

ISSN 2518-1629 (Online),
ISSN 2224-5308 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Казахский национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
Asfendiyarov
Kazakh National Medical University

SERIES
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

6 (342)

NOVENBER – DECEMBER 2020

PUBLISHED SINCE JANUARY 1963

PUBLISHED 6 TIMES A YEAR

ALMATY, NAS RK

Бас редактор

НҮРҒОЖИН Талғат Сейітжанұлы, медицина ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА корреспондент мүшесі (Алматы, Қазақстан) Н = 10

РЕДАКЦИЯ АЛҚАСЫ:

БЕРСІМБАЕВ Рахметқажы Ескендірұлы (бас редактордың орынбасары), биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі (Алматы, Қазақстан) Н = 12

ЖАМБАКИН Қабыл Жапарұлы (бас редактордың орынбасары), биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі (Алматы, Қазақстан) Н = 2

БИСЕНБАЕВ Амангелді Қуанышбайұлы, биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі (Алматы, Қазақстан) Н = 7

ХОХМАНН Джудит, Сегед университетінің фармацевтика факультетінің фармакогнозия кафедрасының меңгерушісі, жаратылыстану ғылымдарының пәнаралық орталығының директоры (Сегед, Венгрия) Н = 38

РОСС Самир, PhD докторы, Миссисипи университетінің өсімдік өнімдерін ғылыми зерттеу ұлттық орталығы Фармация мектебінің профессоры (Оксфорд, АҚШ) Н = 35

ФАРУК Асана Дар, Хамдард Аль-Маджида шығыс медицина колледжінің профессоры, Хамдард университетінің Шығыс медицина факультеті (Карачи, Пәкістан) Н = 21

ТОЙШЫБЕКОВ Мәкен Молдабайұлы, ауыл шаруашылығы ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі (Алматы, Қазақстан) Н = 2

САҒИТОВ Абай Оразұлы, биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі (Алматы, Қазақстан) Н = 4

ХУТОРЯНСКИЙ Виталий, философия докторы (Ph.D, фармацевт), Реддинг университетінің профессоры (Реддинг, Англия) Н = 40

БЕНБЕРИН Валерий Васильевич, (бас редактордың орынбасары), медицина ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі, Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының директоры (Алматы, Қазақстан) Н = 11

ЛОКШИН Вячеслав Нотанович, ҚР ҰҒА академигі, медицина ғылымдарының докторы, профессор, "PERSONA" халықаралық клиникалық репродуктология орталығының директоры (Алматы, Қазақстан) Н = 8

СЕМЕНОВ Владимир Григорьевич, биология ғылымдарының докторы, профессор, Чуваш республикасының еңбек сіңірген ғылым қайраткері, морфология, Акушерлік және терапия кафедрасының меңгерушісі, "Чуваш мемлекеттік аграрлық университеті" Федералдық мемлекеттік бюджеттік жоғары білім беру мекемесі (Чебоксары, Чуваш Республикасы, Ресей) Н = 23

ЩЕПЕТКИН Игорь Александрович, медицина ғылымдарының докторы, Монтана штаты университетінің профессоры (АҚШ) Н = 27

«ҚР ҰҒА Хабарлары. Биология және медициналық сериясы».

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

Меншіктеуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» РҚБ (Алматы қ.).

Қазақстан Республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде 01.06.2006 ж. берілген №5546-Ж мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік.

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28; 219, 220 бөл.; тел.: 272-13-19

<http://biological-medical.kz/index.php/en/>

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2020

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Мұратбаев көш., 75.

Главный редактор:

НУРГОЖИН Талгат Сейтжанович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН РК (Алматы, Казахстан) Н = 10

Редакционная коллегия:

БЕРСИМБАЕВ Рахметкажи Искендерович (заместитель главного редактора), доктор биологических наук, профессор, академик НАН РК (Алматы, Казахстан) Н = 12

ЖАМБАКИН Кабыл Жапарович (заместитель главного редактора), доктор биологических наук, профессор, академик НАН РК (Алматы, Казахстан) Н = 2

БИСЕНБАЕВ Амангельды Куанбаевич (заместитель главного редактора), доктор биологических наук, профессор, академик НАН РК (Алматы, Казахстан) Н = 7

ХОХМАНН Джудит, заведующий кафедрой Фармакогнозии Фармацевтического факультета Университета Сегеда, директор Междисциплинарного центра естественных наук (Сегед, Венгрия) Н = 38

РОСС Самир, доктор PhD, профессор Школы Фармации национального центра научных исследований растительных продуктов Университета Миссисипи (Оксфорд, США) Н = 35

ФАРУК Асана Дар, профессор колледжа Восточной медицины Хамдарда аль-Маджида, факультет Восточной медицины университета Хамдарда (Карачи, Пакистан) Н = 21

ТОЙШИБЕКОВ Макен Молдабаевич, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, академик НАН РК (Алматы, Казахстан) Н = 2

САГИТОВ Абай Оразович, доктор биологических наук, профессор, академик НАН РК (Алматы, Казахстан) Н = 4

ХУТОРЯНСКИЙ Виталий, доктор философии (Ph.D, фармацевт), профессор Университета Рединга (Рединг, Англия) Н = 40

БЕНБЕРИН Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК, директор Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан (Алматы, Казахстан) Н = 11

ЛОКШИН Вячеслав Нотанович, академик НАН РК, доктор медицинских наук, профессор, директор Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA» (Алматы, Казахстан) Н = 8

СЕМЕНОВ Владимир Григорьевич, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Чувашской Республики, заведующий кафедрой морфологии, акушерства и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный аграрный университет» (Чебоксары, Чувашская Республика, Россия) Н = 23

ЩЕПЕТКИН Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор Университета штата Монтана (США) Н = 27

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская».

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

Собственник: РОО «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 №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год.

Тираж: 300 экземпляров.

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28; ком. 219, 220; тел. 272-13-19

www.nauka-nanrk.kz / biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2020
Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75.

Editor in chief:

NURGOZHIN Talgat Seitzhanovich, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of NAS RK (Almaty, Kazakhstan) H = 10

Editorial board:

BERSIMBAEV Rakhmetkazhi Iskendirovich (deputy editor-in-chief), Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of NAS RK, L.N. Gumilyov Eurasian National University (Nur-Sultan, Kazakhstan) H = 12

ZHAMBAKIN Kabyl Zhaparovich, Professor, Academician of the NAS RK, Director of the Institute of Plant Biology and Biotechnology (Almaty, Kazakhstan) H = 2

BISENBAEV Amangeldy Kuanbaevich (Deputy Editor-in-Chief), Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of NAS RK (Almaty, Kazakhstan) H = 7

HOHMANN Judith, Head of the Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Director of the Interdisciplinary Center for Life Sciences (Szeged, Hungary) H = 38

ROSS Samir, Ph.D., Professor, School of Pharmacy, National Center for Scientific Research of Herbal Products, University of Mississippi (USA) H = 35

PHARUK Asana Dar, professor at Hamdard al-Majid College of Oriental Medicine. Faculty of Oriental Medicine, Hamdard University (Karachi, Pakistan) H = 21

TOISHIBEKOV Maken Moldabaevich, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Academician of NAS RK (Almaty, Kazakhstan) H = 2

SAGITOV Abai Orazovich, Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of NAS RK (Almaty, Kazakhstan) H = 4

KHUTORYANSKY Vitaly, Ph.D., pharmacist, professor at the University of Reading (Reading, England) H = 40

BENBERIN Valery Vasilievich, Doctor of Medicine, Professor, Academician of NAS RK, Director of the Medical Center of the Presidential Property Management Department of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Kazakhstan) H = 11

LOKSHIN Vyacheslav Notanovich, Professor, Academician of NAS RK, Director of the PERSONA International Clinical Center for Reproductology (Almaty, Kazakhstan) H = 8

SEMENOV Vladimir Grigorievich, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of the Chuvash Republic, Head of the Department of Morphology, Obstetrics and Therapy, Chuvash State Agrarian University (Cheboksary, Chuvash Republic, Russia) H = 23

TSHEPETKIN Igor Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor at the University of Montana (Montana, USA) H = 27

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.
ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

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 5546-Ж, is sued 01.06.2006.

Periodicity: 6 times a year.

Circulation: 300 copies.

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

<http://nauka-nanrk.kz> / biological-medical.kz

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2020

Address of printing house: ST «Aruna», 75, Muratbayev str, Almaty.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 342 (2020), 53 – 61

<https://doi.org/10.32014/2020.2519-1629.51>

УДК 575.113; 577.21; 539.1.04

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ АТМ И TP53
С ФАКТОРОМ ОБЛУЧЕНИЯ В КАЗАХСТАНСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ****Э.М. Хусаинова, Б.О. Бекманов, Б.Б. Жунусбекова, А.С. Амиргалиева, Ф.Т. Муратова**
РГП "Институт общей генетики и цитологии" КН МОН РК, Алматы, Казахстан

Аннотация. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов регуляции и контроля клеточного цикла (TP53 Arg72 Pro, ATM G5557A) на имеющихся в биобанке образцах крови людей, позволил определить частоты встречаемости полиморфных аллелей в казахстанских популяциях и выделить ассоциации изученных видов полиморфизмов с фактором облучения.

Ключевые слова: радиация, генетический банк, генетический полиморфизм, контроль клеточного цикла, апоптоз.

Введение. Несмотря на обширные данные о влиянии ионизирующего излучения на организмы, в радиационной генетике остается нерешенным вопрос о действии «малых» доз радиации. Причиной противоречивых данных, полученных при оценке влияния «малых» доз ионизирующего излучения на человека, может быть сложность ответной реакции организма и неоднородность исследуемых групп, определяющаяся многими факторами, в том числе различиями в полученной дозе, в продолжительности облучения, спектре воздействующих радионуклидов, социально-экономическом статусе, этническими особенностями, экологической ситуацией в местах проживания обследуемых. Нельзя не учитывать межпопуляционную генетическую гетерогенность и индивидуальные характеристики генотипов, определяющих радиочувствительность и радиорезистентность.

Одним из определяющих факторов радиочувствительности клетки является стадия жизненного цикла, на которой клетка подверглась облучению. За регуляцию клеточного цикла ответственен целый комплекс генов. Недостаточное количество или отсутствие ферментов, регулирующих определенные стадии клеточного цикла, приводит к увеличению частоты мутирования и геномной нестабильности. Контроль над уровнем геномной нестабильности является одним из ключевых моментов в системе регуляции контроля клеточного цикла. В ходе клеточного цикла имеется несколько точек проверки уровня поврежденности генома, главными из которых являются «чекпоинты» на стадиях перехода G1/S и G2/M. Важную роль в контроле уровня геномной нестабильности и поврежденности генома играет ген АТМ. Накоплено довольно много сведений о том, что клетки с дефектом АТМ характеризуются слабым АТМ-зависимым ответом на гамма-облучение и не способны к репарации хромосомных поломок, вызванных облучением. Выявлена также связь этого гена с клеточным ответом на генотоксическое воздействие [1, 2].

Ген АТМ кодирует серин-треониновую протеинкиназу, которая активируется при наличии в клетках двунитевых разрывов ДНК [3, 4]. Белок АТМ специфически связывается с двуцепочечным разрывом ДНК. Связывание белка АТМ с двуцепочечным разрывом ДНК приводит к активации киназной активности белка. Киназа АТМ фосфорилирует белок р53 по остаткам серина (Ser15 и Ser37). Таким образом, сигнал о наличии двуцепочечного повреждения ДНК передается на ключевой ген, обеспечивающий стабильность генома – ген р53 (TP53) [3-5]. Ген, кодирующий

опухолесупрессорный белок p53, вовлечен в регуляцию клеточного ответа на стрессорные воздействия путем остановки клеточного цикла в контрольных точках для осуществления репарации ДНК, либо индукцию апоптоза в случае невозможности устранения ее повреждений. Белок p53 активируется при повреждениях генетического аппарата, а также при стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии) [5].

Известно, что в ответ на воздействие ионизирующего излучения белок p53 активирует синтез белка p21, являющегося ингибитором комплекса циклин-Cdk, что приводит к остановке клеточного цикла в G1 и G2 периоде и запуску репарационных событий. В процессе репарации p53 участвует не только как транскрипционный фактор, но и как структурный белковый компонент репарационного комплекса. Функциональная активность гена p53 варьирует у разных индивидуумов в связи с генетическим полиморфизмом. Также белок p53 способен индуцировать экспрессию генов *bax* и *cd95/fas*, являющихся проапоптозными белками [6].

Поскольку функции ATM и TP53 генов являются одними из центральных в контроле уровня радиационно-индуцируемых повреждений ДНК, в мире активно изучается роль полиморфизмов (TP53 Arg72Pro, ATM G5557A) в радиочувствительности и ассоциированных с действием радиации раковых заболеваний [7-12]. В связи с этим мы решили провести анализ ассоциации полиморфизмов этих генов с фактором облучения, используя в качестве объекта исследования популяцию казахстанцев, подвергавшихся действию низких доз радиации в течение длительного времени в результате проживания вблизи Семипалатинского ядерного полигона.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были образцы периферической крови людей, проживающих на территории бывшего Семипалатинского ядерного полигона и Алматинской области. ДНК выделяли из замороженных (-20°C) образцов периферической крови, содержащих в качестве антикоагуляционного агента ЭДТА. Для выделения геномной ДНК использовали набор реагентов QIAamp DNAMiniKit (Qiagen, USA) и (Thermo Scientific, США). Количественную и качественную оценку выделенных ДНК проводили с помощью ДНК-фотометра (Biofotometer Plus, Eppendorf, Германия) и электрофоретического анализа.

Генотипирование полиморфизмов генов ATM Asp1853Asn (G5557A) и TP53 Arg72Pro. Генотипирование аллелей генов проводили методом полимеразной цепной реакции полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). На первом этапе амплифицировали фрагмент гена, потенциально содержащий замену нуклеотида. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала PCR Master Mix (ThermoScientific, USA), 50 нг выделенной ДНК и 10 пмоль каждого праймера: 5'-GAT TCA TGA TAT TTT ACT CTA A-3' и 5'-AAG ACA GCT GGT GAA AAA TC-3' - для гена ATM; 5'-TGA GGA CCT GGT CCT CTG AC-3' и 3'-AGA GGA ATC CCA AAG TTC CA-5' - для гена TP53.

Условия ПЦР амплификации для гена ATM состояли из иницирующего этапа - 94°C, 2 мин; следующие 35 циклов при 95°C в течение 30 сек., температура отжига - 48°C в течение 30 сек., 72°C в течение 30 сек. с заключительным этапом при 72°C в течение 2 мин. ПЦР продукты (88-п.н.) обрабатывали рестриктазой DdeI (Thermo Scientific, США). Гомозиготы по нормальному аллелю (ATM 1853 Asp/Asp) дают 2 полосы размером 69 и 19 п.н.; гетерозиготы (ATM 1853 Asp/Asn) - 3 полосы размером 88/69/19 п.н.; гомозиготы по мутантному аллелю (ATM 1853 Asn/Asn) - 1 полосу размером 88 п.н. [13].

Условия ПЦР амплификации для гена TP53: 2 мин денатурации при 94°C, за которой следовали 35 циклов амплификации в режиме 94°C - 30 с, 54°C - 30 с, 72°C - 30 с и заключительный цикл - 72°C 5 мин. На втором этапе для рестрикции данного фрагмента использовали эндонуклеазу Bsh1236I (Thermo Scientific, США), распознающую только дикий Arg аллель. 3 генотипа по TP53 Arg72Pro полиморфизму можно различить по длине фрагментов после рестрикции ампликонов: гомозиготный генотип по 72Pro аллелю (TP53 72Pro/Pro) - наличие 1-го фрагмента размером

412 п.н.; гетерозиготный генотип (TP53 72Pro/Arg) – 3 фрагмента 412, 252 и 160 п.н.; гомозиготный генотип по 72Arg аллелю (TP53 72Arg/Arg) - 2 фрагмента 252 и 160 п.н. [14].

Продукты амплификации и рестрикционные фрагменты анализировали в 3% агарозном геле или 5% акриламидном геле в присутствии бромистого этидия и визуализацией фрагментов с помощью гельдокументирующей системы Quantum-ST5 (Vilber Lourmat, Франция).

Методы статистической обработки результатов. Показатель относительного риска (OR), выявляющий подверженность генов ATM и TP53 мутационным изменениям в результате действия радиации рассчитывали по стандартной формуле [15]. Достоверность различий (P) между группами определяли с использованием Chi2 и t-критерия Стьюдента [16]. Уровень вероятностей 0,05 использовался как критерий значения.

Результаты и их обсуждение

Характеристики изученных популяций. Несмотря на обширные данные о влиянии ионизирующего излучения и техногенных загрязнителей на геном человека, многое еще не ясно, поскольку генетический риск воздействия радиации на человека оценивается в основном по информации, полученной по результатам экспериментов на животных, и общих знаний радиобиологии. В большой степени это обусловлено ограниченным количеством биоматериала для исследования, полученного от пострадавшего от действия техногенных факторов населения. Данное ограничение исходит из объективной невозможности проводить эксперименты на людях.

В институте общей генетики и цитологии собрана уникальная коллекция биообразцов, представляющих облученные радиацией казахстанские популяции и популяции, не подвергавшиеся действию агрессивных мутагенов окружающей среды. В настоящее время общий объем коллекции составляет 1131 образец замороженной крови и ДНК людей, проживающих на густонаселенной территории Семипалатинского ядерного полигона (с. Долонь, с. Канонерка, с. Бодене, с. Черемушки, с. Мостик, с. Чаган), относящейся к зоне чрезвычайного радиационного риска (730 образцов) и в экологически благоприятных районах Алматинской области (с. Держинск, с. Уш-Тобе, с. Жанатаалап, пос. Таукаратурык, с. Кырбалтабай) (401 образец).

Для создания уникального генетического банка были выбраны семьи, проживающие в данных селах и имеющие 3 поколения, где в каждом поколении было более двух детей. Одним из наиболее значимых критериев действия радиации является статус здоровья, особенно в отношении репродуктивной функции и раковых заболеваний. При сборе материала ориентировались на семьи с хорошей репродуктивной способностью, где живы оба родителя P0. При формировании когорт для исследования основным условием было соответствие анкетных данных представителей облученной и контрольной групп. При этом учитывались: возраст, пол, национальность, профессиональный стаж, курение, употребление алкогольных напитков, медицинские данные, время и место рождения респондентов, область профессиональной деятельности, семейное положение, характер питания, тип домов и др. Кроме того, для женщин учитывали сведения о репродуктивной функции, случаях рождения детей с врожденными пороками развития, самопроизвольных абортах.

Таким образом, контрольная и облученная популяции имеют сходный климато-географический, социальный и этнический фон. Все объекты исследования имеют удовлетворительный статус здоровья и соответствуют по возрастному критерию и вредным привычкам.

Генотипирование облученной и контрольной популяций по полиморфизму гена ATM, контролирующего геномную нестабильность. Из известных видов полиморфизма ATM гена был выбран полиморфизм 1853 кодона, происходящий в результате замены G→A по 5557 положению нуклеотида, определяющей замену Asp→Asn по 1853 кодону полипептида (ATMG5557A (Asp1853Asn)). Установлена связь данного полиморфизма с некоторыми раковыми заболеваниями [7-9].

Для генотипирования полиморфных аллелей гена ATMG5557A было использовано 776 образцов ДНК из имеющегося генбанка - 500 образцов ДНК облученной популяции и 276 образцов

ДНК контрольной популяции. На рисунке 1 представлены рестрикционные фрагменты продуктов амплификации по АТМ гену в облученной когорте из Семипалатинского региона.

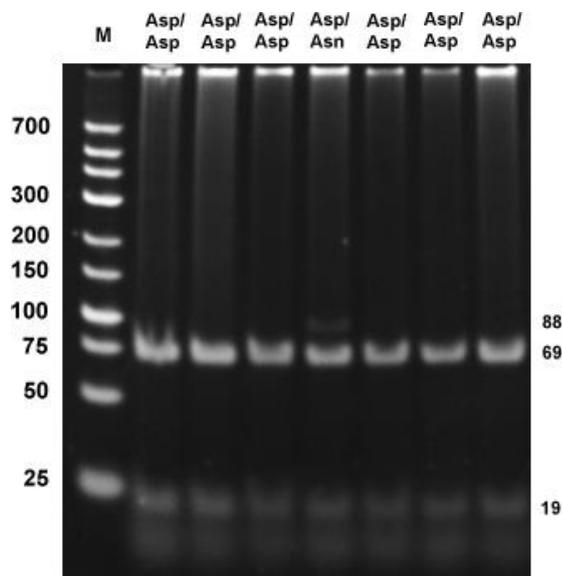


Рисунок 1 – Электрофореграмма продуктов рестрикции амплификатов гена АТМG5557А

Результаты распределения генотипов и частот аллелей по полиморфизму гена АТМG5557А в облученной и контрольной популяциях отражены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1 – Ассоциация АТМ-генотипов по полиморфизму Asp1853Asnс фактором облучения

Ген	Геноти п	Контроль, чел (%)	Облученные, чел (%)	O R	CI (95%)	P
АТМ (Asp185 3Asn)	p Asp/Asp	263 (95,29)	468 (93,60)	0, 72	0,37 – 1,40	0,34
	n Asp/Asn	13 (4,71)	32 (6,40)	1, 38	0,71 – 2,68	
	n Asn/Asn	0 (0,0)	0 (0,0)	0, 55	0,01 – 27,92	

Распределение генотипов по полиморфизму G5557Агена АТМ в группе людей, проживающих в зоне повышенного радиационного риска (облученная популяция) составило: для генотипа Asp/Asp (69/19п.о.) = 93,60%, для генотипа Asp/Asn (88/69/19 п.о.) = 6,40 % и для генотипа Asn/Asn (88 п.о.) = 0 % (таблица 14). Частота аллели Asp (G) в исследованной когорте равна 0,968; тогда как частота аллели Asn (A) равна 0,032 (таблица 2).

Таблица 2 – Частоты аллелей гена АТМ в облученной и контрольной когортах

Аллели	Случаи	Контроль	χ^2	p	OR	95% CI
	n = 500	n = 276				
Аллель Asp	0,968	0,976	0,90	0,34	0,73	0,38 – 1,40
Аллель Asn	0,032	0,024			1,37	0,71 – 2,63

Распределение генотипов Asp/Asp, Asp/Asn и Asn/Asn в контрольной популяции составило 95,29 %, 4,71% и 0% соответственно. Для данной популяции частота аллели Asp (G) составила 0,976, а аллели Asn (A) – 0,024. Распределение аллелей в обеих исследованных когортах соответствовало распределению Харди Вайнберга.

Как видно из полученных данных, в результате анализа полиморфизма G5557A гена ATM в обеих исследованных популяциях не было обнаружено ни одного гомозиготного по редкому аллелю (5557A) генотипа. По имеющимся сведениям [17], редкий аллель (5557A) ATM гена встречается с частотой 0,001 – 0,100 в смешанных популяциях. Так, при сравнении различных популяций мира было показано, что наиболее высокая частота минорного гена ATM отмечена у финнов - 0,24-0,25. Затем идет белое население Америки - 0,14, русские и белорусы - 0,15. Значительно реже встречается данный вариант у жителей Латинской Америки - 0,065, китайцев - 0,018 и шорцев - 0,03 [18]. Таким образом, частота минорного аллеля Asn в нашей популяции приближена к значениям, полученным для китайцев.

Поскольку в исследованных нами облученной и контрольной популяциях отсутствуют люди с гомозиготным генотипом Asn1853Asn, анализ ассоциации Asp1853Asn полиморфизма ATM гена с фактором облучения показал чувствительность гетерозиготного генотипа Asp1853Asn (таблица 1).

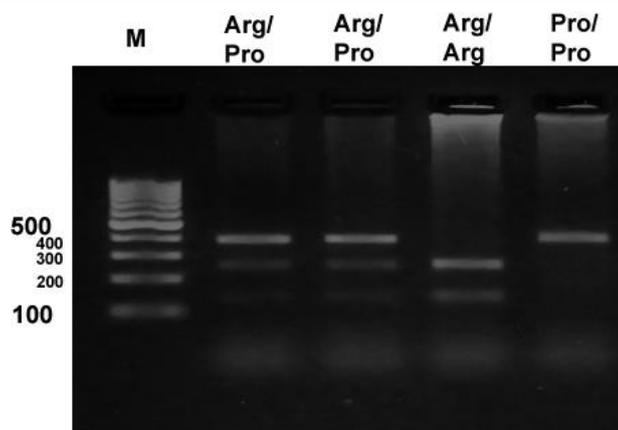
Известно, что замена аминокислот Asp1853Asn (rs664143) приводит к уменьшению уровня экспрессии ATM и способности распознавания повреждений ДНК [19]. При наличии инактивирующих мутаций в обеих аллелях гена ATM развивается тяжелое заболевание Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бара), характеризующееся рядом серьезных нарушений и склонностью к злокачественным новообразованиям. Кроме того, установлено, что клетки больных отличаются высокой чувствительностью к ионизирующему излучению или другим агентам, индуцирующим двойные разрывы нитей ДНК. Показано, что минорный вариант 1853Asn проявляет ассоциацию с радиационно-индуцированными осложнениями при радиотерапии [18].

В клетках гетерозиготных носителей мутантного гена ATM процессы репарации замедлены [20]. Гетерозиготные носители этой мутации также имеют повышенный риск развития онкологической патологии и встречаются в популяции с частотой 1% [21].

Учитывая вышесказанное, низкую частоту встречаемости минорного аллеля 1853Asn в казахстанской популяции можно рассматривать как благоприятный адаптивный признак.

Генотипирование облученной и контрольной популяций по полиморфизму гена TP53, участвующего в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Мутации гена TP53 обнаруживаются в клетках приблизительно 50% опухолей и в основном затрагивают ДНК-связывающий домен молекулы p53. Из известных более чем 30 полиморфизмов гена p53 только некоторые имеют функциональное значение [10, 11]. Так, например, полиморфизм Arg72Pro (rs1042522 по базе данных NCBI), обусловленный заменой гуанина на цитозин в 215 позиции 4 экзона гена TP53. Этот полиморфизм локализуется в SH3 домене богатом пролиновыми остатками (позиции 64-92) и играющим важную роль, как в подавлении клеточного роста, так и в проапоптотической функции белка p53. В литературе имеются данные о роли этого полиморфизма в развитии разных видов рака. Так, генотип Pro/Pro связан с риском рака носоглотки, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака. В то же время генотип Arg/Arg связывают с повышенным риском развития рака шейки матки, поскольку считается, что аллель Arg72 более подвержен деградации под действием белка E6 вируса папилломы человека, чем аллель Pro72 [12].

Генотипирование полиморфизма Arg72Pro 4-го экзона гена TP53 было проведено на 790 образцах (516 образцов облученной популяции и 274 образца контрольной популяции). На рисунке 2 представлены рестрикционные фрагменты продуктов амплификации по гену TP53 в облученной когорте из Семипалатинского региона.



М – маркер 100 bp DNA ladder (ThermoScientific, USA);
 гомозиготный по 72Pro аллелюгенотип TP53 72Pro/Pro (412 п.н.);
 гомозиготный по 72Arg аллелюгенотип TP53 72 Arg/Arg (252/160 п.н.);
 гетерозиготный генотип TP53 72 Arg/Pro (412/252/160 п.н.).

Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов рестрикции гена TP53 в 72 кодоне

Показатели частот аллелей Arg и Pro гена TP53 в контрольной и облученной когортах представлены в таблице 3. Сравнивая определенные нами частоты аллелей по полиморфизму TP53Arg72Pro с базой данных Национального института здоровья США (NCBISNPdatabase), можно отметить, что частота редкого аллеля Pro72 в контрольной когорте (0,359) располагается между изученными европейскими популяциями (0,233) и изученными популяциями азиатов (0,409-0,511). Это можно объяснить смешанным этническим составом наших когорт и отличиями казахской этнической группы от активно исследуемых популяций азиат: китайцев, японцев, корейцев, малазийцев и др.

Таблица 3 – Частоты аллелей Arg и Pro гена TP53 в облученной и контрольной когортах

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	95% CI
	n = 516	n = 274				
Аллель Arg	0,631	0,641	0,15	0,7	0,96	0,77 – 1,19
Аллель Pro	0,369	0,359			1,04	0,84 – 1,29

Распределение аллельных вариантов гена TP53 в облученной и контрольной когортах соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

Для гена TP53Arg72Pro были определены показатели относительного риска, свидетельствующие о возможной вовлеченности этого кандидатного гена в индивидуальную радиочувствительность или радиорезистентность. Результаты статистического анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Ассоциация TP53-генотипов по полиморфизму Arg72Proс фактором облучения

Ген	Генотип	Контроль, чел (%)	Облученные, чел (%)	OR	CI (95%)	P
	Arg / Arg	112 (40,87)	189 (36,63)	0,84	0,62 – 1,13	

TP53 (Arg72Pro)	Arg / Pro	127 (46,36)	273 (52,91)	1,30	0,97 – 1,74	0,69
	Pro / Pro	35 (12,77)	54 (10,46)	0,80	0,51 – 1,26	

Как показывают результаты статистического анализа, относительный риск определен для гетерозигот TP53Arg72Pro (OR=1,30), однако данные не являются достоверными (p=0.69).

Таким образом, в результате анализа индивидуальных генотипов в облученной и контрольной популяциях выявлено, что с фактором радиации ассоциируются следующие аллельные варианты, способные проявлять повышенную чувствительность к действию радиации:

Гетерозиготность (G5557A) по гену регулятору клеточного цикла и контроля геномной нестабильности – ATM. Средняя степень риска, повышающаяся при условии острого облучения.

Гетерозиготность (Arg72Pro) по полиморфизму 4-го экзона гена TP53, осуществляющего контроль клеточного цикла и апоптоза. Средняя степень риска при наличии фактора облучения.

ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА АТМ ЖӘНЕ TP53 ГЕНДЕРІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІ МЕН СӘУЛЕЛЕНУ ФАКТОРЫ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫСТЫ ТАЛДАУ

Э.М. Хусайнова, Б.О. Бекманов, Б.Б. Жүнісбекова, А.С. Әміргалиева, Ф.Т. Мұратова,
ҚР БҒМ ҒК «Жалпы генетика және цитология институты», Алматы, Қазақстан

Аннотация. Институттың генетикалық қорында сақталған қан үлгілеріне клеткалық циклді бақылайтын және реттейтін гендердің полиморфизмін (TP53 Arg72Pro, ATM G5557A) кешенді молекулалық-генетикалық талдау қазақстан популяциясында аталған гендердің полиморфты аллелдерінің таралу жиілігін анықтауға және сәулелену факторы мен аталған полиморфизм арасында байланысты іріктеуге мүмкіндік берді.

Тірек сөздер: радиация, генетикалық қор, генетикалық полиморфизм, клеткалық циклді бақылау, апоптоз.

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF ATM AND TP53 GENES POLYMORPHISM WITH IRRADIATION FACTOR IN KAZAKHSTAN POPULATIONS

E.M. Khussainova, B.O. Bekmanov, B.B. Zhunisbekova, A.S. Amirgalieva, F.T. Muratova
Institute of General Genetics and Cytology CS MES RK, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: khussainova@mail.ru

Abstract. Molecular genetic analysis of the regulation and control of cell cycle genes (TP53 Arg72Pro, ATM G5557A) was carried at samples of blood people existing in a biobank. This investigation allowed us to determine the frequency of polymorphic alleles in populations of Kazakhstan and highlight the association of the studied polymorphisms with the irradiation factor .

Key words: radiation, gene bank, genetic polymorphism, cell cycle control, apoptosis.

ЛИТЕРАТУРА

1 Bao S. Tibbetts R.S., Brumbaugh K.M. et al. ATR/ATM-mediated phosphorylation of human Rad17 is required for geno-toxic stress responses // Nature. – 2001. – Vol. 411, N 6840. – P. 969-974.

2 Canman C.E., Lim D.S. The role of ATM in DNA damage responses and cancer // Oncogene. – 1998. – Vol. 17, N 25. – P. 3301-3308.

3 Lee J.H., Paull T.T. Activation and regulation of ATM kinase activity in response to DNA double-strand breaks // Onco-gene. – 2007. – Vol. 26, N 56. – P. 7741-7748.

4 Shafman T., Khanna K.K., Kedar P. et al. Interaction between ATM protein and c-Abl in response to DNA damage // *Nature*. – 1997. – Vol. 387, N 6632. – P. 520-523.

5 Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // *Успехи биологической химии*. – 2007. – Т. 47. – С. 3-52.

6 Артюхов В.Г., Трубицына М.С. и др. Фрагментация ДНК лимфоцитов человека в динамике развития апоптоза, индуцированного воздействием УФ-излучения и активных форм кислорода // *Цитология*. – 2011. – Т. 53, № 1. – С. 61-67.

7 Gately D.P., Hittle G.S., Chan K.T. et al. Characterization of ATM Expression, Localization, and Associated DNA-dependent Protein Kinase Activity // *Molecular Biology of the Cell*. – 1998. – Vol. 9. – P. 2361-2374.

8 Beamish H., Kedar P., Kaneko H. et al. Functional link between BLM defective in Bloom's syndrome and the ataxia-telangiectasia-mutated protein, ATM // *J. Biol. Chem*. – 2002. – Vol. 277, N 34. – P. 30515-30523.

9 Bernstein J.L., Haile R.W., Stovall V.M. et al. Radiation exposure the ATM gene and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study // *JNCI journal of the national Cancer Institute*. – 2010. – Vol. 102, N 7. – P. 475-483.

10 Sallivan A., SyedN., GascoM. et al. Polymorphism in wildtypeTP53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo // *Oncogene*. – 2004. – N 23(19). – P. 3328-3337.

11 Tada M., Furuuchi K., Kaneda M. et al. Inactivate the remaining p53 allele or the alternate p73? Preferential selection of the Arg72 polymorphism in cancers with recessive p53 mutants but not transdominant mutants // *Carcinogenesis*. – 2001. – N 22. – P. 515-517.

12 Kusku E., Ordemir B.H., Erkanlis S. et al. HPV and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma // *Eur. J. Gynaecol. Cancer*. – 2005. – Vol. 26(6). – P. 642-645.

13 Kurz E.U., Lees-Miller S.P. DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways // *DNA Repair (Amst)*. – 2004. – Vol. 3, N 8-9. – P. 889-900.

14 Lu X.M., Zhang Y.M., Lin R.Y. et al. p53 polymorphism in human papillomavirus-associated Kazakh's esophageal cancer in Xinjiang, China // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 10, N 19. – P. 2775-2778.

13 <http://www.tapotili.ru>

14 Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику. – Минск: Высшая школа, 1978. – 448 с.

15 Mailliet P., Vaudan G., Chappuis P. et al. PCR-mediated detection of a polymorphism in the ATM gene // *Mol. Cell. Probes*. – 1999. – Vol. 13. – P. 67.

16 Минина В.И., Дружинин В.Г., Тимофеева А.А. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов репарации двуниевых разрывов ДНК у коренного и пришлого населения Кемеровской области // *Вестник КемГУ*. – 2013. – № 2(542). – Т. 1. – С. 21-24.

17 Heikkinen K., Rapakko K., Karppinen S.M. et al. Association of common ATM polymorphism with bilateral breast cancer // *International Journal of Cancer*. – 2005. – Vol. 116. – P. 69-72.

18 Полуботко Е.А., Смирнова Н.В., Плескач Н.М. и др. Особенности преждевременного старения при атаксии-телеангиэктазии // *Цитология*. – 2009. – Т. 51, № 8. – С. 712-718.

19 Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Тахаухов Р.М. и др. Молекулярно-генетические подходы, применяемые для оценки воздействия радиации на геном и индивидуальная радиочувствительность человека // *Сибирский медицинский журнал*. – 2003. – № 5. – С. 78-83.

REFERENCES

1 Lee J.H., Paull T.T. Activation and regulation of ATM kinase activity in response to DNA double-strand breaks. *Oncogene*. 2007. Vol. 26, N 56. P. 7741-7748.

2 Shafman T., Khanna K.K., Kedar P. et al. Interaction between ATM protein and c-Abl in response to DNA damage. *Nature*. 1997. Vol. 387, N 6632. P. 520-523.

3 Bao S., Tibbetts R.S., Brumbaugh K.M. et al. ATR/ATM-mediated phosphorylation of human Rad17 is required for genotoxic stress responses. *Nature*. 2001. Vol. 411, N 6840. P. 969-974.

- 4 Canman C.E., Lim D.S. The role of ATM in DNA damage responses and cancer. *Oncogene*. 1998. Vol. 17, N 25. P. 3301-3308.
- 5 Chumakov P.M. Protein p53 and its versatile functions in multicellular body. *Progress of biological chemistry*. 2007. Vol. 47. P. 3-52. (in Russ.).
- 6 Artyukhov V.G., Trubitsyna M.S. and oth. Human lymphocytes DNA fragmentation dynamics of apoptosis induced by exposure to UV radiation and reactive oxygen species. *Cytology*. 2011. Vol. 53, N 1. P. 61-67. (in Russ.).
- 7 Kurz E.U., Lees-Miller S.P. DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways. *DNA Repair (Amst.)*. 2004. Vol. 3, N 8-9. P. 889-900.
- 8 Lu X.M., Zhang Y.M., Lin R.Y. et al. p53 polymorphism in human papillomavirus-associated Kazakh's esophageal cancer in Xinjiang, China. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 10, N 19. P. 2775-2778.
- 9 Spitz M.R., Wu X., Wang Y. et al. Modulation of Nucleotide Excision Repair Capacity by XPD Polymorphisms in Lung cancer patients. *Cancer Res*. 2001. Vol. 61. P. 1354-1357.
- 10 Rokitskiy P.F. *Vvedeniye v statisticheskuyu genetiku*. Minsk: Vysshaya shkola, 1978. 448 p.
- 11 Gately D.P., Hittle G.S., Chan K.T. et al. Characterization of ATM Expression, Localization, and Associated DNA-dependent Protein Kinase Activity. *Molecular Biology of the Cell*. 1998. Vol. 9. P. 2361-2374.
- 12 Beamish H., Kedar P., Kaneko H. et al. Functional link between BLM defective in Bloom's syndrome and the ataxia-telangiectasia-mutated protein, ATM. *J. Biol. Chem*. 2002. Vol. 277, N 34. P. 30515-30523.
- 13 Bernstein J.L., Haile R.W., Stovall V.M. et al. Radiation exposure the ATM gene and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *JNCI journal of the national Cancer Institute*. 2010. Vol. 102, N 7. P. 475-483.
- 14 Maillet P., Vaudan G., Chappuis P. et al. PCR-mediated detection of a polymorphism in the ATM gene. *Mol. Cell. Probes*. 1999. Vol. 13. P. 67.
- 15 Rokitskiy P.F. *Introduction to statistical genetics*. Minsk: High school. 1978. 448 p. (in Russ.).
- 16 Minina V.I., Druzhinin V.G., Timofeyeva A.A. and oth. Molecular-genetic analysis of gene polymorphism of DNA breaks up reparations from the indigenous populace, and the population of the Kemerovo region. *Vestnik KemsU*. 2013. N 2 (542). Vol. 1. P. 21-24. (in Russ.).
- 17 Heikkinen K., Rapakko K., Karppinen S.M. et al. Association of common ATM polymorphism with bilateral breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2005. Vol. 116. P. 69-72.
- 18 Polubotko Ye.A., Smirnova N.V., Pleskach N.M. and oth. Features of premature aging in ataxia-telangiectasia. *Cytology*. 2009. Vol. 51, N 8. P. 712-718. (in Russ.).
- 19 Goncharova I.A., Freydin M.B., Takhaukhov R.M. and oth. Molecular genetic approaches used to assess the effects of radiation on the gene and individual radiosensitivity of human. *Siberian medical journal*. 2003. N 5. P. 78-83. (in Russ.).
- 20 Sullivan A., Syed N., Gasco M. et al. Polymorphism in wildtype TP53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo. *Oncogene*. 2004. N 23(19). P. 3328-3337.
- 21 Tada M., Furuuchi K., Kaneda M. et al. Inactivate the remaining p53 allele or the alternate p73? Preferential selection of the Arg72 polymorphism in cancers with recessive p53 mutants but not transdominant mutants. *Carcinogenesis*. 2001. N 22. P. 515-517.
- 22 Kusku E., Ordemir B.H., Erkanlis S. et al. HPV and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Cancer*. 2005. Vol. 26(6). P. 642-645.

МАЗМУНЫ – СОДЕРЖАНИЕ – CONTENTS
Vaibussenov K.S.

LONG-TERM ANALYSIS OF HARMFUL GRASSHOPPERS POPULATION
DYNAMICS - SHAPING FACTOR OF FORECASTING THEIR ABUNDANCE.....5

Чоманов У.Ч., Жумалиева Г.Е., Нурынбетова Г.

ИЗУЧЕНИЕ ПИЩЕВОЙ ЦЕННОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ЦЕННОСТИ МАЛОЦЕННОГО РЫБНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ.....12

**Nurgazy K.Sh., Kayrullaev K.K., Kulmanova G.A., Nurgazy B.O.,
Iskakbaeva A., Turganbaeva F.A.**

HISTOLOGICAL CHANGES OF STURGEON
FISHES IN RESERVOIRS OF ZHARKENT REGION.....24

Грабовский С.С., Грабовская А.С.

КОРРЕКЦИЯ ПЕРЕДУБОЙНОГО СТРЕССА У ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ.....28

Сулейменова Н.Ш., Филипова М., Добринов В., Абилдаев Е.С., Жараспаева С.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕСТИЦИДЫ ПРИ ВОЗДЕЛЫВАНИИ РАПСА И СОИ.....35

Даутканов Н.Б., Убекова С.Б., Даутканова Д.Р.

РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ КАЧЕСТВА СЕМЕННОЙ КУКУРУЗЫ.....41

Саданов А.К., Дадонова Т.Н., Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А.

СПОСОБЫ И ДОЗЫ ИНОКУЛЯЦИИ СЕМЯН БОБОВЫХ
КУЛЬТУР ПРЕПАРАТАМИ КЛУБЕНЬКОВЫХ БАКТЕРИЙ.....48

Хусаинова Э.М., Бекманов Б.О., Жунусбекова Б.Б., Амиргалиева А.С., Муратова Ф.Т

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
ATM И *TP53* С ФАКТОРОМ ОБЛУЧЕНИЯ В КАЗАХСТАНСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ.....53

Кершанская О.И., Абдулжанова М.А., Исмаилова М.М., Даулетбаева С.К., Гулевич А.А.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ГЕНА АНТИ-ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
СТРЕССА *FESOD* ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ СОИ.....62

Отеули Е.

ЦЕНТР АМБУЛАТОРНОГО ГЕМОДИАЛИЗА «ФРЕЗЕНИУС МЕДИКАЛ КЕЙР КАЗАХСТАН».
ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ.....75

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 described work 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 Cross Check originality detection service <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 сайтах:

www.nauka-nanrk.kz

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

<http://biological-medical.kz/index.php/en/>

Редакторы: М.С. Ахметова, Д.С. Аленов, А. Ботанқызы
Верстка на компьютере Зикирбаева В.С.

Подписано в печать 15.12.2020.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
4,6 п.л. Тираж 300. Заказ 6.