

**А.А. Кусаинова, О.В. Булгакова, Р.И. Берсимбай**

*Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан  
(E-mail: assya.kussainova@gmail.com, ya.summer13@yandex.kz, ribers@mail.ru)*

**Мутации в гене TP53 как перспективный маркер радон-индуцированного рака легкого**

**Аннотация:** Рак легкого является основной причиной смертности от онкологических заболеваний. Известно, что в большинстве случаев рак легкого имеет мультифакторную природу происхождения. В его патогенезе важную роль играют как генетические и эпигенетические изменения в клетке, так и воздействие повреждающих факторов окружающей среды. Казахстан является крупнейшим добытчиком и экспортером урана, в связи с чем наблюдается высокий уровень загрязнения его продуктом распада - радоном. Всемирная организация здравоохранения определила радон как второй фактор, приводящий к развитию рака легкого, после курения. Ген TP53, известный как "страж генома" - наиболее частая мишень для воздействия мутагенов. Известно, что мутации в гене TP53 встречаются практически во всех опухолях, в том числе при раке легкого. В данной статье рассматриваются разные мутантные формы p53, в этиологии которых лежат факторы внешней среды, в том числе и радон.

**Ключевые слова:** рак легкого, радон, ген TP53, мутация.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2019-129-4-75-80>

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, половину среднегодового естественного радиоактивного фона земли составляет радон [1]. Радон - это бесцветный инертный газ, который образуется в почве и горных породах как продукт распада изотопов урана и торона. В свою очередь изотоп радона так же является нестабильным и подвергается дальнейшему распаду с образованием изотопов полония ( $P^{218}$ ), свинца ( $Pb^{214}$ ) и висмута. Распад радона и его дочерних продуктов сопровождается выделением альфа- и бета-частиц [2].

Токсическое действие радона было описано впервые в отчете Национального исследовательского Совета США (National Research Council) о биологических эффектах ионизирующего излучения (BEIR IV) на здоровье человека в 1980-х годах [3]. Отчет был посвящен рискам развития рака легкого у людей, которые подверглись внутреннему облучению альфа-частиц в результате распада радона. Модель риска строилась и оценивалась на подземных шахтерах уранодобывающих рудников. Подземные урановые шахты в основном подвергаются воздействию внутреннего ионизирующего излучения от продуктов распада радона. Изотопы радона попадают в организм человека через легкие, где происходит дальнейший распад. В результате организм подвергается воздействию ионизирующего излучения, что приводит к повреждению клеток [4].

Накопление таких повреждений в клетке способно подтолкнуть ее к злокачественной трансформации. В процессе распада предшественника радона – радия - происходит выделение радона из каменной породы в подземные воды и атмосферу. Поскольку период полураспада радона варьируется от пары секунд до нескольких дней (радон 220 – 56 дней, радон 222 – примерно 4 дня) концентрация радона в воздухе ниже, чем в почве. Результаты исследования, проведенного среди уранодобытчиков компании Wismut (Восточная Германия), свидетельствуют о повышенном риске рака легкого при длительном воздействии низких доз облучения радоном [5].

Отсюда логично предположить о возможных рисках заболеваемости и смертности от рака легкого у населения, которое подвергается воздействию бытового радона. Основным источником радона и жилых помещениях является медленная диффузия газа через трещины в фундаменте зданий. Так же радон с подземными водами попадает в водные источники и

колодцы, однако большая часть воздействия радона на население в целом происходит через почвенные газы [6].

Радон способен не только проникать в помещения, но и накапливаться в них. Особенно в зимний период, когда снижается возможность проветривания помещения. Резкое увеличение концентрации радона в воздухе наблюдается в регионах, богатых залежами урана, а так, же близко к местам его добычи и захоронения [7]. Наблюдается тенденция увеличения риска развития опухоли легкого от концентрации радона в жилых помещениях. Это подтверждается результатами исследования Torres-Duran и др., которые показали зависимость степени риска радон-индуцированного рака легкого от дозы воздействия радона. Они определили, что лица, подвергшиеся экспозиции радона больше 200 Бк/м<sup>3</sup>, имели более высокий риск возникновения онкологии легкого, чем те, кто подвергался воздействию низких доз (<100 Бк/м<sup>3</sup>) [8]. Кроме того, в работе Zhang и др. Была показана прямая корреляция доза-зависимого эффекта и прироста злокачественных образований легкого. Экспериментально было доказано, что увеличение концентрации радона в жилых помещениях на каждые 100 Бк/м<sup>3</sup> ведет к увеличению риска онкологии легкого на 7% ежегодно [9].

Как мы видим, многочисленные когортные исследования указывают на канцерогенный потенциал радона. Радон попадает в организм через дыхательную систему, в связи с этим основной мишенью его токсического действия становятся клетки легкого, повреждение которых ведет к их злокачественному перерождению.

Крупнейшими странами добытчиками и экспортерами урановой руды являются Казахстан, Канада и Австралия. Наибольшая доля урана добывается на территории Казахстана (41% мирового экспорта), далее следуют Канада (13%) и Австралия (12%) [10]. Именно в этих странах рак легкого занимает лидирующие позиции среди других онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2018 году 13% всех случаев онкологии занимают новообразования легкого в Казахстане, в Канаде -10%, в Австралии -7% (рисунок 1) [11].

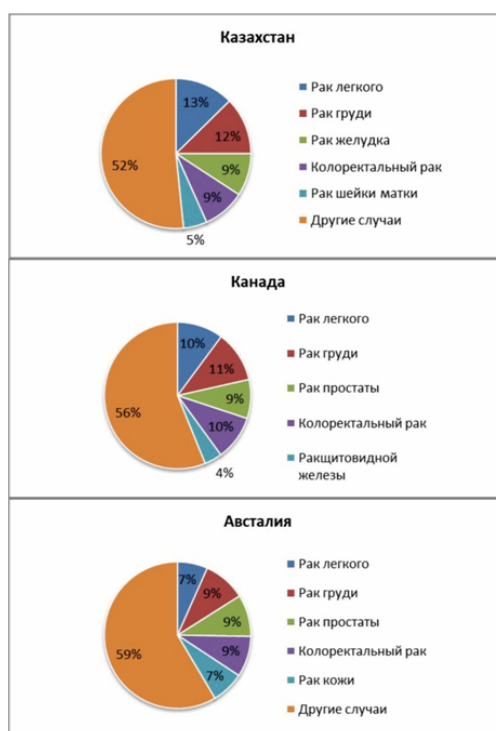


Рисунок 1 – Количество новых случаев заболеваемости раком легкого в Казахстане, Канаде и Австралии в 2018 году

Рак легкого является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит комбинированный эффект воздействия внешней среды и генетической предрасположенности.

Всемирная организация здравоохранения позиционирует радон как вторую по значимости причину рака легкого после табачного дыма. К другим экзогенным факторам можно отнести воздействие мышьяка и асбеста [12], загрязнение окружающей среды ксенобиотиками, тяжелые металлы, алкоголь и неправильное питание [13]. Генетические факторы также вносят значительный вклад в патогенез онкологии легкого. Канцерогенный эффект может быть обусловлен накоплением генетических полиморфизмов, хромосомными аномалиями и мутациями в генах-супрессорах опухоли [14]. Накопленные за последнее время научные знания позволяют сделать вывод о том, что эпигенетические изменения также вносят весомый вклад в развитие мультифакторных заболеваний.

Эпигенетическая основа рака легкого может быть связана в первую очередь с изменением профиля молекул микроРНК. МикроРНК проявляют свойства как онкогенов, поддерживая высокий уровень пролиферации и развития опухоли, так и онко-супрессоров, ингибируя деление раковых клеток и их инвазию [15].

Изменение профиля микроРНК при различных патологических состояниях характеризует их как новое поколение эпигенетических биомаркеров. Факторы транскрипции могут индуцировать транскрипцию ргi-микроРНК. Такая регуляция часто наблюдается в раковых клетках. К основным факторам транскрипции относятся р53, с-Мус и E2F. В солидных опухолях часто обнаруживаются мутации в гене-супрессора опухоли TP53. Продукт данного гена белок P53 также известен как «страж генома», он способствует сохранению целостности ДНК в ответ на повреждающее действие внешних факторов, таких как ионизирующее излучение, химические агенты и окислительный стресс. Белок P53 является транскрипционным фактором, способным регулировать несколько внутриклеточных путей, вовлеченных в выживание клеток, репарацию ДНК, апоптоз и клеточное старение [16].

В ответ на различные типы клеточных повреждений происходит активация и накопление р53 в ядре клетки. Известно, что активность р53 инактивируется почти во всех опухолях человека. Большинство мутаций гена TP53 представляют собой миссенс-мутации в ДНК-связывающем домене [17]. Действительно, мутации в гене TP53 встречается у 34% пациентов с немелкоклеточным раком легкого [18]. Немелкоклеточный рак легкого представляет собой гетерогенную группу раковых заболеваний, состоящую в основном из плоскоклеточного рака, аденокарциномы и крупноклеточного рака. Это самая распространенная и часто диагностируемая форма рака легкого.

Taylor и др. исследовали мутации гена TP53 при раке легкого, вызванного воздействием радона у шахтеров, работающих на урановых рудниках. В 31% случаев крупных и плоскоклеточных раковых новообразований, была обнаружена редкая при раке легкого мутация 249 кодона. Трансверсия AGG в ATG приводит к замене аминокислоты аргинин на метионин в 249 позиции. На основании полученных данных был сделан вывод, что мутация 249 кодона р53 может быть маркером радон-индуцированного рака легкого [19].

Однако в обзоре Kirsi V?h?kangas приводятся противоречивые данные относительно связи данной мутации с риском развития рака легкого, вызванного радоном. Некоторые исследования показали ассоциацию мутации 249 кодона р53 с курением и воздействием других канцерогенов (хроматов и асбеста) [20].

Большинство исследований о связи мутаций в гене TP53 с радон-индуцированным раком легкого проводилось на когорте шахтеров уранодобывающих предприятий, которые подвергались высокому воздействию радона в течение долгого времени. Имеются данные о присутствии риска развития рака легкого при воздействии различных доз радона в воздухе жилых помещений [21, 22, 23].

Yngveson и др. исследовали связь между воздействием бытового радона и мутациями в TP53 при онкологии легкого. Исследование включало 83 случая рака легкого у некурящих и 250 случаев куривших пациентов, проживающих на территории с воздействием радона более 140 Бк/м<sup>3</sup>. Выяснилось, что субъекты, подвергшиеся воздействию более 140 Бк/м<sup>3</sup>, как правило, имели более высокую распространенность мутаций в р53, чем те, которые подвергались воздействию более низких уровней радона [24].

Исследования, проведенные на казахской популяции, показали низкую частоту встречаемости мутации 249 кодона p53 в группе пациентов проживающих на территории с высоким воздействием бытового радона. Однако была обнаружена ассоциация гетерозиготного полиморфизма 72 кодона (rs1042522) p53 с развитием легочных неоплазий, вызванных действием радона в казахской популяции [25].

Hollstein и др. определили ген-супрессор опухолей TP53 как мишень для канцерогенного действия ионизирующего излучения (альфа-частиц). Было обнаружено несколько точечных мутаций в последовательности 7 экзона, которые повышают риск развития легочных неоплазий при комбинированном действии радона и курения. Однако такие однонуклеотидные замены не приводили к угнетению онко-супрессорной функции p53. Развитие опухоли при мутации гена TP53 объясняется скорее внутривнутрихромосомой делецией гена [26].

Видимо участие онко-супрессора p53 во множестве клеточных процессах направленных на сохранение стабильности генетического материала делает его наиболее частой мишенью для воздействия мутагенов. Как показывают результаты множества исследований, разные мутантные формы гена TP53 могут быть связаны с различными факторами воздействия на клетки, в том числе и с радоном. Это показывает, что необходимо дальнейшее изучение мутаций в гене TP53 как перспективного маркера радон-индуцированного рака легкого.

## References

- 1 Radon and its effects on human health [Electron. Resource] - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health>.
- 2 Kang JK, Seo S, Woo Y. Health Effects of Radon Exposure, Yonsei Med J. -2019 -Vol.60. №7. 597-603 doi: 10.3349/ymj.2019.60.7.597
- 3 National Research Council. BEIR 4, 198. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Vol.4, Washington DC: National Academies Press; 1988.
- 4 Reisz J.A., Bansal N., Furdui C. M. Effects of Ionizing Radiation on Biological Molecules-Mechanisms of Damage and Emerging Methods of Detection, Antioxidants redox signaling -2014 -Vol.21.№2ю 260-292 doi:10.1089/ars.2013.5489
- 5 Kreuzer M, Fenske N, Schnelzer M, Walsh L. Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners, Br J Cancer. -2019 -Vol.113.№3. 1367-1369 doi: 10.1038/bjc.2015.324.
- 6 Jobbgya V, Altitzoglou T, Malo H, Tanner V, Hult M. A brief overview on radon measurements in drinking water, Journal of Environmental Radioactivity, -2017 -Vol.73, 18-24 doi: 10.1016/j.jenvrad.2016.09.019.
- 7 Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan, Genes Environ. 37:18, (2015)doi: 10.1186/s41021-015-0019-3.
- 8 Torres-Durn M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain), European Respiratory Journal. -2014 -Vol.44. 94-1001 doi: 10.1183/09031936.00017114.
- 9 Zhang ZI, Sun J, Dong YJ, Tian HL, Xue L, Qin LQ, Tong J. Residential Radon and Lung Cancer Risk: An Updated Metaanalysis of Case-control Studies, Research communication. -2012 -Vol.13.№6. 2459-2465 doi:10.7314/APJCP.2012.13.6.2459.
- 10 World uranium production [electronic resource] - 2019 - URL: <https://www.world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/mining-of-uranium/world-uranium-mining-production.aspx>.
- 11 Global cancer observatory [electronic resource] - 2020- URL: <http://gco.iarc.fr>.
- 12 Hubaux R, Becker-Santos D, Enfield K, Lam S, L Lam WL, Martinez V. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis, Environ Health. -2012 -Vol.11. №89. doi: 10.1186/1476-069X-11-89.
- 13 Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, Vecchia CL, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide, European Respiratory Journal Health. -2016.-Vol.48.(№89. : 889-902 doi: 10.1183/13993003.00359-2016.
- 14 Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer, Oncol Lett. -2017.-Vol. 13.№2 535-542 doi: 10.1186/1476-069X-11-89.
- 15 Wu KL, Tsai YM, Lien CT, Kuo PL, Hung JY. The Roles of MicroRNA in Lung Cancer, Int J Mol Sci.-2019 -Vol.20.№7., 1611. doi: 10.3390/ijms20071611.
- 16 Perri F, Pisconti S, Della G, Scarpati V. P53 mutations and cancer: a tight linkage, Ann Transl Med. -2019.-Vol.4. №24. 522 doi: 10.21037/atm.2016.12.40.
- 17 Sullivan KD, Galbraith MD, Andrysik Z, Espinosa JM. Mechanisms of transcriptional regulation by p53, Cell Death Differ. -2018. -Vol.25. №1. 133-143 doi: 10.1038/cdd.2017.174.
- 18 Fei P, El-Deiry WS. P53 and Radiation Responses, Oncogene. -2003. -Vol.22. 37. 5774-5783 doi: 10.1038/sj.onc.1206677.
- 19 Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. p53 Mutation Hotspot in Radon-Associated Lung Cancer, Lancet. -1994. -Vol.343.№8889. 86-87.

- 20 Vhkgangas K. TP53 Mutations in Workers Exposed to Occupational Carcinogens, Hum Mutat. -2003.-Vol.21.№3. 240-251 .
- 21 Grundy A, Brand K, Khandwala F, Poirier A, Tamminen S, Friedenreich CH, BrennerDR. Lung cancer incidence attributable to residential radon exposure in Alberta in 2012, CMAJ Open. -2017.-Vol.5.№2. E529-534 . 10.9778/cmajo.20160053 2017. doi: 10.9778/cmajo.20160053.
- 22 Hassfjell ChS, Grimsrud TK, Standring WJF, Tretli S. Lung Cancer Incidence Associated With Radon Exposure in Norwegian Homes, Tidsskr Nor Laegeforen. 137:14 (2017). doi: 0.4045/tidsskr.16.0127.
- 23 Lorenzo-Gonzlez M, Ruano-Ravinab A, Torres-DurneKarl M, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain, Environmental Research. -2019.-Vol.172, 713-718. doi: 10.1016/j.envres.2019.03.011.
- 24 Yngveson A, Williams C, Hjerpe A, Lundeberg J, S?derkvist P. Pershagen G. p53 Mutations in Lung Cancer Associated with Residential Radon Exposure, Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention. -1999.-Vol.8.№5. 433-438 doi: 10.1016/j.envres.2019.03.011.
- 25 Bulgakova1 O, Kussainova A, Kakabayev A, Kausbekova A., Bersimbaev R. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population, Вавиловский журнал генетики и селекции, -2019.-Vol.23.№5. 594-599 doi: 10.18699/VJ19.530.
- 26 Hollstein M, Bartsch H, Wesch H, Kure EH, Mustonen R, M?hlbauer KR, Spiethoff A, Wegener K, Wiethege T, Mller KM. p53 Gene Mutation Analysis in Tumors of Patients Exposed to Alpha-Particles, Carcinogenesis. -1997-Vol.18.№3. 511-516 doi: 10.1093/carcin/18.3.511

А.А. Қусаинова, О.В.Булгакова, Р.И. Берсимбай

*Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан*  
**TP53 геніндегі мутация радон-индуцирленген өкпе ісігінің перспективалы маркері ретінде**

**Аңдатпа.** Өкпенің қатерлі ісігі - негізгі өлім тудыратын онкологиялық аурулардың бірі. Өкпенің қатерлі ісігі көп жағдайда табиғаты жағынан мультифакторлы болып келеді. Оның патогенезінде клеткадағы генетикалық және эпигенетикалық өзгерістермен қатар, қоршаған ортаға зиян келтіретін факторлар маңызды рөл атқарады. Қазақстан мемлекеті уранның ірі өндірушісі және экспортері болып саналғандықтан, оның ыдырау өнімі радонмен ластанудың жоғары деңгейіне жеткендігі байқалады. Дүниеж?зілік денсаулық са?тау ұйымының ұйғарымы бойынша, радон - өкпенің қатерлі ісігінің дамуына әкеліп соғатын темекіден кейінгі екінші фактор. "Ген сақшысы" ретінде TP53 гені мутагендерге әсер етудің ең көп таралған нысынасы болып табылады. TP53 геніндегі мутация барлығы дерлік ісік ауруларында, оның ішінде ө?кпенің қатерлі ісігінде жиі кездеседі. Мақалада этиологиялық жағынан сыртқы орта факторлары, соның ішінде радонның әсер ету барысындағы p53 әртүрлі мутантты формалары қарастырылады.

**Түйін сөздер:** өкпе ісігі, радон, TP53 гені, мутация

А.А. Kussainova, O.V.Bulgakova, R.I. Bersimbay

*<sup>1</sup> L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan*

**TP53 gene mutations as a promising marker for radon-induced lung cancer**

**Abstract.** Lung cancer is the leading cause of death. It is known that in most cases, lung cancer has a multifactorial origins. Genetic and epigenetic alterations in the cell and the impact damaging environmental factors play an important role in the pathogenesis of lung cancer. Kazakhstan is the largest producer and exporter of uranium, which is why there is a high level of contamination with its decay product - radon. The World Health Organization has identified radon as the second factor, after cigarette smoking is leading to the development of lung cancer. The TP53 gene, known as the "guardian of the genome" is the most frequent target for mutagen exposure. It is known that mutations in TP53 occur in almost all tumors, including lung cancer. This article discusses various mutant forms of p53, the etiology of which is based on environmental factors, including radon.

**Keywords:** lung cancer, radon, TP53, mutation

## Список литературы

- 1 Радон и его воздействие на здоровье человека [Электрон.ресурс]. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health>.
- 2 National Research Council. BEIR 4, 198. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV.Vol.4,Washington DC:National Academies Press;1988.
- 3 Kang JK, Seo S, Woo Y. Health Effects of Radon Exposure// Yonsei Med J. -2019 Vol. 60. №7. 597-603 doi: 10.3349/ymj.2019.60.7.597.
- 4 Reisz J.A., Bansal N., Furdul C. M. Effects of Ionizing Radiation on Biological Molecules-Mechanisms of Damage and Emerging Methods of Detection // Antioxidants redox signaling -2014 Vol. 21 №2. 260-292 doi:10.1089/ars.2013.5489 .
- 5 Kreuzer M, Fenske N, Schnelzer M, Walsh L. Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners, Br J Cancer. 113(3), 1367-1369 (2019). doi: 10.1038/bjc.2015.324.
- 6 Jobbgya V, Altitzoglou T, Malo H, Tanner V, Hult M. A brief overview on radon measurements in drinking water, Journal of Environmental Radioactivity// - 2016 Vol. 73 18-24 doi: 10.1016/j.jenvrad.

- 7 Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan, *Genes Environ.* 37:18, (2015)doi: 10.1186/s41021-015-0019-3.
- 8 Torres-Durn M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain)// *European Respiratory Journal*.-2014 Vol.№44 994-1001 doi: 10.1183/09031936.00017114.
- 9 Zhang ZI, Sun J, Dong YJ, Tian HL, Xue L, Qin LQ, Tong J. Residential Radon and Lung Cancer Risk: An Updated Metaanalysis of Case-control Studies// *Research communication*. -2012 Vol. 13 №6. 2459-2465 doi:10.7314/APJCP.2012.13.6.2459.
- 10 World uranium production [electronic resource] - 2019 - URL: <https://www.world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/mining-of-uranium/world-uranium-mining-production.aspx>.
- 11 Global cancer observatory [electronic resource] - 2020- URL: <http://gco.iarc.fr>.
- 12 Hubaux R, Becker-Santos D, Enfield K, Lam S, L Lam WL, Martinez V. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis, *Environ Health*. -2012 Vol. 11 №89 doi: 10.1186/1476-069X-11-89.
- 13 Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, Vecchia CL, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide, *European Respiratory Journal Health*. -2016 Vol. 48 №89 : 889-902 doi: 10.1183/13993003.00359-2016.
- 14 Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer// *Oncol Lett*. 2017 Vol. 13 №2 535-542 doi: 10.1186/1476-069X-11-89.
- 15 Wu KL, Tsai YM, Lien CT, Kuo PL, Hung JY. The Roles of MicroRNA in Lung Cancer// *Int J Mol Sci*. -2019 Vol.20 №7 1611 doi: 10.3390/ijms20071611.
- 16 Perri F, Pisconti S, Della G, Scarpati V. P53 mutations and cancer: a tight linkage// *Ann Transl Med*. -2019 Vol.4 №2 522 doi: 10.21037/atm.2016.12.40.
- 17 Sullivan KD, Galbraith MD, Andrysyk Z, Espinosa JM. Mechanisms of transcriptional regulation by p53// *Cell Death Differ*. -2018 Vol.25 №1 133-143 doi: 10.1038/cdd.2017.174.
- 18 Fei P, El-Deiry WS. P53 and Radiation Responses// *Oncogene*. -2003 Vol.22 №37 5774-5783 doi: 10.1038/sj.onc.1206677.
- 19 Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. p53 Mutation Hotspot in Radon-Associated Lung Cancer// *Lancet*. 343(8889), 86-87 (1994).
- 20 Vhakangas K. TP53 Mutations in Workers Exposed to Occupational Carcinogens// *Hum Mutat*. 2013 Vol. 21 №3 240-251 .
- 21 Grundy A, Brand K, Khandwala F, Poirier A, Tamminen S, Friedenreich CH, BrennerDR. Lung cancer incidence attributable to residential radon exposure in Alberta in 2012// *CMAJ Open*. -2017 Vol. 5 №2 E529-534 10.9778/cmajo.20160053 2017. doi: 10.9778/cmajo.20160053.
- 22 Hassfjell ChS, Grimsrud TK, Standring WJF, Tretli S. Lung Cancer Incidence Associated With Radon Exposure in Norwegian Homes, *Tidsskr Nor Laegeforen*. 137:14 (2017). doi: 0.4045/tidsskr.16.0127.
- 23 Lorenzo-Gonzlez M, Ruano-Ravinab A, Torres-DurneKarl M, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain, *Environmental Research*. 172, 713-718 (2019). doi: 10.1016/j.envres.2019.03.011.
- 24 Yngveson A, Williams C, Hjerpe A, Lundeberg J, Sderkvist P, Pershagen G. p53 Mutations in Lung Cancer Associated with Residential Radon Exposure// *Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention*. 1999 Vol.8№5 433-438 doi: 10.1016/j.envres.2019.03.011.
- 25 Bulgakova O, Kussainova A, Kakabayev A, Kausbekova A., Bersimbaev R. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population// *Вавиловский журнал генетики и селекции* -2019 Vol. 23 №5 594-599 doi: 10.18699/VJ19.530.
- 26 Hollstein M, Bartsch H, Wesch H, Kure EH, Mustonen R, Mhlbauer KR, Spiethoff A, Wegener K, Wiethage T, Mller KM. p53 Gene Mutation Analysis in Tumors of Patients Exposed to Alpha-Particles// *Carcinogenesis*. 1997 Vol. 18 №3 511-516 doi: 10.1093/carcin/18.3.511.

#### Сведения об авторах:

*Кусайнова А.А.* - научный сотрудник Института клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажимукана, 13, Нур-Султан, Казахстан.

*Булгакова О.В.* - ведущий научный сотрудник Института клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажимукана, 13, Нур-Султан, Казахстан.

*Берсимбай Р.И.* - директор Института клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажимукана, 13, Нур-Султан, Казахстан.

*Kussainova A.A.* - Researcher, Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Bulgakova O.V.* - Ph.D., Associate Professor of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Bersimbay R.I.* - Head of the Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 11.12.2019