

DOI 10.54596/2958-0048-2025-1-41-48

УДК 612.014.482

МРНТИ 34.23.41

МЕТА-АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЙОНАХ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ РАДОНА

Булгакова О.В.^{1*}

^{1*}Евразийский национальный университет имени Л. Гумилева, Астана, Казахстан

*Автор для корреспонденции: ya.summer13@yandex.kz

Аннотация

Рак легкого занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний по распространенности в мире. Всемирная организация здравоохранения выделяет радон как второй по значимости фактор риска развития этого злокачественного новообразования после курения. Исследование полиморфизмов генов репарации ДНК играет ключевую роль в раскрытии механизмов канцерогенеза, вызываемого воздействием радона.

Целью данного исследования было оценить, связаны ли полиморфизмы генов OGG1 (rs1052133), ERCC1 (rs13181, rs11615, rs3212986), XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) с риском развития рака легкого, индуцированного воздействием радона.

В рамках работы проведен мета-анализ, направленный на изучение ассоциаций между указанными генетическими полиморфизмами и вероятностью возникновения радон-индуцированного рака легкого.

В данный мета-анализ были включены 4 исследования, охватывающих 1648 пациентов с радон-индуцированным раком легкого и 1750 контрольных лиц. Результаты мета-анализа показали отсутствие значимой ассоциации между развитием радон-индуцированного рака легкого и следующими полиморфизмами: ERCC2 (rs13181), ERCC1 (rs11615), XRCC1 (rs25487).

Были выявлены статистически значимые ассоциации для следующих генетических полиморфизмов: OGG1 (rs1052133) в аддитивной и доминантной моделях; ERCC1 (rs3212986) в рецессивной модели; XRCC3 (rs861539) в рецессивной и доминантной моделях.

Эти результаты указывают на возможную связь полиморфизмов OGG1 (rs1052133), ERCC1 (rs3212986) и XRCC3 (rs861539) с предрасположенностью к радон-индуцированному раку легкого.

Ключевые слова: радон, рак легкого, полиморфизмы генов, репарация ДНК.

РАДОН ДЕНГЕЙЛЕРІ ЖОҒАРЫ АЙМАҚТАРДА ТҰРҒАН ХАЛЫҚТЫҢ ДНҚ РЕПАРАЦИЯСЫ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ МЕТА-ТАЛДАУЫ

Булгакова О.В.^{1*}

^{1*}Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

*Хат-хабар үшін автор: ya.summer13@yandex.kz

Аннотация

Өкпенің қатерлі ісігі - әлемдегі ең көп таралған онкологиялық аурулардың бірі. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы радонды темекі шегуден кейін осы қатерлі ісіктің дамуының екінші маңызды қауіп факторы ретінде анықтайды. ДНҚ репарациясына қатысатын гендердің полиморфизмдерін зерттеу радон-индукцияланған канцерогенездің механизмдерін ашуда шешуші рөл атқарады.

Бұл зерттеудің мақсаты OGG1 (rs1052133), ERCC1 (rs13181, rs11615, rs3212986), XRCC1 (rs25487) және XRCC3 (rs861539) гендеріндегі полиморфизмдердің қатерлі ісікке шалдығу қаупімен байланыстылығын бағалау.

Жұмыс аясында көрсетілген генетикалық полиморфизмдер мен радонның әсерінен туындаған өкпе қатерлі ісігінің даму ықтималдығы арасындағы байланыстарды зерттеуге бағытталған мета-талдау жүргізілді.

Бұл мета-талдау радон әсерінен туындаған өкпенің қатерлі ісігі бар 1648 науқасты және 1750 бақылауды қамтитын 4 зерттеу жұмысын қамтыды. Мета-анализ нәтижелері радон-индукцияланған өкпе

катерлі ісігі мен келесі полиморфизмдер арасында маңызды байланыстың жоқтығын көрсетті: ERCC2 (rs13181), ERCC1 (rs11615), XRCC1 (rs25487).

Келесі генетикалық полиморфизмдер үшін статистикалық маңызды ассоциациялар анықталды: аддитивті және доминантты модельдерде: OGG1 (rs1052133); рецессивті модельде: ERCC1 (rs3212986); рецессивті және доминантты модельдерде: XRCC3 (rs861539).

Бұл нәтижелер OGG1 (rs1052133), ERCC1 (rs3212986) және XRCC3 (rs861539) полиморфизмдерінің радонның әсерінен туындаған өкпенің қатерлі ісігіне бейімділігімен ықтимал байланысын көрсетеді.

Кілт сөздер: радон, өкпенің қатерлі ісігі, гендік полиморфизм, ДНК репарациясы.

META-ANALYSIS OF DNA REPAIR GENE POLYMORPHISM IN POPULATION LIVING IN AREAS WITH HIGH RADON LEVELS

Bulgakova O.V.^{1*}

^{1*}*L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

**Corresponding author: ya.summer13@yandex.kz*

Abstract

Lung cancer is one of the most common oncological diseases in the world. The World Health Organization identifies radon as the second most important risk factor for the development of this malignant neoplasm after smoking. The study of DNA repair gene polymorphisms plays a key role in uncovering the mechanisms of radon-induced carcinogenesis.

The aim of this study was to assess whether OGG1 (rs1052133), ERCC1 (rs13181, rs11615, rs3212986), XRCC1 (rs25487), and XRCC3 (rs861539) gene polymorphisms are associated with the risk of radon-induced lung cancer.

As part of the work, a meta-analysis was conducted to study the associations between these genetic polymorphisms and the likelihood of radon-induced lung cancer. Four studies, covering 1,648 patients with radon-induced lung cancer and 1,750 controls, were included in this meta-analysis. The results of the meta-analysis showed no significant association between the development of radon-induced lung cancer and the following polymorphisms: ERCC2 (rs13181), ERCC1 (rs11615), XRCC1 (rs25487).

Statistically significant associations were found for the following genetic polymorphisms: OGG1 (rs1052133) in additive and dominant models; ERCC1 (rs3212986) in a recessive model; XRCC3 (rs861539) in recessive and dominant models. These results indicate a possible association of OGG1 (rs1052133), ERCC1 (rs3212986) and XRCC3 (rs861539) polymorphisms with predisposition to radon-induced lung cancer.

Keywords: radon, lung cancer, gene polymorphisms, DNA repair.

Введение

Радон (Rn) — это бесцветный, инертный радиоактивный газ, образующийся в результате распада урана и тория. Он легко проникает через почву и строительные материалы, а его дочерние продукты могут оседать на пыли в воздухе, что представляет опасность при вдыхании. Радон обладает коротким периодом полураспада (3,8 дня для Rn-222) и выделяет альфа-излучение, которое может повреждать клетки дыхательных путей, увеличивая риск рака легкого [1].

Уровни радона могут значительно варьироваться в разных регионах мира, что зависит от геологических особенностей местности. Концентрация радона обычно измеряется в Беккерелях на кубический метр (Bq/m³).

В странах с гранитными и вулканическими породами, таких как Индия, Бразилия, США и Китай, уровни радона часто бывают выше.

Казахстан является одним из крупнейших мировых экспортеров урановых руд, составляя 12% от общего объема. Основные запасы находятся в северной части страны [2].

В отчете о биологических эффектах ионизирующего излучения (BEIR) IV впервые был показан риск воздействия радона с развитием рака легкого у шахтеров уранодобывающих рудников [3]. С дыханием радон проникает в организм человека. Патогенное действие радона (и прежде всего продуктов его распада, остающихся в дыхательной системе) связано с испусканием ионизирующего излучения, что приводит к окислительному повреждению ДНК, белков, липидов и некоторых клеточных метаболитов. Накопление таких повреждений в клетке, способно подтолкнуть ее к злокачественной трансформации [4].

Mirsch и коллеги исследовали дозы облучения тканей, связанные с концентрациями активности радона, которые дают такие же уровни доз, что и годовое естественное облучение радоном. Выяснилось, что 1-часовое воздействие радона 440 кБк/м³, соответствующее дозе ~ 10 мГр в легких и ~ 3,3 мГр в почках, сердце и печени и способно повреждать ДНК клеток. Две трети дозы в легких были вызваны α -частицами. Доза в почках, сердце и печени и одна треть дозы в легких, вероятно, была результатом β - и γ -лучей [5].

Мета-анализ объединенных исследований на северо-западе Испании показал, что риск рака легкого увеличивается с облучением радоном. Была обнаружена значительная связь облучения с раком легкого при концентрации радона в жилых помещениях 50 Бк/м³ [6]. Исследование Li и др. показало, что с повышением уровня радона в жилых помещениях на 100 Бк/м³, увеличивается риск немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), мелкоклеточной карциномы легкого и аденокарциномы на 11%, 19% и 13% соответственно [7].

Ge и др. оценивали риск облучения радоном в Канаде и связанное с этим бремя рака легкого. Их результаты показывают, что воздействие дозы радона в помещениях свыше 200 Бк/м³ составляет 20% случаев развития рака легкого. Так же, если этот предел будет снижен до 100 Бк/м³, то можно будет предотвратить 37% новых случаев онкологии [8].

Chen и коллеги исследовали эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и метастазирование, вызванные повторным облучением радоном. Выяснилось, что повторное облучение радоном способствует миграции и пролиферации эпителиальных клеток, снижению клеточной адгезии и ЭМП за счет уменьшения эпителиальных маркеров и увеличения мезенхимальных маркеров. Вдыхание радона вызывало повреждение легких и фиброз у мышей, которые усугублялись увеличением дозы облучения. ЭМП-подобная трансформация также произошла в тканях легких мышей, подвергшихся облучению радоном. Так же было определено, что облучение радоном индуцировало ЭМП через PI3K/AKT/mTOR сигнальный путь в эпителиальных клетках и легочной ткани мышей [9].

В 2015 году Европейский кодекс борьбы с раком провозгласил двенадцать принципов профилактики рака. Одна из рекомендаций заключалась в снижении воздействия высоких уровней радона [10].

Полиморфизмы генов репарации ДНК играют важную роль в определении индивидуальной восприимчивости к радон-индуцированному раку легкого. Радон является радиоактивным газом, который, попадая в легкие, вызывает повреждения ДНК в клетках, что может привести к их мутациям и развитию рака. Эффективность восстановления поврежденной ДНК зависит от работы системы репарации, которая включает в себя многочисленные гены и белки, играющие ключевую роль в поддержании целостности генома.

Одним из наиболее изученных генов, связанных с репарацией ДНК, является hOGG1, который кодирует 8-оксогуаниновую ДНК-гликозилазу. Полиморфизм в гене hOGG1, например, rs1052133, может влиять на способность клеток восстанавливать повреждения ДНК, ассоциированные с риском развития рака легкого [11].

Другим важным геном является ERCC1, который кодирует белок, участвующий в процессе эксцизионной репарации ДНК. Эти полиморфизмы изменяют активность гена, что снижает способность клеток эффективно восстанавливать повреждения ДНК. Полиморфизмы в гене ERCC1, такие как rs11615, могут быть связаны с повышенной предрасположенностью к различным видам рака [12].

XRCC1 — еще один ключевой ген, участвующий в репарации ДНК, кодирует белок, который помогает в восстановлении одиночных разрывов в ДНК. В исследовании Natukula и др. было показано, что полиморфизм XRCC1 Arg399Gln ассоциирован с риском возникновения рака легкого [13].

Влияние полиморфизмов этих и других генов репарации ДНК на риск радон-индуцированного рака легких подчеркивает важность индивидуальной генетической предрасположенности. Наличие определенных генетических вариантов может сделать организм более уязвимым к канцерогенным эффектам радона. Исследования полиморфизмов генов репарации ДНК помогают улучшить понимание механизмов, через которые радон вызывает повреждения ДНК, а также открывают возможности для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения рака легкого.

Методы и методика исследования

Стратегия поиска. Поиск соответствующих исследований был проведен с использованием баз данных Web of Science, Scopus и репозитория PubMed.

Стратегия поиска осуществлялась с использованием комбинации следующих ключевых слов: «Радон», «полиморфизм XRCC1», «полиморфизм XRCC3», «полиморфизм XRCC1» «полиморфизм ERCC1», «полиморфизм ERCC2», «полиморфизм hOGG1», «полиморфизмы генов репарации ДНК», «рак легкого».

Критерии включения и исключения. Допустимые критерии включения для мета-анализа были (i) исследование типа случай-контроль, (ii) рак легкого у не курящих (iii) наличие доступного генотипа для оценки отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI), (iv) частоты генотипов в контрольной группе соответствовали ожидаемым значениям закона Харди-Вайнберга ($p > 0.05$). Исследования были исключены, если (i) они не являлись исследованиями типа случай-контроль, (ii) исследования с дублированными данными из предыдущих статей, (iii) они не были оригинальными исследовательскими статьями, например, обзор, (iv) были недостаточные данные о генотипе, (v) рак легкого у курящих.

Извлечение данных и оценка качества. Были оценены пригодность всех исследований из указанных публикаций. Далее результаты были представлены в стандартизированных таблицах. Извлеченные данные включали: (i) ген, (ii) полиморфизм, (iii) тип рака, (iv) имя первого автора.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Comprehensive Meta Analysis версии 2.2.064 (Biosta, Englewood, NJ, США). Оценки были суммированы в виде OR с 95% CI для каждого исследования. Гетерогенность оценивалась с использованием индекса I^2 . Значение $I^2 > 50\%$ считалось признаком высокой гетерогенности. В случае высокой гетерогенности использовалась модель случайных эффектов, при низкой гетерогенности модель фиксированных эффектов.

Для изучения связи изучаемых полиморфизмов с риском развития радон-индуцированного рака легкого рассматривались рецессивная, аддитивная, и доминантная модели.

Результаты и обсуждения

Всего было определено 4 статьи, которые изучали ассоциацию OGG1 (rs1052133), ERCC2 (rs13181), ERCC1 (rs 11615), XRCC1 (rs 25487), ERCC1 (rs3212986), XRCC3 (rs861539) с риском радон-индуцированного рака легких (таблица 1).

Не было выявлено ассоциации гена ERCC2 (rs13181) во всех трех типах моделей. Результаты проведенного мета - анализа были следующими: рецессивная модель OR= 1,001; 95% CI= 0,842-1,190; (p= 0,990); аддитивная модель OR= 0,974; 95% CI= 0,732-1,296 (p= 0,857); доминантная модель OR= 0,966; 95% CI= 0,738-1,265 (p= 0,803).

Полиморфизм гена ERCC1 (rs11615) не показал ассоциации с повышением риска развития радон-индуцированного рака легкого во всех указанных моделях. Результаты проведенного мета-анализа были следующими: рецессивная модель OR= 0,918; 95% CI= 0,746-1,130; (p= 0,420); аддитивная модель OR= 1,129; 95% CI= 0,703-1,812 (p= 0,617); доминантная модель OR= 1,005; 95% CI= 0,648-1,558 (p= 0,983).

Не было выявлено ассоциации гена XRCC1 (rs25487) во всех трех типах моделей. Результаты проведенного мета - анализа были следующими: Значения рецессивной модели; OR= 0,914; 95% CI= 0,769-1,086; (p= 0,306); для аддитивной модели OR= 0,941; 95% CI= 0,719-1,231 (p= 0,656); для доминантной модели OR= 0,879; 95% CI= 0,683-1,133 (p= 0,320).

Таблица 1. Характеристика исследований по полиморфизмам

Ген	Полиморфизм	Тип рака	Автор и год
OGG1	rs1052133	НМРЛ	Enjo-Barreiro JR., et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr; 58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.
OGG1	rs1052133	РЛ	Lorenzo-González M., et al. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related. Lung Cancer. 2019 Sep; 135:10-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.003. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31446980.
OGG1	rs1052133	РЛ	Casal-Mouriño A., et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Sci Rep. 2020 Dec 3; 10(1):21147. doi: 10.1038/s41598-020-78051-5. PMID: 33273562; PMCID: PMC7713126.
OGG1	rs1052133	НМРЛ	Mimouni A., et al. Association of TERT, OGG1, and CHRNA5 Polymorphisms and the Predisposition to Lung Cancer in Eastern Algeria. Pulm Med. 2020 Mar 20; 2020: 7649038. doi: 10.1155/2020/7649038. PMID: 32257438; PMCID: PMC7109590.
ERCC2	rs13181	НМРЛ	Enjo-Barreiro JR., et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr; 58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.

ERCC2	rs13181	РЛ	Lorenzo-González M., et al. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related. Lung Cancer. 2019 Sep; 135:10-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.003. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31446980.
ERCC2	rs13181	РЛ	Casal-Mouriño A., et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Sci Rep. 2020 Dec 3;10(1):21147. doi: 10.1038/s41598-020-78051-5. PMID: 33273562; PMCID: PMC7713126.
ERCC1	rs11615	HMPЛ	Enjo-Barreiro JR., et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.
ERCC1	rs11615	РЛ	Lorenzo-González M., et al. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related. Lung Cancer. 2019 Sep; 135:10-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.003. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31446980.
ERCC1	rs11615	РЛ	Casal-Mouriño A., et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Sci Rep. 2020 Dec 3;10(1):21147. doi: 10.1038/s41598-020-78051-5. PMID: 33273562; PMCID: PMC7713126.
XRCC1	rs25487	HMPЛ	Enjo-Barreiro JR., et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.
XRCC1	rs25487	РЛ	Lorenzo-González M., et al. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related. Lung Cancer. 2019 Sep; 135:10-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.003. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31446980.
XRCC1	rs25487	РЛ	Casal-Mouriño A., et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Sci Rep. 2020 Dec 3;10(1):21147. doi: 10.1038/s41598-020-78051-5. PMID: 33273562; PMCID: PMC7713126.
ERCC1	rs3212986	HMPЛ	Enjo-Barreiro JR., et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.
ERCC1	rs3212986	РЛ	Lorenzo-González M., et al. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related. Lung Cancer. 2019 Sep; 135:10-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.003. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31446980.
ERCC1	rs3212986	РЛ	Casal-Mouriño A., et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Sci Rep. 2020 Dec 3;10(1):21147. doi: 10.1038/s41598-020-78051-5. PMID: 33273562; PMCID: PMC7713126.

XRCC3	rs861539	НМРЛ	Enjo-Barreiro JR., et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.
XRCC3	rs861539	РЛ	Lorenzo-González M., et al. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related. Lung Cancer. 2019 Sep; 135:10-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.003. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31446980.
XRCC3	rs861539	РЛ	Casal-Mouriño A., et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Sci Rep. 2020 Dec 3;10(1):21147. doi: 10.1038/s41598-020-78051-5. PMID: 33273562; PMCID: PMC7713126.

Была выявлена ассоциация между радон - индуцированным раком легкого и полиморфизмами rs1052133 гена OGG1 в аддитивной и доминантной модели, rs3212986 гена ERCC1 в рецессивной модели, rs861539 гена XRCC3 рецессивной и доминантной модели.

Данные мета-анализа для полиморфизма rs1052133 гена OGG1: аддитивная модель OR= 1,453; 95% CI= 1,011-2,089 (p= 0,044); доминантная модель OR= 1,459; 95% CI= 1,021-2,085 (p= 0,038).

Данные мета-анализа для полиморфизма rs3212986 гена ERCC1 рецессивная модель OR= 1,251; 95% CI= 1,050-1,49; (p= 0,012).

Данные мета-анализа для полиморфизма rs861539 гена XRCC3: рецессивная модель OR=1,205; 95% CI=1,013-1,433 (p=0,035); доминантная модель OR=1,532; 95% CI=1,194-1,965 (p=0,001).

Закключение

Данный мета-анализ демонстрирует существование связи между определёнными генетическими полиморфизмами и риском развития рака лёгкого. В частности, выявлены следующие ассоциации:

Полиморфизм rs1052133 гена OGG1: ассоциация обнаружена в аддитивной и доминантной моделях. Это свидетельствует о том, что определённые генотипы данного полиморфизма могут повышать риск развития радон-индуцированного рака лёгкого.

Полиморфизм rs3212986 гена ERCC1: ассоциация выявлена в рецессивной модели, что предполагает увеличение риска развития рака лёгкого при наличии двух рисков аллелей.

Полиморфизм rs861539 гена XRCC3: ассоциация установлена как в рецессивной, так и в доминантной моделях, что указывает на значимость как гомозиготного рискового состояния, так и гетерозиготного генотипа в повышении риска рака лёгкого.

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают значительную роль генетических факторов в патогенезе радон-индуцированного рака лёгкого. Эти данные предоставляют ценную информацию о специфических полиморфизмах, которые могут участвовать в формировании индивидуального риска заболевания, и открывают новые перспективы для дальнейших исследований в данной области.

Литература:

1. Lorenzo-González M., Torres-Durán M., Barbosa-Lorenzo R., Provencio-Pulla M., Barros-Dios J.M., Ruano-Ravina A. Radon exposure: a major cause of lung cancer // *Expert Rev Respir Med.* – 2019. – Vol. 13(9). – P.839-850.
2. Bersimbaev R.I., Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan // *Genes Environ.* – 2015. – Vol.37. – P.18. doi:10.1186/s41021-015-0019-3.
3. Ellett WH. The BEIR IV report//*Radiat Res.* -1988.- Vol. 116(1). – P.173-4.
4. Grzywa-Celińska A., Krusiński A., Mazur J., Szewczyk K., Kozak K. Radon-The Element of Risk. The Impact of Radon Exposure on Human Health // *Toxics.* - 2020. – Vol.8(4). – P.120.
5. Mirsch J., Hintz L., Maier A., Fournier C., Löbrich M. An Assessment of Radiation Doses From Radon Exposures Using a Mouse Model System// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2020. – Vol.108(3). – P. 770-778.
6. Lorenzo-Gonzalez M., Ruano-Ravina A., Torres-Duran M., Kelsey KT., Provencio M., Parente-Lamelas I., Piñeiro-Lamas M., Varela-Lema L., Perez-Rios M., Fernandez-Villar A., Barros-Dios J.M. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain // *Environ Res.* - 2020 – Vol.189. – P.109968.
7. Li C., Wang C., Yu J., et al. Residential Radon and Histological Types of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Case-Control Studies // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. –Vol. 17(4). – P.1457.
8. Ge C.B., Kim J., Labrèche F., et al. Estimating the burden of lung cancer in Canada attributed to occupational radon exposure using a novel exposure assessment method // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2020. – Vol.93(7). – P.871-876.
9. Chen H., Chen N., Li F., Sun L., Du J., Chen Y., Cheng F., Li Y., Tian S., Jiang Q., Cui F., Tu Y. Repeated radon exposure induced lung injury and epithelial-mesenchymal transition through the PI3K/AKT/mTOR pathway in human bronchial epithelial cells and mice // *Toxicol Lett.* - 2020. – Vol. 334. – P. 4-13
10. Schüz J., Espina C., Villain P., Herrero R., Leon M.E., Minozzi S., Romieu I., Segnan N., Wardle J., Wiseman M., Belardelli F., Bettcher D., Cavalli F., Galea G., Lenoir G., Martin-Moreno J.M., Nicula F.A., Olsen J.H., Patnick J., Primic-Zakelj M., Puska P., van Leeuwen F.E., Wiestler O., Zatonski W. Working Groups of Scientific Experts. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol.39- P.1-10.
11. Urrutia-Pereira M., Chatkin J.M., Chong-Neto H.J., Solé D. Radon exposure: a major cause of lung cancer in nonsmokers // *J Bras Pneumol.* – 2023. - Vol. 49(6): e20230210.
12. Liu M., Qiu Z., Yang Q. Association between ERCC1 Gene Polymorphism (rs11615) and Colorectal Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis of Medical Image Fusion and Safety Applications // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – P.9988513.
13. Natukula K., Jamil K., Pingali U.R., Attili V.S., Madireddy U.R. The codon 399 Arg/Gln XRCC1 polymorphism is associated with lung cancer in Indians // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2013. – Vol.14(9):5275-9.

Information about the author:

Bulgakova O.V. – corresponding author, Associate Professor, Acting Professor of the Department of General Biology and Genomics, PhD, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazakhstan, Astana; e-mail: ya.summer13@yandex.kz.