частотах аллелей и распределении генотипов между группами работников атомной промышленности и контроля оценивали при помощи стандартных показателей: отношение шансов (OR - oddsratio), 95% доверительный интервал (confidence interval, 95%CI),  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ . В результате проведенного исследования гена VEGF, статистически достоверные различия не выявлены. При тестировании частоты встречаемости аллелей и распределения генотипов гена p21 обнаружены статистически значимые различия в распределении генотипов между группами шахтеров русской национальности и контроля ( $\chi^2 = 10,91$ ,  $p = 0,001$ ), что служит указанием на воздействие малых доз ИР на ДНК. Представленные результаты носят предварительный характер, но, тем не менее, указывают на перспективность использования полиморфных изменений генов в качестве индикатора хронического воздействия малых доз ИР на ДНК работников атомной промышленности.