

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 4, Number 322 (2017), 32 – 38

**A. M. Belkozhaev¹, D. M. Botbayev¹, T. S. Balmukhanov¹, N. O. Tolepbayeva¹,
T. N. Miroshnick¹, P. K. Kazymbet², M. M. Bakhtin², N. A. Aitkhozhina¹**

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

²Institute of Radiobiology and Radiation Protection, Astana Medical University.

E-mail: Ayaz_jarkent@mail.ru

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

Abstract. In order to investigate impact of low-dose of radiation to population living near the atomic industry objects, it 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 it was used DNA that was extracted from 100 blood samples of Kazakh ethnic individuals living in the populated area located close to mining dumps. As 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 ($p < 0.05$) was revealed in 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 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.

Key words: polymorphism, genes, atomic industry.

ӨЖ 577.21:577.2.043:539.1

**А. М. Белкожаев¹, Д. М. Ботбаев¹, Т. С. Балмуханов¹, Н. О. Төлепбаева¹,
Т. Н. Мирошник¹, П. К. Қазымбет², М. Бахтин², Н. А. Айтхожина¹**

¹М. А. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан,

²Радиобиология және радиациядан қорғау институты, Алматы, Қазақстан, Астана медицина университеті,
Астана, Қазақстан

АТОМ ӨНЕРКӘСІП ОБЪЕКТІЛЕРІНІҢ МАҢАЙЫНДАҒЫ ТҮРҒЫНДАРДЫҢ *RAD51*, *XPD* ЖӘНЕ *XRCC1* ГЕНДЕРІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМДЕРІ

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), *XPD* (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 және бақылау тобы ретінде және 129 дені сау, қазақ ұлтты, ер адамдардың венозды қанынан бөлінген ДНҚ үлгілері алынды. Зерттеу тобы мен бақылау топтың тестіленген гендеріндегі вариациялық фрагменттің полиморфизмінің ұзындығы әдісі қолданылды. *XPD* 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 анықталмады ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,166$), 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.

Түйін сөздер: полиморфизм, гендер, атом өнеркәсіп.

Атомдық өнеркәсіптердің дамуы, сонымен қатар радиациялық медициналы әдістер адамның радиациялық деректерді қолданып жүзеге асыруын кеңейте түседі. Дүние жүзі бойынша энергияның көп мөлшері ядролық станциялардан келетіні белгілі. Оның ішінде энергияны көп мөлшерде бөлетін уран негізгі орынды алады. Қазақстанда уран қорының жоғары мөлшері жинақталған, әсіресе Степногорск қаласында ең үлкен уран өндіру кешені орналасқан. Уран өндірісі Қазақстан экономикасының басым бағыттарының бірі. Бүгінде еліміз уран өндіру бойынша әлемнің көшбасшы мемлекеттерінің біріне айналды.

Уран өндірісі елімізде экономиканың өсуіне ықпалын тигізгенімен, оның зиянды жақтары да бар. Уран өзінен радиоактивті сәуле бөлетіндігі және токсикалогиялық қасиетке ие екендігі белгілі, демек уран өндірісі кен химия комбинаттарындағы жергілікті және оның маңайындағы тұрғындарға және ондағы жұмысшыларға әсерін тигізуі мүмкін. Осыған байланысты біздің зерттеуімізде Ақмола облысы, Ақсу ауылы атом өнеркәсіп объектерінің маңайындағы ауданға жатқан дықтан, аз мөлшерлі радиацияның әсерін анықтау үшін, осы аудандағы тұрғындардың репарация жүйесіндегі RAD51 (rs1801320, rs13181), *XPD* (Lys751Gln) және XRCC1(rs25487, Arg399Gln) гендердің полиморфты сайттарындағы бірнуклеотидті ауысуларының кездесуі салыстырмалы түрде зерттелді. Радиоактивті сәулелер адам организміне әсер еткенде ең басты нысана көзі ДНҚ болып саналады. ДНҚ-ға радиоактивті сәулелердің әсері кезінде көптеген гендер сәулеленудің әсерінен қызметін өзгертеді [1].

АҚШ, Канада және Чехословакиядағы уран кеніштерінде жұмыс жасайтын қызметкерлерді генетикалық-популяциялы зерттеу барысында ісік ауруларының өсу деңгейін аңғарған [2, 3].

Семей ядролық сынақтардың жүргізілуіне және уран өндіру шахталарының кең көлемде дамуына байланысты генетикалық ақаулар мен соматикалық мутацияның пайда болу мүмкіндігі Қазақстан Республикасы үшін басты мәселелердің бірі болып табылады. Жапондық және Қазақстандық ғалымдар көп жылдық ядролық сынақтардан зардап шеккен халықтарда AML1 (acute myeloid leukemia) және Glucophorin A гендерінде соматикалық мутацияны анықтады [4].

Геномға сыртқы ортаның бұзушы факторлары – ультракүлгін сәулесі, химиялық агенттер, иондаушы сәулелер және т.б. әсер етеді. Орташаалғанда ДНҚ жіпшелері әрбір 9 секунд сайын химиялық реакциялар әсерінен бұзылады, яғни тәулігіне 10 мың рет. Алайда, организмдегі репарация жүйесі бұл бұзылысты жылдам жойып отырады, егер де репарация жүйесінің қызметі бұзылса, зақымданған ДНҚ организмде түрлі бұзылыстарға, түрліше локализацияланған онкологиялық патологияларға алып келеді. Сүтқоректілерде ДНҚ репарациясы бірнеше жолмен іске асады: MMR (қате қосарланған нуклеотидтердің репарациясы), BER (негіздің эксцизионды репарациясы), NER (нуклеотидтің эксцизионды репарациясы), HRR (гомологиялық рекомбинация жолы арқылы репарация), NHEJ (Nonhomologous DNA-EndJoining) [5, 6].

ДНҚ репарациясына қатысатын, BRCA1 және BRCA2 гендерінің өнімдерімен әрекеттесетін бірден бір негізгі белок – RAD51 болып табылады. Сонымен қатар бұл ген нуклеопротеинді филамент, синапсисті қалыптастырып рекомбинантты ДНҚ арасында өзара тізбекті алмасуды жүзеге асыратын рекомбинациялық белок.

XPD (xeroderma pigmentosum group D, хромосомный локус 19q13.3) – ДНҚ тізбегіндегі белгісіз себептермен түсіп қалған нуклеотидтердің қалпына келтіруге жауапты молекулалық TFIIH

комплексінің бөлшегі болып табылады. ТФИН комплексі бұзылыс аймағымен және зақымдалған аймақтың құрылымындағы хеликаза ферментімен байланысады, соның бірі XPD болып табылады. Ол хеликаза туысына жатады. Ол зақымдалған 30 нуклеотидтен тұратын фрагментті шиыршықтайды. Сонан соң бұл үрдіске бірқатар ферменттер комплексі іске қосылады. Мысалы: XPG және XPF бұзылыстарды кеседі бұзылған полимераза комплементарлы тізбекке сәйкестендіріп тізбекті қалпына келтіреді. Үрдіс соңында лигаза қалпына келген түзелген тізбек соңдарын байланыстырады [7]. XPD гені барлық организмде болуына қарамастан, маңызды функцияға жауапты, басқа да гендер сияқты, оны кодтайтын ген құрылымы – ыстық ортада экстремалды жағдайда мекен ететін тіпті адамнан прокариоттарға дейінгі организмдердікімен өте ұқсас болып келеді [8].

Иондаушы радиацияның және алкилдеуші агенттердің әсерінен болған ДНҚ бұзылысының эксцизионды репарациясының маңызды регуляторы - XRCC1 (X-ray cross-complementing group I). Алғаш рет бұл белок жапон атжалманының аналық жыныс безінің EM9 линиясы клеткаларының ДНҚ репарациясын зерттеу барысында табылды. Ең қызығы, XRCC1 белогының ферментативті белсенділігі жоқ, бірақ (АДФ-рибоза)полимеразf, ДНК-лигаза 3, ДНК-полимеразаf, APE1-мен өзара әсерлене отырып үйлестіруші қызмет атқарады. Бұл 4 белок XRCC1 ақуызың тікелей қатысуынсыз бір жіпшелі жыртылудың репарациясын іске асыратын мультипротеинді кешен түзеді [9].

1995 жылы XRCC1 генінің адам және тышқандағы геномдық құрылымы сипатталды. XRCC1 гені атауы ағылшынның X-ray repair cross-complementing group 1 сөзінің қысқартылуынан туындаған, 19q13.2 хромосомада орналасқан, 17 экзоннан тұрады және шамамен 31,9 тмың жұп нуклеотидті камтиды [10].

Әдістер және материалдар. Зерттеуге Ақсу ауылының маңайында тұратын қазақ ұлтты ер адамдардың күре тамырынан бөлініп алынған 100 ДНҚ үлгісі алынды. Сонымен қатар бақылау көрсеткіші бойынша Алматы қаласының қан орталығынан 129 үлгі практикалық дені сау донорлардан құралған қазақ этникалық топтың ДНҚ-сы жиналды. Зерттеу барысы анонимді түрде Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындарға зерттеу жұмысын хабардар ете отырып өз еріктерімен қатысуға келісімімен сауалнама толтыру арқылы жүзеге асты.

Қаннан ДНҚ-ны бөліп алу үшін бірнеше сатыдан құралған «QIAGEN» (Blood Kit жиынтығы, Германия) қолданылды. Бөлініп алынғаннан кейінгі ДНҚ үлгілері полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен зерттелді [11].

Сыналатын аймақтарға олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігі «Primer-Express» бағдарламасы бойынша пайдаланылды. Бөлініп алынған ДНҚ-RFLP- restriction fragment length polymorphism, яғни рестрикциялық фрагменттердің полиморфты ұзындықтары (РФПҰ) арқылы сараптама жасалды [12].

Түзу және қайтымды олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігінің және гендердің зерттелу аймағының амплификациялық жағдайы І кестеде көрсетілген.

1-кесте – Гендер, праймерлер және амплификация жағдайы

Ген, сайт	Праймерлер:	Амплификация жағдайы
<i>RAD51</i> , rs1801320	F:5'AGAGACCGAGCCCTAAGGA3'R:5'CGCCTCACACACTCACCTC3'	95°C-3 мин, 94°C-30сек 60.5°C-30 сек, 72°C-1.30 м (35цикл), 72°C-5мин
<i>XPD</i> , rs13181	F: 5'ATCCTGTCCTACTGGCCATTC3' R: 5' TGTGGACGTGACAGTGAGAAAT3'	95°C-5 мин, 94°C-30сек 64°C-30 сек, 72°C-30 сек (35цикл), 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 цикл), 72°C - 2 мин

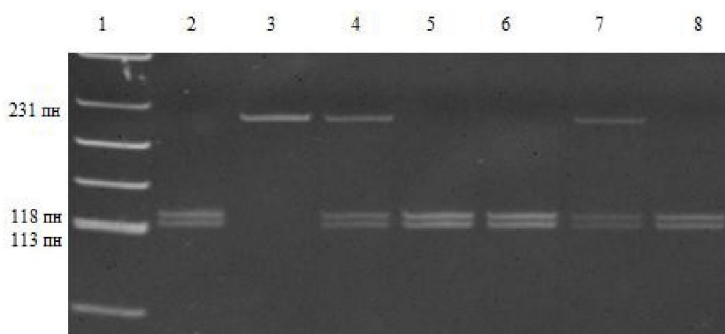
Полимеразды тізбекті реакциядан кейінгі амплификация өнімін 40 мА токтың 150В күшімен 2-3 сағат көлемінде 8% полиакриламидті гельді қолдану барысында (ПААГ) электрофорез және этидиди бром көмегімен фракциондалды, сонымен қатар УЖ-арқылы визуализациясы жасалынды.

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

Нәтижелер және талқылаулар. Полиморфизмдерді тестілеу нысандарында бір нуклеотидті полиморфизмдер қолайлы және кең таралған маркерлер болып табылады. Сонымен қатар бір нуклеотидті полиморфизмдер диагностикалық орталықтарда және емдеу мекемелерінде генотиптеу технологиясы бойынша оңай қолданысқа ие.

Төмендегі 1-3 суреттерден поимеразды тізбекті реакциядан (ПТР) кейінгі электрофорез әдісінің көрсеткіші бойынша, 2-4 кестелерде Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар арасында RAD51 (rs1801320, rs13181), XPD (Lys751Gln) және XRCC1(rs25487, Arg399Gln) гендері бойынша аллельдер жиілігі мен генотиптердің таралуы берілген.

RAD51 генінің rs1801320 аймағындағы полиморфизмі цитозиннің (C) гуанинге (G) алмасуы болып табылады. Bst2UI атты рестрикциясын қолдану арқылы ампликация өнімдерін 1-суреттен көре аламыз. Суретте байқағанымыздай 2,5,6,8-бағанда 118 және 113 жн көлемді гомозигоннтты жабайы (ағылшын тілінен – wild) генотипті CC көре аламыз. 3-ші жолақта 231 жн көлемде гомозигоннтты мутантты генотип GG және 4,7-жолақтарда 231-113 жн көлемде гетерозигоннтты генотип CG бейнеленген.



1-сурет – Электрофореграмма өнімінің RAD51 генінің (rs1801320) ПҰРФ.

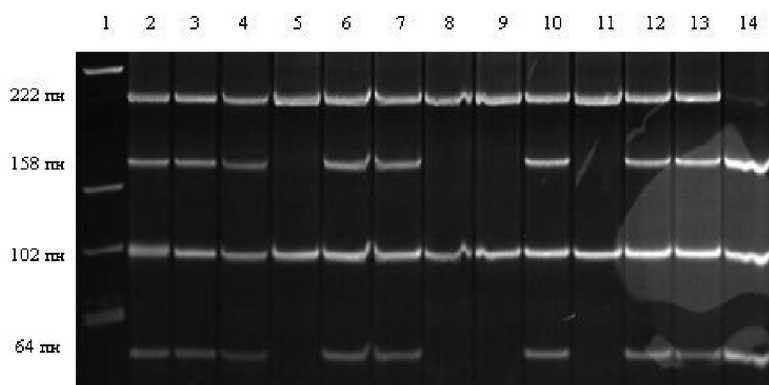
Жолақтар: 1 - М-молекулалық массалық маркер; 2,5,6,8 - гомозигоннтты генотип CC; 3 - генотип GG; 4,7 - генотип CG

2-кесте – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың RAD51 генінің (rs1801320) аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Алель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	χ^2	P
	зерттелетін топ	бақылау				
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		

Кестеден көріп тұрғанымыздай атом өнеркәсіп объектілерінің маңайындағы қазақ этникалық ұлтты тұрғындармен бақылау топтар арасында RAD51 генінің rs1801320 аймағы бойынша маңызды айырмашылықтар байқалмады.

2-суретте XPD (rs13181) генінің полиморфизмнің ұзындығының рестрикциялық фрагменттің (ПҰРФ) сараптамасы бойынша нәтижесі көрсетілген. Эндонуклеазалық PstI рестрикциясын қолдану барысында тимин (ТТ) негізінен құралған түрі 64 жн және 222 жн фрагменттерінде көрсетілген, гомозиготалымутантты генотип гуанин (GG) 158 жн, 100 жн, 66 жн фрагменттерінде және гетерозиготалы түрі GT 222жн, 158 жн, 100 жн, 66 жн фрагменттердің көлемі бойынша көрсетілген.



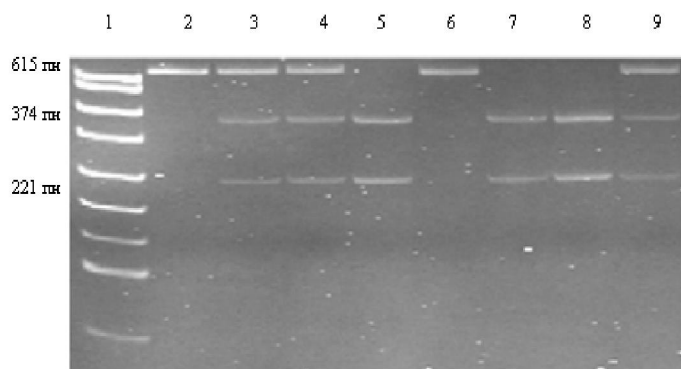
2-сурет – Электрофореграмма өнімінің XPD генінің (rs 13181) ПҰРФ
 Жолақтар: 1 – М-молекулалық массалы маркер; 5, 8, 9, 11 - гомозигонтты генотип ТТ;
 14 - гомозигонтты мутантты генотип GG; 2 - 4, 6, 7, 10, 12, 13 - гетерозиготалы түрі GT

3-ші кесте бойынша XPD генінің rs25487 аймағында аллельдер жиілігі бойынша ($\chi^2 = 5,721$, $p = 0,016$) атом өнеркәсіптік объектілер манайындағы тұрғындар және бақылау топ бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталғанын көре аламыз. Ақсу ауылы жанындағы қазақ ұлтты тұрғындардың XPD генінің rs 13181 аймағы бойынша генотиптердің таралуы ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,166$) $p < 0,05$ критериге сәйкесінше емес, сол себепті статистикалық маңызды айырмашылық табылмады.

4-кесте – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың rs 13181 XPD генінің аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	χ^2	P
	зерттеу тобы	бақылау				
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		

XRCC1 (Arg399Gln) генінің полиморфизмі аденинің (A) гуанинге (G) негізделген тестілеудің типтік нәтижесі 3 суретте берілген. № 2 және 6 жолақта гомозиготалы генотип берілген AA (615 жн). MspI рестриктазасының әсеріне ұшыраған фрагменттердің молекулалық салмағы келесідей болады 374 жн және 221 жн. гомозиготалы мутантты тип GG № 5, 7-8 жолақта берілген, ал гетерозиготалы генотип AG № 3-4, 9 жолақта берілген.



3-сурет – XRCC1 (Arg399Gln) генінің РҒПҰ өнімінің электрофореграммасы.
 Жолақтар: 1 – М-молекулалық массалы маркер; 2, 6 - генотип AA;
 5, 7, 8 - генотип GG, 3 - 4, 9 - гетерозиготный вариант генотипа AG;

5-кесте – Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен бақылау топтардың rs 25487 XRCC1 генінің аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	X ²	P
	зерттеу тобы	бақылау				
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		

Жоғарғы кестеден байқағанымыздай XRCC1 генінің rs 25487 аймағында бақылау және зерттелген топ арасында генотиптердің таралуы және аллельдердің кездесу жиілігі бойынша айтарлықтай статистикалық маңызды айырмашылықтар табылмады.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Crompton N.E., Shi Y.Q., Emery G.C, Wissner 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] Zhang J, Scadden DT, Crumpacker CS et al. «Primitive hematopoietic cells resist HIV-1 infection via p21». // J. Clin. Invest. -2007. -Vol.117. -P.473-81.
- [6] Warfel N. A., El-Deiry W. S. p21WAF1 and tumorigenesis: 20 years after // Curr Opin Oncol. -2013. - V. 25. - P. 52-58.
- [7] 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.
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Casse C., Hu Y.C., Ahrendt S.A. The XRCC1 codon 399 Gln allele is associated with adenine to guanine p53 mutations in nonsmall cell lung cancer. // Mutat. Res. -2003; - P528.
- [11] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>
- [12] <http://www.ensembl.org>

REFERENCES

- [1] Crompton N.E., Shi Y.Q., Emery G.C, Wissner 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] Zhang J, Scadden DT, Crumpacker CS et al. «Primitive hematopoietic cells resist HIV-1 infection via p21». // J. Clin. Invest. -2007. -Vol.117. -P.473-81.
- [6] Warfel N. A., El-Deiry W. S. p21WAF1 and tumorigenesis: 20 years after // Curr Opin Oncol. -2013. - V. 25. - P. 52-58.
- [7] 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.
- [8] 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

[9] 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

[10] Casse C., Hu Y.C., Ahrendt S.A. The XRCC1 codon 399 Gln allele is associated with adenine to guanine p53 mutations in nonsmall cell lung cancer. // Mutat. Res. -2003; - P528.

[11] <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>

[12] <http://www.ensembl.org>

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

¹РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина» КН МОН РК,
Алматы, Казахстан,

²Институт радиобиологии и радиационной защиты, АО «Медицинский университет Астана», Казахстан

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

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 Акмолинской области. 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 *XPD* 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.

Ключевые слова: полиморфизм, гены, атомная промышленность.

Сведения об авторах:

Белкожаев А.М. – мнс, РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, ЛСФГ, Ayaz_jarkent@mail.ru

Балмуханов Т.С. – д.б.н., РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, ЛСФГ,

Мирошник Т.Н. – нс, РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, ЛСФГ

Ботбаев Д.М. – PhD докторант, РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, ЛСФГ

Казымбет П.К. – д.м.н., Институт радиобиологии и радиационной защиты, АО «Медицинский университет Астана»

Бахтин М. – д.м.н., Институт радиобиологии и радиационной защиты, АО «Медицинский университет Астана»

Толепбаева Н.О. – мнс, РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, ЛСФГ

Айтхожина Н.А. – д.б.н., проф., акад. НАН РК, РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, ЛСФГ