

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-8-13

УДК 575.174.015.3

## ПОПУЛЯЦИОННАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

А.М. ШАПИХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0795-163X>,  
 Н.Е. АУКЕНОВ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3163-2997>,  
 М.Р. МАСАБАЕВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X>,  
 Е.Т. ЖУНУСОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>,  
 Т.А. БУЛЕГЕНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан,

<sup>2</sup>Департамент науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения РК, г. Нур-Султан, Республика Казахстан



Шапиханова А.М.

Актуальность обусловлена ежегодно возрастающим влиянием факторов окружающей среды и необходимостью изучения здоровья человека. Население Восточного Казахстана длительное время подвергается воздействию радиационных и нерадиационных факторов риска, что негативно сказывается на состоянии здоровья населения. Отклонение функций системы детоксикации приводит к формированию патологических состояний.

**Цель исследования.** Сравнительный анализ частоты распространенности аллелей полиморфизмов генов детоксикации CYP1A1 (rs1048943, rs4646421), GSTP1 (rs1695), CYP2E1 (rs2070676, rs3813867) населения Восточно-Казахстанской области.

**Материал и методы.** Всего в исследовании обследованы 313 человек, проживающих в Восточно-Казахстанской области. Из них 89 человек, проживающих в Абайском районе, 100 - в Бородулихинском и 123 - в Курчумском районах. Генотипирование образцов периферической крови проводилось методом ПЦР в реальном режиме времени.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования было установлено, что частота встречаемости минорных аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов детоксикации Восточно-Казахстанской популяции в целом совпадает с литературными данными и близится к восточно-азиатской популяции.

**Выводы.** В данном исследовании нами проведено определение распространенности полиморфных вариантов генов системы детоксикации Восточно-Казахстанской области. Полученные данные представляют интерес для дальнейшего изучения ассоциации полиморфных аллелей генов детоксикации с нарушениями адаптационных механизмов среди лиц, проживающих на экологически неблагоприятных территориях ВКО.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм, гены детоксикации, CYP1A1, CYP2E1, GSTP1.

**Для цитирования:** Шапиханова А.М., Аукиенов Н.Е., Масабаета М.Р., Жунусов Е.Т., Булегиенов Т.А. Популяционная распространенность некоторых полиморфных аллелей генов детоксикации в Восточно-Казахстанской области // Медицина (Алматы). – 2019. – №5 (203). – С. 8-13

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНДА ДЕТОКСИКАЦИЯ ГЕНДЕРІНІҢ КЕЙБІР ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ПОПУЛЯЦИЯЛЫҚ ТАРАЛУЫ

А.М. ШӘПІХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0795-163X>,  
 Н.Е. ӘУКЕНОВ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3163-2997>,  
 М.Р. МАСАБАЕВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X>,  
 Е.Т. ЖҮНІСОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>,  
 Т.А. БӨЛЕГЕНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

<sup>1</sup>«Семей медициналық университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup>Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Ғылым және адам ресурстары департаменті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Мақаланың өзектілігі жыл сайын қоршаған орта факторларының артуына және адам денсаулығын зерттеу қажеттілігіне байланысты болып отыр. Шығыс Қазақстан тұрғындарына радиациялық және радиациялық емес факторларға ұзақ уақыт бойы әсер етіп, халықтың денсаулығына теріс ықпал жасауда. Детоксикация жүйесінің функциясының ауытқуы патологиялық жағдайдың қалыптасуына әкеледі.

**Зерттеу мақсаты.** Шығыс Қазақстан облысының полиморфизмінің CYP1A1 детоксикация (rs1048943, rs4646421), GSTP1 (rs1695), CYP2E1 (rs2070676, rs3813867) гендерінің таралу жиілігін салыстырмалы талдау.

**Материал және әдістері.** Барлығы зерттеуге Шығыс Қазақстан облысында тұратын 313

Контакты: Шапиханова Айгерим Маратовна, докторант 3 года обучения, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, ул. Абая, 103, индекс 071400, e-mail: aikunia@mail.ru

Contacts: Aigerim M Shigerhanova, PhD student of 3 years of study, Semey Medical University, Semey c., Abay str., 103, index 071400, e-mail: aikunia@mail.ru

Поступила 23.04.2019

адам қатысты. Олардың ішінде Абай ауданында 89 адам, Бородулиха ауданында 100 және 123 Күршім ауданында тұрып жатыр. Перифериялық қан үлгілерін генотиптеу нақты уақыттық ПТР арқылы жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Зерттеу нәтижелері бойынша Шығыс Қазақстандағы халықтың детоксикация гендерінің зерттелген полиморфизмдерінің кішігірім аллелерінің пайда болу жиілігі әлемдік әдебиет деректеріне сәйкес және Шығыс Азия халқына жақындап келеді.

**Қорытынды.** Зерттеу барысында Шығыс Қазақстан облысының детоксикация жүйесінің гендік полиморфизмдерінің таралуы анықталды. Алынған деректер Шығыс Қазақстан облысының экологиялық қолайсыз аумақтарында тұратын адамдар арасында бейімделу тетіктері бұзылған детоксикация гендерінің полиморфизмдерінің бірлестігін одан әрі зерттеуге қызығушылық тудырады.

**Негізгі сөздер:** бір нуклеотидтік полиморфизм, детоксикация гендері, CYP1A1, CYP2E1, GSTP1.

## SUMMARY

### POPULATION PREVALENCE OF SOME POLYMORPHISMS OF DETOXICATION GENES IN THE EAST KAZAKHSTAN REGION

AM SHAPIHANOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0795-163X>,  
NE AUKENOV<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3163-2997>,  
MR MASABAEVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X>,  
ET ZHUNUSSOV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>,  
TA BULEGENOV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>,

<sup>1</sup>*Semey Medical University, Semey c., Republic of Kazakhstan,*

<sup>2</sup>*Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan*

The relevance is due to the annually increasing influence of environmental factors and need to study human health. The population of East Kazakhstan has been exposed to radiation and non-radiation risk factors for a long time, which adversely affects the health of the population. The deviation of the functions of the detoxification system leads to the formation of pathological conditions.

**Purpose.** Comparative analysis of the frequency of the prevalence of polymorphism alleles of the CYP1A1 detoxification genes (rs1048943, rs4646421), GSTP1 (rs1695), CYP2E1 (rs2070676, rs3813867) of the East Kazakhstan region.

**Material and methods.** In total, the study involved 313 people living in the East Kazakhstan region. Of these, 89 people living in the Abay district, 100 in Borodulikha and 123 Kurchum districts. Genotyping of peripheral blood samples was performed by real-time PCR.

**Results and discussion.** According to the results of the study, it was found that the frequency of occurrence of the minor alleles of the studied polymorphisms of the detoxification genes of the East Kazakhstan population in general coincides with the world literature data and is nearing the East Asian population.

**Conclusion.** In this study the prevalence of polymorphisms of detoxification genes of the East Kazakhstan region was determined. The obtained data are of interest for further study of the association of polymorphisms of detoxification genes with impaired adaptation mechanisms among people living in ecologically unfavorable territories of the East Kazakhstan region.

**Keywords:** single nucleotide polymorphism, detoxification genes, CYP1A1, CYP2E1, GSTP1.

**For reference:** Shapihanova AM, Aukenov NE, Masabaeva MR, Zhunussov ET, Bulegenov TA. Population prevalence of some polymorphisms of detoxication genes in the East Kazakhstan region. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;5(203):8-13 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-8-13

**В** связи с возрастающим техногенезом проблема установления связи между воздействием факторов окружающей среды и состоянием физического и психического здоровья населения выдвинулась в число наиболее актуальных и сложных проблем гигиены, клинической и фундаментальной медицины. Интенсивное антропогенное влияние на окружающую среду ведет к появлению экологически обусловленных заболеваний у человека, которые приводят к нарушению функций различных систем, а также роста и развития организма [1, 2].

К одной из территорий с повышенной экологической

нагрузкой на население относят Восточно-Казахстанскую область (ВКО). Население, проживающее на территории этой области, длительное время подвергается сочетанному действию радиационных и нерадиационных факторов риска [3, 4]. Установлено, что среди части декретированного населения республики регистрировалось увеличение заболеваемости и показателей смертности, связанных с радиационными и нерадиационными факторами риска [5, 6, 7]. Нарушение деятельности функциональных систем организма при индивидуальной недостаточности восстановительных и компенсаторных процессов у лиц, подвергшихся

химическому, радиационному и стрессовому влиянию, может привести к нарушению регуляторных механизмов с формированием отклонений в работе различных функциональных систем организма. Оценка рисков такого влияния строится на глубоком изучении механизмов развития молекулярных и биохимических изменений в организме [8, 9].

К генам, кодирующим ферменты 1 и 2 фазы процесса биотрансформации чужеродных химических веществ или ксенобиотиков, относятся CYP1A1, CYP2E1, GSTP1 [10]. Отдельные аллельные варианты генов могут быть ассоциированы с уровнем продукции соответствующего белкового продукта, что непосредственно оказывает влияние на накопление или дезактивацию ксенобиотиков [11]. Мутации в структуре этих генов приводят к увеличению концентрации в организме промежуточных токсических метаболитов и накоплению свободных радикалов (табл. 1) [12].

У человека метаболизм ксенобиотиков имеет значительные межличностные различия, которые являются ключевыми факторами, контролирующими генетическую предрасположенность к различным заболеваниям [13]. Изучая активность белковых продуктов генов детоксикации ксенобиотиков, можно выявить генетические маркеры риска, ассоциированные с предрасположенностью к заболеваниям и маркеры устойчивости к влиянию вредных веществ. В связи с этническими и/или географическими различиями в распределении аллелей существует необходимость поиска конкретных профилей полиморфных вариантов генов детоксикации для всех популяций, что послужит базой для дальнейших эпидемиологических исследований. Кроме того, нет доступных данных по аллельной распространенности полиморфизмов генов детоксикации среди населения ВКО, поэтому и оправдано проведение подобных исследований.

**Цель исследования.** Сравнительный анализ распространенности полиморфных аллелей генов детоксикации CYP1A1 (rs1048943, rs4646421), GSTP1 (rs1695), CYP2E1 (rs2070676, rs3813867) Восточно-Казахстанской области.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном поперечном одномоментном исследовании приняло участие 313 человек. Контингент обследованных лиц включал 189 человек, проживающих на территории с неблагоприятными экологическими факторами (с. Караул Абайского района и с. Бородулиха Бородулинского района ВКО), а также 124 человека, не подвергшихся воздействию неблагоприятных экологических факторов (с. Курчум Курчумского района ВКО) (табл. 2). Согласно 6 статье 2-й главы Закона Республики Казахстан от 18 декабря 1992 года №1787-ХІІ «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском испы-

тательном ядерном полигоне», Абайский и Бородулинский районы относятся к зоне максимального и повышенного радиационного риска. В свою очередь Курчумский район выбран как зона для группы сравнения, которая не упоминается в данном законе. Население вышеназванных территорий было взято из базы данных Государственного Научного Автоматизированного Медицинского Регистра населения Казахстана, подвергшегося радиационному воздействию (ГНАМР) [14]. От всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями Этического комитета Государственного медицинского университета г. Семей.

**Критерии включения:** возраст 18-60 лет, юридическое подтвержденное проживание родителей (бабушек, дедушек) на территории влияния СИЯП в период испытаний ядерного оружия (в соответствии с базой данных государственного автоматизированного медицинского регистра населения Казахстана, подвергшегося радиационному воздействию); и лица, постоянно проживающие на территории Курчумского района ВКО.

**Критерии исключения:** органическое поражение ЦНС, соматические заболевания в стадии декомпенсации, наличие вирусного гепатита В и С в анамнезе.

Для исследования использовалась периферическая кровь исследуемых, забранная в вакуумные пробирки с K2 ЭДТА. Выделение геномной ДНК из образцов крови проводили готовыми коммерческими наборами ThermoScientific GeneJETMinikit, в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрацию ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit 4. Выделенную ДНК замораживали и хранили при температуре -20°C. Генотипирование 312 образцов проводилось методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX 96 (BioRad) с помощью готовых смесей праймеров и TaqMan зондов (I462V для rs1048943; C6310T для rs4646421; I105V для rs1695; (PstI)-1293 для rs3813867 и (TaqI) 9896 для rs2070676) в присутствии реагента TaqManGenotypingMaster mix и 40 нг ДНК в качестве матрицы в общем объеме 20 µl в 96-луночных планшетах (ThermoScientific). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95°C в течение 3 минут, далее 48 циклов 95°C в течение 10 секунд и 60°C в течение 40 секунд для обеих SNP.

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 21 (International Business Machines Corp., Armonk, NY, USA).

Сравнительный анализ минорного аллеля полиморфизмов генов детоксикации Восточно-Казахстанской популяции (села Караул, Бородулиха, Курчум) проводили с восточноазиатской, европейской популяциями и глобальной

Таблица 1 - Характеристика полиморфных вариантов изучаемых генов

Ген	Кодируемый фермент	Полиморфный локус	dbSNP_rs*	Генотип
CYP1A1	Цитохром-P450	I462V A>G	rs1048943	AA, AG, GG
CYP1A1	Цитохром-P450	C6310T	rs4646421	CC, CT, TT
CYP2E1	Цитохром-P450	(Taq I) 9896 C>G	rs2070676	CC, CG, GG
CYP2E1	Цитохром-P450	(PstI) -1293 G>C	rs3813867	CC, CG, GG
GSTP1	Глутатион-С трансфераза	I105V A>G	rs1695	AA, AG, GG

\* Идентификационный номер SNP в международной базе NCBI dbSNP

частотой встречаемости. Данные глобальной распространенности минорных аллелей, восточноазиатских и европейских популяций брали из базы проекта «1000 геномов» (англ. 1000 Genomes, <http://www.1000genomes.org/>).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования была определена распространенность аллелей и генотипов генов детоксикации. Результаты генетического анализа были получены в режиме реального времени.

Как показано в таблице 3, в зависимости от изучаемого полиморфизма количество генотипированных образцов составило 85 - 89 (из 89) в группе исследуемых Абайского района, 90 - 98 (из 100) в группе исследуемых из Бородулихинского района и 105 - 124 (из 123) из исследуемых Курчумского района. Соответствующие частоты отклика в этих группах отклика составили 0,955 - 1,0; 0,900 - 0,980 и 0,846 - 1,0.

В работе А.А. Чередниченко и соавт. дана характеристика генофонда популяций Восточной Европы, Средней

Таблица 2 – Распределение исследуемых групп по полу и возрасту

Показатель	Абай (n=89)	Бородулиха (n=100)	Курчум (n=123)
Пол: м/ж	33/56	12/88	27/97
Возраст: интервал средний	18-60 36,28±7,3	19-55 37,3±7,7	18-58 38,0±7,0

Таблица 3 – Количество генотипированных образцов в изучаемых группах, частота отклика указана в скобках

Полиморфизм	Абайский район (n=89)	Бородулихинский район (n=100)	Курчумский район (n=123)
rs1695	85 (0,955)	96 (0,960)	123 (1,0)
rs2070676	86 (0,956)	98 (0,980)	120 (0,967)
rs1048943	86 (0,966)	97 (0,970)	121 (0,975)
rs3813867	89 (1,0)	96 (0,960)	122 (0,983)
rs4646421	87 (0,977)	90 (0,900)	105 (0,846)

Таблица 4 – Сравнительная таблица частоты встречаемости аллелей полиморфных вариантов генов детоксикации в исследуемой и других популяциях (согласно базе данных проекта 1000 Genomes, <http://www.1000genomes.org/>)

dbSNP rs	Аллель	Популяции			
		Глобальная	Европейская	Восточно-азиатская	Восточно-Казахстанская
rs1695	G	31%	13%	21%	11%
	A	69%	87%	79%	89%
rs2070676	G	31%	13%	21%	7%
	C	69%	87%	79%	93%
rs1048943	G	4%	3%	25%	23%
	A	96%	97%	75%	77%
rs3813867	G	91%	96%	80%	63%
	C	9%	4%	20%	27%
rs4646421	C	68%	90%	57%	61%
	T	32%	10%	43%	39%

Таблица 5 – Частота распространенности аллелей и генотипов по районам

	Абай (n=89)	Бородулиха (n=100)	Курчум (n=123)
rs1695			
Аллель (%)			
A	98,8	90,6	78,5
G*	1,2	9,4	21,5
Равновесие ХВ (p)	0,001	0,0002	0,08
rs2070676			
Аллель (%)			
C	95,5	91,7	90,9
G*	4,5	8,3	9,1
Равновесие ХВ (p)**	0,001	0,001	0,2

Продолжение таблицы 5

rs1048943			
Аллель (%)			
A	86	79,6	63,8
G*	14	20,4	36,2
Равновесие ХВ (p)	0,001	0,002	0,05
rs3813867			
Аллель (%)			
C*	30,8	34,5	15,8
G	69,2	65,5	84,2
Равновесие ХВ (p)	2,0	2,0	0,0006
rs4646421			
Аллель (%)			
T*	35,1	39,4	43,3
C	64,9	60,6	56,7
Равновесие ХВ (p)	0,001	0,001	7,0

\* Минорный аллель  
 \*\*Равновесие Харди-Вайнберга – уровень значимости  $p < 0,05$  свидетельствует об отклонениях от этого закона.

Азии, Сибири и Дальнего Востока. В своей работе они установили, что, в целом, генетическое разнообразие изученных популяций отражает их географическое расположение [15]. Исследователи Comas D и др. в своей работе секвенировали мтДНК в образцах уйгуров, казахов и киргизов, с целью изучения генетического расстояния и структуры изучаемых генов между Центрально-Азиатской популяцией, восточной и западной Азии, а также европейской популяцией. Они установили, что генетически Центрально-Азиатские популяции занимают промежуточное положение между Восточной Азией (китайская и корейская популяции) и населения западных стран (европейская популяция) [16].

Проведенный анализ распространенности не противоречит данным других авторов и согласуется с общей картиной распространенности полиморфизмов генов в казахской популяции [17, 18].

### ВЫВОДЫ

В исследовании нами была определена распространенность аллелей полиморфных вариантов генов системы детоксикации Восточно-Казахстанской области, которая составила для аллелей A/G полиморфизма rs1048943 гена CYP1A1 - 77%/23%, для аллелей A/G полиморфизма rs4646421 гена CYP1A1 - 39%/61%, для аллелей A/G полиморфного варианта rs2070676 гена CYP2E1 - 93%/7%, для аллелей G/C полиморфизма rs38138676 гена CYP2E1 - 63%/27%, для аллелей A/G полиморфизма rs1695 гена GSTP1 - 89%/11%. Проведенный анализ распространенности данных полиморфных вариантов генов детоксикации не противоречит доступным литературным данным. Получен-

ные данные представляют интерес для дальнейших эпидемиологических исследований среди лиц, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, у которых изучаемые полиморфизмы модифицируют ответ организма в качестве маркеров восприимчивости при различных патологических состояниях. В дальнейшем нами планируется более детальное изучение взаимосвязи полиморфизмов генов детоксикации с воздействием экологического фактора.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Согласие пациента

Авторы статьи подтверждают, что получили письменное согласие пациентов на размещение и публикацию данной оригинальной статьи, включая изображение пациентов и описание медицинских данных, согласно рекомендациям COPE (Комитет по Публикационной Этике).

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научно-технической программы МОН РК «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А. Влияние экосистемы на здоровье человека в промышленно развитых регионах Казахстана. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. – 2018. – № 4. – С. 107-132
- 2 Bigalyev A.B., Zhanburshin E.T., et al. Ecology-genetical evaluation of environmental pollution (Heavy metals, radionuclides) on biota and man // International Journal of Biology and Chemistry. – 2012. – No4. - P. 18-23
- 3 Святова Г.С. Медико-генетические последствия многолет-

### REFERENCES

- 1 Nurmadiyeva GT, Zhetpisbaev BA. Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2018; 4:107-132 (In Russ.)
- 2 Bigalyev AB, Zhanburshin ET, et al. Ecology-genetical evaluation of environmental pollution (Heavy metals, radionuclides) on biota and man. *International Journal of Biology and Chemistry*. 2012;4:18-23
- 3 Svyatova GS. *Mediko-geneticheskie posledstviya mnogoletnikh yadernykh ispytaniy na Semipalatinskoy poligone: avtoreferat*,

них ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне: автореферат, д.м.н.: 03.00.15 – Генетика. – Москва: РАМН, Медико-генетический научный центр, 2000 г. – С. 1-48

4 Abil'dinova G.Z., Kuleshov N.P., Svyatova G.S. Chromosomal Instability Parameters in the Population Affected by Nuclear Explosions at the Semipalatinsk Nuclear Test Site // *Russian Journal of Genetics*. – 2003. – №39(8). – P. 944-947. doi.org/10.1023/A:1025391109169

5 Белихина Т.И., Пивина Л.М., Дюсупов А.А., Семенова Ю.М., Манатова А.М., Чайжунусова Н.Ж. Методологические основы организации медико-экологических исследований по оценке состояния здоровья населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан // *Наука и здравоохранение*. – 2017. – № 5. – С. 29–41

6 Белихина Т.И., Алиев Б.Х., Ажмуратова Г.К., Нуртанова А.М. Уровни смертности декретированного населения ВКО, проживающего в районах, прилегающих к СИЯП за период 2005-2010 гг. и ранжирование модифицирующих факторов риска // *Наука и здравоохранение*. – 2014. – № 6. – С. 24-26

7 Bigaliyev A.B., Daribaev Zh., Bigaliyev A.A. Genetic effects of radiation and prognosis of the pathology of the population of the regions adjoining to the former Semipalatinsk Nuclear Test-Site // *Electronic Journal of Environmental Remediation of substantially polluted/hazardous sites*. – 2005 December. – P. 73-81

8 Апсаликов К.Н., Липихина А.В., Кошпесова Г.К., Заурбекова Ж.А. Эпидемиологические маркеры радиационных повреждений среди экспонированного радиацией населения и их потомков в отдаленные сроки после формирования доз облучения // *Наука и здравоохранение*. – 2012. – № 4. – С. 19–22

9 Пивина Л.М., Семенова Ю.М., Белихина Т.И., Манатова А.М., Дюсупов А.А., Аукунов Н.Е. Риск развития нарушений неспецифической резистентности при длительном воздействии малых доз радиации // *Наука и здравоохранение*. – 2017. – № 5. – С. 158–171

10 Жарин В.А. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков // *Обзоры и лекции*. – 2013. – №2. – С. 122-124

11 Полякова И.С. и др. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. – 2011. – №2. – С. 1-6

12 Caccamo D., Cesareo E., et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: A survey on the Italian population // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2013. – № 2. – P. 1-9. PMID: 23936614, DOI:10.1155/2013/831969

13 Nebert D.W., Menon A.G. Pharmacogenomics, ethnicity, and susceptibility genes // *The Pharmacogenomics journal*. – 2001. – Vol. 1(1). – P. 19–22

14 Апсаликов К.Н., Белихина Т.И., Пивина Л.М., Жунусова Т., Мулдагалиев Т.Ж., Липихина А.В. Изучение состояния здоровья населения Казахстана,

Подвергшегося облучению в результате испытаний ядерного оружия, на основе идентификации случаев заболеваний и смерти // *Наука и здравоохранение*. – 2014. – № 1. – С. 42-44

15 Чередниченко А.А. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов генов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями, в популяциях Северной Евразии // *Молекулярная биология*. – 2015. – Т.49, № 6. – С. 984-992. DOI: 10.7868/S002689841506004X

16 Comas D., Calafell F., et al. Trading genes along the silk road: mtDNA sequences and the origin of central Asian populations // *The American Journal of Human Genetics*. – 1998. – Vol. 63, No 6. – P. 1824-1838. PMID: 9837835, PMCID: PMC1377654, DOI: 10.1086/302133 [Indexed for MEDLINE]

17 Khlifi R., Ben Salah G., et al. Inter-ethnic differences in genetic polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes (CYP1A1, CYP2D6, NAT1 and NAT2) in healthy populations: correlation with the functional in silico prediction // *Molecular biology reports*. – 2014 Sep. – Vol. 41 (9). – P. 5735-43. PMID: 24934312, DOI: 10.1007/s11033-014-3445-6 [Indexed for MEDLINE]

18 Zhang C., Jiang X., et al. Population genetic difference of pharmacogenomic VIP gene variants in the Lisu population from Yunnan Province // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (52). – e13674. PMID: 30593137, PMCID: PMC6314765, DOI: 10.1097/MD.00000000000013674 [Indexed for MEDLINE]

d.m.n.: 03.00.15 – Генетика. Moscow: RAMS, Medical Genetics Research Center; 2000. – p. 1-48

4 Abil'dinova GZ, Kuleshov NP, Svyatova GS. Chromosomal Instability Parameters in the Population Affected by Nuclear Explosions at the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *Russian Journal of Genetics*. 2003;39(8):944-947. doi.org/10.1023/A:1025391109169

5 Belikhina TI, Pivina LM, Dyussupov AA, Semenova YuM, Manatova AM, Chaizhunusova NZh. Methodological basis of the organization of medical and environmental research to assess the health status of the population living in ecologically unfavorable territories of Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2017;5:29-41 (In Russ.)

6 Belikhina TI, Aliev BK, Azhmuratova GK, Nurtanova AM. Mortality rates of decreed population of EKR living in areas adjacent to the SNTS for the period of 2005-2010 and ranking of modifying risk factors. *Nauka i Zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2014;6:24-26 (In Russ.)

7 Bigaliyev AB, Daribaev Zh, Bigaliyev AA. Genetic effects of radiation and prognosis of the pathology of the population of the regions adjoining to the former Semipalatinsk Nuclear Test-Site. *Electronic Journal of Environmental Remediation of substantially polluted/hazardous sites*. 2005 December:73-81

8 Apsalikov KN, Lipihina AV, Koshpessova GK, Zaurbekova ZhA. Epidemiological markers of radiating damages among the population exhibited by radiation and their descendants in the remote terms after formation of doses of an irradiation. *Nauka i Zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2012;4:19-22 (In Russ.)

9 Pivina LM, Semenova YuM, Belikhina TI, Manatova AM, Dyussupov AA, Aukenov NE. Risk of disorders of nonspecific resistance due to long-term exposure to radiation in small doses. *Nauka i Zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2017;5:158-171 (In Russ.)

10 Zharin VA, et al. Polymorphism of xenobiotic biotransformation genes. *Voennaja medicina = Military Medicine*. 2013;3:122-124 (In Russ.)

11 Polyakova IS, et al. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudorstvennogo universiteta. = Scientific Gazette of Belgorod State University*. 2011;2:1-6 (In Russ.)

12 Caccamo D, Cesareo E, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: A survey on the Italian population. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;2:1-9. PMID: 23936614, DOI:10.1155/2013/831969

13 Nebert DW, Menon AG. Pharmacogenomics, ethnicity, and susceptibility genes. *The Pharmacogenomics journal*. 2001;1(1):19–22. PMID: 11913722 [Indexed for MEDLINE]

14 Apsalikov KN, Belikhina TI, Pivina LM, Zhunusova T, Muldagaliyev TZ, Lipikhina AV. Study of health status of the Kazakhstan population exposed to radiation in the result of nuclear weapon tests based on the identification of mortality and morbidity cases. *Nauka i Zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2014;1:42-44 (In Russ.)

15 Cherednichenko AA, et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants of genes associated with immune-related diseases in populations of northern Eurasia. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*. 2015;49(6):984-992. (In Russ.). DOI: 10.7868/S002689841506004X

16 Comas D, Calafell F, et al. Trading genes along the silk road: mtDNA sequences and the origin of central Asian populations. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(6):1824-1838. PMID: 9837835, PMCID: PMC1377654, DOI: 10.1086/302133 [Indexed for MEDLINE]

17 Khlifi R, Ben Salah G, et al. Inter-ethnic differences in genetic polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes (CYP1A1, CYP2D6, NAT1 and NAT2) in healthy populations: correlation with the functional in silico prediction. *Molecular biology reports*. 2014 Sep.;41(9):5735-43. PMID: 24934312, DOI: 10.1007/s11033-014-3445-6 [Indexed for MEDLINE]

18 Zhang C, Jiang X, et al. Population genetic difference of pharmacogenomic VIP gene variants in the Lisu population from Yunnan Province. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13674. PMID: 30593137, PMCID: PMC6314765, DOI: 10.1097/MD.00000000000013674 [Indexed for MEDLINE]