

Хусаинова Э.М.,
Джантаева К.Б.,
Амиргалиева А.С.,
Муратова Ф.Т., Скворцова Л.А.,
Нуржибек, Утегенова К.С.,
Перфильева А.В.,
Бекманов Б.О.

Институт общей генетики
и цитологии,
Казахстан, г. Алматы

**Изучение полиморфизмов
генов, участвующих
в антиоксидантных реакциях
у людей, подвергшихся
действию радиации**

Khussainova E.M.,
Djantaeva K.B.,
Amirgalieva A.S., Muratova F.T.,
Skvortsova L.A., Nurzhibek,
Utegenova K.S.,
Perfilyeva A.V.,
Bekmanov B.O.

Institute of General Genetics and
Cytology, Kazakhstan, Almaty

**The study of polymorphisms of
genes involved in antioxidant
reactions in people exposed to
radiation**

Хусаинова Э.М.,
Джантаева К.Б.,
Әмірғалиева А.С.,
Мұратова Ф.Т., Скворцова Л.А.,
Нұржібек, Утегенова К.С.,
Перфильева А.В.,
Бекманов Б.О.

Жалпы генетика
және цитология институты,
Қазақстан, Алматы қ.

**Радиация әсеріне ұшыраған
адам организмінде антиок-
сидантты реакцияға қатысатын
гендер полиморфизмін зерттеу**

В реализации последствий действия радиации на организм важную роль играют механизмы репарации, детоксикации ксенобиотиков и оксидативной защиты. Одним из эффектов воздействия ионизирующего излучения является возникновение свободных радикалов, которые могут являться индукторами оксидативного стресса, приводить к односторонним и множественным оксидативным повреждениям ДНК, ингибировать ферменты, окислять липиды мембран, тем самым нарушая функциональную активность клеток. Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих факторы антиоксидантной защиты, могут влиять как на степень экспрессии генов, так и на функциональную способность соответствующих ферментов. В статье приводятся данные анализа полиморфизмов lle105Val гена GSTP1 и 4a/b гена eNOS у казахстанцев, подвергавшихся действию радиации в течение длительного времени в результате проживания вблизи бывшего Семипалатинского ядерного полигона. В результате проведенного исследования нами были получены частотные распределения для генотипов и аллелей по полиморфным локусам GSTP1lle105Val и eNOS4a/b в изучаемой популяции. Как показывают результаты статистического анализа, высокие показатели риска радиочувствительности определены для гомозигот мутантного типа a/a гена eNOS (OR = 6,15; p = 0,04).

Ключевые слова: радиация, генетический банк, генетический полиморфизм, окислительный стресс, ферменты детоксикации ксенобиотиков.

In the implementation of radiation consequences on the body an important role belongs to the mechanisms of repair, xenobiotics detoxification and oxidative protection. One of the effects of exposure to ionizing radiation is the formation of free radicals, which can induce oxidative stress, lead to single and multiple oxidative DNA damage, inhibit enzymes and oxidize membrane lipids, thereby suppressing functional activity of cells. Maintaining a balance between the processes of formation and utilization of free radicals is an important aspect of cell life and organism as a whole. The article presents the data on analysis of polymorphisms of genes GSTP1 lle105Val and eNOS 4a/b in Kazakhstan population, exposed to radiation for a long time as a result of living in areas surrounding former Semipalatinsk nuclear test site. During this study we obtained the frequency distribution for genotypes and alleles at polymorphic loci GSTP1 lle105Val and eNOS 4a/b in the examined population. According to the results of statistical analysis, high level of radiation sensitivity risk revealed mutant homozygotes a/a of eNOS gene (OR = 6,15; p = 0,04).

Key words: radiation, gene bank, genetic polymorphism, oxidative stress, xenobiotic detoxification enzymes.

Адам организмінде радиация әсерін бағалауда маңызды рөлді сол организмдегі ДНҚ молекуласының репарациясы, ксенобиотиктердің детоксикациясы және организмнің оксидативті қорғанысы атқарады. Организмде иондаушы сәулелердің әсерін ондағы түзілетін бос радикалдардың мөлшерімен сипаттайды. Бос радикалдар ДНҚ молекуласының оксидативті бұзылысына, липидтер мембраналарының тотығуына, ферменттер жұмысының басылуына және клетка белсенділігінің төмендеуіне әкеліп соғады. Бүкіл организмдегі және клеткадағы бос радикалдардың түзілуі мен оның ыдырауы арасындағы тепе-теңдіктің сақталуы сол организм үшін өте маңызды. Бұл мақалада бұрынғы Семей ядролық полигоны аймағында тұратын және ұзақ уақыт бойы аз мөлшерде радиациялық сәулелену әсеріне ұшыраған адамдарда GSTP1 lle105Val және eNOS4a/b гендерінің полиморфизмін талдау нәтижелері берілген. Жүргізілген зерттеулер негізінде популяциядағы GSTP1lle105Val және eNOS4a/b полиморфты локустары генотиптерінің таралу жиілігі анықталды. Статистикалық талдау нәтижелерінен радиосезімталдылық қаупінің жоғары көрсеткіші eNOS генінің гомозиготалы a/a мутантты типінде (OR = 6,15; p = 0,04) байқалатынын көруге болады.

Түйін сөздер: радиация, генетикалық қор, генетикалық полиморфизм, тотығу стресі, ксенобиотиктер детоксикациясы ферменттері.

**ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИ-
МОРФИЗМОВ ГЕНОВ,
УЧАСТВУЮЩИХ В
АНТИОКСИДАНТНЫХ
РЕАКЦИЯХ У ЛЮДЕЙ,
ПОДВЕРГШИХСЯ
ДЕЙСТВИЮ
РАДИАЦИИ**

В процессе радиационного поражения ведущая роль принадлежит оксидативному повреждению биологических мембран, которое осуществляется с помощью реактивных соединений кислорода, генерированных под воздействием ионизирующей радиации. Во многих исследованиях отмечено, что при облучении возрастает интенсивность перекисидации липидов и снижается активность антиоксидантных ферментов [1-4].

Ферменты биотрансформации ксенобиотиков участвуют в антиоксидантных реакциях и детоксикации внешних средовых поллютантов, стимулирующих развитие воспалительного процесса вследствие токсического и раздражающих эффектов. Большая роль среди них принадлежит ферментам глутатион-S-трансферазам (GST) [5]. Глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, воздействию свободных радикалов и алкилированию белков [6].

Одним из генов супер семейства глутатион S-трансфераз является ген *GSTP1*. Он кодирует фермент, участвующий во второй фазе детоксикации ксенобиотиков—глутатионS-трансферазу *P1* типа. Снижение его активности может способствовать нарушению детоксикации реактивных метаболитов ксенобиотиков и продуктово кислотного стресса. Для гена *GSTP1* описано два вида однонуклеотидных полиморфизмов. Один приводит к замене основания аденин на гуанин (*A/G*) в 313 положении в 5 экзоне. Следствием чего является замена аминокислоты изолейцина на валин (*Ile/Val*) в 105 положении пептида. Другой полиморфизм приводит к замене основания цитозин на тимин (*C/T*) в 341 положении в 6 экзоне гена *GSTP1*. В результате этого аминокислота аланин меняется на валин в 114 положении (*Ala/Val*). В результате указанных несинонимичных аминокислотных замен в структуре *GSTP1* происходит изменение его ферментативной активности, что способствует повышению уровня гидрофобных промежуточных реактивных метаболитов ксенобиотиков в тканях и органах [7].

Ряд исследований свидетельствует о важной роли молекулы оксида азота (NO) в патогенезе радиационного повреждения [8,9]. Было показано, что во время радиационного воздействия NO может проявлять как радиозащитное, так и радиотоксичес-

кое действие, что обусловлено высокой реактивностью этой молекулы. Радиопротекторная роль оксида азота обусловлена антиоксидантными свойствами этой молекулы [10], а в основе радиотоксического действия лежит биологическая деградация NO в цитотоксический пероксинитрит в условиях радиация – индуцированного окислительного стресса [11]. Обнаружено, что ингибиторы NO препятствуют развитию радиация-индуцированного апоптоза путем уменьшения степени повреждения митохондрий и подавления активации нисходящих каспаз [12].

Ген *NOS3* кодирует эндотелиальную изоформу синтазы оксида азота (NOS), его конститутивная экспрессия обеспечивает постоянную продукцию важной сигнальной молекулы организма – оксида азота. Четко прослеживается связь между уровнем продукции NO в организме и выраженностью окислительного стресса при сосудистой патологии: ингибирование синтеза и резкое снижение содержания оксида азота в кровяном русле связано с накоплением свободно-радикальных молекул. На уровень экспрессии гена *NOS3* и уменьшение выработки NO оказывает влияние *4a/b* полиморфизм 4-го интрона. Нормальный вариант содержит 5 минисателлитных повторов (27 пар нуклеотидов (п.н.)) и обозначается как *4b*-аллель. Мутантный вариант содержит 4 таких повтора и обозначается как *4a*-аллель. Для данного варианта описаны ассоциации с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда [13].

Гены, кодирующие ферменты детоксикации ксенобиотиков и окислительного стресса, часто рассматриваются в качестве кандидатных генов радиочувствительности и радиорезистентности и широко изучаются в связи с предрасположенностью носителей «ослабленных» генотипов к различным заболеваниям. В связи с этим целью нашей работы явилась оценка частоты распределения полиморфизмов *Ile105Val* гена *GSTP1* и *4a/b* гена *eNOS* у казахстанцев, подвергавшихся действию низких доз радиации в течение длительного времени в результате проживания вблизи бывшего Семипалатинского ядерного полигона.

Материалы и методы

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 качест-

ве антикоагуляционного агента ЭДТА. Для выделение геномной ДНК использовали набор реагентов *QIAampDNAMiniKit* (*Qiagen*, США) и (*ThermoFisherScientific*, США). Количественную и качественную оценку выделенных ДНК проводили с помощью ДНК-фотометра (*Biofotometer-Plus*, *Eppendorf*, Германия) и электрофоретического анализа.

Генотипирование полиморфизма гена *GSTP1 Ile105Val*. Генотипирование полиморфизма гена детоксикации ксенобиотиков *GSTP1Ile105Val* (A313G) осуществлялось методом поли-меразной цепной реакции и последующей рестрикцией амплификатов (ПЦР-ПДРФ). Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала 50 нг изолированной ДНК образцов, 10 пмоль каждого праймера, *GSTP1* 5'-ACC CCA GGG CTC TAT GGG AA-3' и 5'-TGA GGG CAC AAG AAG CCC CT-3'. Амплификация состояла из 30 циклов: 94оС – 30 секунд, 55оС – 30 секунд, 72оС – 30 секунд. Реакция заканчивалась с заключительным шагом 72оС – 5 минут.

На втором этапе по 5 мкл амплификата размером 176 п.н. подвергали рестрикции эндо-нуклеазой *Alw26I* (*ThermoFisherScientific*, США) в течение 4 часов при 37оС. О наличии поли-морфного сайта рестрикции в *Ile105Val* (G313G) аллели свидетельствовало образование 2-х фрагментов длиной 91 п.н. и 85 п.н. Генотип *Ile105Val* – 176 п.н., 91 п.н. и 85 п.н. и генотип *Ile105Ile* – 176 п.н. [14].

Генотипирование полиморфизма *4a/b* гена *eNOS*. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала 50 нг изолированной ДНК образцов, 10 пмоль каждого праймера, *eNOS* 5'-ACCTCAGCC CAG TAG TG-3' и 5'-GCA AGT GTC AGA TAG GAT T-3'. Условия ПЦР состояли из: начальной денатурирующей температуры 94°C – 5 минут, затем проводили 35 циклов амплификации в режиме 94°C – 2 минуты, 54°C – 1 минута, 72°C – 1 минута. Реакция заканчивалась с заключительным шагом 72°C – 10 минут. ПЦР продукты состояли из фрагментов длиной 573 п.н. для гомозиготных «aa» аллелей, 604 п.н. для гомозиготных «bb» аллелей и 573/604 п.н. для гетерозиготных «ab» аллелей [15].

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

Методы статистической обработки результатов. Показатель относительного риска (OR),

выявляющий подверженность генов GSTP1 ие NOSмутационным 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. До-лонь, 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. Дзержинск, с. Уш-Тобе, с. Жанаталап,

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 аборт.

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.

Результаты генотипирования по полиморфизму GSTP1 Ile105Val. Для генотипирования полиморфных аллелей гена, кодирующего фермент детоксикации ксенобиотиков GSTP1, были использованы 519 образцов ДНК, представляющих облученную когорту и 284 образца из контрольной когорты здоровых людей соответствующего пола, возраста и национальности из Алматинской области.

Таблица 1 – Частоты аллелей гена GSTP1 в облученной и контрольной когортах

Аллели	Случаи	Контроль	χ^2	p	OR	95% CI
	n = 519	n = 284				
Аллель <i>Ile</i>	0.778	0.759	0.80	0.37	1.12	0.88 – 1.42
Аллель <i>Val</i>	0.222	0.241			0.90	0.70 – 1.14

Проведенный анализ распределения GSTP1 генотипов среди здоровых людей и людей, под-

вергшихся радиационному облучению, не выявил достоверной разницы в распределении аллелей

исследуемого гена в данных когортах. Частота аллеля *Ile* в облученной когорте не намного превышает частоту данного аллеля в контроле (0,778 и 0,759 соответственно); также не выявлено достоверной разницы в распределении аллеля *Val*: 0,222 в облученной когорте и 0,241 в контрольной когорте (таблица 1). Распределение генотипов в исследуемых когортах соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

Сравнивая полученные нами частоты полиморфных и нормальных аллелей *GSTP1* в исследованных популяциях с литературными данными, можно отметить, что частота распределения аллеля *Ile105Val* в изученной нами казахстанской популяции близка к частоте распределения в азиатских популяциях. Эпидемиологические исследования распределения частот аллелей гена *GSTP1Ile105Val* в различных популяциях показали значительное различие в распространении аллелей в разных популяциях и этнических группах. Так, *GSTP1Ile105Val* аллель наиболее широко представлен в популя-

ции афро-американцев (0,42) и наименее распространен в популяции китайцев (0,23). Тогда как частота распределения *Ile105Val* в популяции американцев европейского происхождения, британцев и других европеоидов находится в пределах от 0,33 до 0,36, а в популяции японцев – 0,26 [17]. Более того, изучение распределения аллелей гена *GSTP1* в этнических группах южных регионов Индии показало, что даже внутри одной страны существует значительные различия. Частота распределения аллеля *Ile105Val* в некоторых этнических группах составила 0%, тогда как в других популяциях частота доходила до 11,8% [18].

В таблице 2 представлены результаты статистического анализа возможной ассоциации изученного полиморфизма *GSTP1Ile105Val* с фактором облучения в популяции жителей Семипалатинского региона и соответствующего контроля. Согласно полученным данным полиморфизм *Ile105Val* гена *GSTP1* не проявляет ассоциации с фактором облучения ($P=0.33$).

Таблица 2 – Ассоциация *GSTP1*-генотипов по полиморфизму *Ile105Val* фактором облучения

Ген	Генотип	Контроль, чел. (%)	Облученные, чел. (%)	OR	CI (95%)	P
<i>GSTP1</i> (<i>Ile105Val</i>)	<i>Ile / Ile</i>	153 (53,87)	303 (58,38)	1.20	0.90 – 1.61	0.33
	<i>Ile / Val</i>	125 (44,01)	202 (38,92)	0.81	0.60 – 1.09	
	<i>Val / Val</i>	6 (2,12)	14 (2,70)	1.28	0.49 – 3.38	

Согласно литературным данным генотипы *Ile/Ile*, *Ile/Val*, *Val/Val* гена *GSTP1* в китайской популяции распределены следующим образом: 56.6%, 40.8% и 2.6% соответственно, а в популяции афро-американцев – 35.0%, 46.0% и 19.0% соответственно [17]. В изученной нами популяции распределение генотипов гена *GSTP1* (табл. 2) соответствует распределению исследуемых генотипов в китайской популяции.

Можно сделать предположение, что различия в распределении генотипов могут быть связаны с наличием избирательного давления среды на популяции и этнические группы, проживающие в различных регионах. Вместе с тем, известно, что *Ile105Val* полиморфизм гена *GSTP1* значительно меняет каталитическую активность данного фермента II фазы детоксикации, что может влиять на индивидуальную чувствительность к канцерогенным метабо-

литам и развитию устойчивости к лекарственным средствам.

Результаты генотипирования по полиморфизму eNOS4a/b. Для того чтобы оценить значимость VNTR (*VariableNumberTandemRepeat*) полиморфизма в интроне 4 гена *eNOS* нами проводилось генотипирование полиморфизма *4a/b* гена эндотелиальной *NOS* методом ПЦР с использованием специфических праймеров к данному гену.

В таблице 3 приведены расчеты частот аллелей гена *eNOS* в контрольной и облученной популяциях. Частота аллеля *b* в облученной когорте равна 0,883; тогда как частота аллеля *a*, отвечающей за 4 копии 27 п.н. тандемного повтора, равна 0,117. В контрольной популяции частота аллеля *b* превышает частоту данного аллеля в облученной когорте – 0,918, в то время как частота аллеля *a* в контрольной когорте ниже, чем в облученной – 0,082.

Таблица 3 – Частоты аллелей гена *eNOS* в облученной и контрольной когортах

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	95% CI
	n = 499	n = 274				
Аллель <i>b</i>	0.883	0.918	4.65	0.03	0.67	0.47 – 0.97
Аллель <i>a</i>	0.117	0.082			1.48	1.03 – 2.13

Согласно полученным результатам, аллель *4b* гена *eNOS* более распространен в исследуемой нами казахстанской популяции как в облученной, так и в контрольной когортах (0,883 и 0,918 соответственно), чем аллель *4a* (0,117 – облученная когорта и 0,082 – контрольная когорта). Анализируя частоты аллелей гена *eNOS* в других изученных популяциях, было отмечено, что в популяциях европеоидов и монголоидов выявляются аллели как с 4 (аллель *4a*), так и с 5 (аллель *4b*) повторами. В европейской белой популяции более распространен аллель *4b*, в то время как, дос-

товерно большая частота аллеля *4a* выявлена в японской и корейской популяциях [19-22].

Результаты распределения генотипов по полиморфизму *4a/b* гена *eNOS* в группе из 499 человек, представляющих облученную когорту и 274 человек, представляющих контрольную когорту, представлены в таблице 4. Для количественной оценки и выявления возможной ассоциации полиморфизма *4a/b* гена эндотелиальной NO-синтазы с фактором облучения был рассчитан показатель относительного риска методом соотношения шансов (таблица 4).

Таблица 4 – Ассоциация *eNOS*-генотипов по полиморфизму *4a/b* с фактором облучения

Ген	Генотип	Контроль, чел. (%)	Облученные, чел. (%)	OR	CI (95%)	P
<i>eNOS(4a/b)</i>	b/b	230 (83,94)	393 (78,76)	0.71	0.48 – 1.04	0.04
	b/a	43 (15,69)	95 (19,04)	1.26	0.85 – 1.87	
	a/a	1 (0,37)	11 (2,20)	6.15	0.79 – 47.92	

Согласно результатам статистического анализа, высокие показатели относительного риска определены для гомозигот мутантного типа *a/a* гена *eNOS* (OR=6,15; p=0,04).

Как показывают многочисленные исследования, люди, пережившие радиационное облучение, наиболее часто страдают онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Принимая во внимание тот факт, что биодоступность эндотелиального оксида азота влияет, в первую очередь, на поддержание тонуса сосудов, нейрональную передачу и реализацию иммунного ответа большое внимание уделяется роли NO в развитии сердечно-сосудистых патологий [23]. Многими исследователями была установлена ассоциированность полиморфизма *4a/b* гена *eNOS* с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, гипертонии, ишемического инсульта

и др. Редко встречающееся гомозиготное носительство аллеля *4a* гена *eNOS* (генотип *4a/a*) ассоциировано с почти 2-кратным увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у больных с эссенциальной гипертонией в сравнении с носителями генотипов *4a/b* и *4b/b* [24, 25].

Связь облучения с сосудистыми патологиями очень сложна и не всегда понятна. Внутренняя выстилка кровеносных сосудов (эндотелий) сильно страдает при облучении. Восстанавливаясь, эндотелий может избыточно разрастаться, что приводит к склеротизации сосудов. Так или иначе, отдаленные последствия лучевой болезни приводят к тому, что средняя продолжительность жизни перенесших ее людей оказывается примерно на 30% ниже средней для их поколения [26].

В то же время имеются убедительные данные о влиянии оксида азота на активность антиоксидантных систем. Известно, что эффект

радиации может иметь долговременное действие, обусловленное радиолизом воды, образованием химически активных соединений и свободных радикалов. Несмотря на многочисленный интерес к оксиду азота, прямых данных об участии полиморфизма 4a/b гена eNOS в индивидуальной радиочувствительности и радиорезистентности в литературе не представлено.

Работа выполнена в рамках проекта «Поддержание, пополнение уникального генбанка, представляющего радиационно-облученные популяции Казахстана и оценка генетического риска для населения Семипалатинского региона» по бюджетной программе Комитета науки МОН РК «Грантовое финансирование научных исследований» на 2012-2014 гг.

Литература

- 1 Biaglow J.E., Ayene I.S., Koch C.J., Donahue J., Stamato T.D., Mieyal J.J., Tuttle S.W. Radiation response of cells during altered protein thiol redox // *Radiat. Res.* – 2003. – Vol.159(4). – P. 484-494.
- 2 Guo G., Yan-Sanders Y., Lyn-Cook B.D., Wang T., Tamae D., Ogi J., Khaletskiy A., Li Zh., Weydert Ch., Longmate J.A., Huang T., Spitz D.R., Oberley L.W., Li J.J. Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses // *Mol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol.23(7). – P. 2362-2378.
- 3 Yu H. Typical cell signaling response to ionizing radiation: DNA damage and extranuclear damage // *Chin. J. Cancer Res.* – 2012. – Vol.24(2). – P. 83-89.
- 4 Pathak R., Cheema A.K., Boca S.M., Krager K.J., Hauer-Jensen M., Aykin-Burns N. Modulation of Radiation Response by the Tetrahydrobiopterin Pathway // *Antioxidants (Basel)*. – 2015. – Vol. 4(1). P. 68-81.
- 5 Суртаева А.К. Роль полиморфизма гена фермента биотрансформации ксенобиотиков GSTP1 в предрасположенности к бронхИАЛЬНОЙ астме // Сборник материалов Второго научного форума молодых ученых «Биотехнология XXI века». Астана, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева. – 2011. – С. 129.
- 6 Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины / Под ред. В.С. Баранова. Спб.: Изд-во Н-Л. – 2009. – 528с.
- 7 Дедков А.А., Богомазов А.Д., Иванов В.П., Полоников А.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С. Исследование связи полиморфизма ile105val гена gstp1 с развитием атопической бронхиальной астмы у детей в курской области // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2011. – №1. – С. 31-35.
- 8 Gisone P., Dubner D., Pérez M.D., Michelin S., Puntarulo S. The role of Nitric Oxide in the radiation-induced effects in the developing brain // *In Vivo*. – 2004. – Vol.18. – P. 281-292.
- 9 Rabender C.S., Alam A., Mikkelsen R.B. Ionizing radiation induced nitric oxide signaling // *Austin J. Nucl. Med. Radiother.* – 2014. – Vol.1(1). – P. 5.
- 10 Gisone P., Boveris A.D., Dubner D., Perez M.R., Robello E., Puntarulo S. Early neuroprotective effect of nitric oxide in developing rat brain irradiated in utero // *Neurotoxicology*. – 2003. – Vol.24(2). – P. 245-253.
- 11 Kizub I.V., Soloviov A.I., Moibenko O.O., Stefanov O.V. Effect of inhibition of glycolysis and myoendothelial electrical coupling on contractile responses of pulmonary artery and aorta during hypoxia in rats // *Fiziol. Zh.* – 2003. – Vol.49(4). – P. 42-47.
- 12 Chen Y., Stanford A., Simmons R.L., Ford H.R., Hoffman R.A. Nitric oxide protects thymocytes from gamma-irradiation-induced apoptosis in correlation with inhibition of p53 upregulation and mitochondrial damage // *Cellular immunology*. – 2001. – Vol.214(1). – P. 72-80.
- 13 Ekmekçi A., Ozcan K.S., Güngör B., Abaci N., Osmonov D., Zencirci A., Toprak E., Dönmez C., Ustek D., Güleç C., Eren M. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease // *Acta. Cardiol.* – 2013. – Vol.68(5). – P. 464-468.
- 14 Zhao M., Lewis R., Gustafson D.R., Wen W.Q., Cerhan J.R., Zheng W. No apparent association of GSTP1 A(313)G polymorphism with breast cancer risk among postmenopausal Iowa women // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2001. – Vol.10(12). – P. 1301-1302.
- 15 Kincel V., Vasku A., Meluzin J., Panovsky R., Semenka J., Groch L. Association of the eNOS 4a/b and -786T/C polymorphisms with coronary artery disease, obesity and diabetes mellitus // *Folia Biol. (Praha)*. – 2009. – Vol.55(5). – P. 187-191.
- 16 Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику: учебное пособие для студентов биологических специальностей. Минск: Высшая школа. – 1978. – 448с.
- 17 Wang Y., Ren B., Zhang L., Guo Z. (2015) Correlation between metabolic enzyme GSTP1 polymorphisms and susceptibility to lung cancer // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol.10(4). – P. 1521-1527.
- 18 Lakkakula S., Maram R., Gurramkonda V.B., Pathapati R.M., Visweswara S.B., Lakkakula B. Gene Frequencies of the Human GSTT1 (Null Allele) and GSTP1 (Ile105Val) Polymorphisms among South Indian Populations // *Advances in Cancer: Research & Treatment*. – 2013. – Vol.201. – P. 4869-4878.
- 19 Jemaa R., Kallel A., Sediri Y., Abdesslem S., Mourali M.S., Feki M., Mechmeche R., Kaabachi N. Association between endothelial nitric oxide gene intron 4a4b VNTR polymorphism and plasma homocysteine concentrations in Tunisian male patients with myocardial infarction // *Nutr. Res.* – 2012. – Vol.32(5). – P. 342-346.
- 20 Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I., Shabani M., Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran // *Indian J. Med. Res.* – 2006. – Vol.124(6). – P. 683-688.

- 21 Uwabo J., Soma M., Nakayama T., Kanmatsuse K. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese // *Am. J.Hypertens.* – 1998. – Vol.11(1Pt1). – P. 125-128.
- 22 Martinelli N.C., Santos K.G., Biolo A., La Porta V.L., Cohen C.R., Silvello D., Andrades M.E., Clausell N., Rohde L.E. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: an haplotype analysis // *Nitric Oxide.* – 2012. – Vol.26(3). – P. 141-147.
- 23 Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol.33(7). – P. 829-837.
- 24 Ayub H., Khan M.I., Micheal S., Akhtar F., Ajmal M., Shafique S., Ali S.H., den Hollander A.I., Ahmed A., Qamar R. Association of eNOS and HSP70 gene polymorphisms with glaucoma in Pakistani cohorts // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol.16. – P. 18-25.
- 25 Yeh C.C., Santella R.M., Hsieh L.L., Sung F.C., Tang R. An intron 4 VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with early-onset colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol.124(7). – P.1565-1571.
- 26 Cole A.J., McGarry C.K., Butterworth K.T., McMahon S.J., Hounsell A.R., Prise K.M., O’Sullivan J.M. Investigating the influence of respiratory motion on the radiation induced bystander effect in modulated radiotherapy // *Phys. Med. Biol.* – 2013. – Vol.58(23). – P. 8311-8322.

References

- 1 Biaglow JE, Ayene IS, Koch CJ, Donahue J, Stamato TD, Mieyal JJ, Tuttle SW (2003) Radiation response of cells during altered protein thiol redox. *Radiat Res.* 159(4):484-94.
- 2 Guo G, Yan-Sanders Y, Lyn-Cook BD, Wang T, Tamae D, Ogi J, Khaletskiy A, Li Zh, WeydertCh, Longmate JA, Huang T, Spitz DR, Oberley LW, Li JJ (2003) Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses. *Mol Cell Bio.* 23(7):2362-78.
- 3 Yu H (2012) Typical cell signaling response to ionizing radiation: DNA damage and extranuclear damage. *Chin J Cancer Res.* 24(2):83-89.
- 4 Pathak R, Cheema AK, Boca SM, Krager KJ, Hauer-Jensen M, Aykin-Burns N (2015) Modulation of Radiation Response by the Tetrahydrobiopterin Pathway. *Antioxidants (Basel).* 4(1):68-81.
- 5 Surtaeva AK (2011) The role of gene polymorphism of biotransformation of xenobiotics enzyme GSTP1 in susceptibility to asthma. The materials of the Second Scientific Forum of Young Scientists “Biotechnology XXI century”. Astana, L.N.Gumilev Eurasian National University [Rol’ polimorfizmagenfermentabiotransformacijskjenobiotikov GSTP1 v predraspolzhenosti k bronhial’nojastme. SbornikmaterialovVtorogonauchnogoforumamolodyhuchenyh «Biotehnologija XXI veka». Astana, Evrazijskijn acional’nyjuniversitetim.L.N.Gumileva] C.129. (In Russian).
- 6 Baranov VS (2009) The genetic passport – the basis of individual and predicative medicine. Ed. by Baranov VS [Geneticheskijpasport – osnovaindividual’nojipredikativnojmeditsiny / Pod red. V.S.Baranova. Spb.:Izd-vo N-L] 528 p.
- 7 Dedkov AA, Bogomazov AD, Ivanov VP, Polonikov AV, Bulgakova IV, KuprijanovaJaS (2011) Study links gene polymorphism ile105val gstp1 with the development of atopic asthma in children in the Kursk region. *Kursk scientific-practical herald “Human and his Health”* [Issledovaniesvjazjopolimorfizma ile105val gena gstp1 s razvitiematopicheskobjbronhial’nojastmy u detej v kurskoj oblasti. *Kurskijnaučno-prakticheskijvestnik «Cheloveki ego zdorov’e»*] №1. P.31-35.
- 8 Gisone P, Dubner D, Pérez MD, Michelin S, Puntarulo S (2004) The role of Nitric Oxide in the radiation-induced effects in the developing brain. *In Vivo.* 18:281-92.
- 9 Rabender CS, Alam A, Mikkelsen RB (2014) Ionizing radiation induced nitric oxide signaling. *Austin J Nucl Med Radiother.* 1(1): 5.
- 10 Gisone P, Boveris AD, Dubner D, Perez MR, Robello E, Puntarulo S (2003) Earlyneuroprotective effect of nitric oxide in developing rat brain irradiated in utero. *Neurotoxicology.* 24(2):245-53.
- 11 Kizub IV, Soloviov AI, Moibenko OO, Stefanov OV (2003) Effect of inhibition of glycolysis and myoendothelial electrical coupling on contractile responses of pulmonary artery and aorta during hypoxia in rats. *Fiziol. Zh.* 49(4):42-7.
- 12 Chen Y, Stanford A, Simmons RL, Ford HR, Hoffman RA (2001) Nitric oxide protects thymocytes from gamma-irradiation-induced apoptosis in correlation with inhibition of p53 upregulation and mitochondrial damage. *Cellular immunology.* 214(1):72-80.
- 13 Ekmekçi A, Ozcan KS, Güngör B, Abaci N, Osmonov D, Zencirci A, Toprak E, Dönmez C, Ustek D, Güleç C, Eren M (2013) The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *ActaCardiol.* 68(5):464-8.
- 14 Zhao M, Lewis R, Gustafson DR, Wen WQ, Cerhan JR, Zheng W (2001) No apparent association of GSTP1 A(313)G polymorphism with breast cancer risk among postmenopausal Iowa women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 10(12):1301-2.
- 15 Kincl V, Vasku A, Meluzin J, Panovsky R, Semenka J, Groch L (2009) Association of the eNOS 4a/b and -786T/C polymorphisms with coronary artery disease, obesity and diabetes mellitus. *Folia Biol (Praha).* 55(5):187-91.
- 16 Rokickij PF (1978) Introduction to statistical genetics: a textbook for students of biological specialties. Minsk: High school [Vvedenie v statisticheskujugenetiku: uchebnoeposobiedljastudentovbiologicheskijhspecial’nostej. Minsk: Vysshajashkola] 448 p.
- 17 Wang Y, Ren B, Zhang L, Guo Z (2015) Correlation between metabolic enzyme GSTP1 polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Exp Ther Med.* 10(4):1521-1527.
- 18 Lakkakula S, Maram R, Gurramkonda VB, Pathapati RM, Visweswara SB, Lakkakula B (2013) Gene Frequencies of the Human GSTT1 (Null Allele) and GSTP1 (Ile105Val) Polymorphisms among South Indian Populations. *Advances in Cancer: Research & Treatment.* 201.:4869-4878.

- 19 Jemaa R, Kallel A, Sediri Y, Abdessalem S, Mourali MS, Feki M, Mechmeche R, Kaabachi N (2012) Association between endothelial nitric oxide gene intron 4a4b VNTR polymorphism and plasma homocysteine concentrations in Tunisian male patients with myocardial infarction. *Nutr Res.* 32(5):342-346.
- 20 Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A (2006) Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res.* 124(6):683-688.
- 21 Uwabo J, Soma M, Nakayama T, Kanmatsuse K (1998) Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Am J Hypertens.* 11(1 Pt 1):125-128.
- 22 Martinelli NC, Santos KG, Biolo A, La Porta VL, Cohen CR, Silvello D, Andrades ME, Clausell N, Rohde LE (2012) Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: an haplotype analysis. *Nitric Oxide.* 26(3):141-147.
- 23 Förstermann U, Sessa WC (2012) Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 33(7):829-37, 837a-837d.
- 24 Ayub H, Khan MI, Micheal S, Akhtar F, Ajmal M, Shafique S, Ali SH, den Hollander AI, Ahmed A, Qamar R (2010) Association of eNOS and HSP70 gene polymorphisms with glaucoma in Pakistani cohorts. *Mol Vis.* 16:18-25.
- 25 Yeh CC, Santella RM, Hsieh LL, Sung FC, Tang R (2009) An intron 4 VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with early-onset colorectal cancer. *Int J Cancer.* 124(7):1565-1571.
- 26 Cole AJ, McGarry CK, Butterworth KT, McMahon SJ, Hounsell AR, Prise KM, O'Sullivan JM (2013) Investigating the influence of respiratory motion on the radiation induced bystander effect in modulated radiotherapy. *Phys Med Biol.* 58(23):8311-22.