

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И КОНТРОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В АССОЦИАЦИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ

**М.В. Аткарская, Т.М. Заварыкина**, кандидат биологических наук,  
**Г.П. Жижина**, доктор химических наук, **Е.Б. Бурлакова**, доктор биологических наук, профессор  
*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва*  
**E-mail:** 4017088@mail.ru

*Цель работы – исследование полиморфизма ряд генов биотрансформации ксенобиотиков (GSTTI, GSTMI и GSTPI), генов регуляции клеточного цикла и апоптоза (TP53 и CDKNI) и гена репарации оснований ДНК (XRCCI) в связи с риском развития рака верхних дыхательных путей (ВДП) в Московском регионе. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом фрагментов рестрикции методом гель-электрофореза на образцах крови 54 доноров и 50 больных раком ВДП. Для генов глутатион-трансферазы повышенной частоты нулевых генотипов GSTTI, GSTMI и генотипа Val/Val GSTPI не обнаружено. Повышенная частота мутантных аллелей выявлена для маркеров Arg72Pro и Gln157Lys гена TP53 и Ser31Arg гена CDKNI у больных раком ВДП и показаны их ассоциации с повышенным риском заболевания раком ВДП. Курение повышало риск развития рака ВДП у носителей следующих генотипов: Pro/Pro гена TP53, Ser/Arg гена CDKNI, Ile/Val гена GSTPI и Arg /Gln гена XRCCI. Результаты свидетельствуют о важной роли в развитии рака ВДП ферментов регуляции клеточного цикла, а также повышении роли этих генов при курении.*

**Ключевые слова:** рак верхних дыхательных путей, риск заболевания, генотип, полиморфизм, регуляция клеточного цикла, трансформация ксенобиотиков

## **POLYMORPHISMS OF XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION AND CELL PROLIFERATION CONTROL GENES AND THEIR ASSOCIATION WITH RISK OF CANCER OF RESPIRATORY TRACT IN POPULATION OF MOSCOW REGION**

**M.V. Atkarskaya, T.M. Zavarykina, G.P. Zhizhina, E.B. Burlakova**  
*Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow*

*The associations of polymorphic markers of the xenobiotics – metabolizing genes (GSTTI, GSTMI, GSTPI), cell cycle regulation genes (TP53, CDKNI) and of the gene XRCCI repairing damaged DNA bases in 54 healthy subjects and 50 patients with upper respiratory tract cancer (URTC) have been studied in the paper. Genotyping was performed by PCR-RFLP method. The high frequency of occurrence of predisposing alleles and genotypes of polymorphic markers for these genes in URT cancer patients has been shown. Our results revealed an increased risk of URTC development associated with predisposing genotypes of polymorphic markers: of the TP53 gene (Arg72Pro and Gln157Lys) and the CDKNI (Ser31Arg) in patients.. It is also found that the presence of the genotype GSTPI-Ile/Val, XRCCI-Gln /Gln and TP53-Pro/Pro is associated with the risk of URTC development in smokers (OR=3,9; 3,45 and 32,4 respectively). The results indicate the important role of cell cycle regulation genes in the development of URT cancer in population of Moscow region.*

**Key words:** cancer, risk, respiratory tract, glutathione-S-transferase, biotransformation of xenobiotics, cell cycle, polymorphism, null alleles, smoking

## **ВВЕДЕНИЕ**

Исследование взаимосвязи полиморфизма генов с риском развития злокачественных новообразований является современной активно развивающейся областью геномики. К настоящему моменту показано, что развитие онкологических заболеваний нередко связано не только с мутациями протоонкогенов, но и наличием в организме полиморфных вариантов определенных генов или различных комбинаций этих

факторов [1, 2, 11, 15]. Современная медицина использует данные эпидемиологических молекулярно-генетических исследований. Оценка риска заболевания индивидуума основана на изучении мутагенеза (полиморфизма) ряда генов, характерных для разных видов патологии, к которым относится и рак верхних дыхательных путей (ВДП).

Рак ВДП составляет до 5% от всех видов рака, а среди онкологических заболеваний у мужчин зани-

мает 4-е место. Известно, что в большинстве случаев возникновение рака связано с воздействием химических веществ, канцерогенность которых, как правило, проявляется при их активации ферментами семейства цитохромов. Дальнейшая детоксикация этих продуктов и выведение их из организма происходят с участием глутатиона и семейства глутатион-трансфераз (GST). В настоящее время GST считается одним из основных ферментов, защищающих клетки от канцерогенного воздействия различных эндо- и экзогенных соединений (полициклических углеводородов, нитро-, нитрозо- и галогенированных производных углеводородов), содержащихся в табачном дыме и смолах, и от продуктов окислительного стресса [3, 16, 19].

Гены-онкосупрессоры *TP53* и *CDKN1* играют существенную роль в процессах регуляции клеточного цикла и малигнизации эукариотических клеток. Особое место в генетических нарушениях при злокачественных новообразованиях (ЗНО) различных локализаций занимают повреждения гена-онкосупрессора *TP53*, локализованного на 17-й хромосоме. Этот ген регулирует экспрессию генов клеточного цикла и апоптоза, инициирует репарацию поврежденной ДНК, контролируя стабильность генома клетки.

Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл и апоптоз. Низкая активность апоптоза благоприятствует развитию рака, так как не элиминирует клоны, содержащие поврежденную ДНК. Наиболее изучен полиморфизм в кодирующем участке гена *TP53* (4-й экзон, SNP *G72C*), который сопровождается заменой аминокислоты аргинин (*Arg*) на пролин (*Pro*) в кодируемом белке. Обнаружено, что при наличии генотипа *Pro/Pro* белок p53 менее активен в индукции апоптоза и ассоциирован с ЗНО различных локализаций [9, 10, 20].

В 5-м экзоне *TP53* горячей точкой является также кодон 157, для которого известен полиморфизм *G157T*, приводящий к замене аминокислоты Gln на Lys, снижающей активность белка p53 [12].

Ген *CDKN1A*, кодирующий белок p21, является универсальным ингибитором циклинзависимой киназы, участвующей в контроле клеточного цикла. Комплекс белка p53 с геном *CDKN1A* индуцирует опосредованный G1/S арест клеточного цикла, играя критическую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК. Полиморфизм гена *CDKN1A* в кодоне 31 (*C98A*) с заменой *Ser* на *Arg* влияет на экспрессию и активность белка p21 в последовательности Zn-finger, связывающейся с ДНК [8]. В литературе приводятся данные о том, что ген *p21* (*CDKN1A*) мало подвержен мутациям, но ряд публикаций свидетельствует о влиянии полиморфизма *p21* в кодоне 31 на чувствительность к различным видам рака. Так, выявлена ассоциация его маркера *C98A* с чувствитель-

ностью к лимфоме Беркита и плоскоклеточному раку головы и шеи [6, 13].

Комплексная система энзиматической репарации ДНК играет важную роль в защите генома клетки от воздействий канцерогенов. В системе репарации повреждений ДНК важны ген *XRCCI* и его полиморфный маркер *Arg399Gln*, снижающий активность кодируемого фермента эксцизионной репарации оснований ДНК от аддуктов и продуктов окисления [14].

Целью нашей работы являлось изучение полиморфизма 2 SNP (*G72C* и *G157T*) гена *TP53*, а также SNP *C98A* (*Ser31Arg*) гена *CDKN1A* и *G399A* гена *XRCCI* у здоровых и больных раком ВДП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на основании разрешения Этического комитета МНРЦ РАМН. Образцы крови были собраны при соблюдении этических норм после получения от всех участников подписанных форм согласия в соответствии с законодательством РФ. В качестве популяционного контроля использовали сопоставимую по возрасту с больными выборку онкологически здоровых мужчин Московского региона. Образцы венозной крови были получены от 54 здоровых мужчин-доноров среднего возраста ( $48,6 \pm 0,9$  года): 29 некурящих и 25 курящих (контрольная группа), и от 50 пациентов (32 курящих) в возрасте  $53 \pm 1,8$  года с первичным диагнозом рака ВДП (основная группа), проживающих в Московской и Калужской областях.

Материалом для исследования полиморфизмов генов служила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием набора реагентов Diatom DNA Prep 400 (Лаборатория Изоген, Россия), включающего гуанидинтиоцианат в качестве лизирующего реагента. Получали препараты ДНК лейкоцитов, гомогенные по молекулярной массе ( $3-4 \cdot 10^4$  пар оснований).

Для генотипирования генов применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР) участков генов с последующим расщеплением их специфической рестриктазой и анализом фрагментов методом гель-электрофореза в агарозных гелях с добавлением бромида этидия ( $0,5$  мг/мл). Праймеры ПЦР, рестриктазы и размеры фрагментов указаны в табл. 1. Использовали рестриктазы производства ООО «СибЭнзим». Гели визуализировали в проходящем УФ-свете с помощью системы Gel Imager и компьютерной регистрации.

Математическую обработку результатов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди-Вайнберга. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6». При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), а для малых выборок – критерий

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ  
И УСЛОВИЙ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ ГЕНОВ**

| Ген                 | Маркер  | Генотип | Рестриктаза | Размеры фрагментов, п.н. | Праймеры   |
|---------------------|---------|---------|-------------|--------------------------|--|
| GSTT1               | Делеция | Нулевой | Нет         | 480                      | F 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'<br>R 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'          |
| GSTM1               | Делеция | Нулевой | Нет         | 215                      | F 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'<br>R 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'         |
| GSTP1               | 105     | Ile/Val | HinfI       | 197=180+17               | F 5'-CAGACAGCCCCCTGGTTGGC-3'<br>R 5'-TCACATAGTTGGTGTAGATGAGGGAGT3'       |
| TP53<br>4-й экзон   | G72C    | Arg/Pro | BstHNI      | 252=228+24               | F 5'-AGGAGCTGCTGGTGCAGGGGCCGCG<br>R 5'-TAAGGACAAGGGTTGGGCTGGGGACCTGGA-3' |
| TP53<br>5-6-й экзон | G157T   | Gln/Lys | HpaI        | 550=346+204              | F 5'-CGCTAGTGGGTTGCAGGA-3'<br>R 5'-CACTGACAACCACCTTAAC-3'                |
| CDKN1A<br>2-й экзон | C98A    | Ser/Arg | PstI        | 272=183+89               | F 5'-ACCAGCTGGAAGGAGTGAGA-3'<br>R 5'-GTCTTTGCTGCCTACTTGC-3'              |
| XRCCI               | G399A   | Arg/Gln | MspI        | 342=196+146              | F 5'-GGTAAGCTGTACCTGTCACTC-3'<br>R 5'-CGGGAGCTTCCTCCTTCACTGAGT3'         |

Фишера. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе частоты встречаемости полиморфных генотипов всех исследованных генов, приведены в табл. 2. Анализ частот генотипов генов *GST* в обследованных группах показал, что для нулевого генотипа (гомозиготной делеции) гена *GSTT1* не выявлено статистически значимых различий между больными раком ВДП и здоровыми. Частота встречаемости нулевого генотипа гена *GSTM1* (–) была в 3,5 раза выше в контроле (0,426), чем в группе больных раком ВДП (0,12). Эти результаты совпадают с приведенными в работе [4], выполненной в НИИ онкологии г. Томска, и указывают на отсутствие роли полиморфизма этих генов в развитии рака ВДП, что согласуется с выводами других авторов [4, 17]. Анализ частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *Ile105Val* гена *GSTP1* также продемонстрировал отсутствие различий между группами доноров и пациентов. Нами показано, что в обследованных группах носительство аллеля *Val* гена *GSTP1* не имеет рискованной значимости для формирования рака ВДП (ОШ=1,02), что подтверждается в других работах [16, 19].

Нами обнаружено, что частота генотипа *Pro/Pro* гена-онкосупрессора *TP53* в группе больных раком ВДП составляла 0,52, т.е. была на порядок выше, чем в контрольной группе (0,056). Следует также отметить более высокую частоту генотипа *Arg/Pro* гена

*TP53* в контрольной группе (0,648), чем в основной (0,420). Повышение риска возникновения рака ВДП при наличии генотипа *Pro/Pro* гена *TP53* соответствует отношению шансов ОШ =19,3 ( $\chi^2$  30,53;  $p < 0,001$ , табл. 3).

Впервые у заболевших раком ВДП нами было выявлено наличие мутации в экзоне 5 гена *TP53* (*G157T*), вызывающей замену аминокислот *Gln/Lys* в белке p53 [12]. Содержание генотипа *Gln/Lys* в основной группе (0,28) вдвое превышало таковое в контроле (0,13). Это соотношение соответствовало повышению риска заболевания раком ВДП (ОШ=2,6;  $\chi^2$  3,64;  $p=0,06$ ).

Определенная тенденция к повышению риска обнаружена также для полиморфного маркера С31А гена *CDKN1A*. Содержание генотипа *Ser/Arg* составляло 0,18 в группе больных раком ВДП (у доноров – 0,074); это позволило оценить риск заболевания как ОШ=3,11 ( $p=0,08$ ;  $\chi^2$  5,15), что согласуется с выводами других авторов [13].

Поскольку курение табака – это одна из важнейших причин заболевания раком ВДП (вследствие попадания канцерогенных продуктов курения в организм через дыхательные пути [12]), нами было проведено сравнение полиморфизма генов *TP53*, *CDKN1A*, *GSTP1*, а также гена репарации ДНК *XRCCI* в группе курящих пациентов и здоровых обследованных. Оказалось, что в группе курящих больных частота генотипа *Pro/Pro* гена *TP53* (0,656) выше, чем у некурящих больных (0,39), и на порядок выше, чем в группе доноров (0,056). Достоверная ассоциация с риском заболевания обнаружена для генотипа *Pro/Pro* *TP53* в группах курящих (ОШ=32,45;  $p < 0,001$ ). Известно, что аллель *Pro* гена *TP53* менее эффектив-

но индуцирует апоптоз, чем аллель Arg, препятствующий образованию онкогенных клеточных клонов [8]. Многие исследователи связывают ассоциацию полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 (генотипа Pro/Pro) с повышением риска развития рака легких [10,15].

Нами установлено, что частота встречаемости генотипа Ser/Arg гена CDKN1 у курящих больных раком ВДП (0,22) существенно повышена по сравнению с некурящими (29 обследованных) контрольной группы (0,032). Риск заболеть раком ВДП при носительстве аллеля Arg достоверно повышен (ОШ=9,3; p=0,02;  $\chi^2$  7,4). Также показана значимость Ile/Val-полиморфизма кодона 105 гена GSTP1 (ОШ=3,9; p=0,003) и мутантного генотипа Gln/Gln гена XRCCI (ОШ=3,45; p=0,05) при курении для развития заболевания раком ВДП. Существуют данные о связи этого генотипа XRCCI с повышенной частотой хроматидных обменов среди курящих и об ассоциации этого полиморфизма с развитием рака при курении [5, 14,18].

Ранее нами при изучении показателей антиоксидантного статуса образцов крови в тех же группах было обнаружено, что у больных раком ВДП возрастала активность GST эритроцитов и число двойных разрывов (ДР) ДНК лейкоцитов по сравнению с показателями в контроле [7]. Сопоставление этих данных с результатами анализа полиморфизма генов позволяет предположить, что повышение активности GST у больных может быть обусловлено более низким содержанием нулевого генотипа гена GSTM1, а большее количество ДР, особенно

при курении, — повышенным содержанием мутантного генотипа Gln/Gln гена репарации XRCCI.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами исследован полиморфизм генов фермента глутатионтрансферазы (GSTT1, GSTM1, GSTP1), осуществляющих биотрансформацию ксенобиотиков, у больных раком ВДП. При этом не установлена более высокая частота нулевых генотипов GSTT1 и GSTM1 у больных, чем у здоровых, и не обнару-

Таблица 2

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОТИПОВ ИЗУЧЕННЫХ ГЕНОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ РАКОМ ВДП

| Ген                       | Генотип | Частота полиморфных генотипов |                   |
|---------------------------|---------|-------------------------------|-------------------|
|                           |         | контроль                      | больные раком ВДП |
| GSTT1                     | —       | 0,13                          | 0,12              |
|                           | +       | 0,87                          | 0,88              |
| GSTM1                     | —       | 0,426                         | 0,12              |
|                           | +       | 0,574                         | 0,88              |
| GSTP1 (Ile105Val)         | Val/Val | 0,150                         | 0,140             |
|                           | Ile/Val | 0,350                         | 0,360             |
|                           | Ile/Ile | 0,500                         | 0,500             |
| XRCCI Arg399Gln           | Gln/Gln | 0,148                         | 0,240             |
|                           | Arg/Gln | 0,352                         | 0,300             |
|                           | Arg/Arg | 0,500                         | 0,460             |
| GSTP1 у курящих Ile105Val | Val/Val | 0,150                         | 0,437             |
|                           | Ile/Val | 0,35                          | 0,0350            |
| TP53 4-й экзон G72C       | Pro/Pro | 0,056                         | 0,520             |
|                           | Arg/Pro | 0,635                         | 0,380             |
|                           | Arg/Arg | 0,307                         | 0,100             |
| TP53 4-й экзон у курящих  | Pro/Pro | 0,058                         | 0,656             |
|                           | Arg/Pro | 0,635                         | 0,313             |
|                           | Arg/Arg | 0,307                         | 0,031             |
| TP53 5-й экзон G157T      | Lys/Lys | 0                             | 0                 |
|                           | Gln/Lys | 0,13                          | 0,28              |
|                           | Gln/Gln | 0,87                          | 0,72              |
| CDKN1A Ser31Arg           | Arg/Arg | 0,036                         | 0,020             |
|                           | Ser/Arg | 0,074                         | 0,180             |
|                           | Ser/Ser | 0,890                         | 0,800             |

**Примечание.** «—» — нулевой генотип, или гомозиготная делеция; «+» — ненулевой генотип (для генов GSTT1, GSTM1).

Таблица 3

#### ПАРАМЕТРЫ АССОЦИАЦИЙ МУТАНТНЫХ ГЕНОТИПОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ВДП

| Группа обследованных           | Ген      | Генотип | Рак ВДП | Контроль (n=52) | ОШ   | p                 | $\chi^2$ | 95% ДИ    |
|--------------------------------|----------|---------|---------|-----------------|------|-------------------|----------|-----------|
| Основная группа в целом (n=50) | TP 53/72 | Pro/Pro | 0,52    | 0,056           | 19,3 | <10 <sup>-3</sup> | 30,8     | 5,28–70,6 |
|                                | TP53/157 | Gln/Lys | 0,28    | 0,13            | 2,60 | 0,06              | 3,64     | 0,96–7,14 |
|                                | CDKN1A   | Ser/Arg | 0,18    | 0,074           | 3,11 | 0,08              | 5,15     | 0,91–10,7 |
| Курящие пациенты (n=32)        | TP 53/72 | Pro/Pro | 0,656   | 0,056           | 32,4 | <10 <sup>-3</sup> | 37,4     | 8,21–128  |
|                                | CDKN1A*  | Ser/Arg | 0,22    | 0,034           | 9,3  | 0,02              | 7,4      | 1,09–80,1 |
|                                | GSTP1    | Ile/Val | 0,435   | 0,152           | 3,90 | 0,003             | 11,4     | 1,46–10,3 |
|                                | XRCCI    | Gln/Gln | 0,375   | 0,148           | 3,45 | 0,05              | 3,90     | 1,22–9,73 |

\* Соотношение данных у 32 курящих пациентов и 29 некурящих доноров.

жено ассоциации носительства этих генотипов и заболевания раком ВДП. Достоверная ассоциация выявлена в случае генотипа *Pro/Pro* гена *TP53* с заболеванием раком ВДП (ОШ=19,3), усиливающаяся при курении (ОШ=32,4). Предполагаем, что генотип *Pro/Pro* маркера *Arg72Pro* гена *TP53* играет основную роль в формировании рака ВДП у жителей Московского региона.

Авторы благодарят  
старшего научного сотрудника  
Логонова В.И.  
за помощь и ценные советы.

Работа выполнена  
при финансовой поддержке  
гранта ОХНМ Президиума РАН 2011 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Копнин Б.П. Мишени онкогенов и супрессоров опухолей: ключ к пониманию основных механизмов канцерогенеза // Биохимия. – 2000; 65 (1): 2–27.
2. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Роль ДНК-диагностики в современной онкологии // Вестник РАМН. – 2003; 10: 3–8.
3. Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансферазы М1 и Т1 в ряде популяций России // Генетика. – 2002; 38 (2): 281–4.
4. Шилова О.Ю., Уразова Л.Н., Гервас П.А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков: взаимосвязь с риском развития рака гортани // Сибирский онкологический журнал. – 2008; 2 (26): 62–5.
5. Abdel-Rahman S., El-Zein R. The 399Gln polymorphism in the DNA repair gene XRCC1 modulates the genotoxic response induced in human lymphocytes by the tobacco-specific nitrosamine NNK // Cancer Lett. – 2000; 159: 63–71.
6. Bhatia K., Fan A., Spangler G. et al. A mutant p21 cyclin-dependent kinase inhibitor isolated from a Burkitt's Lymphoma // Cancer Res. – 1995; 55: 1431–5.
7. Burlakova E., Zhizhina G., Gurevich S. et al. Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Tumor of the Upper Airways. In: Oxidation Communications. – 2011. – Book 2. – P. 415–26.
8. Chedid M., Michieli P., Lengel C. et al. A single nucleotide substitution at codon 31 (Ser/Arg) defines a polymorphism in a highly conserved region of the p53-inducible gene WAF1/CIP1 // Oncogene. – 1994; 9: 3021–4.
9. Dumont P., Leu J., Della Pietra A. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // Nat. Genetics. – 2003; 33: 357–65.
10. Fan R., Wu M., Miller D. et al. The TP53 codon 72 lung cancer risk // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2000; 9: 1037–42.
11. Gresner P., Gromadzinska J., Wasowicz W. Polymorphism of selected enzymes involved in detoxification and biotransformation in relation to lung cancer // Lung Cancer. – 2007; 57 (1): 1–25.
12. Hainaut P., Pfeifer G. Patterns of p53-T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke // Carcinogenesis. – 2001; 22 (3): 367–74.
13. Li G., Liu Z., Sturgis E. et al. Genetic polymorphisms of p21 are associated with risk of squamous cell carcinoma of the head and neck // Carcinogenesis. – 2005; 26: 1596–602.
14. Metsola K., Kataja V., Sillanpää P. et al. XRCC1 and XPD genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish case-control study // Breast. Cancer Res. – 2005; 7 (6): 987–97.
15. Miller D., de Liu G., Lynch T. et al. Combinations of the variant genotypes of GSTP1, GSTM1, and p53 are associated with an increased lung cancer risk // Cancer Res. – 2002; 62: 2819–23.
16. Oude Ophuis M., Manni J., Peters W. Glutathione S-transferase T1 null polymorphism and the risk for head and neck cancer // Acta Otolaryngol. – 2006; 126 (3): 311–7.
17. Peters E., McClean M., Marsit C. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and the synergy of alcohol and tobacco in oral, pharyngeal and laryngeal carcinoma // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006; 15 (11): 2196–202.
18. Ratnasinghe D., Yao S., Tangrea J. et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2000; 10: 119–23.
19. Reszka E., Czekaj P., Adamska J. et al. Relevance of glutathione S-transferase M1 and cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms to the development of head and neck cancers // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008; 46 (8): 1090–6.
20. Sjalander K., Birgander R., Hallmans G. et al. p53 polymorphism and haplotypes in breast cancer // Carcinogenesis. – 1996; 17 (6): 1313–6.