N E W S
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL
ISSN 2224-5308
Volume 1, Number 307 (2015), 134 – 141

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

E. M. Khussainova, B. O. Bekmanov, B. B. Zhunisbekova, A. S. Amirgalieva, F. T. Muratova, Nurzhibek, L. A. Skvortsova, G. M. Abylkasimova, A. V. Perfilyeva, O. A. Ixan, O. B. Mukhambetov, S. A. Kasimuratova, R. Zh. Zhapbasov, L. B. Djansugurova, R. I. Bersimbai

Institute of General Genetics and Cytology CS MES RK, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: khussainova@mail.ru

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

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

УДК 575.113; 577.21; 539.1.04

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

Э. М. Хусаинова, Б. О. Бекманов, Б. Б. Жунусбекова, А. С. Амиргалиева, Ф. Т. Муратова, Нуржибек, Л. А. Скворцова, Г. М. Абылкасымова, А. В. Перфильева, О. А. Иксан, О. Б. Мухамбетов, С. А. Касимуратова, Р. Ж. Жапбасов, Л. Б. Джансугурова, Р. И. Берсимбай

РГП "Институт общей генетики и цитологии" КН МОН РК, Алматы, Казахстан

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

Аннотация. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов регуляции и контроля клеточного цикла (*TP53* Arg72Pro, *ATM* G5557A) на имеющихся в биобанке образцах крови людей, позволил определить частоты встречаемости полиморфных аллелей в казахстанских популяциях и выделить ассоциации изученных видов полиморфизмов с фактором облучения.

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

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

Ген *ATM* кодирует серин-треониновую протеинкиназу, которая активируется при наличии в клетках двунитевых разрывов ДНК [3, 4]. Белок ATM специфически связывается с двуцепочечным разрывом ДНК. Связывание белка ATM с двуцепочечным разрывом ДНК приводит к активации киназной активности белка. Киназа ATM фосфорилирует белок p53 по остаткам серина (Ser15 и Ser37). Таким образом, сигнал о наличии двуцепочечного повреждения ДНК передается на ключевой ген, обеспечивающий стабильность генома – ген *p53* (*TP53*) [3-5]. Ген, кодирующий опухолесупрессорный белок p53, вовлечен в регуляцию клеточного ответа на стрессорные воздействия путем остановки клеточного цикла в контрольных точках для осуществления репарации ДНК, либо индукцию апоптоза в случае невозможности устранения ее повреждений. Белок p53 активируется при повреждениях генетического аппарата, а также при стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии) [5].

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

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

Материалы и методы исследования

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

Генотипирование полиморфизмов геновATMAsp1853Asn (G5557A)иTP53 Arg72Pro. Генотипирование аллелей генов проводили методом полимеразной цепной реакции полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). На первом этапе амплифицировали фрагмент гена, потенциально содержащий замену нуклеотида. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала *PCR Master Mix* (*ThermoScientific, USA*), 50 нг выделенной ДНК и 10 пмоль каждого праймера:

5'-GAT TCA TGA TAT TTT ACT CTA A-3′ и 5′-AAG ACA GCT GGT GAA AAA TC-3'- для гена *ATM*;5′-TGA GGA CCT GGT CCT CTG AC-3′ и 3′-AGA GGA ATC CCA AAG TTC CA-5′ - для гена *TP53*.

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

Условия ПЦР амплификации для гена для гена *TP53*: 2 мин денатурации при 94°С, за которой следовали 35 циклов амплификации в режиме 94°С - 30 с, 54°С - 30 с, 72°С - 30с и заключительный цикл – 72°С 5мин. На втором этапе для рестрикции данного фрагмента использовали эндонуклеазу *Bsh1236I*(*ThermoScientific*, США), распознающую только дикий *Arg* аллель. 3 генотипа по *TP53* Arg72Pro полиморфизму можно различить по длине фрагментов после рестрикции ампликонов: гомозиготный генотип по 72Pro аллелю (*TP53* 72Pro/Pro) - наличие 1-го фрагмента размером 412 п.н.; гетерозиготный генотип (*TP53* 72Pro/Arg) – 3 фрагмента 412, 252 и 160 п.н.; гомозиготный генотип по 72Arg аллелю (TP53 72Arg/Arg) - 2 фрагмента 252 и 160 п.н. [14].

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

*Методы статистической обработки результатов.*Показатель относительного риска (OR), выявляющий подверженность генов *ATM*и*TP53* мутационным изменениям в результате действия радиации рассчитывали по стандартной формуле [15]. Достоверность различий (P) между группами определяли с использованием Chi^2 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 замороженой крови и ДНК людей, проживающих на на густонаселенной территории Семипалатинского ядерного полигона (с. Долонь, с. Канонерка, с. Бодене, с. Черемушки, с. Мостик, с. Чаган), относящейся к зоне чрезвычайного радиационного риска (730 образцов) и в экологически благоприятных районах Алматинской области (с. Дзержинск, с. Уш-Тобе, с. Жаналтап, 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 P_0. При формировании когорт для исследования основным условием было соответствие анкетных данных представителей облученной и контрольной групп. При этом учитывались: возраст, пол, национальность, профессиональный стаж, курение, употребление алкогольных напитков, медицинские данные, время и место рождения респондентов, область профессиональной деятельности, семейное положение,

характер питания, тип домов и др. Кроме того, для женщин учитывали сведения о репродуктивной функции, случаях рождения детей с врожденными пороками развития, самопроизвольных абортах.

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

Генотипирование облученной и контрольной популяций по полиморфизму гена ATM, контролирующего геномную нестабильность. Из известных видов полиморфизма *ATM* гена был выбран полиморфизм 1853 кодона, происходящий в результате замены G→A по 5557 положению нуклеотида, определяющей замену Asp→Asn по 1853 кодону полипептида (*ATM*G5557A(Asp1853Asn)). Установлена связь данного полиморфизма с некоторыми раковыми заболеваниями [7-9].

Для генотипирования полиморфных аллелей гена *ATM*G5557A было использовано 776 образцов ДНК из имеющегося генбанка - 500 образцов ДНК облученной популяции и 276 образцов ДНК контрольной популяции. На рисунке 1 представлены рестрикционные фрагменты продуктов амплификации по *ATM* гену в облученной когорте из Семипалатинского региона.

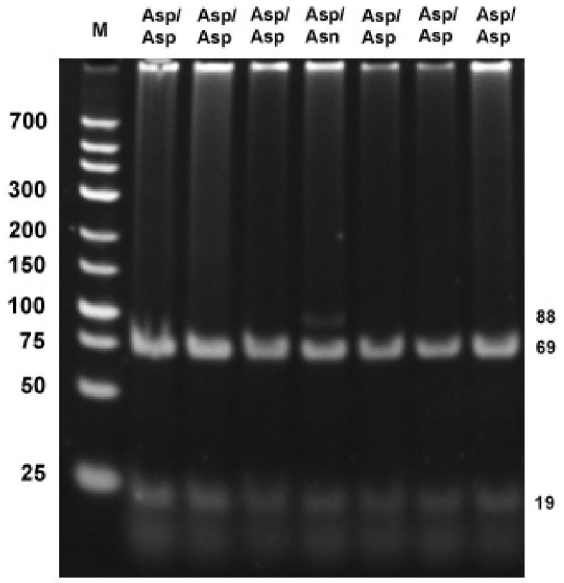


Рисунок 1 – Электрофореграмма продуктов рестрикции амплификатов гена *ATM*G5557A

Результаты распределения генотипов и частот аллелей по полиморфизму гена *ATM*G5557A в облученной и контрольной популяциях отражены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1 – Ассоциация *ATM*-генотипов по полиморфизму *Asp1853Asn*с фактором облучения

Ген	Генотип	Контроль, чел (%)	Облученные, чел (%)	OR	CI (95%)	P
ATM (Asp1853Asn)	Asp/Asp	263 (95,29)	468 (93,60)	0,72	0,37 – 1,40	0,34
	Asp/Asn	13 (4,71)	32 (6,40)	1,38	0,71 – 2,68	
	Asn/Asn	0 (0,0)	0 (0,0)	0,55	0,01 – 27,92	

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

Таблица 2 – Частоты аллелей гена *ATM* в облученной и контрольной когортах

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

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

Как видно из полученных данных, в результате анализа полиморфизма G5557Aгена *ATM* в обеих исследованных популяциях не было обнаружено ни одного гомозиготного по редкому аллелю (5557A) генотипа. По имеющимся сведениям [17], редкий аллель (5557A) *ATM* гена встречается с частотой 0,001 – 0,100 в смешанных популяциях. Так, при сравнении различных популяций мира было показано, что наиболее высокая частота минорного гена *ATM* отмечена у финнов - 0,24-0,25. Затем идет белое население Америки - 0,14, русские и белорусы - 0,15. Значительно реже встречается данный вариант у жителей Латинской Америки - 0,065, китайцев - 0,018 и шорцев - 0,03 [18]. Таким образом, частота минорного аллеля Asn в нашей популяции приближена к значениям, полученным для китайцев.

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

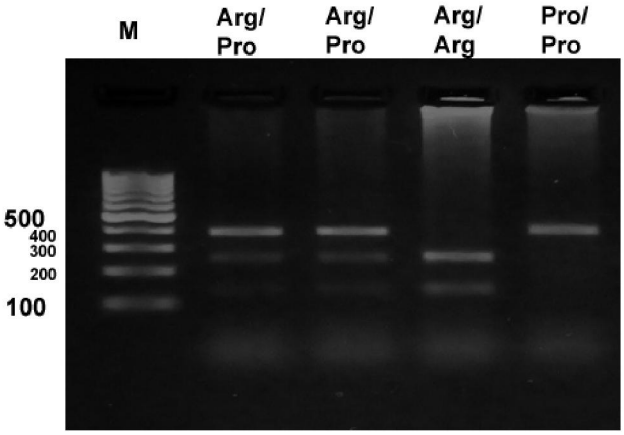
Известно, что замена аминокислот Asp1853Asn (rs664143) приводит к уменьшению уровня экспрессии ATM и способности распознавания повреждений ДНК [19]. При наличии инактивирующих мутаций в обеих аллелях гена ATM развивается тяжелое заболевание Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бара), характеризующееся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

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

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

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

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



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

Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов рестрикции гена *TP53* в 72 кодоне

Показатели частот аллелей Arg и Progена TP53 в контрольной и облученной когортах представлены в таблице 3. Сравнивая определенные нами частоты аллелей по полиморфизму *TP53*Arg72Pro с базой данных Национального института здоровья США (NCBISNPdatabase), можно отметить, что частота редкого аллеля Pro72 в контрольной когорте (0.359) располагается между изученными европейскими популяциями (0,233) и изученными популяциями азиатов (0,409-0,511). Это можно объяснить смешанным этническим составом наших когорт и отличиями казахской этнической группы от активно исследуемых популяций азиат: китайцев, японцев, корейцев, малазийцев и др.

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

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

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

Для гена *TP53*Arg72Pro были определены показатели относительного риска, свидетельствующие о возможной вовлеченности этого кандидатного гена в индивидуальную радиочувствительность или радиорезистентность. Результаты статистического анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Ассоциация *TP53*-генотипов по полиморфизму *Arg72Pro*с фактором облучения

Ген	Генотип	Контроль, чел (%)	Облученные, чел (%)	OR	CI (95%)	P
TP53 (Arg72Pro)	Arg / Arg	112 (40,87)	189 (36,63)	0,84	0,62 – 1,13	0,69
	Arg / Pro	127 (46,36)	273 (52,91)	1,30	0,97 – 1,74	
	Pro / Pro	35 (12,77)	54 (10,46)	0,80	0,51 – 1,26	

Как показывают результаты статистического анализа, относительный риск определен для гетерозигот *TP53*Arg72Pro (OR=1,30), однако данные не являются достоверными (p=0.69).

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[10] SallivanA., SyedN., GascoM. etal. Polymorphismin wildtype*TP53* modulates response to chemotherapy *in vitro* and *in vivo* // Oncogene. – 2004. – N 23(19). – P. 3328-3337.

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

[12] Kusku E., Ordemir B.H., Erkanlis S. et al. *HPV* and p53expression in epithelial ovarian carcinoma // Eur. J. Gynaecol. Cancer. – 2005. – Vol. 26(6). – P. 642-645.

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

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

[15] http://www.tapotili.ru

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

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

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

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