

## Литература

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996–2005 гг. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2006.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001. с. 2–5.
3. Fujii Y., Kawakami S., Koga F. et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92:559–62.
4. Zieger K., Wolf H., Olsen P.R., Hojgaard K. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000;85:824–8.
5. Borhan A., Reeder J.E., O'Connell M.J. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003;169:2106–9.
6. Soloway M., Bruck D.S., Kim S.S. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003;170:438–41.
7. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186–90.
8. Sengupta S., Blute M.L. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2006;67(3 Suppl1):48–54.
9. Gospodarowicz M. Radiotherapy and Organ Preservation in Bladder Cancer: Are We Ignoring the Evidence? *J Clin Oncol* 2002;14:3048–50.
10. Quek M.L., Stein J.P., Daneshmand S. et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006;175:886–90.
11. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complication of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007; 51:397–402.
12. Michaelson M.D., Shipley W.U., Heney N.M. et al. Selective bladder preservation for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2004; 90:578–81.
13. Rosenberg J.E., Carroll P.R., Small E.J. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174:14–20.
14. Weizer A.Z., Joshi D., Daignault S. et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1287–93.
15. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
16. Palou J. Patient risk profiles: prognostic factors of recurrence and progression. *Eur Urol Suppl* 2006;5:648–53.
17. Wazait H.D., Al-Bhueissi S.Z., Patel H.R. et al. Long-term surveillance of bladder tumours: current practice in the United Kingdom and Ireland. *Eur Urol* 2003;43:485–8.
18. Leibovitch L., Ben-Chaim J., Ramon J. et al. The significance of urethral obstruction in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Surg Oncol* 1993;52:31.
19. Wallace A. Superficial bladder cancer. *Comprehensive Urology*. Ed. by R.M. Weiss, N.J.R. George, P.H. O'Reilly; 2001. p. 363–73.
20. Tinzi M., Marberger M. Urinary Markers for Detecting Bladder Cancer. *EAU Update Series* 2003;1(2):64–70.
21. Satoh E., Miyao N., Tachiki H. Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy. *J. Urol* 2002;41:178–81.

## Роль генетических факторов в формировании злокачественных новообразований мочевого пузыря

В.Н. Павлов<sup>1</sup>, С.М. Измайлова<sup>1</sup>, А.А. Измайлов<sup>1</sup>, Т.В. Викторова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава;

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа

### GENETIC FACTORS ROLE IN FORMATION OF MALIGNANT NEOPLASIA OF URINARY BLADDER

V.N. Pavlov<sup>1</sup>, S.M. Izmaylova<sup>1</sup>, A.A. Izmaylov<sup>1</sup>, T.V. Viktorova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Public education institution of the higher professional education Bashkir public medical university, Ufa city;

<sup>2</sup>Genetics and biochemistry institution, Ufa city

*Malignant neoplasias are one of the most complicated medical and social problems. According to WHO data, about 3% of the all malignant neoplasias are comprised of bladder cancer (BC). According to numerous epidemiological studies, up to 90% of the all malignant neoplasias arise due to hostilities impacts and accumulation of genotoxic substances as well as carcinogens and mutagens. The main genetic factors are considered and their impact on the bladder malignant neoplasias formation is analysed in the article. The given data testify to the important role of the xenobiotics detoxication enzymes, gene methylation state, cytokines activity in the development of the tumor processes and specifically BC.*

Урологические заболевания представляют серьезную социальную, медицинскую и экономическую проблему. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, болезни мочевого пузыря к концу 1990-х годов составили до 7–10% общих показателей заболеваемости населения. Среди болезней мочевого пузыря можно выделить группу заболеваний, наиболее значимых в медико-демографическом, социальном и экономическом отношении. К ним относят и злокачественные новообразования [1].

По данным ВОЗ, около 3% всех злокачественных заболеваний составляет рак мочевого пузыря (РМП).

По темпам прироста среди онкоурологических заболеваний РМП занимает 2-е место после рака предстательной железы. В 2005 г. «грубый» показатель заболеваемости РМП был равен 8,94 на 100 тыс. населения, прирост за последние 10 лет достиг 27% [2].

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям практически все широко распространенные заболевания, включая до 90% всех злокачественных новообразований, в той или иной мере связаны с неблагоприятными факторами внешней среды, накоплением в ней генотоксических соединений, в том числе канцерогенов и мутагенов [3, 4].

Генетический дефект может быть вызван генотоксическими факторами, такими как бензол, мелфалан, азатиоприн, хлорбутил, бензопирен, анилиновые красители, неорганические соединения хрома, никеля, селена, физическими факторами (радиационное, ультрафиолетовое, лазерное облучение) или онкогенными вирусами [4, 5]. Процесс непосредственного действия канцерогена на клетку, приводящий к повреждению ДНК, нарушающий нормальную функцию генов и кодируемых ими белков, называется инициацией опухолевого роста [6]. Многие из генов, вовлеченных в канцерогенез, кодируют белки, необходимые для пролиферации, дифференцировки и апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) [7].

В настоящее время известно большое количество генов и генных семейств, контролирующих синтез белков, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков и играющих важную роль в процессах токсичности и канцерогенности [8]. Активность ферментов наследуется по общим законам генетики и варьирует в широких пределах. По своей функциональной активности белковые продукты аллельных вариантов генов детоксикации могут делиться на несколько порядков. Это делает обмен веществ у человека либо сверхактивным, либо, напротив, очень медленным. Естественно, что разница в метаболической активности ферментов будет существенно влиять на чувствительность разных индивидуумов к генотоксическому (канцерогенному, мутагенному) действию химических веществ [3].

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, подвергаются биотрансформации, т.е. энзиматическому превращению жирорастворимых экзогенных или эндогенных соединений в полярные водорастворимые менее активные и более инертные метаболиты, легко выводимые из организма [4, 7]. Однако нередко промежуточные продукты биотрансформации, особенно на начальных этапах этого процесса, могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной, канцерогенной активностью, чем исходные соединения, и вследствие этого являться причиной различных патологических состояний и болезней [4, 7, 9].

Система биотрансформации ксенобиотиков представлена сложным процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение эндогенных и экзогенных токсичных соединений. Фаза активации находится под контролем цитохромов P450, эстераз, амидаз, алкогольдегидрогеназ и т.д. [3, 4, 10, 11].

Главное назначение фазы детоксикации ксенобиотиков — нейтрализация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов, накопленных в организме. Ферменты детоксикации ксенобиотиков экс-

прессируются во многих тканях и функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков [3, 12]. В этой фазе принимают участие глутатион-, глюкуронил- и ацетилтрансферазы, превращающие токсичные промежуточные продукты метаболизма в полярные, водорастворимые нетоксичные соединения, подлежащие выведению из организма.

Глутатион-S-трансферазы (GST) катализируют реакцию связывания глутамата с различными алифатическими, ароматическими, эпоксидными и гетероциклическими соединениями, широко представленными в атмосфере индустриально загрязненных городов (органофосфаты, пестициды, алкилирующие агенты, эпоксиды, полициклические ароматические гидрокарбонаты — бензопирен) [3, 5, 13]. В зависимости от типа субстрата в семействе GST выделяют 4 класса (альфа —  $\alpha$ , мю —  $\mu$ , пи —  $\pi$  и тета —  $\tau$ ). GST класса  $\mu$  подразделяют на 5 групп: GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4, GSTM5. Среди них особый интерес представляет GSTM1, экспрессирующийся в печени и клетках крови лимфоидной линии дифференцировки [12]. В результате неравного кроссинговера между высокоидентичными повторами, фланкирующими ген GSTM1, возникает протяженная делеция (около 10 тпн), определяющая GSTM1\*0 генотип. В результате делеции гена GSTM1 белковый продукт не синтезируется [8].

К глутатионам класса  $\pi$  относят фермент GSTP1, который экспрессируется в плаценте, селезенке, сердце, мозге, легких и всех гемопоэтических клеточных линиях [12]. Исследования ряда авторов показали, что изоформы GSTP1 имеют различия в термостабильных свойствах, что приводит к модификации функции белка и обуславливает изменения каталитической активности [10].

Представитель глутатионов класса  $\tau$  — GSTT1 — вовлечен в биотрансформацию низкомолекулярных высококанцерогенных соединений, таких как оксид этилена, моно- и дигалометаны [3].

Фермент фазы детоксикации ариламин-N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2) участвует в ацетилировании многих ксенобиотиков, в особенности лекарственных препаратов, содержащих ароматические аминные или гидразиновые группы. К субстратам NAT2 относят также токсичные нитрозамины в сигаретном дыме, оксидантах и пестицидах. Активность NAT2 обнаружена в печени, легких, толстом кишечнике, почках и мочевом пузыре. Различают фенотипы быстрых и медленных ацетиляторов по гену NAT2. Медленное ацетилирование неблагоприятно в плане метаболизма различных лекарств, когда инактивация возникающих в фазе детоксикации потенциально токсичных продуктов не происходит или задержана во времени. При этом электрофильные метаболиты, взаимодействуя с макромоле-

кулами клетки, могут индуцировать цитотоксический и мутагенный эффект. Генетически детерминированные различия в ацетилировании ароматических аминов, присутствующих в окружающей среде, таких как красители, никотин, антиоксиданты, пестициды, лекарственные препараты, инактивируются ферментом NAT2. Интересно, что как быстрые, так и медленные ацетиляторы NAT2 имеют предрасположенность к развитию различных новообразований, в том числе РМП [8]. Согласно данным Г.А. Белицкого, у медленных «ацетиляторов» опухоли возникают почти в 10 раз чаще, чем у быстрых [9].

Фазу выведения из организма продуктов детоксикации обеспечивает транспортная АТФ-аза — Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости — MDR1) [14]. Показано, что ген MDR1 экспрессируется в клетках печени, почек, толстого и тонкого кишечника, мышечной ткани. Белок MDR1 играет существенную роль в выведении экзогенных ксенобиотиков и токсичных субстратов обмена веществ из организма. В гене MDR1 обнаружен ряд полиморфизмов, некоторые из них оказывают влияние на экспрессию. Полиморфизм С3435Т в 26-м экзоне гена MDR1 в гомозиготном состоянии приводит к резкому снижению экспрессии и функциональной активности Р-гликопротеида и, соответственно, к увеличению уровня субстрата (лекарственного вещества) в плазме [13]. В исследованиях Р. Sonneveld показано, что при повышении экспрессии гена MDR1 понижает чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим препаратам [14]. Изучение полиморфизмов и мутаций в гене MDR1 и их влияния на экспрессию гена является важной задачей для совершенствования терапии различных заболеваний лекарственными препаратами.

Литературные данные, касающиеся изучения полиморфизма генов детоксикации у больных с онкологической патологией, немногочисленны. Между тем проведенные исследования указывают на информативность указанных генетических систем при анализе их ассоциации со злокачественными новообразованиями. Так, при исследовании полиморфизма гена GSTM1 установлена ассоциация генотипа GSTM1\*0 с риском развития различных злокачественных новообразований, включая РМП [14, 15–17]. Ген GSTT1 ассоциирован с риском развития различных злокачественных новообразований. В литературе имеются сведения о полиморфизме гена GSTP1 — замена 1578A-G (Ile105Val), которая определяет низкую функциональную активность белка, ассоциируется с риском развития онкологических заболеваний, в том числе РМП [3, 10, 14, 15–17]. Показана ассоциация полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTP1, GSTT1 с острым лейкозом у де-

тей [18]. Установлена важная роль генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена-онкосупрессора p53 в развитии различных гистологических типов рака легкого [19]. Фенотип медленных ацетиляторов NAT2 также рассматривают как фактор риска развития РМП [3, 9].

В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток. Совершенно естественно поэтому, что нарушения регуляции клеточного цикла — неотъемлемый и основополагающий признак неопластической клетки. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клеток при новообразованиях является результатом дисрегуляции 2 основных путей контроля клеточного цикла: p53/p21 и p16/pRb (pRb — белок ретинобластомы) [20–22]. В регуляции пролиферации большое значение имеет p16/Rb-контроль клеточного цикла. Фосфорилирование pRb комплексом циклин—циклинзависимые киназы (ЦЗК) способствует освобождению активатора транскрипции E2F в результате распада неактивного комплекса pRb—E2F, что приводит к вхождению клетки в синтетическую фазу клеточного цикла [20, 21]. Продукты генов-супрессоров опухолевого роста p15<sup>INK4b</sup> и p16<sup>INK4a</sup> работают как негативные регуляторы клеточной пролиферации, взаимодействуя с ЦЗК4 и подавляя ее киназную активность. В нормальных клетках эти молекулы действуют скоординированно в ответ на сигналы остановки клеточного цикла, в результате чего возникает задержка клетки в G<sub>0</sub>-фазе для репарации повреждений ДНК. В опухолевых клетках гены-супрессоры опухолевого роста часто бывают мутационно повреждены, а циклиновые комплексы — разрушены [21]. Вследствие этого опухолевые клетки проходят стадии клеточного цикла без репарации генетических повреждений.

В последнее время большое внимание уделяют исследованию Arg/Pro-полиморфизма 72-го кодона гена супрессора p53, который принимает участие в регуляции клеточного цикла и защите ДНК от мутаций при воздействии потенциальных канцерогенов [19, 23–25].

В основе инактивации генов-супрессоров опухолей и селективного роста злокачественно измененных клеток лежат генетические и эпигенетические повреждения. Генетические изменения включают точковые мутации, делеции, перестройки, тогда как эпигенетические изменения (метилирование) влияют на временной и пространственный контроль экспрессии гена без изменения в последовательности ДНК. Механизмом эпигенетических изменений служит обратимое присоединение метильной группы к цитозину в СО-динуклеотидах, расположенных в регуляторных участках ге-

нов. Это явление получило название аномального метилирования генов в опухолях.

Считается, что эпигенетические нарушения являются наиболее ранними и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания [26]. Кроме того, в литературе содержатся данные о том, что метилирование генов p16 и p15 ассоциировано с агрессивной формой опухоли и прогрессией заболевания [18, 21, 27, 28]. Следовательно, определение степени метилирования генов-супрессоров опухолевого роста может служить ранним маркером агрессивности опухолевого процесса. Инактивация генов, регулирующих клеточный цикл посредством аномального метилирования, широко представлена при РМП. Для многих генов-супрессоров показано аномальное метилирование в опухоли мочевого пузыря, но с различной интенсивностью [28]. Интересно, однако, что при РМП достаточно редко происходит аномальное метилирование гена p16, его инактивация в опухоли этого типа — чаще результат потери фрагмента 9p21 [29].

Важную роль в нарушении процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток при неотрансформации играют цитокины [11, 30]. Цитокины — полипептиды, участвующие в формировании и регуляции защитных реакций организма. К ним относят интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группу фактора некроза опухолей и некоторые другие. Условно все цитокины разделяют на про- и противовоспалительные. К первым относят преимущественно факторы некроза опухоли TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и лимфотоксин- $\alpha$  (ЛТ- $\alpha$ ), интерлейкины 1, 6 и 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), а также некоторые хемокины. Противовоспалительными функциями обладают интерлейкины 4, 10 и 13 (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), трансформирующий фактор роста В. Свой биологический эффект цитокины проявляют путем связывания с рецепторами на поверхности клеток. После этого происходит димеризация молекул gp 130 (внутриклеточный домен рецептора), что индуцирует тирозинкиназную активность в цитоплазме и вызывает фосфорилирование факторов транскрипции — переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT). После транслокации в ядро факторы транскрипции связываются с промотором индуцируемого гена и ускоряют его транскрипцию.

Первый ядерный ответ клеток на цитокины заключается в индукции генов раннего ответа (c-fos, c-myc, c-jun), являющихся ключевыми регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки и кодирующих белки, регулирующие репли-

кацию ДНК и усиливающие экспрессию многих протоонкогенов. Стимуляция экспрессии этих генов важна для выхода клеток из стадии G<sub>0</sub>, перехода ее в стадию G<sup>1</sup> и дальнейшей прогрессии клеточного цикла.

ФНО- $\alpha$  — мощный паракринный и аутокринный медиатор воспаления и иммунного ответа. Для этого цитокина характерно множественное действие на разные типы клеток благодаря модуляции экспрессии генов ростовых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и острофазных белков [31]. Для многих типов клеток этот цитокин выступает в качестве регулятора роста и дифференцировки. Однако при избыточной секреции ФНО- $\alpha$  действует как фактор активации макрофагов и нейтрофилов, индуцируя синтез каскада интерлейкинов, в котором наиболее важными являются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.

ФНО- $\alpha$  принимает участие в патогенезе различных заболеваний, включающих онкологическую патологию [32, 33]. Так, в работах ряда авторов отмечено повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных, страдающих онкологическими заболеваниями [34, 35].

ИЛ-6 — плеiotропный цитокин, участвующий в разнообразных патофизиологических процессах у человека. ИЛ-6 описан как Т-клеточный фактор стимуляции В-клеток, вызывающий терминальную дифференцировку В-лимфоцитов до плазматических клеток. Функции ИЛ-6 многочисленны и разнообразны. ИЛ-6 активирует пролиферацию клеток, сокращая G<sub>0</sub>-фазу гемопоэтических клеток-предшественников, играет важную роль в регуляции неспецифических защитных и иммунных реакций организма, так как ускоряет созревание нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров и стимулирует их активность. ИЛ-6 индуцирует дифференцировку нормальных В-клеток в антителопродуцирующие, стимулируя секрецию IgG, IgA, IgM.

ИЛ-10 относят к группе противовоспалительных цитокинов. Он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, а также повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов [11]. Полиморфизмы в промоторной области гена ИЛ-10 приводят к нарушению регуляции транскрипции гена. [36]. J. Grove и соавт. установили, что аллель А полиморфизма С-627А промоторной области гена ИЛ-10 ассоциирует с резким снижением уровня экспрессии гена [37].

В исследовании В. Basturk и соавт. пришли к выводу о том, что полиморфизмы цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 могут быть потенциальными генетическими факторами риска для РМП [38].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли ферментов детоксикации ксенобиотиков, состояния метилирования генов p15 и p16, активности цитокинов в развитии опухолевых процессов, в том числе РМП. Изучение полиморфных вариантов генов, ответ-

ственных за активность этих факторов, может прояснить некоторые вопросы относительно механизмов канцерогенеза при РМП и выявить молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с повышенным риском развития данного заболевания.

### Литература

1. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И. Ведущим останется клиническое мышление врача. Мед газета Башкортостана 2007;(3-4).
2. Русаков И.Г., Быстров А.А. Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2007;(3):43-5.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Асеев М.В. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб. «Интермедика»; 2000. с. 272.
4. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. Сорос образ журн 1999;1:8-12.
5. Геномика – медицине. Научное издание. Под ред. В.И. Иванова и Л.Л. Киселева. М., ИКЦ «Академкнига»; 2005. с. 392.
6. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб., ВМедА; 2001. с. 219.
7. Ставровская А.А. Канцерогенез. М., Научный мир; 2000. с. 413.
8. Natagima A. et al. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. Cad Saude Publica 2002;18(2):357-77.
9. Белицкий Г.А. Индивидуальная чувствительность к канцерогенам. Вместе против рака 2005;(4):6-9.
10. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск; 2003. с. 203.
11. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., Мир; 2000. с. 592.
12. Wang J., Deng Y., Li L. et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma a case-control study in Chinese population. Cancer Sci 2003;94:448-52.
13. Калимуллина Д.Х., Бакиров А.Б., Викторова Т.В. Множественная миелома. Уфа, Гилем; 2004. с. 29-32.
14. Sonneveld P. Presented at the international Myeloma Workshope. La Baule. France; 1995.
15. Brockmoller J., Cascorbi I., Kerb R. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N- acetyltransferase 2, glutathione S-transferase M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P 450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. Cancer Res 1996;56:3915-25.
16. Millikan R., Pitman G., Tse C.K. et al. Glutathione S-transferase M1, T3, and P1 Breast cancer. Cancer Epidem Biomark Prev 2000;12:567-73.
17. Miller D.P., Liu G., Lynch T.J. et al. Combinations of the variant genotypes of GSTP1, GSTM1 and p53 are associated with the lung cancer risk. Cancer Res 2002;62:2819-23.
18. Kuznetsova O.A., Yakupova E.V et al. Glutathione S - transpherase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) genes polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia . Med Genetica 2006;1(43):39-41.
19. Ушакова Н.В., Маркова Е.В., Лапешин П.В., Московских М.В. Комбинированные полиморфизмы генов GSTM1, GSTT1 и P53 в ассоциации с риском развития различных гистологических типов рака легкого. Мед генетика 2006;5(47):43-6.
20. Cui L., Shi Y., Qian J. et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclin-dependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium. Urol Res 2006;34(5):321-8.
21. Cairns P., Polascik T.J., Eby Y. et al. Frequence of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors. Nat Genet 1995;11(2):210-2.
22. Raspolini M.R., Nesi G., Baroni G. et al. p16 (INK4a) expression in urinary bladder carcinoma. Urol Androl 2006;78(3):97-100.
23. Borkowska E., Binka-Kowalska A., Constantinou M. et al. P53 mutations in urinary bladder cancer patients from Central Poland. J Appl Genet 2007;48(2):177-83.
24. Liu G., Miller D.P., Zhou W. et al. Differential association of the codon 72 p53 and, GSTM1 polymorphisms on histological subtype of non-small cell lung carcinoma. Cancer Res 2001;61:8718-22.
25. Moonen P.M., van Balken-Ory B., Kiemeny L.A. et al. Prognostic value of p53 for high risk superficial bladder cancer with long-term followup. J Urol 2007;177(1):80-3.
26. Belinsky S.A., Nikula K.J., Palmisano W.A. et al. Aberrant methylation of p16 (INK4a) is an early event in lung cancer and potential biomarker for early diagnosis. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(20):11891-6.
27. Marsit C.J., Houseman E.A., Christensen B.C. et al. Examination of a CpG island methylator phenotype and implications of methylation profiles in solid tumors. Cancer Res 2006;66(21):10621-9.
28. Pu R.T., Laitala L.E., Clark D.P. Methylation profiling of urothelial carcinoma in bladder biopsy and urine. Acta Cytol 2006;50(5):499-506.
29. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D. et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients. Oncol Rep 2004;11(4):745-51.
30. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002;(1).
31. Bazzoni F., Beutler N. The tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. N Engl J Med 1996;334:1717-25.
32. Hamann A., Mantzoros C., Vidal-Puig A. et al. Genetic variability in the TNF- $\alpha$  promoter is not associated Type II Diabetes Mellitus (NIDDM). Biochem Biophys Res Comm 1995;211:833-9.
33. Park K.S., Mok J.W., Rho S.A. et al. Analysis of TNFB and TNFA Ncol RFLP in colorectal cancer. Mol Cells 1998;8:246-9.
34. Lee Y.H., Harley J.B., Nath S.K. et al. Meta- analysis of TNF- $\alpha$  promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. Eur J Hum Genet 2006;14:364-71.
35. Partanen R., Koskinen H., Hemminki K. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients who have asbestosis and develop cancer. Occup Environ Med 1995;52:316.
36. Eskdale J., Gallagher G., Verweij C.L. et al. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. Proc Nat Acad Sci 1998;95:9465-70.
37. Grove J., Daly A.K., Brown A.S. et al. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut 2000;46:540-5.
38. Basturk B. et al. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. Cytokine 2006;35(1-2):1-5.