

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

А. И. ДМИТРИЕВА^{1,2}, В. А. СЕРЕБРЯКОВА^{1,2}, И. А. КУЗНЕЦОВА¹, С. С. РАКИТИН^{1,2}, Л. А. КУДЯКОВ², В. В. НОВИЦКИЙ^{1,2}

IDENTIFICATION OF POLYMORPHOUS VARIANTS OF GENES REGULATING CELLULAR CYCLE IN CASE OF LUNG CANCER

A. I. DMITRIEVA^{1,2}, V. A. SEREBRYAKOVA^{1,2}, I. A. KUZNETSOVA¹, S. S. RAKITIN^{1,2}, L. A. KUDYAKOV², V. V. NOVITSKIY^{1,2}

¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск

³НИ «Томский государственный университет», г. Томск

¹Siberian State Medical University, Tomsk, RF

²Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, RF

³Research Institute of Tomsk State University, Tomsk, RF

Изучено распределение полиморфных вариантов генов-регуляторов клеточного цикла – *p53 G215C*, *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A* – у больных раком легкого и здоровых доноров с целью получения новых фундаментальных знаний о роли указанных полиморфизмов в развитии рака легкого. Установлены статистически значимые различия в распределении полиморфных вариантов генов-регуляторов клеточного цикла в сравниваемых группах, рассчитаны относительные риски развития рака легкого при носительстве полиморфных вариантов генов *p53 G215C*, *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A*.

Ключевые слова: *p53*, *Bax*, *Bcl-2*, полиморфизм, гены-регуляторы клеточного цикла, рак легкого.

The study investigated the distribution of polymorphous variants of genes regulating cellular cycle – *p53 G215C*, *Bax G248A* and *Bcl-2 C938A* in lung cancer patients and healthy donors with the purpose of obtaining new fundamental knowledge on the role of above polymorphisms in the lung cancer development. The statistically significant differences were found out in the distribution of polymorphous variants of genes regulating cellular cycle in the compared groups; relative risks of cancer development were calculated for those carrying of polymorphous variants of genes of *p53 G215C*, *Bax G248A* and *Bcl-2 C938A*.

Key words: *p53*, *Bax*, *Bcl-2*, polymorphism, genes regulators of cellular circle, lung cancer.

Достигнутый за последние десятилетия значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности сделал возможным изучение генетической обусловленности и гетерогенности ряда мультифакториальных заболеваний, в частности рака легкого.

Необходимость активной исследовательской работы в данной области клинической онкологии определяется не только высокими показателями заболеваемости раком легкого и стойкими значениями летальности, но и во многом сложностью ранней диагностики данного заболевания. В этой связи существенное значение приобретает поиск молекулярных маркеров генетической предрасположенности к развитию рака легкого с целью формирования групп повышенного онкологического риска.

Универсальным молекулярным механизмом канцерогенеза является нарушение функций генов-регуляторов клеточного цикла: *p53*, *Bax* и *Bcl-2*. Согласно данным литературы, полиморфизмы указанных генов ассоциированы с онкологическими заболеваниями различной локализации. Так, полиморфизмы и мутации гена *p53*, снижающие его функциональную активность, наблюдаются более чем в 50% всех новообразований [2, 13, 16, 17]. Из 30

известных полиморфизмов гена *p53* функциональное значение имеют экзонный полиморфизм *G215C*, приводящий к замене Arg на Pro в положении 72 структуры белка *p53* [4, 16, 18], и два интронных: *dup16in3* – дупликация 16 пар нуклеотидов в 3 интроне и замена G > A в 61 паре нуклеотидов в 6 интроне [4, 7]. Аллель C *G215C*-полиморфизма ассоциирован с риском развития рака яичника [9, 15], вариантный генотип – с повышенным риском возникновения рака молочной железы [2, 17].

В работах зарубежных авторов показано, что аллель A полиморфизма *Bcl-2 C938A* связан с увеличением экспрессии *Bcl-2* [8, 10], а генотип AA коррелирует с увеличенным риском развития и неблагоприятным течением рака молочной железы [24], рака пищевода [11, 14] и рака простаты [5]. Полиморфизм *Bax G248A*, локализованный в промоторном регионе, ассоциирован со снижением экспрессии этого гена [22].

Таким образом, обзор результатов исследований, представленных в литературе, указывает на существенное значение полиморфизмов *p53 G215C*, *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A* в развитии онкологических заболеваний различной локализации. Вместе с тем данные о роли указанных полиморфизмов генов-регуляторов клеточного цикла при раке лег-

кого немногочисленны и носят противоречивый характер.

Цель исследования – изучить распределение полиморфных вариантов генов-регуляторов клеточного цикла *p53 G215C*, *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A* при раке легкого.

Материалы и методы

Работа проведена на образцах операционного материала (гистологически верифицированные участки опухолевой ткани) 93 пациентов (84 мужчины и 9 женщин, средний возраст $56,3 \pm 9,6$ года) с диагнозом рака легкого. Группу сравнения составили 230 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту, без онкологической патологии, хронических воспалительных процессов, аутоиммунных, наследственных и психических заболеваний. Учитывая генетическую гетерогенность по *p53*, *Bax* и *Bcl-2* в различных популяциях, в исследование включены индивидуумы только европейского происхождения. Исследование проводили в соответствии с основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (Указ Президента РФ от 24.12.93 г. № 2288) под контролем этического комитета ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России.

Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови выполняли с использованием стандартного метода осаждения ДНК на сорбенте (набор «ДНК-сорб-АМ», ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, г. Москва). Лейкоциты получали в результате гомогенизации сгустка крови и многократной промывки автоклавированной дистиллированной водой в стерильных условиях.

Выделение геномной ДНК из операционного материала проводили с использованием коммерческого набора FF-PET DNA kit (Qiagen, Германия) после предварительной депарафинизации образцов.

Образцы ДНК больных раком легкого и здоровых доноров были протипированы по полиморфизмам *G215C*, *G248A*, *C938A* генов *p53*, *Bax* и *Bcl-2* соответственно. Типирование проводили путем полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реаль-

ного времени с использованием соответствующих пар олигонуклеотидных праймеров и зондов [3, 12].

Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона (при значении абсолютных частот больше 10) и критерий Фишера (при значении абсолютных частот меньше 5). Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания производили подсчет отношения шансов [OR, указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ)].

Результаты исследования

Анализ полиморфных вариантов *G215C* гена *p53* показал достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля С у больных раком легкого (32,26%) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц (23,48%) (табл. 1). Риск развития рака легкого для здоровых носителей аллеля С полиморфного участка *G215C* гена *p53* составил 1,5 (95%-ный ДИ 1,07-2,26).

При оценке частоты встречаемости полиморфных вариантов гена *p53 G215C* больных раком легкого и здоровых доноров значимых отличий в распределении вариантных генотипов не выявлено (табл. 1).

Зарегистрированное нами у больных раком легкого и у здоровых доноров распределение генотипов и аллелей полиморфного участка *G215C* гена *p53* согласуется с данными литературы [1].

Среди факторов генетической предрасположенности к онкозаболеваниям, наряду с полиморфными вариантами гена *p53*, интенсивно исследуются полиморфизмы генов *Bax* и *Bcl-2*. Особый интерес к полиморфизмам *G248A* гена *Bax* и *C938A* гена *Bcl-2* обусловлен их близким расположением (на расстоянии 100 пар оснований) от участка ДНК, с которым связывается белок *p53* (*p53-response element*) [22], играющий центральную роль в поддержании стабильности генома и предотвращении удвоения поврежденной ДНК. Ген *Bax* принимает участие в индукции митохондриального пути апоптоза [6, 22], а ген *Bcl-2* выступает в качестве негативного регулятора программируемой гибели клеток [10].

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей (в абс. и %) гена *p53 G215C* у больных раком легкого и у здоровых лиц

Группы обследованных	Генотипы			P_1	Аллели		P_2
	GG	GC	CC		G	C	
Больные раком легкого, $n = 93$	44 (47,31%)	38 (40,86%)	11 (21,51%)	0,076 $\chi^2 = 5,149$	126 (67,74%)	60 (32,26%)	0,027 $\chi^2 = 4,859$
Здоровые доноры, $n = 230$	136 (59,13%)	80 (34,78%)	14 (6,09%)		352 (76,52%)	108 (23,48%)	

Примечание: здесь и в табл. 2, 3: p_1 – уровень статистической значимости различий частот генотипов между группами больных раком легкого и здоровых доноров, p_2 – уровень статистической значимости различий частот аллелей между группами больных раком легкого и здоровых доноров, χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов.

Для выявления патогенетической роли полиморфных участков *C938A* гена *Bcl-2* и *G248A* гена *Bax* в развитии рака легкого проведено генотипирование больных раком легкого и здоровых доноров по данным полиморфизмам.

Исследование распределения полиморфных вариантов *G248A* гена *Bax* показало статистически значимое увеличение частоты встречаемости гомозиготного генотипа *GG* у больных раком легкого (табл. 2). Риск развития рака легкого при носительстве данного генотипа возрастал в 3,3 раза (95%-ный ДИ 1,95-5,55).

Частота встречаемости аллеля *G* у больных раком легкого составила 83,33%, что превышало ($p = 0,000$) соответствующий показатель у здоровых лиц (65,00%) (табл. 2). При этом риск развития рака легкого для здоровых индивидуумов возрастал в 2,7 раза (95%-ный ДИ 1,75-4,14).

Анализ полиморфного участка *C938A* гена *Bcl-2* позволил установить достоверное увеличение частоты встречаемости *AA*- и *AC*-генотипов (37,63 и 46,24% соответственно) у пациентов с раком легкого по сравнению с таковой у здоровых индивидуумов (24,35 и 44,35% соответственно) (табл. 3). Обращало на себя внимание увеличение риска развития рака легкого в 1,88 раза (95%-ный ДИ 1,12-3,14) для здоровых носителей *AA*-генотипа и в 1,08 (95%-ный ДИ 0,67-1,75) – для *CA*-генотипа.

Частота встречаемости аллеля *A* полиморфного варианта *C938A* гена *Bcl-2* у больных раком легкого была существенно выше ($p = 0,000$) таковой у здоровых лиц и составила 60,75 и 46,52% соответственно (табл. 3). Риск развития рака легкого для здоровых носителей аллеля *A* составил 1,78 (95%-ный ДИ 1,26-2,52).

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфные варианты генов-регулято-

ров клеточного цикла *p53 G215C*, *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A* статистически ассоциированы с развитием рака легкого. На основании полученных результатов можно констатировать, что высокий риск развития рака легкого положительно ассоциирован с носительством аллеля *C* полиморфного участка *G215C* гена *p53*, аллеля *G* и гомозиготного генотипа *GG G248A* гена *Bax*, аллеля *A*, генотипов *AA* и *AC* полиморфизма *C938A* гена *Bcl-2*.

Результаты могут быть положены в основу разработки панели молекулярно-генетических маркеров ранней диагностики, направленных на выявление групп повышенного риска развития рака легкого с целью дальнейшего проведения в них профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гервас П. А., Чердынцева Н. В., Белявская В. А. и др. Полиморфизм гена-онкосупрессора *p53*: возрастные особенности в риске развития рака легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 49-54.
2. Дмитриева А. И. Роль полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена *p53* в патогенезе онкологических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009.
3. Кузнецова И. А., Дмитриева А. И., Ракитин С. С., Новицкий В. В. Полиморфизм генов-регуляторов клеточного цикла *p53* и *p21^{waf1/cip1}* при раке легкого // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 47-50.
4. Постелова Т. И., Воевода М. И., Воропаева Е. Н. и др. Значение конституционных полиморфизмов гена *p53* у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 56-62.
5. Bachmann H. S., Heukamp L. C., Schütz K. J. et al. Regulatory *BCL2* promoter polymorphism (-938C > A) is associated with adverse outcome in patients with prostate carcinoma // Int. J. Cancer. – 2011. – Vol. 129, № 10. – P. 2390-2399.
6. Bonnet S., Archer S. L., Allalunis-Turner J. et al. A mitochondria-k(+) channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth // Cancer Cell. – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 37-51.
7. Bourdon J. C. *p53* and its isoforms in cancer // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 97, № 3. – P. 277-282.
8. Fingas C. D., Katsounas A., Kahraman A. et al. Prognostic assessment of single-nucleotide polymorphisms (*GNB3* 825C > T, *BCL2* -938C > A,

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена *Bax G248A* (в абс. и %) у больных раком легкого и у здоровых лиц

Группы обследованных	Генотипы			P_1	Аллели		P_2
	GG	GA	AA		G	A	
Больные раком легкого, $n = 93$	67 (72,04%)	21 (22,58%)	5 (5,38%)	0,000 $\chi^2 = 21,247$	155 (83,33%)	31 (16,67%)	0,000 $\chi^2 = 20,444$
Здоровые доноры, $n = 230$	101 (43,91%)	97 (42,17%)	32 (13,91%)		299 (65,00%)	161 (35,00%)	

Таблица 3

Распределение вариантных генотипов гена *Bcl-2 C938A* (в абс. и %) у больных раком легкого и у здоровых доноров

Группы обследованных	Генотипы			P_1	Аллели		P_2
	CC	CA	AA		C	A	
Больные раком легкого, $n = 93$	15 (16,13%)	43 (46,24%)	35 (37,63%)	0,007 $\chi^2 = 9,864$	73 (39,25%)	113 (60,75%)	0,001 $\chi^2 = 10,169$
Здоровые доноры, $n = 230$	72 (31,30%)	102 (44,35%)	56 (24,35%)		246 (53,48%)	214 (46,52%)	

- MCL1 -386C> G) in extrahepatic cholangiocarcinoma // *Cancer Invest.* – 2010. – Vol. 28, № 5. – P. 472-478.
9. Joerger A. C., Fersht A. R. Structure-function-rescue: the diverse nature of common p53 cancer mutants // *Oncogene.* – 2007. – Vol. 26, № 15. – P. 2226-2242.
 10. Kaderi M. A., Norberg M., Murray F. et al. The Bcl-2 promoter (-938C > A) polymorphism does not predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 339-343.
 11. Kang S. Y., Han J. H., Lee K. J. et al. Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 14. – P. 4146-4153.
 12. Kuznetsova I. A., Yankovich K. I., Rakitin S. S., Dmitrieva A. I. Polymorphism of cell cycle regulating genes Bcl-2 (-938C > A), Bax (-248G > A) and p27 (-326T > G) and the risk of lung cancer // *International Journal of Biomedicine.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 197-200.
 13. Lin H. Y., Huang C. H., Yu T. J. et al. p53 codon 72 polymorphism as a progression index for bladder cancer // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 1193-1199.
 14. Liu Z., Sun R., Lü W. et al. The -938C/A genotype of Bcl-2 gene is associated with esophageal cancer // *Medical Oncology.* – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 424-248.
 15. Philipp-Staheli J., Kim K. H., Liggitt D. et al. Distinct roles for p53, p27Kip 1, and p21Cip 1 during tumor development // *Oncogene.* – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 905-913.
 16. Rogler A., Rogenhofer M., Borchardt A. et al. P53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism and prostate cancer risk: association between disease onset and proline genotype // *Pathobiology.* – 2011. – Vol. 78, № 4. – P. 193-200.
 17. Schmidt M. K., Tommiska J., Broeks A. et al. Combined effects of single nucleotide polymorphisms TP53 R72P and MDM2 SNP 309, and p53 expression on survival of breast cancer patients // *Breast Cancer Research.* – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 89-101.
 18. Shirai O., Ohmiya N., Taguchi A. et al. P53, p21, and p73 gene polymorphisms in gastric carcinoma // *Hepatogastroenterology.* – 2010. – Vol. 57, № 104. – P. 1595-1601.
 19. Soussi T. p53 alterations in human cancer: more questions than answers // *Oncogene.* – 2007. – Vol. 26, № 15. – P. 2145-2156.
 20. Soussi T., Wiman K. G. Shaping genetic alterations in human cancer the p53 mutation paradigm // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 303-312.
 21. Vousden, K. H. p53 in health and disease Vousden K. H., Lane D. P. // *Nat. Rev. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 275-283.
 22. Yu D., Guo Y., Tan W. et al. Functional Bax polymorphism associated with lung cancer susceptibility // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 324-327.
 23. Zenz T., Benner A., Duhrsen U. et al. BCL2 -938C > A polymorphisms and disease progression in chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* – 2009. – Vol. 50, № 11. – P. 1837-1842.
 24. Zhang N., Li X., Tao K. et al. Bcl-2 (-938C > A) polymorphism is associated with breast cancer susceptibility // *BMC Med. Genet.* – 2011. – Vol. 12. – P. 48-51.
 6. Bonnet S., Archer S.L., Allalunis-Turner J. et al. A mitochondria-k(+) channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.*, 2007, vol. 11, no. 1, pp. 37-51.
 7. Bourdon J.C. p53 and its isoforms in cancer. *Br. J. Cancer.* 2006, vol. 97, no. 3, pp. 277-282.
 8. Fingas C.D., Katsounas A., Kahraman A. et al. Prognostic assessment of single-nucleotide polymorphisms (GNB3 825C > T, BCL2 -938C > A, MCL1 -386C > G) in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Invest.*, 2010, vol. 28, no. 5, pp. 472-478.
 9. Joerger A.C., Fersht A.R. Structure-function-rescue: the diverse nature of common p53 cancer mutants. *Oncogene*, 2007, vol. 26, no. 15, pp. 2226-2242.
 10. Kaderi M.A., Norberg M., Murray F. et al. The Bcl-2 promoter (-938C > A) polymorphism does not predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2008, vol. 22, no. 2, pp. 339-343.
 11. Kang S.Y., Han J.H., Lee K.J. et al. Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.*, 2007, vol. 13, no. 14, pp. 4146-4153.
 12. Kuznetsova I.A., Yankovich K.I., Rakitin S.S., Dmitrieva A.I. Polymorphism of cell cycle regulating genes Bcl-2 (-938C > A), Bax (-248G > A) and p27 (-326T > G) and the risk of lung cancer. *International Journal of Biomedicine*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 197-200.
 13. Lin H.Y., Huang C.H., Yu T.J. et al. p53 codon 72 polymorphism as a progression index for bladder cancer. *Oncol. Rep.*, 2012, vol. 27, no. 4, pp. 1193-1199.
 14. Liu Z., Sun R., Lü W. et al. The -938C/A genotype of Bcl-2 gene is associated with esophageal cancer. *Medical Oncology*, 2011, vol. 28, no. 2, pp. 424-248.
 15. Philipp-Staheli J., Kim K.H., Liggitt D. et al. Distinct roles for p53, p27Kip 1, and p21Cip 1 during tumor development. *Oncogene*, 2004, vol. 23, no. 4, pp. 905-913.
 16. Rogler A., Rogenhofer M., Borchardt A. et al. P53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism and prostate cancer risk: association between disease onset and proline genotype. *Pathobiology*, 2011, vol. 78, no. 4, pp. 193-200.
 17. Schmidt M.K., Tommiska J., Broeks A. et al. Combined effects of single nucleotide polymorphisms TP53 R72P and MDM2 SNP 309, and p53 expression on survival of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, 2009, vol. 11, no. 6, pp. 89-101.
 18. Shirai O., Ohmiya N., Taguchi A. et al. P53, p21, and p73 gene polymorphisms in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2010, vol. 57, no. 104, pp. 1595-1601.
 19. Soussi T. p53 alterations in human cancer: more questions than answers. *Oncogene*, 2007, vol. 26, no. 15, pp. 2145-2156.
 20. Soussi T., Wiman K.G. Shaping genetic alterations in human cancer the p53 mutation paradigm. *Cancer Cell*, 2007, vol. 12, no. 4, pp. 303-312.
 21. Vousden, K.H. p53 in health and disease Vousden K.H., Lane D.P. *Nat. Rev. Mol. Biol.*, 2007, vol. 8, no. 4, pp. 275-283.
 22. Yu D., Guo Y., Tan W. et al. Functional Bax polymorphism associated with lung cancer susceptibility. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2010, vol. 32, no. 5, pp. 324-327.
 23. Zenz T., Benner A., Duhrsen U. et al. BCL2 -938C > A polymorphisms and disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2009, vol. 50, no. 11, pp. 1837-1842.
 24. Zhang N., Li X., Tao K. et al. Bcl-2 (-938C > A) polymorphism is associated with breast cancer susceptibility. *BMC Med. Genet.*, 2011, vol. 12, pp. 48-51.

REFERENCES

1. Gervas P.A., Cherdintseva N.V., Belyavskaya V.A. et al. Polymorphism of cancer suppression gene of p53: age factors in the risk of lung cancer development. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*, 2007, no. 2, pp. 49-54. (In Russ.)
2. Dmitrieva A.I. Rol' polimorfnykh genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i gena p53 v patogeneze onkologicheskikh zabolevaniy. Diss. dokt. med. nauk. [Role of polymorphous genes of xenobiotic biotransformation enzymes and gene p53 in pathogenesis of cancer. Doct. Diss.]. Tomsk, 2009.
3. Kuznetsova I.A., Dmitrieva A.I., Rakitin S.S., Novitskiy V.V. Polymorphism of genes regulating cellular circle of p53 and p21^{waf1/cip1} in lung cancer. *Sibirsky Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, no. 3, pp. 47-50. (In Russ.)
4. Pospelova T.I., Voevoda M.I., Voropaeva E.N. et al. The value of constitutional polymorphism of p53 gene in those suffering from non-Hodgkin malignant lymphomas. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 56-62. (In Russ.)
5. Bachmann H.S., Heukamp L.C., Schitz K.J. et al. Regulatory BCL2 promoter polymorphism (-938C > A) is associated with adverse outcome in patients with prostate carcinoma. *Int. J. Cancer.*, 2011, vol. 129, no. 10, pp. 2390-2399.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Дмитриева Алла Ивановна

КДЛ ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»,

634050, г. Томск, просп. Ленина, д. 115.

Тел./факс: 8 (3822) 90-95-00, 8 (3822) 51-52-08.

E-mail: alladmitrieva@mail.ru, nauka-tomonco@mail.ru

Поступила 09.02.2015