

ISSN 2224-5227

2016 • 1

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.
PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 2000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz>, reports-science.kz

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016 г.

E d i t o r i n c h i e f

M.Zh. Zhurinov, academician of NAS RK

Editorial board:

S.M. Adekenov (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

V.V. Goncharuk, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> reports-science.kz

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2224-5227

Volume 1, Number 305 (2016), 90 – 96

POLYMORPHISMS AT *RAD51*, *XPD* AND *XRCC1* GENES AMONG POPULATION
LIVING IN THE REGIONS ADJACENT SITES OF THE ATOMIC INDUSTRY

D.M.Botbayev¹, T.S. Balmukhanov², A.M.Belkozhaev³, N.O. Tolepbayeva⁴,
T.N. Miroshnick⁵, P.K.Kazymbet⁶, M.M.Bakhtin⁷, N.A.Aitkhozhina⁸

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

²Institute of Radiobiology and Radiation Protection, Medical University, Astana
imbbtimur@mail.ru

Key words: polymorphism, genes, atomic industry.

Abstract. In order to investigate impact of low-dose of radiation to population living near the atomic industry objects was conducted the comparison of occurrence of single nucleotide alteration of polymorph gene sites *RAD51* (rs1801320, rs13181), *XPD* (Lys751Gln) and *XRCC1* (rs25487, Arg399Gln) of the repair system in Aksu village, Akmola region. As a material of the research used DNA that was extracted from 100 blood samples of Kazakh ethnic individuals living in the populated area located close to mining dumps. Control – DNA was extracted from 129 practically healthy donors. Comparison of allelic frequency and genotype distribution in variable parts of tested genes in experimental and control groups researched with restriction fragment length polymorphism method of polymerase chain reaction. Statistic significant difference $p < 0,05$ in was revealed frequencies of alleles at the polymorphic site rs13181 of *XPD* gene between experimental and control groups ($\chi^2 = 5.721$, $p = 0.016$). The distribution of genotypes of the site is showed some differences ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,166$) between tested groups, demonstrated, however, only trend towards statistical significance. Received results illustrate an argument in favor of the theory anticipated negative impact of chronic exposure to low doses of radiation on living organisms.

УДК 577.21:577.2.043:539.1

ПОЛИМОРФИЗМЫ В ГЕНАХ *RAD51*, *XPD* И *XRCC1* СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ,
ПРОЖИВАЮЩЕГО В РЕГИОНАХ, ПРИЛЕГАЮЩИХ
К ОБЪЕКТАМ АТОМНОЙ ИНДУСТРИИ

Ботбаев Д.М.¹, Балмуханов Т.С.², Белкожаев А.М.³, Толепбаева Н.О.⁴,
Мирошник Т.Н.,⁵Казымбет П.К.⁶, Бахтин М.⁷, Айтхожина Н.А.⁸.

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

КН МОН РК, г. Алматы

2 – Институт радиобиологии и радиационной защиты, АО «Медицинский университет Астана» г.
Астана

imbbtimur@mail.ru

Ключевые слова: полиморфизм, гены, атомная промышленность

Аннотация. Для выявления влияния хронического действия малых доз радиации на население, проживающее в населенных пунктах, прилегающих к объектам атомной промышленности, проведено сравнение встречаемости однонуклеотидных замен в полиморфных сайтах генов системы репарации *RAD51* (rs1801320, rs13181), *XPD* (Lys751Gln) и *XRCC1* (rs25487, Arg399Gln) в поселке Аксу, Акмолинская область. В качестве материала исследования использована ДНК, выделенная из 100 образцов кровяных клеток казахской национальности, проживающих в населенном пункте, расположенном в непосредственной близости от отвалов уранодобывающей шахты. В качестве контроля – ДНК, полученная от 129 практически здоровых доноров. Сравнение частот аллелей и распределения генотипов в переменных участках тестируемых генов в опытной и контрольной группах проведено методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции. Выявлены статистически достоверные различия

($p < 0,05$) в частотах аллелей в полиморфном сайте rs13181 гена *XPД* между опытной и контрольной группами ($\chi^2 = 5,721$, $p = 0,016$). В распределении генотипов данного участка показаны определенные различия ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,166$) между тестируемыми группами, демонстрирующие, однако, лишь тренд к статистической достоверности. Полученные результаты представляют собой аргумент в пользу теории, предполагающей негативное воздействие хронического облучения малыми дозами радиации на живые организмы.

Развитие атомной промышленности, а также методов радиационной медицины приводит к расширению сферы контактов человека с источниками радиации. Реакция тканей и организма в целом на радиационное воздействие обусловлена взаимодействием целого ряда клеточных и молекулярных факторов. При хроническом радиационном воздействии невысокой мощности реакция тканей на одинаковые дозы радиации, а также тяжесть негативных последствий облучения варьируются на индивидуальном уровне [1]. В связи с этим востребована разработка новых технологий реабилитации хронически облученных людей с использованием индивидуальных подходов к диагностике, оценке радиационных рисков и коррекции выявляемых нарушений.

Популяционно-генетические исследования рабочих урановых рудников в США, Канаде и Чехословакии показали рост уровня онкологических заболеваний в изученных когортах [2, 3]. 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. Японскими и казахстанскими исследователями соматические мутации в генах *AML1* (acute myeloid leukemia) [4] и *Glycophorin A* [5] обнаружены у населения, пострадавшего в результате многолетних ядерных испытаний.

Система репарации ДНК – одна из основных систем, функционирование которой как в норме, так и при повреждениях обеспечивает восстановление структуры ДНК, поддерживая гомеостаз клетки. Действие ферментов репарации направлено на удаление и восстановление поврежденных нуклеотидов молекулы ДНК [6]. Замена даже одного нуклеотида, фенотипически проявляющаяся в замене аминокислоты, приводит к изменению функций всего комплекса ферментов репарации ДНК. Один из ключевых белков, участвующих в репарации двуниевых разрывов ДНК, – *RAD51*, который взаимодействует с продуктами генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Белок, кодируемый геном *XRCC1* (X-ray cross-complementing group I, локус 19q13.2), является интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований. Полиморфный локус G28152A гена *XRCC1* затрагивает центральный домен фермента, необходимый для активации BER (base excision repair) эксцизионной репарации [7]. Замена аминокислоты аргинин (Arg) на глутамин (Gln) может изменять конформацию белка, что влияет на функциональную активность фермента *XRCC1*, нарушая взаимодействие *XRCC1* транскрипционным комплексом. При анализе литературы выявлено, что изменения в данном полиморфном локусе гена *XRCC1* предрасполагают их носителей к ряду онкологических заболеваний, например раку легкого, молочной железы, толстого кишечника и пищевода [7 - 10].

Продукт гена *XPД* (xeroderma pigmentosum group D, хромосомный локус 19q13.3) функционирует на начальном этапе синтеза всех белков клетки в качестве субъединицы комплексного белка – вспомогательного фактора РНК-полимеразы II. Помимо этого, белок *XPД* является необходимым участником эксцизионной репарации нуклеотидов. Процесс эксцизионной репарации обеспечивает своевременное удаление из цепей ДНК генетических аддуктов, блокирующих последующую транскрипцию и репликацию ДНК, в случае уменьшения контроля репарации, возможно, способствует появлению нуклеотидных замен [11]. Различными исследователями было показано, что полиморфные варианты гена *XPД* ассоциированы с риском развития рака мочевого пузыря [12].

Населенный пункт Аксу расположен в непосредственной близости от т.н. хвостохранилищ уже закрытой шахты – отвалов породы, оставшейся после добычи урановой руды. Настоящие отвалы постоянно подвергаются выветриванию, особенно с учетом сильных ветров, характерных для региона. Остатки урановой руды также мигрируют в почвенные воды. Население, таким образом, хронически подвергается воздействию малых доз радиации двумя путями ингаляционным и пищевым – с водой и по пищевой цепочке: вода – трава – сельскохозяйственные животные – человек.

Материалы и методы

В исследование включено 100 образцов ДНК, выделенных из цельной венозной крови лиц казахской национальности мужского пола, проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу. В качестве контроля использована ДНК, выделенная из венозной крови 129 практически здоровых доноров казахской национальности, предоставленными Городским центром крови, г. Алматы. Исследование проведено с соблюдением анонимности, информированности и добровольного участия лиц, проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу, подтвержденного письменно в процессе анкетирования.

Выделение ДНК осуществляли 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 тестируемому участку, составлены с использованием программы «Primer-Express» [13], согласно данным, полученным из электронной базы «Ensemble database» [14].

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

Таблица 1 – Гены, тестируемые сайты, праймеры, условия амплификации

Ген, сайт	Праймеры:	Условия амплификации
<i>RAD51</i> , rs1801320	F: 5' AGAGACCGAGCCCTAAGGA3' R: 5' CGCCTCACACACTCA CCTC3'	95°C-3 мин, 94°C-30сек 60.5°C-30 сек, 72°C-1.30 м (35циклов), 72°C-5мин
<i>XPD</i> , rs13181	F: 5' ATCCTGTCCCTACTGGCCATTC3' R: 5' TGTGGACGTGACAGTGAGAAAT3'	95°C-5 мин, 94°C-30сек 64°C-30 сек, 72°C-30 сек (35циклов), 72°C-3мин
<i>XRCC</i> , rs25487	F: 5' TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA3' 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. Используемые в ПЦР *Taq*-ДНК-полимераза, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, 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 (отсутствия 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).

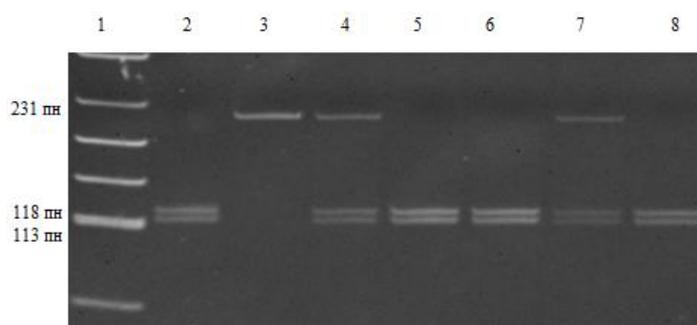
Результаты и обсуждение

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 – 4 – данные определения частот аллелей и распределения генотипов в участке rs1801320 гена *RAD51*, rs313181 гена *XPDI* и rs25487 гена *XRCC* среди лиц, проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу, соответственно, и контрольной группы.

Полиморфизм в участке rs1801320 гена *RAD51* заключается в замене основания цитозин (С) на гуанин (G), 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*, гетерозиготного генотипа *CG* и гомозиготного мутантного генотипа *GG*. Типовая электрофореграмма рестрицированных продуктов амплификации приведена на рисунке 1.



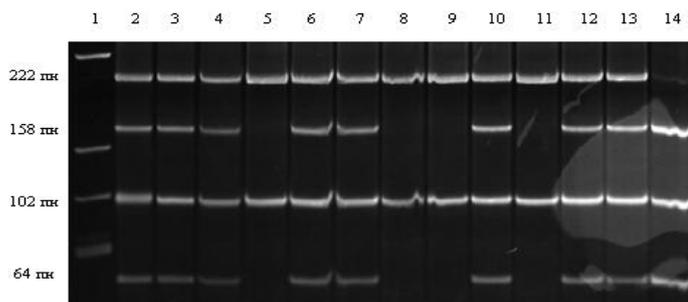
Дорожки: 1 – Маркер молекулярной массы; 2, 5, 6, 8 – генотип *CC*; 3 – генотип *GG*; 4, 7 – генотип *CG*
Рисунок 1– Электрофореграмма продуктов ПДРФ-анализа участка rs 1801320 гена *RAD 51*

Таблица 2 – Распределение генотипов и частоты аллелей rs1801320 гена *RAD51* среди лиц, проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу (опыт) и здоровых лиц (контроль)

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	95%CI	χ^2	P
	Опыт	Контроль				
G	0,898	0,906	0,913	0,489-1,705	0,081	0,774
C	0,101	0,093	1,096	0,587-2,046		
GG	0,808	0,822	0,914	0,466-1,791	0,053	0,817
GC	0,182	0,171	1,081	0,544-2,147		
CC	0,010	0,008	1,305	0,134-9,734		

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, при сравнении частот аллелей и распределении генотипов между лиц, проживающих в прилегающих районах к атомной индустрии и контролем в казахской этнической группе, не наблюдаются определенные различия в участке rs1801320 гена *RAD51*.

Анализ полиморфизма в локусе rs13181 гена *XPDI* основан на том, что в результате амплификации образуется фрагмент ДНК размером 324 п.н., содержащий сайт рестрикции для эндонуклеазы *PstI*, формирующей два фрагмента размерами 100 и 224 п.н., которые соответствуют генотипу *TT*. Во фрагменте 224 п.н. при отсутствии замены основания G на T образуется второй сайт рестрикции для рестриктазы *PstI*, после обработки, которой образуются продукты 158, 100 и 66 п.н., соответствующие генотипу *GG*. Типовая электрофореграмма рестрицированных продуктов амплификации приведена на рисунке 2.



Дорожки: 1 – Маркер молекулярной массы; 2 - 4, 6, 7, 10, 12, 13 - гетерозиготный вариант генотипа GT; 5, 8, 9, 11 - гомозиготный генотип TT; 14 - гомозиготный мутантный генотип GG

Рисунок2 – Электрофореграмма продуктов ПДРФ-анализа участка rs 13181 гена *XPD*

Из данных представленных в таблице 3, в участке rs 13181 гена *XPD* выявлены статистически достоверные различия в частотах аллелей ($\chi^2 = 5,721$, $p = 0,016$) между группами лиц проживающих в прилегающих районах к атомной индустрии и контролем

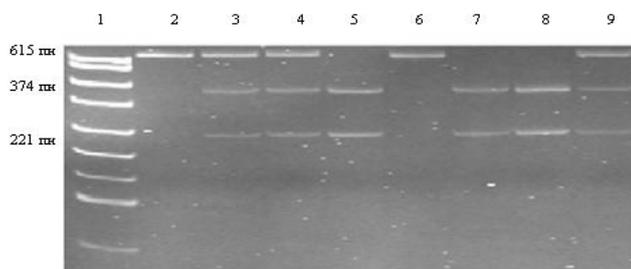
В распределении генотипов между группами лиц проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу наблюдаются определенные различия в частоте аллелей участка rs 13181 гена *XPD* в казахской группе ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,166$), однако данные различия не удовлетворяют критерию $p < 0,05$ и, соответственно, не являются статистически значимыми.

Типовые результаты тестирования полиморфизма в участке rs25487 гена *XRCC1*, состоящего в замене основания аденина (A) на гуанин (G), приведены на рисунке 3.

Таблица 3 – Распределение генотипов и частоты аллелей rs 13181 гена *XPD* среди лиц, проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу (опыт) и здоровых лиц (контроль)

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	95%CI	χ^2	P
	Опыт	Контроль				
T	0,744	0,637	1,661	1,094-2,523	5,721	0,016
G	0,255	0,362	0,602	0,396-0,914		
TT	0,564	0,476	1,124	0,831-2,441	3,586	0,166
GT	0,362	0,323	1,190	0,677-2,093		
GG	0,074	0,202	0,334	0,141-0,793		

Гомозиготный генотип AA (615 пп). В результате воздействия рестриктазой *MspI* формируются фрагменты размерами 374 пп и 221 пп. Гомозиготный мутантный генотип GG, гетерозиготный AG. Типовая электрофореграмма рестрицированных продуктов амплификации приведена на рисунке 3.



Дорожки: 1 – Маркер молекулярной массы; 2, 6 -генотип AA; 3, 4, 9 – гетерозиготный вариант генотипа AG; 5, 7, 8 – генотип GG

Рисунок3- Электрофореграмма продуктов ПДРФ-анализа участка rs 25487 гена *XRCC1*

Таблица 4– Распределение генотипов и частоты аллелей rs 25487 гена *XRCC1* среди лиц, проживающих в прилегающих районах к поселку Аксу (опыт) и здоровых лиц (контроль)

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	95%CI	χ^2	P
	Опыт	Контроль				
A	0,321	0,341	0,913	0,613-1,361	0,197	0,656
G	0,678	0,658	1,095	0,735-1,631		
AA	0,105	0,093	1,147	0,474-0,778	0,915	0,632
AG	0,432	0,496	0,771	0,453-1,314		
GG	0,463	0,411	1,236	0,726-2,103		

Как следует из данных, представленных в таблице 4, в участке rs 25487 гена *XRCC1* статистически достоверные различия в распределении генотипов и в частотах аллелей между опытом и контролем не обнаружены.

Выше уже указывалось на обнаружение соматических мутаций в генах *AML1* (acute myeloid leukemia) [4] и *Glycophorin A* [5]. Полученные нами ранее данные, описывающие различия в частотах аллелей и распределении генотипов в генах *RAD51*, *XPD* и *XRCC1* среди работников атомной промышленности [15], в сочетании с полученными в данном исследовании результатами могут служить указанием на наличие определенного воздействия малых доз радиации на генетический аппарат человека.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Crompton N.E., Shi Y.Q., Emery G.C., Wisser L., Blattmann H., Maier A., Li L., Schindler D., Ozsahin H., Ozsahin M. Prediction of clinical toxicity in localized cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs). // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -2001. -V. 49. № 2. -P. 547–554.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Vasilenko N. L., Nevinsky G. A. Enzymes of direct, excision and mismatch DNA repair in pro and eukaryotes and their biological role // *Molecular Biology.* – 2003. – Vol. 37, № 6. – P. 803-817
- [7] Z. Jiang et al. A meta-analysis on *XRCC1* and *XRCC3* polymorphisms and colorectal cancer risk. // *Int J Colorectal Dis.* -2010. -№ 2. -Vol. 25. -P. 169-180
- [8] Casse C., Hu Y.C., Ahrendt S.A. The *XRCC1* codon 399 Gln allele is associated with adenine to guanine p53 mutations in non-small cell lung cancer. // *Mutat. Res.* -2003; -P 528.
- [9] Divine K.K., Gilliland F.D., Crowell R.E., Stidley C.A., Bocklage T.J., Cook D.L., et al. The *XRCC1* 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. // *Mutat. Res.* -2001; -P 461
- [10]. Hu J.J., Smith T.R., Miller M.S., Lohman K., Case L.D. Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. // *Environ. Mol. Mutagen.* -2002; -P 39
- [11] Abdel-Rahman S.Z., Soliman A.S., Bondy M.L., Omar S., ElBadawy S.A., Khaled H.M., et al. Inheritance of the 194Trp and the 399Gln variant alleles of the DNA repair gene *XRCC1* are associated with increased risk of early-onset colorectal carcinoma in Egypt. // *Cancer Lett.* -2000; -P159.
- [12] Brem, R. *XRCC1* is required for DNA single-strand break repair in human. // *Nucleic Acids Research.* - 2005. - Vol. 33, -№ 8. - P. 2512-2520
- [18] Wang M. *XPD* polymorphisms, cigarette smoking, and bladder cancer risk: a meta-analysis. // *J Toxicol Environ Health.* – 2009. – Vol. 72, -№ 11-12. – P. 698-705
- [13] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>
- [14] <http://www.ensembl.org>
- [15] Балмуханов Т.С., Белкожаев А.М., Ботбаев Д.М., Мирошник Т.Н., Казымбет П.К., Бахтин М.М., Айтхожина Н.А. Скрининг полиморфизмов в генах *RAD51*, *XPD* и *XRCC1* среди работников атомной промышленности Казахстана // Доклады НАН РК. -2014. -№ 5. –С.72-79.

REFERENCES

- [1] Crompton N.E., Shi Y.Q., Emery G.C., Wisser L., Blattmann H., Maier A., Li L., Schindler D., Ozsahin H., Ozsahin M. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2001**. 49. 547–554.
- [2] Canu I.G., Ellis E.D., Margot T. *Health Phys.* **2008**. 94.1-17.
- [3] Bruske-Hohfeld I., Rosario A., Shaffrath A. *Health Phys.* **2006**. 90. 208-216.

- [4] Zharlyganova D., Harada H., Harada Y. *J. Radiat. Res.* 2008. 49. 549-555.
[5] Lindholm, C., Murphy, B.P., Bersimbaev, R.I. *Radiat. Res.* 2004. 162. 164–170.
[6] Vasilenko N. L., Nevinsky G. A. *Molecular Biology.* 2003. 37. 803-817
[7] Z. Jiang. *Int J Colorectal Dis.* 2010. 25. 169-180
[7] Casse C., Hu Y.C., Ahrendt S.A. *Mutat. Res.* 2003. 528.
[8] Divine K.K., Gilliland F.D., Crowell R.E., Stidley C.A., Bocklage T.J., Cook D.L. *Mutat. Res.* 2001. 461
[9] Hu J.J., Smith T.R., Miller M.S., Lohman K., Case L.D. *Environ. Mol. Mutagen.* 2002. 39
[10] Abdel-Rahman S.Z., Soliman A.S., Bondy M.L., Omar S., ElBadawy S.A., Khaled H.M. *Cancer Lett.* 2000; 159.
[11] Brem, R. *Nucleic Acids Research.* 2005. 33. 2512-2520
[12] Wang M. *J Toxicol Environ Health.* 2009. 72. 698-705
[13] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>
[14] <http://www.ensembl.org>
[15] Balmuhanov T.S., Belkozhayev A.M., Botbayev D.M., Miroshnik T.N., Kazymbet P.K., Bakhti M.M., Aitkhozhina N.A. *Astana medicinalykh zhurnaly.* 2014. 5.28-32. (In Russ).

Атом өнеркәсіп объектілерінің маңайындағы тұрғындардың *RAD51*, *XPД* және *XRCC1* гендерінің полиморфизмдері

Ботбаев Д.М.¹, Балмуханов Т.С.², Белқожаев А.М.³, Төлепбаева Н.О.⁴, Мирошник Т.Н.⁵, Қазымбет П.К.⁶,
Бахтин М.⁷, ҚР ҰҒА академигі Айтхожина Н.А.⁸

ПМК «М.Ә. Айтқожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты»

ҚР БҒМ ҒК, Алматы қ;

Радиобиология және радиациядан қорғау институты, «Астана медицина университеті» АҚ, Астана қ.
imbbtimur@mail.ru

Түйінсөздер: полиморфизм, гендер, атом өнеркәсібі.

Аннотация. Ақмола облысы, Ақсу ауылы атом өнеркәсіп объектерінің маңайындағы ауданға жатқандықтан, аз мөлшерлі радиацияның әсерін анықтау үшін, осы аудандағы тұрғындардың репарация жүйесіндегі *RAD51* (rs1801320, rs13181), *XPД* (Lys751Gln) және *XRCC1* (rs25487, Arg399Gln) гендердің полиморфты сайттарындағы бірнуклеотидті ауысуларының кездесуі салыстырмалы зерттелді. Зерттеу материалы ретінде, уран өндіру шахталарынан қалған үйінділерге жақын орналасқан елді мекен тұрғындарының қанынан бөлінген 100 ДНҚ үлгілері. Бақылау тобы ретінде 129 дені сау, қазақ ұлтты, ер адамдардың венозды қанынан бөлінген 129 ДНҚ үлгілері. Зерттеу тобы мен бақылау топтың тестіленген гендеріндегі вариабельді аудандарындағы генотиптердің таралуы мен аллельдердің кездесу жиілігін анықтау үшін рестрикциялық фрагменттің полиморфизмнің ұзындығы әдісі қолданылды. *XPД* генінің rs13181 полиморфты ауданында зерттеу топ пен бақылау тобын салыстырмалы зерттегенде аллельдерінің кездесу жиілігі бойынша статистикалық нақты айырмашылықтар ($p < 0,05$) анықталды ($\chi^2 = 5,721$, $p = 0,016$). осы тестіленген геннің ауданында зерттеу топ пен бақылау тобы арасында генотиптердің таралуы бойынша айқын айырмашылық анықталды ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,166$), бірақ осы алынған айырмашылық статистикалық нақты айырмашылыққа тренд немесе тенденция деп айта аламыз. Алынған нәтижелер аз мөлшерлі радиацияның тірі организмге негативті әсер етуін көрсетіп, теорияға пайдалы дәлел ретінде қолданылады.

Поступила 12. 01.2016 г.

**PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE
IN THE JOURNALS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.reports-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т.А. Апендиев*
Верстка на компьютере *С.К. Досаевой*

Подписано в печать 05.02.2016.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
10,25 п.л. Тираж 2000. Заказ 1.