

ОЦЕНКА СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА p53 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА, СОПРЯЖЕННОГО С РАДИАЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

В.А. Белявская¹, Р.М. Тахауов^{2,3}, М.Б. Фрейдин^{2,3}, О.Г. Курская¹,
П.В. Иванина², Н.В. Чердынцева⁴, А.Б. Карпов^{2,3}, М.И. Воевода⁵

ФГУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии» (ГНЦ «Вектор») *Роспотребнадзора, пгт. Кольцово, Новосибирская обл.¹*

ФГУП «Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства»
*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная медицина и радиобиология»
ТНЦ СО РАМН, г. Северск, Томская обл.³*

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»
НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск⁵

У работников Сибирского химического комбината, больных различными формами злокачественных новообразований (ЗНО), как подвергшихся в процессе профессиональной деятельности воздействию ионизирующего излучения (Rad+), так и «необлученных» (Rad-), проанализированы частота встречаемости ЗНО различных локализаций и интронные полиморфизмы в гене p53 (делеционный dup16 in3; однонуклеотидный G13494A in6). При анализе структуры ЗНО отдельно по полу у женщин в группе Rad+ выявлена тенденция к увеличению частоты поражения молочной железы и желудка по сравнению с группой Rad-. У мужчин нет значимых различий в частоте злокачественного поражения того или иного органа в зависимости от наличия или отсутствия профессионального облучения. В общей группе больных мужчин выявлено снижение частоты минорного аллеля по 6 интрону по сравнению с контрольной выборкой. В группе больных, работавших на производствах с воздействием ионизирующего излучения, частота гомозиготных генотипов по мажорному аллелю не имеет значимых различий с контролем, тогда как в группе необлученных больных она повышена (79,5 % против 61,8 %, p=0,017) при снижении частоты гетерозиготных генотипов (15,9 % против 31,8 %, p(Y)=0,055). Различий в распределении аллелей и генотипов по полиморфизму в 3 интроне между популяционным контролем и больными с ЗНО независимо от наличия радиационного воздействия не выявлено.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, ионизирующее излучение, радиочувствительность, генетический полиморфизм.

EFFECT OF P53 POLYMORPHISM ON CANCER RISK IN WORKERS EXPOSED TO OCCUPATIONAL RADIATION

V.A. Belyavskaya¹, R.M. Takhauov^{2,3}, M.B. Freidin^{2,3}, O.G. Kurskaya¹,
P.V. Ivanina², N.V. Cherdyntseva⁴, A.B. Karpov^{2,3}, M.I. Voevoda⁵

*State Scientific Center of Virology and Biotechnology¹, State Scientific Center «Vector», Koltsovo, Novosibirsk oblast²,
Seversk Biophysical Scientific Center of Federal Medical-Biological Agency Radiation Medicine and Radiobiology Laboratory,
Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Seversk, Tomsk oblast³, Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk⁴,
Research Institute of Therapy, SB RAMS, Novosibirsk⁵*

The cancer incidence and intron polymorphisms in p53 gene (deletion dup 16 in 3, single-nucleotide G13494A in 6) were analyzed in employees of the Siberian Chemical Plant, in cancer patients both exposed to occupational radiation (Rad+) and unexposed to occupational radiation (Rad-). For women of group Rad+, the breast and stomach cancer incidence rates tended to be increased as compared to the group Rad-. For men, no significant difference in the cancer incidence between workers exposed to occupational radiation and unexposed to occupational radiation was found. For the whole male group, the reduction in the incidence of minor alleles in intron 6 was found as compared to the control group. No significant difference in the incidence of homozygote genotypes in major alleles between workers exposed to radiation and the controls were observed. The incidence of homozygote genotypes was increased (79,5 % versus 61,8 %, p=0,017) as the incidence of heterozygote genotypes was decreased (15.9% versus 31,8 %, p(Y)=0,055). No differences in distribution of alleles and genotypes in intron 3 between the population control and cancer patients irrespective of the evidence of occupational exposure were found.

Key words: malignant neoplasms, ionizing irradiation, radiosensitivity, genetic polymorphism.

Поиск достоверных маркеров риска развития заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью человека и проживанием насе-

ления в экологически неблагоприятных зонах, является одной из наиболее острых проблем современной профилактической медицины. Иони-

зирующее излучение (ИИ) считается фактором профессиональной вредности для работников, занятых на производстве, сопряженном с радиационным воздействием. Одним из возможных следствий действия ИИ является увеличение мутационного груза у персонала радиационно-опасных производств и проживающего рядом с ними населения, что может выступать фактором, повышающим риск развития онкологических заболеваний [19]. Реакция организма человека на радиационное воздействие определяется многими факторами, в том числе индивидуальной радиочувствительностью. Степень радиочувствительности в существенной мере обусловлена различной генетически детерминированной способностью к поддержанию стабильности генома путем репарации повреждений в ДНК и удаления посредством программируемой клеточной гибели (апоптоза) тех клеток, в которых нарушения генетического аппарата могут привести к злокачественной трансформации. Одним из ключевых генов, обеспечивающих стабильность генома, является ген p53 (TP53), кодирующий опухолесупрессорный белок p53, вовлеченный в регуляцию клеточного ответа на стрессорные воздействия путем остановки клеточного цикла в контрольных точках для осуществления репарации ДНК либо индукции апоптоза в случае невозможности устранения ее повреждений [5, 7, 11, 23]. Известно, что в ответ на воздействие ИИ активированный белок p53 совместно с белком p21 участвует в остановке клеточного цикла в точке перехода G1/S и запуске репарационных событий [8]. В процессе репарации p53 участвует не только как транскрипционный фактор, но и как структурный белковый компонент репарационного комплекса [20].

Функциональная активность гена p53 варьирует у разных индивидуумов в связи с генетическим полиморфизмом. Из известных более чем 30 полиморфизмов гена p53 функциональное значение имеют экзонный (Arg72Pro) полиморфизм, изменяющий аминокислотную последовательность белка p53, и два интронных: dup16in3 – дупликация 16 пар нуклеотидов (5'-gacctggaggctctggg 3') в 3 интроне [24] – и замена G>A в 61 паре нуклеотидов в 6 интроне. Полиморфизмы в интронных последователь-

ностях приводят к снижению эффективности экспрессии гена и, как следствие, к снижению апоптотического индекса и эффективности репарации ДНК [25]. У больных раком молочной железы (РМЖ), получавших лучевую терапию, было выявлено, что минорные аллели по указанным интронам модулируют влияние экзонного полиморфизма Arg72Pro на радиочувствительность нормальной ткани к ионизирующему излучению [13, 21]. Показана ассоциация минорного аллеля по полиморфизму в 3 интроне с раком легкого [25], РМЖ [18, 24] и колоректальным раком [10]. Полиморфизм в шестом интроне гена p53 менее изучен в плане ассоциаций с злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Целью настоящего исследования явилась оценка роли полиморфизмов гена онкосупрессора p53 в формировании предрасположенности к злокачественной трансформации при длительном радиационном воздействии низкой интенсивности.

Материал и методы

Из включенных в исследование онкологических больных работников Северского химического комбината (СХК) 79 (58 мужчин и 21 женщина) состояли на индивидуальном дозиметрическом контроле. Работники подвергались внешнему и внутреннему облучению. Диапазон доз внешнего облучения для всей группы составлял от 2,28 мЗв до 1 605,1 мЗв (медиана 71,3; интерквартильный размах 25,5–298,4). Для мужчин медиана составила 102,5, интерквартильный размах – 34,4–321,9; для женщин – медиана 40,3, интерквартильный размах – 10,1–70,1. Средняя продолжительность облучения по всей группе – 24,5 года, для мужчин – 26,17 года, для женщин – 17,63 года. Содержание ²³⁹Pu в организме колебалось от <0,1 нКи до 68 нКи во всей группе, у мужчин – от 0,1 нКи до 30 нКи, у женщин – от <0,1 нКи до 68 нКи. Все указанные дозы ИИ относятся к диапазону «малых» доз. Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288). От каждого донора было получено информированное согласие на забор

Таблица 1

Структура праймеров

p53 intron 3 dup 16 (11951–11966)	P53 in 3 F	5'-TGG GAC TGA CTT TCT GCT CTT 3'	Ампликон 180/196 п.н.	Wu X. et al., 2002
	P53 in 3 R	5'-TCA AAT CAT CCA TTG CCT GG 3'		
p53 intron 6 (G13494A)	P53 in 6 F	5'-TGG CCA TCT ACA AGC AGT CA 3'	Ампликон 404 п.н.	Wu X. et al., 2002
	P53 in 6 R	5'-TTG CAC ATC TCA TGG GGT TA 3'		

крови, выделение ДНК и использование её для исследовательских целей.

Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Для всех обследованных индивидов проведено генотипирование по полиморфизмам dup16 bp (основания 11951–11966) в интроне 3 гена p53, G13494A в интроне 6 гена p53 с помощью ПЦР-ПДРФ анализа согласно описанной методике [25]. Структура праймеров приведена в табл. 1. В качестве популяционного контроля использовали сопоставимые по возрасту выборки онкологически здоровых мужчин (n=195) и женщин (n=193) региона Западной Сибири. В группах популяционного контроля и группах больных с ЗНО для изучения полиморфных вариантов генов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при соблюдении равновесия Харди – Вайнберга. При сравнении частот генотипов использовался стандартный

критерий χ^2 Пирсона. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Биологическая вариабельность чувствительности организмов к радиационно индуцированному канцерогенезу связана с различной радиочувствительностью, которая, в свою очередь, может зависеть от возраста, обладать определенной ткане- и органоспецифичностью, что в сочетании с молекулярной мультимодальностью активности генов, в том числе обусловленной их полиморфизмом, обеспечивает многообразие патологических реакций, лежащих в основе инициации и прогрессии опухолей различных локализаций [19]. В этой связи на первом этапе мы проанализировали структуру заболеваемости в объединенной группе и при ее разделении по признаку наличия контакта с источниками ИИ (Rad+) или его отсутствия (Rad-) (табл. 2).

Таблица 2

Частота ЗНО различных локализаций у работников СХК

Объединенная группа (n=157), локализация ЗНО, абс. ч.(%)	Rad+ (n=79), локализация ЗНО, абс. ч.(%)	Rad- (n=78), локализация ЗНО, абс. ч.(%)
1.Простата – 27 (17,2)	1.Простата – 17 (21,5)	1.Толстая кишка – 11 (14,1)
2.Желудок – 23 (14,6)	2.Желудок – 14 (17,7)	2.Простата – 10 (12,8)
3.Толстая кишка – 21 (13,4)	3.Толстая кишка – 10 (12,6)	3.Желудок – 9 (11,5)
4.Молочная железа – 18 (11,5)	4.Молочная железа – 9 (11,4)	4.Молочная железа – 9 (11,54)
5.Почки – 16 (10,2)	5.Почки – 7 (8,9)	5.Почки – 9 (11,5)
6.Легкие – 13 (8,3)	6.Кожа – 7 (8,9)	6.Легкие – 9 (11,5)
7.Кожа – 11 (7,0)	7.Легкие – 4 (5,1)	7.Щитовидная железа – 6 (7,7)
8.Щитовидная железа – 8 (5,1)	8.Щитовидная железа – 2 (2,5)	8.Кожа – 4 (5,1)
9.Мочевой пузырь – 6 (3,8)	9.Мочевой пузырь – 3 (3,8)	9.Мочевой пузырь – 3 (3,8)
10.Прочие – 14 (8,9)	10.Прочие – 6 (7,6)	10.Прочие – 8 (10,3)

Как видно из табл. 2, наиболее часто у работников СХК независимо от фактора облучения встречаются ЗНО предстательной железы, желудка, толстой кишки, молочной железы и почки. У мужчин не обнаружено значимых различий в частоте ЗНО того или иного органа в зависимости от их экспозиции к ИИ. В то же время у женщин в группе Rad+ выявлена тенденция к увеличению частоты РМЖ в 1,5 раза (42,8 и 28,2; $p=0,08$) и желудка в 3,8 раза (23,8 и 6,3; $p=0,09$), по сравнению с группой Rad-. Известно, что в этиологии рака желудка важную роль играет воздействие неблагоприятных экзогенных факторов, при этом в опухолях наиболее часто встречаются мутационные изменения гена p53, частота и характер которых модулируются полиморфизмом этого гена [15].

Ранее мы показали, что особенностью рака желудка в Западно-Сибирском регионе для урбанизированной популяции с высоким уровнем комплексной техногенной нагрузки (г. Новосибирск) является наличие множественного мутагенеза гена p53. При этом была показана защитная роль гетерозиготного генотипа по Arg72Pro полиморфизму в 4 экзоне гена p53 [2]. Оказалось, что в Сибирском регионе доля носителей таких гетерозиготных генотипов существенно повышена среди долгожителей, т.е. лиц, которые в популяции наиболее успешно противостоят негативному воздействию внешней среды и имеют, как логично предположить, более сбалансированные гомеостатические реакции [1]. Защитная роль гетерозиготного генотипа может быть обусловлена наличием одновременно Arg аллеля, опосредующего более выраженный апоптоз в ответ на воздействие стрессорных факторов, и Pro аллеля, способствующего более эффективной репарации ДНК при ее повреждении ИИ [9, 14, 17, 22]. Однако данные по ассоциативной связи Arg72Pro полиморфизма с риском развития ЗНО противоречивы, что может быть связано с «шумовым» эффектом, поскольку качественные изменения белковой структуры p53 приводят к изменениям всего функционального спектра его взаимодействия с множеством мишеней [4, 6, 12, 16]. В то же время полиморфизмы в интронной области (3 и 6 интроны) влияют лишь на уровень экспрессии гена p53, т.е. вы-

зывают количественные изменения в базовых биологических реакциях, которые, в свою очередь, индуцируются факторами внешней среды в зависимости от спектра и интенсивности воздействия [24]. Поэтому, на наш взгляд, более корректная оценка роли аллельной варибельности p53 в формировании повышенной радиочувствительности, сопряженной с увеличением риска канцерогенеза, может быть достигнута при анализе интронных полиморфизмов.

Мы сравнили распределение аллелей и генотипов по этим полиморфизмам в группах облученных (Rad+) и необлученных (Rad-) больных раком мужчин и женщин, а также провели сопоставление с популяционным контролем. В группе больных мужчин выявлено снижение частоты минорного аллеля по 6 интрону независимо от фактора облучения, по сравнению с контрольной выборкой, что свидетельствует о его защитном эффекте в плане формирования ЗНО (табл. 3). В группе больных, работавших на производствах с воздействием ИИ, не выявлено различий с контролем в распределении генотипов, в то время как в группе необлученных больных частота гомозиготных генотипов по «дикому» аллелю существенно повышена (79,5 % против 60,5 %, $p=0,017$) при снижении частоты гетерозиготных генотипов (15,9 % против 31,8 %, $p(Y)=0,055$). У женщин не выявлено статистически значимых различий в распределении изучаемых генотипов и частоте аллелей между контрольной выборкой и группами больных независимо от наличия фактора облучения (данные не представлены). Это дает основания говорить о гендерной (половой) составляющей влияния генетического фактора в развитии ЗНО, с возможной модуляцией этого влияния ИИ.

Наши результаты о защитном эффекте гетерозиготного генотипа по 6 интрону на развитие онкопатологий у необлученных мужчин – работников СХК – согласуются с ранее полученными нами и другими авторами данными о том, что как избыточная, так и недостаточная активность гена (у гомозигот по мажорному аллелю или гомозигот по минорному аллелю соответственно) влияет на эффективность функционирования системы, стабилизирующей геном в условиях,

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов гена p53 у мужчин

	Аллель		Генотип		
	1(W)	2 (M)	11(W/W)	12(W/M)	22(M/M)
W/dup16 bp intron 3 (отсутствие dup16 bp – 1 (W), dup16 bp – 2 (M))					
Контроль (мужчины)	347/390 (0,889)	43/390 (0,113)	153/195 (0,780)	41/195 (0,210)	1/195 (0,010)
Общая группа (облученные и необлученные)	186/208 (0,894)	22/208 (0,106)	83/104 (0,798)	20/104 (0,192)	1/104 (0,010)
Rad+	102/116 (0,879)	14/116 (0,121)	44/58 (0,759)	14/58 (0,241)	0
Rad-	84/92 (0,913)	8/92 (0,087)	39/46 (0,848)	6/46 (0,130)	1/46 (0,022)
G13494C intron 6 (G (MspI+) – 1 (W), C (MspI) – 2 (M))					
Контроль (мужчины)	298/390 (0,764)	92/390 (0,236)	118/195 (0,605)	62/195 (0,318)	15/195 (0,077)
Общая группа (облученные и необлученные)	176/204 (0,863)	28/204 (0,137) p=0,045	77/102 (0,755)	22/102 (0,216) p=0,063	3/102 (0,029)
Rad+	99/116 (0,853)	17/116 (0,147) p=0,039	42/58 (0,724)	15/58 (0,259)	1/58 (0,017)
Rad-	77/88 (0,875)	11/88 (0,125) p=0,022	35/44 (0,795) p=0,017	7/44 (0,159) p (Y)=0,055	2/44 (0,046)

Примечание: p(Y) – различия посчитаны с поправкой Йетса (Yates).

когда спектр повреждающих факторов разнообразен и они сравнимы по интенсивности воздействия [2, 25]. В то же время в условиях воздействия ИИ (Rad+) защитный эффект гетерозиготного генотипа не наблюдается. Учитывая, что группы больных отличались только по наличию дополнительного воздействия ИИ, отсутствие защитного эффекта гетерозиготного генотипа у Rad+ лиц можно объяснить тем, что среди факторов, вносящих вклад в формирование опухолей в исследуемых группах, ИИ проявляет себя как доминирующий.

Ионизирующее излучение обладает канцерогенным действием, которое осуществляется в том числе путем повышения общего мутационного фона в клетке и мутаций в гене p53. Мутированный ген p53 часто утрачивает опухолесупрессорные функции, приобретая свойства доминантного онкогена [3]. Поэтому повышенная активность гена p53 при наличии более эффективного аллеля приводит к усиле-

нию биологической базовой активности только в том случае, когда наблюдается сохранность этой функции, т.е. при отсутствии мутаций в гене. При повышении мутационного фона под воздействием ИИ и усилении вероятности возникновения мутированного белка p53 с онкогенными свойствами наличие аллеля с высокой активностью становится фактором риска развития ЗНО, а защитный эффект гетерозиготного генотипа нивелируется. Таким образом, полученные данные указывают на актуальность дальнейших исследований на более представительных выборках для подтверждения вклада полиморфизма гена p53 в формирование ЗНО с учетом фактора ИИ.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов МНТЦ №2311 «Оценка риска отдаленных последствий воздействия на население опасных факторов ядерных и химических технологий» и РФФИ 05–04–48482 «Наследственные основы индивидуальной радиочувствительности у человека».

ЛИТЕРАТУРА

1. Белявская В.А., Сметанникова Н.А., Сметанникова М.А. и др. Поиск генов «прочности» и «бренности»: роль полиморфизма некоторых ключевых генов иммунологического гомеостаза в развитии патологий, сокращающих продолжительность жизни // Молекулярная медицина. 2005. № 3. С. 55–60.
2. Белявская В.А., Вардосанидзе В.К., Смирнова О.Ю. и др. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм 72 кодона // БЭБиМ. 2006. Т. 141, № 2. С. 205–209.
3. Копнин Б.П. Основные свойства неопластической клетки и механизмы ее возникновения // Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 86–102.
4. Чердынцева Н.В., Слоимская Е.М., Белявская В.А. и др. Исследование связи полиморфизма генов онкосупрессора p53, гена хемокинового рецептора CCR5 и их сочетаний с риском развития и прогрессированием рака молочной железы // Молекулярная медицина. 2007. № 1. С. 23–31.
5. Adimoolam S., Ford J.M. P53 and regulation of DNA damage recognition during nucleotide excision repair // DNA Repair. 2003. Vol. 2, № 9. P. 947–954.
6. Agorastos T., Masouridou S., Lambropoulos A.F. et al. P53 codon 72 polymorphism and correlation with ovarian and endometrial cancer in Greek women // Eur. J. Cancer Prev. 2004. Vol. 13. P. 277–280.
7. Banin S., Moyal L., Shieh S. et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage // Science. 1998. Vol. 281. P. 1674–1677.
8. Brugarolas J., Chandrasekaran C., Gordon J.I. et al. Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency // Nature. 1995. Vol. 377. P. 552–557.
9. Dumont P., Leu J.I., Della P.A. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // Nat. Genet. 2003. Vol. 33. P. 357–365.
10. Gemignani F., Moreno V., Landi S. et al. A TP53 polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of TP53 mRNA // Oncogene. 2004. Vol. 23. P. 1954–1956.
11. Gottlieb T.M., Oren M. P53 and apoptosis // Semin. Cancer Biol. 1998. Vol. 8. P. 359–368.
12. Hsieh L.-L., Huang T.-H., Chen I.-H. et al. P53 polymorphisms associated with mutations and loss of heterozygosity of the p53 gene in male oral squamous cell carcinomas in Taiwan // Brit. J. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 30–53.
13. Hu J.J., Smith T.R., Miller M.S. et al. Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk // Environ. Mol. Mutagenesis. 2002. Vol. 39. P. 208–215.
14. Langerod A., Bukholm I.R., Bregard A. et al. The TP53 codon 72 polymorphism may affect the function of TP53 mutations in breast carcinomas but not in colorectal carcinomas // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention. 2002. Vol. 11. P. 1684–1688.
15. Lee K.E., Lee H.-J., Kim Y.H. et al. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 33. P. 173–179.
16. Papadakis D., Soultzis N., Spandidos D.A. Association of p53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: the Arg allele is preferentially retained in tumors arising in Arg/Pro germline heterozygotes // Brit. J. Cancer. 2002. Vol. 8. P. 1013–1018.
17. Pim D., Banks L. P53 polymorphic variants at codon 72 exerts different effects on cell cycle progression // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 10. P. 196–199.
18. Powell B.L., van Staveren I.L., Roosken P. et al. Associations between common polymorphisms in TP53 and p21WAF1/Cip1 and phenotypic features of breast cancer // Carcinogenesis. 2002. Vol. 23. P. 311–315.
19. Prasard K.N., Cole W.C., Hasse G.M. Health risk of low dose ionizing radiation in humans // Exp. Biol. Med. 2004. Vol. 229. P. 378–382.
20. Sengupta S., Harris C.C. P53: Traffic cop at the crossroad of DNA repair and recombination // Natl. Rev. Mol. Cell Biol. 2005. Vol. 6, № 1. P. 44–55.
21. Tan X.-L., Popanda O., Ambrosone S.B. et al. Association between TP53 and p21 genetic polymorphisms and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2006. Vol. 97, № 3. P. 255–262.
22. Thomas M., Kalita A., Labrecque S. et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically // Mol. Cell Biol. 1999. Vol. 19. P. 1092–1100.
23. Walker K.K., Levine A.J. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 15335–15340.
24. Wang-Gohrke S., Becher H., Kreienberg R. et al. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 is associated with an increased risk for breast cancer by the age of 50 years // Pharmacogenetics. 2002. Vol. 12, № 3. P. 269–272.
25. Wu X., Zhao H., Amos C.I. et al. P53 genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity // J. Natl. Cancer Inst. 2002. Vol. 94. P. 681–690.

Поступила 19.06.07