

Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии, г. Новосибирск, 1–2 октября 2008 г.

Варианты полиморфных изменений генов *p53*, *XRCC1* и *XPB* у детей с острым лимфобластным лейкозом

Казначеев К.С.¹, Белявская В.А.², Ляхович В.В.³, Поспелова Т.И.¹

Versions of polymorphous changes in *p53*, *XRCC1*, and *XPB* genes in children with acute lymphoblastic leucosis

Kaznachev K.S., Belyavskaya V.A., Lyakhovich V.V., Pospelova T.I.

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

² Исследовательский центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», г. Новосибирск

³ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, г. Новосибирск

© Казначеев К.С., Белявская В.А., Ляхович В.В., Поспелова Т.И.

Введение

Молекулярно-биологические исследования выявили вариабельность активности многих белков, играющих ключевую роль в процессах регуляции клеточной смерти. Часто подобное явление наблюдается как следствие генетического полиморфизма определенных белков и ранней, и поздней фазы апоптоза [5].

Многочисленные исследования роли нарушений апоптоза и пролиферации на различных стадиях онкогенеза стимулировали разработку новых диагностических методов и подходов к лечению острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). В ряде случаев определение у больных с онкопатологией апоптотического индекса (АИ) (параметр, характеризующий долю клеток с признаками апоптоза), равно как и содержания апоптозассоциированных белков, оказалось полезным для оценки течения опухолевых процессов.

При исследовании солидных опухолей было выявлено, что у больных с высоким АИ выше показатель 5-летней выживаемости (82%) по сравнению с больными с низкими значениями (60%). Кроме того, у больных с высокими показателями АИ при солидных опухолях частота рецидивов была достоверно ниже, чем у больных с низким АИ.

Очень важной для клетки (и для канцерогенеза) является ее способность воссоединять случайные двойные разрывы ДНК, что осуществляется двумя различными репарационными механизмами – негомологическим воссоединением концов (НГВК) ДНК и путем гомологической рекомбинации (ГР) при наличии по соседству второй копии неповрежденного идентичного по нуклеотидной последовательности сегмента ДНК, например сестринской хроматиды. Поскольку в диплоидных ядрах гомологические хромосомы пространственно разделены (хромосомные территории), репарация путем ГР преимущественно происходит в S- и G₂-фазах клеточного цикла, а НГВК осуществляется во время любой фазы цикла.

Следует отметить, что нарушение репарации ДНК приводит к повреждению генетического кода и, как следствие, к апоптотической гибели клетки при прохождении очередного цикла деления. Предполагается, что наличие полиморфных изменений в генах, контролирующих процесс репарации, может привести к резкому замедлению восстановления целостности ДНК.

Наиболее изученной системой репарации ДНК является эксцизионная репарация нуклеотидов (ЭРН). При ЭРН модифицированные нуклеотиды (например, пиримидиновые димеры) удаляются из поврежденной нити благодаря действию нуклеаз XPG и ERCC1/XPF, а образу-

щийся при этом односторонний пробел заполняется ДНК-полимеразами δ или ϵ с помощью PCNA и зашивается ДНК-лигазой. В ЭРН работают также геликазы XPD и XPB, входящие в состав комплекса TFIIH, и комплекс XPA/RPA, стабилизирующий расплетенный участок. Белок XRCC1 (X-ray-repair-cross-complementing) не обладает каталитической активностью, но служит как структурный белок в системе эксцизионной репарации оснований. Взаимодействуя N-концевым доменом с ДНК-полимеразой и C-концевым доменом с ДНК-лигазой III, он способствует замещению полимеразы лигазой и стимулирует реакцию лигирования. Клеточные линии с дефектным геном XRCC1 проявляют высокую чувствительность к рентгеновскому излучению и имеют большое количество нерепарированных односторонних разрывов [10].

Наиболее частыми генетическими изменениями при опухолях самой различной локализации (ЦНС, кишечник, молочная железа, легкие, печень, яичники) являются мутации p53. Мутационные изменения в структуре p53 сопровождают также развитие лимфом (при лимфоме Беркитта они обнаруживаются с частотой 25–30%, при явлениях генерализации — до 55%). В то же время потеря функции гена p53 в результате мутаций — относительно редкое событие при лейкозах, фиксируемое в 10–15% случаев лимфобластных и не более чем в 4% случаев миелобластных лейкозов взрослых. При лейкозах детского возраста, представленных почти исключительно ОЛЛ, частота встречаемости мутаций в гене p53 составляет около 2%.

В зависимости от влияния на функциональную активность гена могут быть выделены три группы мутаций p53 (Higashigama, 1994; Levine, 1993): 1) рецессивные, инактивирующие ген p53 только при одновременном мутировании обоих аллелей; 2) доминантно-негативные, для проявления которых достаточно изменения одной аллельной копии гена; 3) обуславливающие приобретение геном p53 онкогенного потенциала (как правило, доминантные). Следствием мутаций, отнесенных к последней группе, является способность активировать гены, не регулируемые геном p53 дикого типа, например MDR (ген мно-

жественной лекарственной устойчивости) и VEGF (эпителиальный фактор роста сосудов).

Инактивация p53 вследствие мутаций ассоциирована с прогрессией и неблагоприятным прогнозом онкогематологических заболеваний. Злокачественные клетки, несущие мутантный ген p53, характеризуются повышенной частотой хромосомных aberrаций и устойчивостью к химиотерапии, что, в свою очередь, является причиной генерализации лимфом и развития рецидивов и бластных кризов при лейкозах. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев лейкоза (особенно у детей) структура гена p53 не нарушается. Это заставляет предполагать наличие других механизмов его функциональной инактивации в бластных клетках.

Несмотря на то что потеря функции p53 является относительно редким событием, особенно при лейкозах детского возраста, некоторые авторы указывают на возможное наличие повышенной встречаемости при острых лейкозах полиморфных изменений данного гена. Подобные изменения могут приводить к снижению функциональной активности белка p53 и тем самым способствовать появлению клеток с мутациями генома, в том числе и с появлением онкогенов.

На сегодняшний день известно 13 полиморфизмов в структурной части гена p53, из которых 5 обнаружены в экзонах, а 8 — в интронах. Из экзонных полиморфизмы в кодонах 21, 36 и 213 являются «молчащими» (silent) и не приводят к изменениям в аминокислотной последовательности.

Мутации в интронах могут инициировать aberrантный сплайсинг премессенджер RNA (mRNA), продуцируя mRNA, которая может транслироваться в дефектный белок. Более того, полиморфизм в интронах может влиять на мутации в кодирующей области, чем увеличивает вероятность возникновения патологического фенотипа. Так как интроны вовлечены в регуляцию экспрессии генов и ДНК-белок, взаимодействие, мутации в последовательностях интронов могут влиять на функции белков.

В настоящее время многими исследователями изучается ассоциация между полиморфизмом p53 и исходом заболевания при раз-

личных онкологических заболеваниях (Satoh T. и соавт., 1996; Berhane и соавт., 1995). Исследователи Children's Cancer Group показали, что у детей с острым миелобластным лейкозом, гомозиготных по p53T_{P1} Val, продолжительность жизни при получении терапии, включающей высокие дозы антрациклинов и цитарабина, уменьшается. Частота смерти в ремиссии детей данной группы выше и обусловлена токсичностью терапии. При сравнении частоты развития рецидивов и наличия минимальной остаточной болезни с группой прочих детей, перенесших ОЛЛ, были получены сопоставимые данные.

Исходя из вышеизложенного, был проведен анализ встречаемости полиморфных изменений гена p53 по интронам 3 и 6 и экзону 4 полиморфных изменений генов регуляторов репарации ДНК у детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом, а также у здоровых детей и взрослых Новосибирской области. Дополнительно определялся уровень спонтанного апоптоза в различные периоды терапии.

Материал и методы

В настоящей работе представлены результаты исследования костного мозга 72 детей в возрасте от 4 мес до 14 лет, больных ОЛЛ, которые находились на обследовании и лечении в детском онкогематологическом отделении Новосибирской центральной районной больницы (Новосибирский областной детский онкогематологический центр). Диагностика ОЛЛ проводилась в соответствии с российскими критериями по протоколу МВ-2002.

Критериями включения в исследование явились наличие основного диагноза — острый лимфобластный лейкоз, возраст от 0 до 18 лет, а также добровольное информированное согласие родителей на проведение исследований.

Контрольные группы составили образцы ДНК лимфоцитов периферической крови 218 здоровых детей в возрасте 10–18 лет и 136 здоровых взрослых обоего пола. Выделенная ДНК данных групп была получена в лаборатории молекулярной биологии НПО «Вектор».

Клетки костного мозга у больных с ОЛЛ получали при проведении диагностической стерильной пункции до начала специфической полихимиотерапии (ПХТ), на 8-й и 15-й день ПХТ и при проведении контрольной пункции после достижения ремиссии и завершения химиотерапии.

Для определения спонтанного апоптоза использовали [7] проточную цитофлуориметрию с окраской аннексином V и пропидиум йодидом. Исследование апоптотических изменений проводили с применением проточного цитофлуориметра FACScan («Becton Dickinson»). Долю апоптотических клеток определяли на нефиксированных клетках.

Мутационная изменчивость в сайтах рестрикции устанавливалась по изменению длины рестрикционных фрагментов ДНК. Выделение ДНК из образцов проводили с помощью стандартного набора производства ООО «Лаборатория «Медиген» (г. Новосибирск) без фенола с использованием лизиса ткани гуанидинизотиоцианатом и последующей сорбцией ДНК на стеклянном носителе в соответствии с инструкцией производителя.

Для амплификации участков ДНК, содержащих полиморфные сайты, использовали пары нуклеотидных последовательностей, фланкирующих интересующие участки генов, синтезированные на синтезаторе ASM-800 («Биоссет», г. Новосибирск). Полученные фрагменты рестрикции подвергали вертикальному электрофорезу в 7%-м полиакриламидном геле в трисборатном буфере при $U = 8$ В/см. По окончании электрофореза ДНК выявляли, окрашивая гель в растворе бромистого этидия. Сканирование геля проводили в УФ-свете с помощью видеосистемы «DNA Analyzer».

Определение полиморфизма XRCC1 (Arg399Gln), p53 (Arg72Pro по экзону 4, dup16 bp по интрону 3, and MspI по интрону 6) проводилось посредством PCR-RFLP-анализа.

Результаты представлены в значениях медианы с разбросом данных от 25-го до 75-го перцентиля. Для оценки достоверности использовали U -критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 .

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 5.0.

Результаты и обсуждение

Средний уровень спонтанного апоптоза в исследуемой группе до начала проведения ПХТ был достоверно ниже, чем в группе здоровых детей (дети, не страдающие системными и онкологическими заболеваниями, не получавшие гормональных препаратов и не имевшие на момент исследования острых заболеваний). Инициальные значения спонтанного апоптоза клеток костного мозга (КМ) для группы детей с ОЛЛ составляли $(4,91 \pm 0,37)\%$, периферической крови (ПК) — $(8,62 \pm 0,71)\%$. Эти же показатели для здоровых детей составляли соответственно $(8,36 \pm 0,17)$ и $(13,14 \pm 0,26)\%$ ($p < 0,05$).

В табл. 1 представлены результаты исследований спонтанного апоптоза в группах с различным ответом на преднизолоновую профазу. По результатам индукционной терапии больные были разделены на две группы: группа 1 — количество бластных клеток в ПК ниже 1 000 в 1 мкл на 8-е сут и группа 2 — количество бластных клеток более 1 000 в 1 мкл.

Таблица 1

Показатели спонтанного апоптоза в зависимости от ответа на 8-е сут терапии

Бластные клетки	$n > 1\ 000$ в 1 мкл	$n < 1\ 000$ в 1 мкл
Исходные значения, %	$4,75 \pm 0,45$	$8,62 \pm 0,71$
На 8-е сут терапии, %	34,7 (24,0—43,1)	32,4 (20,5—52,0)

Примечание. Результаты представлены в значениях медианы (25—75-й перцентили).

Уровень спонтанного апоптоза на 8-е сут в сопоставляемых группах статистически не различался, но была отмечена достоверная разница ($p < 0,05$) между инициальными уровнями спонтанного апоптоза в данных группах.

Сравнение уровней спонтанного апоптоза лейкемических клеток КМ у больных данных групп на 15-е сут терапии выявило достоверную разницу — доля апоптотических клеток у лиц, имевших бластные клетки в костном мозге, была значимо ниже. Больные, имевшие более высокие показатели бластоза КМ на 15-е сут,

характеризовались высоким содержанием бластов в ПК на 8-е сут.

Таблица 2

Показатели клеточного цикла и спонтанного апоптоза в зависимости от ответа на 15-е сут терапии

Бластные клетки	$n < 5\%$	$n > 5\%$
Исходные значения, %	$8,62 \pm 0,71$	$5,68 \pm 1,05$
Спонтанный апоптоз, %	25,4 (21,0—59,9)	34,6 (20,4—46,5)*

*Статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Была проанализирована связь таких стандартных факторов риска, как лейкоцитоз в дебюте заболевания и ответ на преднизолоновую профазу, со способностью лейкемических клеток к спонтанному апоптозу. Из табл. 3 видно, что уровень спонтанного апоптоза бластных клеток до начала терапии не зависит от инициального лейкоцитоза. Так, в группах пациентов с лейкоцитозом более $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ уровень спонтанного апоптоза не различался. Если у пациентов в 1 мкл периферической крови имелось менее 1 000 лейкемических клеток на 8-е сут терапии кортикостероидами, наблюдается более высокая способность бластных клеток к спонтанному апоптозу до начала терапии.

Не удалось обнаружить достоверной разницы

в исследуемой группе по общепринятым факторам прогноза: распределению по полу, иммунофенотипу

бластных клеток, возрасту констатации заболевания, уровню лейкоцитоза и абсолютному количеству бластных клеток в анализе периферической крови.

Таблица 3

Влияние стандартных факторов риска на способность лейкемических клеток к спонтанному апоптозу до начала химиотерапии

Показатель	Уровень спонтанного апоптоза ($M \pm m$), %
Лейкоцитоз менее $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (8 человек)	$4,95 \pm 0,36$
Лейкоцитоз более $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (38 человек)	$4,36 \pm 0,49$
Бласты на 8-е сут терапии менее 1 тыс/мкл (34 человека)	$8,62 \pm 0,71$
Бласты на 8-е сут терапии более 1 тыс/мкл (12 человек)	$4,75 \pm 0,45$

Таким образом, высокий уровень спонтанного апоптоза характерен для пациентов с адекватным ответом на индукционную терапию, низкий уровень — для пациентов, частично резистентных к индукционной терапии.

Анализ распределения вариантов генотипа *p53* у здоровых лиц Новосибирской области показал, что у детей и у взрослых 75% популяции составляли лица, имеющие так называемый дикий гомозиготный вариант по интронам 3 и 6; доля мутантных гомозигот по этим же интронам

не превышала 5%. Частота встречаемости гетерозигот по экзону 4 составляла 45%, что не противоречит данным литературы.

Результаты сравнительного анализа частотных распределений полиморфных вариантов и гаплотипов гена *p53* представлены в табл. 4. При анализе структуры распределения вариантов генотипа *p53* у детей, страдающих ОЛЛ, по сравнению с группой здоровых подростков не было выявлено достоверной разницы в распределении полиморфных вариантов гена *p53*.

Таблица 4

Частотное распределение полиморфных вариантов гена *p53* в группах сравнения до проведения полихимиотерапии

Группа	Аллель		Генотип		
	1 (W)	2 (M)	11 (W/W)	12 (W/M)	22 (M/M)
<i>p53</i> W/dup16 bp intron 3 (отсутствие dup16 bp — 1 (W), dup16 bp — 2 (M))					
С острым лимфобластным лейкозом (n = 72)	0,823	0,177	0,677	0,290	0,033
Здоровые дети (n = 208)	0,856	0,144	0,75	0,212	0,038
Здоровые взрослые (n = 130)	0,888	0,112	0,785	0,208	0,007
<i>P53</i> Arg 72Pro экон 4 (Arg — 1 (W), Pro — 2 (M))					
С острым лимфобластным лейкозом (n = 72)	0,661	0,339	0,419	0,484	0,097
Здоровые дети (n = 218)	0,695	0,305	0,487	0,417	0,096
Здоровые взрослые (n = 136)	0,654	0,346	0,44	0,449	0,132
<i>P53</i> G13494C intron 6 (G (MspI+) — 1 (W), C (MspI) — 2 (M))					
Острый лимфобластный лейкоз (n = 72)	0,808	0,192	0,654	0,308	0,038
Здоровые дети (n = 210)	0,783	0,217	0,614*	0,338	0,048*
Здоровые взрослые (n = 127)	0,866	0,134	0,74*	0,253	0,0078*

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: n — количество человек.

При сравнении гаплотипов *p53* у детей, страдающих ОЛЛ, и группы здоровых взрослых выявлено: снижение частоты встречаемости гомозиготного дикого (GG13494) варианта полиморфизма в интроне 6 гена *p53* в 1,2 раза ($\chi^2 = 5,05$; $p = 0,0246$ (с учетом поправки Йетса на непрерывность)), повышение доли гомозиготного минорного варианта (AA13494) в 6,2 раза ($p = 0,0580$ для двустороннего варианта точного критерия Фишера).

Анализ структуры распределения вариантов генотипа у подростков по сравнению с группой здоровых взрослых показал снижение частоты встречаемости гомозиготного дикого (GG13494) варианта полиморфизма в интроне 6 гена *p53* в 1,4 раза ($\chi^2 = 5,35$, $p = 0,0246$ (с учетом поправки Йетса на непрерывность)), повышение доли гомозиготного минорного варианта (AA13494) в

6,8 раза ($p = 0,0520$ для двустороннего варианта точного критерия Фишера).

Полученные данные указывают на отсутствие ассоциаций между развитием у детей ОЛЛ и изучаемыми полиморфизмами *p53*. При этом становится возможным сделать вывод о вероятном наличии негативной ассоциации между определением A13494-полиморфных вариантов в интроне 6 гена *p53* с возрастом обследуемого.

Не было получено корреляционной связи между исходом инициальной терапии и вариантами гаплотипа *p53* (98% больных достигли ремиссии, срок наблюдения больных в ремиссии составляет от 3 до 16 мес).

Дополнительно были проанализированы аллельные варианты генов *XPD* и *XRCC1* в кодонах 399 (аргинин а глутамин) — (399 глутамин). Распределение изменений гена *XRCC1* Arg399Gln в

группе здоровых детей характеризуется следующим образом: 33,5% Arg/Arg, 52,8% Arg/Gln, 13,5% Gln/Gln (обследовано 196 здоровых детей в возрасте 4—10 лет).

Во всех группах сравнения выделены носители генотипических комбинаций, ассоциированных с различным уровнем активности спонтанного апоптоза (табл. 5, 6).

Таблица 5

Распределение комбинаций полиморфизмов генов p53 и XRCC1

Генотип гена p53 ex 4	Генотип гена XRCC1	Активность апоптоза	Группа		
			ОЛЛ (n = 23)	Здоровые дети (n = 140)	Взрослые (n = 130)
Arg72Arg	Gln399Gln	Высокая	0,043	0,057	0,046
Arg72Arg	Arg399Gln	+ 2σ	0,043	0,243	0,192
			0,087*	0,3*	0,238
Arg72Pro	Gln399Gln	Умеренная	0,043	0,007	0,038
Arg72Pro	Arg399Gln	+ 1σ — 1σ	0,174	0,214	0,208
			0,217	0,221	0,246
Pro72Pro	Arg399Arg	Пониженная	0,043	0,05	0,038
Pro72Pro	Arg399Gln	— 2σ	0,043	0,05	0,069
			0,087	0,1	0,108
Arg72Arg	Arg399Arg	Высокая	0,348	0,221	0,208
Arg72Pro	Arg399Arg	Умеренная	0,217	0,15	0,177
			0,565	0,371	0,385
Pro72Pro	Gln399Gln	Пониженная	0,043	0,007	0,023

Таблица 6

Распределение комбинаций полиморфизмов генов p53 и XPD

Генотип гена p53 ex 4	Генотип гена XPD	Активность апоптоза	Группа		
			ОЛЛ (n = 23)	Здоровые дети (n = 140)	Взрослые (n = 130)
Arg72Arg	Gln751Gln	Высокая	0,235	0,006	0,066
Arg72Arg	Lys751Gln		0,118	0,134	0,223
			0,353*	0,14***	0,289**
Arg72Pro	Gln751Gln	Умеренная	0	0	0,038
Arg72Pro	Lys751Gln		0,176	0,115	0,215
			0,176	0,115*	0,289*
Pro72Pro	Lys751Lys	Пониженная	0,059	0,05	0,041
Pro72Pro	Lys751Gln		0,059	0,083	0,024
			0,118	0,025	0,099
Arg72Arg	Lys751Lys	Высокая	0,294	0,414	0,174
Arg72Pro	Lys751Lys	Умеренная	0,059	0,217	0,116
			0,353*	0,631***	0,289**
Pro72Pro	Gln751Gln	Пониженная	0	0	0,033

В группе ОЛЛ по сравнению с здоровыми детьми обнаружено значимое снижение (в 3,4 раза) доли комбинации p53 ex 4 Arg72Arg + XRCC1 (Gln399Gln + Arg399Gln) (p = 0,04), определяющей пониженную или умеренную активность ЭРО в сочетании с высокой апоптотической активностью.

Группа ОЛЛ по сравнению со здоровыми детьми характеризуется значимым повышением доли сочетания p53 ex 4 Arg72Arg + XPD (Gln399Gln + Lys399Gln) (p = 0,03), соответствующего пониженной или умеренной активности ЭРН в сочетании с высокой апоптотической активностью. Одновременно отмечается достоверное снижение частоты ком-

бинации p53 ex 4 (Arg72Arg + Arg72Pro) + XPD Lys751Lys (p = 0,03), предполагающей высокую активность ЭРН в сочетании с высокой или умеренной апоптотической активностью.

Аналогичные различия с группой здоровых детей обнаружены и для здоровых взрослых: значимое повышение частоты комбинации p53 ex 4 Arg72Arg + XPD (Gln399Gln + Lys399Gln) ($\chi^2 = 8,43$; p = 0,01) и снижение доли сочетания p53 ex 4 (Arg72Arg + Arg72Pro) + XPD Lys751Lys ($\chi^2 = 30,53$; p = 0,01). В группе здоровых взрослых по сравнению с подростками отмечается достоверное повышение частоты комбинации

p53 ex 4 Arg72Pro + XPD (Gln399Gln + Lys399Gln) ($\chi^2 = 12,39$; $p = 0,01$) (умеренная апоптотическая активность в сочетании с пониженной или умеренной активностью ЭРН).

Приведенные результаты отражают разнонаправленное влияние двух репарационных механизмов (ЭРО и ЭРН), связанных с *p53*, на патогенез ОЛЛ у детей данной группы. Прослеживается онтогенетическая конверсия комбинационных сочетаний гена *XPD*.

Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать следующие выводы.

Частота и распределение встречаемости полиморфных вариантов гена *p53* у детей, страдающих ОЛЛ, не отличаются от таковых у здоровых подростков Новосибирской области.

У детей Новосибирской области, как здоровых, так и больных ОЛЛ, отмечается снижение частоты встречаемости гомозиготного дикого варианта интрона 6 гена *p53* (GG13494) и повышение доли гомозиготного минорного варианта интрона 6 гена *p53* (AA13494) по сравнению с группой здоровых взрослых.

Полученные данные еще раз подтверждают гипотезу об отсутствии влияния системы *p53* на генез ОЛЛ у детей.

Было выявлено, что у лиц, имеющих как изменения в системе белка XRCC1, так и более низкий уровень спонтанного апоптоза, отмечается относительно позднее наступление ремиссии. Все лица, погибшие от неуправляемой опухолевой прогрессии за период наблюдения, имели подобное сочетание исследуемых факторов.

Литература

1. Владимирская Е.Б. Механизмы апоптотической смерти клеток // Гематология и трансфузиология. 2002. V. 47 (2). P. 35–40.
2. Майорова О.А., Могл М.Т., Henze G., Румянцев А.Г. Полиморфизм CYP26 и NQO1 у детей с острым лимфобластным лейкозом // Вопросы гематологии (онкологии) и иммунопатологии в педиатрии. 2002. № 1 (1). С. 52–59.
3. Цвиренко С.В., Цаур Г.А. Полиморфизм генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы m1 и t1 у детей с острым лимфобластным лейкозом // Клинич. лаб. диагностика. 2006. № 2. С. 23–34.
4. Belson M., Kingsley B., Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review // Environmental Health Perspectives. 2007. V. 115. P. 138–145.
5. Beneke R., Geisen C., Zevnik B. et al. DNA excision repair and DNA damage-induced apoptosis are linked to poly(ADP-ribosyl)ation but have different requirements for p53 // Molecular Cell Biology. 2000. V. 20. P. 6695–6703.
6. Bolufer P., Barragan E., Collado M. et al. Influence of genetic polymorphisms on the risk of developing leukemia and on disease progression // Leukemia Research. 2006. V. 30 (12). P. 1471–1491.
7. David-Beabes G., London S. Genetic polymorphism of XRCC1 and lung cancer risk among African-American and Caucasians // Lung Cancer. 2001. V. 34. P. 333–339.
8. Gao W.-M., Romkes M., Siegfried J.D. et al. Polymorphisms in DNA repair gene XPD and XRCC1 and p53 mutations in lung carcinomas of never-smokers // Molecular Carcinogenesis. 2006. V. 45 (11). P. 828–832.
9. Hsieh L.-L., Chien H.-T., Chen I.-H. et al. The XRCC1 39Gln polymorphism and the frequency of p53 mutations in Taiwanese oral squamous cell carcinomas // Cancer. epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2004. V. 13 (1). P. 11–22.
10. Krajcinovic M., Labuda D., Mathonnet G. et al. Polymorphisms in genes coding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia // Clinical. Cancer. Research. 2002. V. 8. P. 802–810.
11. Matullo G., Duning A.M., Guarrera S. et al. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study // Carcinogenesis. 2006. V. 27 (5). P. 997–1007.