

УДК 577.21:577.2.043:539.1

THE SCREENING OF POLYMORPHISMS IN *RAD51*, *XPD* AND *XRCC1* GENES IN THE PERSONNEL OF ATOMIC INDUSTRY OF KAZAKHSTAN

T.S. Balmukhanov¹, A.M. Belkozhayev¹, D.M. Botbayev¹, T.N. Miroshnik¹,
P.K. Kazymbet², M. Bakhtin¹, N.A. Aitkhozhina¹

¹Aitkhozhin Institute of molecular biology and biochemistry KS MES, Almaty

²Institute of radiobiological researches, Medical University, Astana

Key words: polymorphism, genes, atomic industry

Abstract. The genotyping of the persons occupied in the atomic industry (extractive and processing) and other enterprises connected with potential genotoxicity is known to be a perspective direction in the world aimed to the operative evaluation of the mutations and performing of the prophylactic actions before the pathologies including oncological ones will develop. For the determination either absence or presence of the chronic action of radiation in low doses the comparison of the occurrence of single nucleotide polymorphisms in polymorphic sites of reparation system genes rs1801320 of *RAD51* gene, rs13181 of *XPD* (Lys751Gln) gene and rs25487 *XRCC1* (Arg399Gln) gene was performed. As a material of investigation the DNA extracted from 298 blood samples obtained from 288 workers (54 – Kazakhs, 184 – Russians) of the “Balkashinskoe” uranium ore mine, Shantobe, 224 samples of DNA obtained from the workers (52 – Kazakhs, 172 – Russians of Stepnogorskiy mining and chemical combine, Akmolinskaya oblast. 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 means of differences in allele frequencies and genotypes distribution in the tested genes sites compared in the groups of personnel and controls evaluated by statistical maintaining of experimental data were not enough to be statistically ($p < 0.05$) significant. The presented previous result can serve as a motive for the enlargement of the investigation scale with enhancement of the sample size and including of categories of persons affected due to the professional activity or the habitation residence to the chronic action of radiation in low doses.

УДК 577.21:577.2.043:539.1

СКРИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ *RAD51*, *XPD* И *XRCC1* СРЕДИ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КАЗАХСТАНА

¹Балмуханов Т.С., ¹Белкожаев А.М., ¹Ботбаев Д.М., ¹Мирошник Т.Н.,
²Казымбет П.К., ²Бахтин М., ¹Айтхожина Н.А.

1-РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина»

КН МОН РК, г. Алматы

2 – Институт радиобиологических исследований, АО «Медицинский университет Астана» г.
Астана

Ключевые слова: полиморфизм, гены, атомная промышленность

Аннотация. Генотипирование лиц, занятых в атомной промышленности (добывающей и перерабатывающей) и других производствах, связанных с потенциальной генотоксичностью, представляется в мире перспективным направлением, нацеленным на раннее обнаружение мутаций и проведения профилактических мероприятий до развития заболеваний, включая онкологические. Для выявления наличия или отсутствия влияния хронического воздействия малых доз радиации на персонал работников атомной промышленности проведено сравнение встречаемости однонуклеотидных замен в полиморфных сайтах генов системы репарации rs1801320 гена *RAD51*, rs13181 гена *XPB* (Lys751Gln) и rs25487 гена *XRCC1* (Arg399Gln). В качестве материала исследования использована ДНК, выделенная из 238 образцов крови ДНК работников (54 - казахской, 184 русской национальности) уранодобывающей шахты месторождения «Балкашинское», Шантобе, 224 образцах ДНК работников (52 казахской, 172 русской национальности) ураноперерабатывающего предприятия Степногорского горнохимического комбината, Акмолинская область. В качестве контроля использована ДНК, выделенная из 289 образцов, полученных от группы (129 казахов, 160 русских), сформированной из практически здоровых доноров. Анализ частот аллелей и распределения генотипов в вариабельных участках тестируемых генов проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим определением полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ). Значения различий, выявленные после статистической обработки экспериментальных данных в частотах аллелей и распределении генотипов в тестируемых участках групп шахтеров и контроля, недостаточно велики, чтобы являться статистически ($p < 0.05$) значимыми. Представленный предварительный результат может являться основанием для расширения масштабов исследований с увеличением размеров выборки и охватом категорий лиц, подверженных, в силу профессиональной деятельности или мест проживания, хроническому воздействию малых доз радиоактивного облучения.

Выявление специфических особенностей генома индивида с целью прогнозирования состояния его здоровья является в настоящее время актуальной задачей современной медицины, решение которой, среди прочего определяется успехами молекулярной биологии. Одной из её разделов стала интенсивно развивающаяся геномика и, в частности такой подраздел, как радиогеномика, об актуальности, возникновения которой можно судить по созданию в 2009 году международного Консорциума по радиогеномике (The Radiogenomics Consortium).

Действие ионизирующей радиации (ИР) высокой интенсивности в высоких дозах на организм человека подробно исследовано при изучении последствий военного применения радиоактивных материалов при бомбардировках Хиросимы и Нагасаки, а также последствий техногенных катастроф различной степени тяжести на предприятиях атомной промышленности в разных странах (р. Теча, Россия, Чернобыль, Украина, Силафильд, Великобритания). Действие радиации в, так называемых, малых дозах изучено в меньшей степени, хотя данная проблема важна как в теоретическом, так и в практическом отношении и в настоящее время существуют различающиеся точки зрения на риск хронического воздействия малых доз [1-3]. Международная точка зрения ранее определяла пороговую дозу острых детерминированных облучений величиной равной 0,2 Гр. При меньших дозах радиологические последствия, а именно наследственные и онкологические, следует рассматривать как отдаленные и стохастические [3]. В настоящее время мировым сообществом обсуждается завышенность принятой ранее величины дозы облучения. Результаты исследований в данном направлении изложены также в работах отечественных авторов [4, 5]. Изучение последствий хронического воздействия малых дозах радиации представляет особый интерес для Республики Казахстан в связи с тем, что тенденции мировой экономики определяют интенсивное развитие атомной энергетики и, соответственно, значительное увеличение числа лиц, как вовлеченных в процессы добычи и переработки урановой руды, так и населения, проживающего в регионах, прилегающих к объектам атомной индустрии.

Популяционно-генетические исследования рабочих урановых рудников в США, Канаде и Чехословакии, показали рост встречаемости онкологических заболеваний в изученных когортах [6, 7]. Проблема вероятности возникновения генетических дефектов и соматических мутаций важна для Республики Казахстан в связи с возрастающими масштабами добычи урана и последствиями испытаний на Семипалатинском ядерном полигоне, где соматические мутации в генах *AMLL1* (acute myeloid leukemia) [8] и *Glycophorin A* [9] были обнаружены у населения прилегающих районов.

Гены, осуществляющие процесс репарации, жизненно важны для нормального

функционирования организма, так как они предотвращают процессы злокачественной трансформации клеток, которая может быть спровоцирована как постоянно действующим ультрафиолетовым облучением, так и естественным радиоактивным фоном. Персонал работников атомной промышленности подвержен воздействию радиации в большей степени по сравнению с населением, в целом, и, соответственно, большему риску радиоиндуцированных повреждений ДНК.

Целью настоящего исследования является сравнение частот аллелей и распределения генотипов в полиморфных участках rs1801320 гена *RAD51*, rs13181 гена *XPB* (*Lys751Gln*) и rs25487 гена *XRCC* (*Arg399Gln*) среди работников уранодобывающей шахты месторождения «Балкашинское» и Степногорского горнохимического комбината (СГХК), а также лиц контрольной группы для выявления наличия или отсутствия влияния хронического воздействия малых доз радиации на персонал работников атомной промышленности на определяемые показатели.

Материалы и методы

В исследование включены 238 образцов ДНК, выделенных из цельной венозной крови работников мужского пола (54 - казахской, 184 русской национальности) уранового месторождения «Балкашинское», пгт Шантобе, Акмолинская область и 224 (52 казахов, 172 русских) работников СГХК в сравнении с 289 образцов (129 казахов, 160 русских), предоставленными Городским центром крови, г. Алматы и полученными от практически здоровых доноров, использованных в качестве контрольной группы. Исследование проведено с соблюдением анонимности, информированности и добровольного участия работников атомной промышленности, подтвержденного письменно в процессе анкетирования.

Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов фирмы «Qiagen» (США) в соответствии с прилагаемым протоколом. Анализ частот аллелей и распределения генотипов в переменных участках тестируемых генов проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим определением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) с использованием соответствующих эндонуклеаз рестрикции, в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Олигонуклеотидные последовательности праймеров, комплементарных к тестируемому участку, составлены с использованием программы «Primer-Express» [10], согласно данным, полученным из электронной базы «Ensemble data base» [11].

Олигонуклеотидные последовательности прямых и обратных праймеров, условия амплификации и условия амплификации тестируемых участков исследуемых генов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Гены, участки, использованные праймеры, условия амплификации

Ген, сайт	Праймеры:	Условия амплификации
<i>RAD51</i> , rs 1801320	F: 5'AGAGACCGAGCCCTAAGGA3' R: 5'CGCCTCACACACTCACCTC3'	95°C-3 мин, 94°C-30 сек 60.5°C-30 сек, 72°C-1.30 м (35 циклов), 72°C-5 мин
<i>XPB</i> , rs13181	F: 5'ATCCTGTCCCTACTGGCCATTTC3' R: 5'TGTGGACGTGACAGTGAGAAAT3'	95°C-5 мин, 94°C-30 сек 64°C-30 сек, 72°C-30 сек (35 циклов), 72°C-3 мин
<i>XRCC</i> , rs25487	F: 5'TTGTGCTTCTCTGTGTCCA3' R: 5'TTCTCCAGCCTTTTCTGATA3'	94°C-4 мин, 94°C-30 сек, 63°C-30 сек, 72°C-30 сек (35 циклов), 72°C - 2 мин

Электрофорез проводили в 8% полиакриламидном геле (ПААГ) при средней силе тока 60 мА и напряжении 300 В в течение 2-3 часов. Использованные в ПЦР *Taq*-ДНК-полимераза, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, бычий сывороточный альбумин (БСА), а также эндонуклеазы рестрикции поставлены фирмой «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия).

Статистический анализ выполнен с использованием программы STATISTICA, v. 5.0, «StatSoft», (USA). При сравнении частот аллелей и генотипов использовался стандартный критерий соответствия Пирсона - χ^2 . Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали

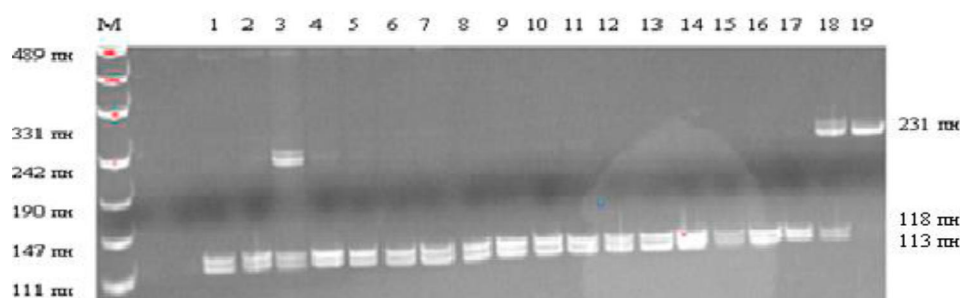
уровни статистической значимости $p < 0,05$. Используются критерии отношения шансов (odds ratio - OR) и доверительный в пределах 95% интервал (confidence interval - 95%CI).

Результаты и обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) являются наиболее удобным маркером и широко распространенным объектом тестирования полиморфизмов. Несмотря на то, что ОНП не всегда связаны с фенотипическим признаком напрямую, плотность их распределения в геноме позволяет отобрать те из них, которые расположены вблизи от генетической вариации, непосредственно влияющей на свойства продукта гена, и наследуются вместе с ней в составе единого локуса. Кроме того, ОНП широко распространены в геноме и почти всегда биаллельны, что позволяет легко адаптировать технологию генотипирования к использованию в лечебных учреждениях и диагностических центрах.

Ниже на рисунках 1 - 3 приводятся типовые результаты электрофоретического разделения ПДРФ-продуктов полимеразной цепной реакции участков тестируемых генов, а в таблицах 2 и 3 – данные определения частот аллелей и распределения генотипов в участке rs1801320 гена *RAD51*, rs13181 гена *XPD* и и rs25487 гена *XRCC1* в группах работников уранодобывающей шахты и СГХК, соответственно, и контрольной группы.

Полиморфизм в участке rs1801320 гена *RAD51* заключается в замене основания гуанин (G) на цитозин (C), что приводит к появлению сайта рестрикции для эндонуклеазы Bst2UI. Рестрикция в продукте амплификации протяженностью 231 пара нуклеотидов (пн) приводит к формированию фрагментов 118 пн и 113 пн в случае исходного гомозиготного «дикого» (от традиционного англ. - wild) генотипа CC (дорожки № 1 2, 4-17), гетерозиготного генотипа GC (дорожка № 3,18) и гомозиготного мутантного генотипа GG (дорожка 19), что отражено на электрофореграмме, приведенной на рисунке 1.

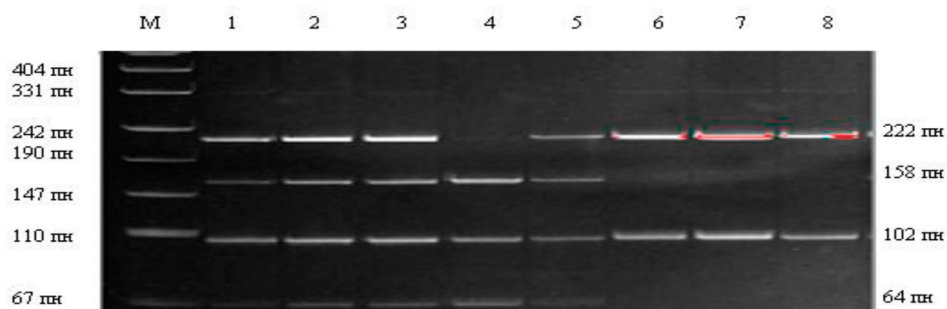


Дорожки: М – маркер молекулярной массы; 1,2,4-17 – генотип CC; 3,18 – генотип CG; 19 – генотип GG

Рисунок 1 - Электрофореграмма продуктов ПДРФ-анализа участка rs 1801320 гена *RAD 51*

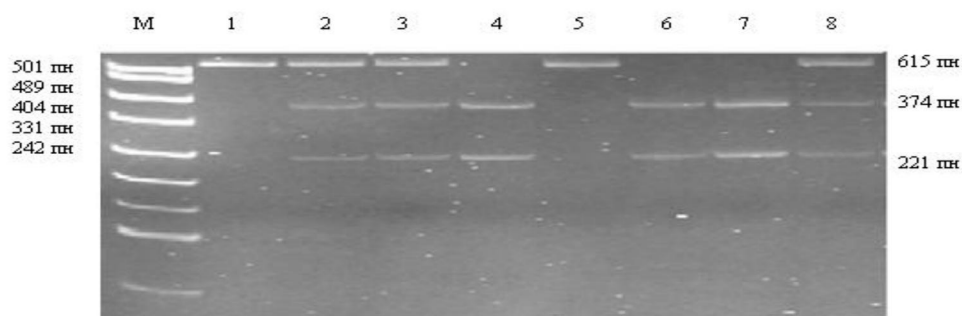
На рисунке 2 приведены результаты ПДРФ-анализа участка, включающего rs313181 гена *XPD*. При использовании для рестрикции эндонуклеазы PstI «дикий» генотип, включающий основание тимин (ТТ) представлен фрагментами 102 пн и 222 пн (дорожки 6-8), гомозиготный мутантный, включающий гуанин (GG) – фрагментами 158 пн, 102 пн, 64 пн (дорожка № 4) и гетерозиготным вариантом TG с размерами фрагментов 222пн, 158 пн, 102 пн, 64 пн (дорожки № 1-3, 5).

Типовые результаты тестирования полиморфизма в участке rs25487 гена *XRCC1*, состоящего в замене основания аденина (А) на гуанин, приведены на рисунке 3. На дорожках № 1 и 5 представлен гомозиготный генотип AA (615 пн). В результате воздействия рестриктазой MspI формируются фрагменты размерами 374 пн и 221 пн. Гомозиготный мутантный генотип GG представлен на дорожках № 4,6,7, гетерозиготный AG – на дорожках № 2, 3, 8.



Дорожки: М – маркер молекулярной массы; 1,2,3,5-генотип TG; 4-генотип GG; 6,7,8 – генотип TT

Рисунок 2 - Электрофореграмма продуктов ПДРФ-анализа участка rs 13181 гена *XPD*



Дорожки: М – маркер молекулярной массы; 1, 5 -генотип AA; 2,3,8-генотип AG; 4,6,7 – генотип GG

Рисунок 3 - Электрофореграмма продуктов ПДРФ-анализа участка rs 25487 гена *XRCC1*

Таблица 2 - Частоты аллелей и распределение генотипов в участке rs1801320 гена *RAD51*, *XPD* rs13181 Lys751Gln и *XRCC* rs25487 Arg399Gln казахской и русской группах шахтеров и контрольной группы

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	95%CI	χ^2	P
	Шахтеры	Контроль				
<i>RAD51</i> , казахская группа						
C	0,158	0,093	1,821	0,93-3,54	3,172	0,074
G	0,842	0,906	0,549	0,28-1,07		
CC	0,704	0,822	0,515	0,24-1,07	2,838	0,092
GC	0,278	0,171	1,871	0,88-3,96		
GG	0,019	0,008	2,402	0,24-23,61		
<i>RAD51</i> русская группа						
C	0,138	0,143	0,958	0,62-1,47	0,037	0,846
G	0,861	0,856	1,044	0,67-1,60		
CC	0,734	0,751	0,918	0,56-1,49	0,700	0,402
GC	0,255	0,213	1,271	0,76-2,08		
GG	0,011	0,038	0,326	0,07-1,42		
<i>XPD</i> , казахская группа						
G	0,272	0,362	0,658	0,40-1,08	2,780	0,095
T	0,727	0,637	1,519	0,92-2,46		
GG	0,018	0,202	0,073	0,02-0,57	3,489	0,061
GT	0,509	0,323	2,178	1,13-4,11		
TT	0,473	0,476	0,989	0,52-1,85		
<i>XPD</i> , русская группа						
G	0,435	0,496	0,780	0,57-1,05	2,630	0,104
T	0,564	0,503	1,282	0,94-1,73		
GG	0,205	0,281	0,661	0,40-1,08	2,826	0,243
GT	0,459	0,431	1,121	0,73-1,71		
TT	0,335	0,288	1,246	0,78-1,96		
<i>XRCC</i> , казахская группа						
A	0,581	0,658	0,720	0,45-1,13	1,979	0,159

G	0,418	0,341	1,388	0,87-2,19	3,007	0,222
GG	0,345	0,411	0,757	0,39-1,46		
AG	0,473	0,496	0,911	0,48-1,70		
AA	0,182	0,093	2,169	0,89-5,27		
<i>XRCC</i> , русская группа						
A	0,330	0,389	0,926	0,68-1,25	0,252	0,615
G	0,519	0,437	1,080	0,79-1,46	2,360	0,307
GG	0,151	0,174	0,772	0,50-1,19		
AG	0,589	0,607	1,389	0,91-2,10		
AA	0,410	0,392	0,850	0,48-1,49		

Примечание. OR - сравнительный риск; CI - доверительный интервал

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, наблюдаются при сравнении частот аллелей и распределении генотипов между группами шахтеров и контролем наблюдаются определенные различия в участке rs1801320 гена *RAD51* в казахской группе ($\chi^2 = 3,172$, $p = 0,074$), а также в участке rs13181 гена *XPB* ($\chi^2 = 3,489$, $p = 0,061$) в казахской группе, однако данные различия не удовлетворяют критерию $p < 0,05$ и, соответственно не являются статистически значимыми.

Таблица 3 - Частоты аллелей и распределение генотипов в участке rs1801320 гена *RAD51*, *XPB* rs13181 Lys751Gln и *XRCC* rs 25487 Arg399Gln казахской и русской группах работников Степногорского горнохимического комбината и контрольной группы

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	95%CI	χ^2	P
	Шахтеры	Контроль				
<i>RAD51</i> , казахская группа						
C	0,076	0,093	0,813	0,36-1,94	0,238	0,625
G	0,923	0,906	1,231	0,51-2,73	0,294	0,587
CC	0,865	0,822	1,395	0,54-3,26		
GC	0,115	0,171	0,634	0,26-1,70		
GG	0,019	0,008	2,495	0,25-24,5		
<i>RAD51</i> русская группа						
C	0,110	0,143	0,740	0,46-1,17	1,662	0,197
G	0,889	0,856	1,352	0,85-2,13	1,455	0,227
CC	0,808	0,750	1,404	0,833-2,35		
GC	0,163	0,213	0,721	0,41-1,25		
GG	0,029	0,038	0,780	0,24-2,48		
<i>XPB</i> , казахская группа						
G	0,394	0,362	1,143	0,71-1,83	0,307	0,579
T	0,605	0,637	0,875	0,54-1,39	1,131	0,567
GG	0,192	0,202	0,943	0,43-2,15		
GT	0,404	0,323	1,423	0,73-2,76		
TT	0,404	0,476	0,751	0,39-1,44		
<i>XPB</i> , русская группа						
G	0,505	0,494	1,047	0,77-1,41	0,092	0,761
T	0,494	0,505	0,955	0,70-1,28	0,599	0,741
GG	0,295	0,265	1,165	0,72-1,85		
GT	0,420	0,459	0,856	0,561-1,30		
TT	0,284	0,276	1,038	0,65-1,65		
<i>XRCC</i> , казахская группа						
A	0,346	0,341	1,023	0,63-1,65	0,008	0,926
G	0,653	0,658	0,978	0,60-1,57	4,307	0,116
GG	0,481	0,411	1,328	0,69-2,52		
AG	0,346	0,496	0,538	0,28-1,05		
AA	0,173	0,093	2,053	0,82-5,11		
<i>XRCC</i> , русская группа						
A	0,344	0,394	0,808	0,59-1,10	1,824	0,176
G	0,655	0,605	1,237	0,90-1,68	4,807	0,090
GG	0,412	0,394	1,079	0,70-1,65		
AG	0,486	0,424	1,286	0,84-1,95		
AA	0,102	0,182	0,514	0,27-0,95		

Примечание. OR - сравнительный риск; CI - доверительный интервал

При сравнении частот аллелей и распределения генотипов между группами работников СГХК и контролем можно говорить лишь о тренде или тенденции к различиям по генотипам в участке rs25487 гена *XRCC* в русской группе ($\chi^2 = 4,807$, $p = 0,090$).

Значения различий, выявленные после статистической обработки экспериментальных данных в частотах аллелей и распределении генотипов в тестируемых участках групп шахтеров и контроля, недостаточно велики, чтобы являться статистически ($p < 0.05$) значимыми.

Выполненная в России оценка связи полиморфизмов гена *p53* с риском развития злокачественных новообразований у работников производства, сопряженного с радиационным воздействием, такой связи не выявила [12]. Систематический обзор, посвященный наличию связи мутагенеза в гене *p53* с систематическим воздействием радона [13] также не дает однозначных ответов на существующие вопросы. Тем не менее, генотипирование лиц, занятых в атомной промышленности и других производствах, связанных с потенциальной генотоксичностью, представляется в мире перспективным направлением, нацеленным на раннее обнаружение мутаций и проведения профилактических мероприятий до развития заболеваний, включая онкологические.

Представленный предварительный результат, может являться основанием для расширения масштабов исследований с увеличением размеров выборки и охватом категорий лиц, подверженных, в силу профессиональной деятельности или мест проживания, хроническому воздействию малых доз радиоактивного облучения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бурлакова Е. Б., Голощапов А. Н., Жижина Г. П. и др. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах. // Радиационная биология. Радиоэкология. -1999. -Т. 39. -С. 65-72.
- [2] Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы: К проблеме биологического действия малых доз. // М. "Наука". -1977.
- [3] Ярмоненко С.П. Современные оценки биологического действия низких уровней ионизирующих облучений. Наследственные эффекты. // Астана медициналық журналы. -2007. -№ 7. -С. 7-10.
- [4] Казымбет П.К., Сейсебаев А.Т. Проблемы комплексной оценки радиобиологической обстановки и состояния здоровья населения в уранодобывающих районах Казахстана. // Астана медициналық журналы. -2002. -№ 2. -С. 8-11.
- [5] Балмуханов С.Б., Казымбет П.К., Арзыкулов Ж.А., соавт. Радиобиология альфа-частиц. // Астана медициналық журналы. -2005. -№ 3. -С. 28-32.
- [6] Canu I.G., Ellis E.D., Margot T. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium-emphasis on internal exposure. // Health Phys. -2008. -V.94. -P. 1-17.
- [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] Zharlyganova D., Harada H., Harada Y. et al. High frequency of AML1/RUNX1 point mutations in radiation-associated myelodysplastic syndrome around Semipalatinsk nuclear test. // J. Radiat. Res. -2008. -V.49. -P.549-555.
- [9] Lindholm C., Murphy, B.P., Bersimbaev, R.I. et al. Glycophorin A somatic cell mutations in a population living in the proximity of the Semipalatinsk nuclear test site. // Radiat. Res. 2004. -V.162. -P.164-170.
- [10] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>
- [11] <http://www.ensembl.org>
- [12] Белявская В.А., Тахауов Р.М., Фрейдin Р.Б., соавт. Оценка связи полиморфизмов гена *p53* с риском развития злокачественных новообразований у работников производства, сопряженного с радиационным воздействием. // Сибирск. онкол. журнал. -2008. -Т.25. -С. 45-50.
- [13] Ruano-Ravina A., Farrado-Valles M.J., Barros-Dios. Is there a specific mutation of *p53* gene due to radon exposure? A systematic review. // Int. J. Radiat. Biol. 2009. -V.85. -P. 614-621.

REFERENCES

- [1] Burlakova E. B., Golosshapov A. N., Zhizhina G. P. et al. *Radiacionnaja biologija. Radioekologija*. **1999**. 39. 65-72. (In Russ).
- [2] Kuzin A.M. "Nauka". **1977**. (In Russ).
- [3] Jarmonenko S.P. *Astana medicinalykh zhurnaly*. **2007**. 7. 7-10. (In Russ).
- [4] Kazymbet P.K., Sejsebaev A.T. *Astana medicinalykh zhurnaly*. **2002**. 2. 8-11. (In Russ).
- [5] Balmuhanov S.B., Kazymbet P.K., Arzykulov Zh.A., et al. *Astana medicinalykh zhurnaly*. **2005**. 3.28-32. (In Russ).
- [6] Canu I.G., Ellis E.D., Margot T. *Health Phys*. **2008**. 94.1-17.
- [7] Bruske-Hohfeld I., Rosario A., Shaffrath A. et al. *Health Phys*. **2006**. 90. 208-216.
- [8] Zharlyganova D., Harada H., Harada Y. et al. *J. Radiat. Res*. **2008**. 49. 549-555.
- [9] Lindholm, C., Murphy, B. P., Bersimbaev, R. I. et al. *Radiat. Res*. **2004**, 162. 164-170.
- [10] <http://bioinfo.ut.ee/primer 3-0.4.0>
- [11] <http://shhshhshh.ensembl.org>
- [12] Beljavskaja V.A., Tahauov R.M., Frejdin R.B. et al. *Sibirsk. onkol. Zhurnal*. **2008**. 25.45-50. (In Russ).

[13] Ruano-Ravina A., Farrado-Valles M.J., Barros-Dios. *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. 85. 614-621.

**ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ АТОМ ӨНЕРКӘСІБІНДЕГІ ЖҰМЫСШЫЛАРДЫҢ АРАСЫНДАҒЫ
RAD51, XPD ЖӘНЕ XRCC1 ГЕНДЕРІНДЕГІ ПОЛИМОРФИЗМДІК СКРИНИНГ**

**Балмуханов Т.С., Белқожаев А.М., Ботбаев Д.М., Мирошник Т.Н., Қазымбет П.К.,
Бахтин М., академик ҚР ҰҒА Айтхожина Н.А.**

РМК «М.Ә. Айтқожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты»
ҚР БҒМ ҒК, Алматы қ;

Радиобиологиялық зерттеу институты, «Астана медицина университеті» АҚ, Астана қ.)

Тірек сөздер: полиморфизм, гендер, атом өнеркәсібі

Аннотация. Атом өнеркәсібінде жұмыс істейтін (өңдейтін және өндіретін) және басқа потенциалды генді улылықпен байланысты өндірістердегі адамдарды генотиптеу түрі - онкологиялық ауруларды қоса есептегенде аурудың дамуына дейінгі профилактикалық іс-шараларды жүргізу мен мутацияны ертерек анықтауға бағытталған дүниежүзіндегі перспективті бағыттардың бірі. Атом өнеркәсібіндегі жұмысшыларға аз мөлшерлі радиацияның әсерінің бар болуы немесе жоқ болуына rs1801320 RAD51 гені, rs13181 XPD (Lys751Gln) және rs25487 XRCC1 (Arg399Gln) гендерінің репарациясың бірнуклеотидтік полиморфты алмасуының кездесуі салыстырмалы түрде қарастырылды. Ақмола облысындағы Степногорск кен химия комбинаты жұмысшыларының қанынан 224 үлгі (52-қазақ, 172-орыс), сонымен қатар «Балқаш», Шантөбе уран өндіру шахталарындағы жұмысшыларының қандарынан 238 үлгі (54 - қазақ, 184 орыс ұлтты) ДНҚ бөлініп алынды. Бақылау көрсеткіші бойынша 289 үлгі (129 қазақ, 160 орыс) практикалық дені сау донорлардан құралған топтың ДНҚ-сы қолданылды. Өртүрлі аймақтағы сыналатын гендердің аллельдерінің жиілік сараптамасы мен генотиптерінің таралуы бойынша рестрикциялық фрагменттің ұзындығы полиморфизмнің (ПҰРФ) келесі анықтамасы полиморфты тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілді. Экспериментальды статистикалық өңдеулерден кейін, шахтер және бақылау топтарының аллельдерінің жиілігі мен генотиптердің таралуы сынақтық аймақтарда статистикалық мән болу үшін жеткілікті деңгейде маңызды айырмашылықтар табылмады ($p < 0.05$). Ұсынылған бастапқы нәтижеге адамдар санатының артуы және іріктемелердің өлшемінің ұлғайуының шалдыққыш келуі негізгі зерттеу масштабының кәсіптік қызметтеріне немесе тұрғылықты жеріне аз мөлшерлі радиацияның созылмалы әсерінің сәулеленуі әсер етуі мүмкін.

Поступила 02.08.2014 г.