

УДК: 616.441,006.6:575.113.2

Я. М. Міщук<sup>1</sup>, С. В. Серга<sup>1</sup>, О. К. Коляда<sup>2</sup>, Л. І. Остапченко<sup>1</sup>, С. В. Демидов<sup>1</sup>,  
І. А. Козерецька<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Навчально-науковий центр  
“Інститут біології”, вул. Володимирська 64, м. Київ, 01601, Україна

<sup>2</sup>Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, вул. Вишгородська 67, м. Київ,  
04114, Україна

## ЧАСТОТА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ 72 КОДОНУ ГЕНА *TP53* (RS1042522) СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

**Мета.** Визначити частоту алелів Arg та Pro кодону 72 гена *TP53* серед населення України.

**Методи.** Частоту алелів визначали для 148 умовно здорових людей. Генотипування проводили методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати.** Генотипом Arg/Arg характеризувались 31 особа (20,9 %), генотипом Arg/Pro – 116 осіб (78,4 %), тоді як генотип Pro/Pro ідентифіковано лише у 1 людини (0,7 %). Розподіл отриманих частот генотипів не відповідає рівновазі Харді-Вайнберга ( $\chi^2=59,7$ ,  $p<0,0001$ ).

**Висновок.** Частоти алелів Arg та Pro в популяції України становлять 60 та 40 % відповідно, що статистично відрізняється від частот, характерних для Польщі, Чехії, США та Бразилії.

**Ключові слова:** поліморфізм, ген *TP53*, ризик розвитку раку, УФ-опромінення.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 414–419.*

Y. M. Mishchuk<sup>1</sup>, S. V. Serga<sup>1</sup>, O. K. Koliada<sup>2</sup>, L. I. Ostapchenko<sup>1</sup>, S. V. Demydov<sup>1</sup>,  
I. A. Kozeretska<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Centre “Institute of Biology”,  
Volodymyrska str., 64, Kyiv, 01601, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution “D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine”, Vyshhorodska str., 67,  
Kyiv, 04114, Ukraine

## *TP53* codon 72 polymorphic variants (Rs1042522) frequency in the Ukrainian population

**Objective.** To estimate frequencies of polymorphic variants of *TP53* codon 72 in the Ukrainian population.

**Materials and methods.** We determined the allele frequencies for 148 healthy people. Genotyping was performed by allele-specific polymerase chain reaction.

**Results.** We identified 31 individuals (20.9 %) with Arg/Arg genotype, Arg/Pro genotype was identified for 116 individuals (78.4 %), whereas genotype Pro/Pro was rare and was found in one person only (0.7 %). Genotype distributions were not within Hardy-Weinberg equilibrium ( $\chi^2 = 59.7$ ,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** Arg and Pro allele frequencies in the population of Ukraine are 60 and 40 % respectively, which is significantly differ from the frequencies described in the literature for Poland, the Czech Republic, the USA and Brazil.

Key words: codon 72 polymorphism, gene *TP53*, the cancer risk, UV radiation.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:414-419.*

✉ Козерецька Ірина Анатоліївна, e-mail: iryna.kozeretska@gmail.com

## ВСТУП

Відомо, що спадкові фактори відіграють важливу роль у формуванні патологічних процесів, діючи як етіологічний чинник, або беручи участь в патогенезі захворювання. Вважається, що поліморфізми у функціонально критичних генах є факторами ризику розвитку багатьох захворювань, в тому числі різних типів онкопатології [1]. Генетична схильність до розвитку онкологічних захворювань може зумовлюватися одонуклеотидними поліморфізмами у генах, залучених у різні сигнальні шляхи, включаючи репарацію ДНК, метаболічні шляхи та контроль клітинного циклу. На сьогодні все більше привертають увагу генетичні варіанти гена *TP53*, зокрема поліморфізм Arg72Pro (215C>G, rs1042522), в етіології різних типів онкологічних захворювань [2].

Поліморфізм rs1042522 – це варіація C і G в кодоні 72 4-го екзона, що призводить до зміни амінокислоти проліну (Pro) на аргінін (Arg) в пролін-збагаченому домені білка p53. Форми білка p53Pro та p53Arg характеризуються конформаційними відмінностями [3, 4]. Показано також, що ці варіанти не є функціонально еквівалентними: pArg72 індукує апоптоз та пригнічує ріст пухлин більш ефективно, ніж pPro72 [2], а pPro72 зумовлює більш високий рівень зупинки клітин на стадії G1 [5].

Спостерігаються виражені етнічні особливості частот варіантів даного поліморфізму. Так, частота алеля *Pro72* вища в популяціях, розташованих ближче до екватора [6]. Вважають, що функціональні відмінності білка p53, зумовлені наявністю того чи іншого алеля, багато тисяч років тому були причиною значних змін у частоті алельних варіантів 72 кодону *TP53* в залежності від широтних координат. Зокрема, *Pro72* вважається більш древньою формою, частота якої в африканських популяціях сягає 60–90 %, тоді як алель *Arg72* виник приблизно 30–50 тис. років тому, і його частота збільшувалась з міграціями на північ, де вона сягає 75–85 %. Найбільш імовірними елементами еволюційного тиску добору, які призвели до географічної фіксації алелів, можливо, є те, що у жінок-носіїв спостерігається успішна імплантація, а отже, репродукція, тоді як *Pro72* є фактором ризику порушень імплантації. Іншою причиною може бути резистентність до УФ-опіків у носіїв *Pro72*. Регуляція пігментації та стійкість до УФ-опіків пов'язані зі здатністю p53 впливати на активацію тирозинази. Особини з *Arg72* формою сильніше вражаються УФ-опроміненням, а носії форми білка *Pro72* з високою частотою зустрічаються серед темношкірих рас, які

## INTRODUCTION

It is known that hereditary factors play an important role in the formation of pathological processes, acting as a causative factor or participating in disease pathogenesis. It is believed, that polymorphisms in the functional critical genes could be risk factors for many diseases, including various types of cancer [1]. Genetic predisposition to the cancer development can be caused by single nucleotide polymorphisms in genes which are involved in a various signaling pathways, including DNA repair, metabolic pathways and cell cycle control. Today more and more attention of world scientific society attracts the etiology of various types of cancer and related to them genetic variants of *TP53* gene, in particularly, polymorphism Arg72Pro (215C>G, rs1042522) [2].

Polymorphism rs1042522 is a variation of C and G nucleotides in codon 72 of exon 4, which leads to the amino acid change from proline (Pro) to arginine (Arg) in proline-enriched domain of the p53 protein. p53Pro and p53Arg protein forms are characterized by conformational differences [3, 4]. These variants are not functionally equivalent: thus, pArg72 induces apoptosis and inhibits tumor growth more effectively than pPro72 [2], and pPro72 appears to induce higher levels of G1 arrest [5].

The frequency of different polymorphic variants is ethnicity-specific. The frequency of *Pro72* allele is higher in the populations located closer to the equator [6]. It is believed that the functional differences of the p53 protein, caused by presence of a particular allele, presumably millennia ago resulted in significant changes in the frequency of allelic variants of *TP53* codon 72, correlating to the latitude coordinates. In particular, *Pro72* is more ancient form. Its frequency reaches 60–90 % in African populations, while *Arg72* allele appeared around 30–50 thousand years ago and its frequency increased with migration to the north, where it reaches 75–85 %. Most likely evolutionary reason to the geographical fixation of alleles is the fact that carrier women are characterized by more successful implantation and thus, have higher reproductive success, while presence of *Pro72* variant is a risk factor of implantation disorders. Another reason may be a resistance to the UV mediated burns of the carriers of *Pro72*. Pigmentation regulation and resistance to UV burns associated with the ability of p53 protein affects tyrosinase activity. Individuals with p53Arg form are more sensitive to the effect of UV radiation, thereby p53Pro protein form was found at high frequency

походять з районів з високим рівнем УФ-активності [3].

*TP53* є одним з ключових генів-супресорів пухлин, продукт якого інгібує злаякісну трансформацію. Окрім інактивуючих мутацій, факторами ризику розвитку раку вважаються генетичні поліморфізми цього гена [7]. Останнім часом поліморфізм 72 кодо-ну *TP53* інтенсивно вивчається на предмет його зв'язку з ризиком розвитку раку, до того ж, обидві форми – *Arg* та *Pro*, розглядаються у якості потенційних факторів ризику. Однак результати досліджень такого зв'язку залишаються неоднозначними [2, 3, 8]. На сьогодні статус поліморфізму rs1042522 серед населення України не визначений.

## МЕТА

Метою даного дослідження була ідентифікація частоти поліморфних варіантів 72-го кодону гена *TP53* у жителів України.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були залучені 148 умовно здорових людей віком від 18 до 80 років. Всі обстежувані є вихідцями і проживають на території України.

Виділення геномної ДНК проводили із периферійної крові за допомогою набору “ДНК-сорб В” (AmpliSens, Росія) за протоколом фірми-виробника.

Генотипи *TP53* в кодоні 72 були визначені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням алель специфічних праймерів: p53Pro+/p53- (p53Pro+: 5'GCCAGAGGCTGCTCC-CCC; p53-: 5'CGTGCAAGTCACAGACTT) – для Pro послідовності; p53+/Arg- (p53+: 5'TCCCCCTTGCC- CGTCCCAA; p53Arg- : 5'CTGGTGCAGGGGC- CACGC) – для Arg послідовності [9]. Продуктом пролін-специфічної ПЛР є продукт 177 п.о., тоді як аргінін-специфічної ПЛР – 141 п.о. ПЛР проводили за схемою, описаною в літературі [9], з деякими модифікаціями: денатурація 3 хв при 95 °С, 40 циклів (денатурація 40 с/95 °С, відпал праймерів 30 с/56 °С, синтез 40 с/72 °С), заключний синтез 5 хв при 72 °С.

Для кожної проби проводилось 2 реакції: перша з використанням пари праймерів p53Pro+/p53- та друга з використанням пари праймерів p53+/Arg-. Реакція проводилась у суміші об'ємом 20 мкл (2,5 мкл геномної ДНК, 2 мкл 10x ПЛР-буферу (10X DreamTaq Buffer, “Thermo Scientific”, USA), 2 мкл 2 мМ dNTP (“Thermo Scientific”, USA), по 0,5 мкл 20 мМ кожного праймера, 0,2 мкл Таq-полімерази (1 од.акт/мкл “Thermo Scientific”, USA), 12,5 мкл дистильованої води), яка готувала-

among the black races individuals originating from the high UV activity areas [3].

*TP53* is one of the key tumor suppressor genes, a product of which inhibits malignant transformation. In addition to the inactivating mutations, genetic polymorphisms in this gene are also considered to be strong cancer risk factors [7]. Recently, *TP53* codon 72 polymorphism extensively studied in terms of its relation to the risk of cancer development. In addition, both *Arg* and *Pro* alleles are considered to be potential cancer risk factors. However, the results of these studies are highly controversial [2, 3, 8]. Rs1042522 polymorphism status in the Ukrainian population is not defined.

## OBJECTIVE

The objective of this study was to estimate frequencies of polymorphic variants of *TP53* codon 72 in the Ukrainian population.

## MATERIALS AND METHODS

The study involved 148 healthy people from 18 to 80 years old. All participants are native to Ukraine.

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples using a “DNA-SORB-B kit” (AmpliSens, Russia).

*TP53* genotypes were determined via allele-specific polymerase chain reaction (PCR) using following primers: p53Pro +/p53- (p53Pro+: 5GCCAGAGGCTGCTCCCCC; p53-: 5CGTGCAAGTCACAGACTT) – for Pro allele; and p53+/Arg- (p53+: 5TCCCCCTTGCCGTCCTCAA; p53Arg-: 5CTGGTGCAGGGGCCACGC) – for Arg allele [9]. The product length of the Pro specific reaction is 177 bp, while Arg specific reaction yield 141 bp. PCR was performed following the standard protocol with minor modifications [9] (denaturation 3 min at 95 °C, 40 cycles (denaturation, 40 s/95 °C, annealing of primers, 30 s/56 °C, synthesis, 40 s/72 °C), final synthesis 4 min at 72 °C).

For each sample, two reactions were performed: the first one using a pair of primers p53Pro+/p53- and the second using a pair of primers p53 +/Arg-. The reaction was conducted in a total volume of 20 µl containing 2.5 µl of genomic DNA, 2 µl of 10x PCR buffer (10X DreamTaq Buffer, “Thermo Scientific”, USA), 2 µl of 2 mM dNTP (“Thermo Scientific”, USA), 0.5 µl of 20M each primer, 1 U of Taq DNA polymerase (“Thermo Scientific”, USA), 12,5 µl of distilled DNAase free water),

ся для всіх проб разом, а вже потім додавалась ДНК.

Візуалізацію продуктів ПЛР проводили в 3 % агарозному гелі.

Відмінності між частотами алелів в різних групах розраховували з використанням критерію Фішера для якісних ознак [10]. Відповідність розподілів генотипів оцінювали за рівнянням Харді-Вайнберга (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Генотип Arg/Arg ідентифіковано у 31 особи (20,9 %), генотип Arg/Pro – у 116 осіб (78,4 %), тоді як генотип Pro/Pro лише у 1 людини (0,7 %). Частота алелей Arg та Pro складає  $60 \pm 4\%$  та  $40 \pm 4\%$  відповідно. Отримані частоти генотипів не відповідають очікуванім рівноважним у відповідності до рівняння Харді-Вайнберга ( $\chi^2 = 59,7$ ,  $p < 0,0001$ ).

Відомо, що частота певних алелів в різних популяціях може визначатися етнічними особливостями досліджуваних груп [11]. Для характеристики частот генотипів 72-го кодону гена TP53 серед населення України, було проведено порівняння отриманих результатів з даними, наведеними для інших спільнот (табл. 1).

Аналіз частот алельних варіантів 72 кодону гену TP53 в країнах з різних частин світу показав, що час-

which was prepared in advance with following DNA adding.

Visualization of PCR products was performed in 3 % agarose gel.

The allele frequency differences in groups were calculated using F-test (Fisher's ratio test) [10]. Compliance of the genotypic distribution was assessed by the Hardy-Weinberg equilibrium equation (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>). Data analysis was performed in MS Excel.

## RESULTS AND DISCUSSION

We identified 31 individuals (20.9 %) with Arg/Arg genotype, Arg/Pro genotype was found in 116 persons (78.4 %), whereas genotype Pro/Pro was rare i.e. in one person only (0.7 %). Arg and Pro allele frequency were  $60 \pm 4\%$  and  $40 \pm 4\%$ , respectively. Obtained genotype frequencies were not within the Hardy-Weinberg equilibrium ( $\chi^2 = 59.7$ ,  $p < 0.0001$ ).

It is suggested that the frequency of certain alleles in different populations can be defined by the ethnic characteristics of the studied groups [11]. To analyze the genotype frequency features in population of Ukraine we compared our data with results presented in other studies for world communities (Table. 1).

Analysis of the allelic variants frequency of the TP53 codon 72 across countries showed that the fre-

### Таблиця 1

Частоти генотипів 72 кодону гену TP53 в різних країнах

Table 1

The genotype frequencies of TP53 codon 72 in different countries

Країна Country	Рік Year	Умовно здорові, n (%) Almost healthy people, n (%)			N	Частота алелів ( %) Allele frequency (%)		F*	p*
		Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro		Arg	Pro		
Польща / Poland	2010 [11]	49 (58,3)	34 (40,5)	1 (1,2)	84	79	21	9,33	< 0,05
Словаччина / Slovakia	2000 [1]	71 (49)	54 (37,2)	20 (13,8)	145	68	32	2,04	> 0,05
Росія / Russia	2015[12]	95 (45)	90 (42,7)	26 (12,3)	211	66	34	1,35	> 0,05
Чехія / Czech Republic	1999[11]	92 (53,5)	61 (35,5)	19 (11,1)	172	71	29	4,28	< 0,05
Бразилія / Brasilia	2011 [1]	90 (56,6)	60 (37,7)	9 (5,7)	159	75	25	7,96	< 0,05
США / USA	2008 [1]	390 (65,2)	156 (26,1)	52 (8,7)	598	78	22	18,33	< 0,05
Греція / Greece	2002 [1]	24 (24,2)	64 (64,7)	11 (11,1)	99	57	43	3,46	> 0,05
Туреччина / Turkey	2001 [1]	42 (36,8)	55 (48,2)	17 (15)	114	61	39	1,91	> 0,05
Японія / Japan	2008 [1]	182 (36,5)	237 (47,6)	79 (15,9)	498	60	40	3,22	> 0,05
Китай / China	2012 [1]	253 (33,8)	369 (49,3)	126 (16,9)	748	58	42	0,2	> 0,05
Індія / India	2010 [1]	200 (49,6)	159 (39,5)	44 (10,9)	403	69	31	1,69	> 0,05
Україна / Ukraine	Наші результати Our results	31 (20,9)	116 (78,4)	1	(0,7)	148	60	40	

Примітки. N – загальна кількість випадків; F\*, p\* – у порівнянні з Україною.

Notes. N – total amount; F\*, p\* – compared to Ukraine.

тоти алелів Arg та Pro в Україні статистично не відрізняються від таких в Росії, Словаччині, Греції, Туреччині, Японії, Китаї та Індії. Встановлено, що частота алеля Arg більша в Польщі, Чехії, США та Бразилії.

Отриманий нами розподіл генотипів не відповідає рівновазі Харді-Вайнберга, проте, відомо, що близько 10 % досліджень генотип-фенотип асоціації демонструють відхилення від рівноважного стану [13]. Одним із можливих пояснень такого явища може бути відбір проти генотипів Pro/Pro, про який відомо, що він забезпечує стійкість до УФ-опромінення [3].

## ВИСНОВКИ

Ідентифіковані частоти генотипів у досліджуваній групі становили: Arg/Arg – 20,9 %; Arg/Pro – 78,4 %; Pro/Pro – 0,7 %. Частоти алелів Arg та Pro гена TP53 відповідно склали 60 та 40 %.

Порівняння частот досліджуваного поліморфізму з такими для населення країн Польщі, Чехії, США та Бразилії засвідчило, що у всіх випадках частота алелю Arg була меншою, а Pro відповідно більшою в Україні.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Association of p53 Arg72Pro polymorphism with bladder cancer: A meta-analysis / Z. Yang, S. Nie, H. Zhu [et al.] // *Gene*. – 2013. – Vol. 512, no. 2. – P. 408–413.
2. TP53 codon 72 gene polymorphism paradox in associated with various carcinoma incidences, invasiveness and chemotherapy responses / H.-Y. Lin, C.-H. Huang, W.-J. Wu [et al.] // *Int. J. Biomed. Sci.* – 2008. – Vol. 4, no. 4. – P. 248–254.
3. TP53 gene polymorphism in cancer risk: the modulating effect of ageing, ethnicity and TP53 somatic abnormalities [Electronic resource] / E. V. Denisov, N. V. Cherdyntseva, N. V. Litviakov [et al.] // *Tumor suppressor genes* / ed. Y. Cheng. – Rijeka, Croatia : InTech, 2012. – P. 79–110. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/27564.pdf>.
4. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential / P. Dumont, J. I-Ju Leu, A. C. Della Pietra III [et al.] // *Nat. Gen.* – 2003. – Vol. 33, no. 3. – P. 357–365.
5. Pim D. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression / D. Pim, L. Banks // *Int. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 108, no. 2. – P. 196–199.
6. Siddique M. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: implications in cancer development / M. M. Siddique, C. Balram, L. Fiszer-Maliszewska // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, no. 9. – P. 2245–2252.
7. Siddique M. Trp53-dependent DNA-repair is affected by the codon 72 polymorphism / M. Siddique, K. Sabapathy // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25, no. 25. – P. 3489–3500.

quency of allele Arg and Pro in Ukraine are not significantly different from those in Russia, Slovakia, Greece, Turkey, Japan, China and India. The Arg allele frequency in Ukraine is less than those in Poland, the Czech Republic, the USA and Brazil.

Obtained genotype distributions significantly deviates the Hardy-Weinberg equilibrium. However, about 10 % of genotype-phenotype association studies show the equilibrium deviations [13]. One of the possible explanations of this phenomenon may be selection against Pro/Pro genotypes, which is known to provide UV radiation resistance [3].

## CONCLUSIONS

The identified genotype frequencies in the study group were: Arg/Arg – 20,9 %; Arg/Pro – 78,4 %; Pro/Pro – 0,7 %. Arg and Pro allele frequencies for the TP53 gene were 60 and 40 % respectively.

Comparison of the identified polymorphism frequencies with those for the population of Poland, the US and Brazil, showed that in all cases the Arg allele frequency was lower, whereas Pro was higher in the population of Ukraine.

## REFERENCES

1. Yang Z, Nie S, Zhu H, Wu X, Jia S, Luo Y, et al. Association of p53 Arg72Pro polymorphism with bladder cancer: A meta-analysis. *Gene*. 2013;512(2):408-13.
2. Lin HY, Huang CH, Wu WJ, Chang LC, Lung FW. TP53 codon 72 gene polymorphism paradox in associated with various carcinoma incidences, invasiveness and chemotherapy responses. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(4):248-54.
3. Denisov EV, Cherdyntseva NV, Litviakov NV, Malinovskaya EA, Babyskhina NN, Belyavskaya VA, et al. TP53 gene polymorphism in cancer risk: the modulating effect of ageing, ethnicity and TP53 somatic abnormalities. In: Cheng Y, editor. *Tumor suppressor genes* [Internet]. Rijeka, Croatia: InTech, 2012 Feb. p. 79-110. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/27564.pdf>.
4. Dumont P, Leu JI-Ju, Della Pietra III AC, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Gen*. 2003;33(3):357-65.
5. Pim D, Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. *Int J Cancer*. 2004;108(2):196-9.
6. Siddique M, Balram C, Fiszer-Maliszewska L. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: implications in cancer development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(9):2245-52.
7. Siddique M, Sabapathy K. Trp53-dependent DNA-repair is affected by the codon 72 polymorphism. *Oncogene*. 2006 Jun 15;25(25):3489-500.

8. Khan M. Evaluation of the p53 Arg72Pro polymorphism and its association with cancer risk: a HuGE review and meta-analysis / M. H. Khan, A. Khalil, H. Rashid // *Genet. Res (Camb)*. – 2015. – Vol. 97, no. 7. – P. 1–7.
9. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical carcinoma in Korean women / W.-K. Baek, J.-W. Cho, S.-I. Suh [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2000. – Vol. 15, no. 1. – P. 65–67.
10. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. – Горловка : Ліхтар, 2008. – 248 с.
11. The significance of p53 gene codon 72 and 213 polymorphisms in urinary bladder cancer in Central Poland / E. Borkowska, M. Traczyk, M. Pietrusinski [et al.] // *Cent. European J. Urol.* – 2010. – Vol. 63, no. 1. – P. 9–13.
12. Бурденный А. М. Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Бурденный А. М. ; ФГУП "ГосНИИ генетика". – М., 2013. – 26 с.
13. Impact of Violations and Deviations in Hardy-Weinberg Equilibrium on Postulated Gene-Disease Associations / T. A. Trikalinos, G. Salanti, M. J. Khoury, J. P. Ioannidis // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163, no. 4. – P. 300–309.
8. Khan M, Khalil A, Rashid A. Evaluation of the p53 Arg72Pro polymorphism and its association with cancer risk: a HuGE review and meta-analysis. *Genet Res (Camb)*. 2015;97(7):1-7.
9. Baek WK, Cho JW, Suh SI, Suh MH, Shin DH, Cho CH, et al. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical carcinoma in Korean women. *J Korean Med Sci*. 2000;15(1):65-7.
10. Атраментова ЛА, Утевская ОМ. [Statistical methods in biology]. Gorlovka: Likhtar, 2008. 248 p. Russian.
11. Borkowska E, Traczyk M, Pietrusinski M, Matych J, Kaluzewski B. The significance of p53 gene codon 72 and 213 polymorphisms in urinary bladder cancer in Central Poland // *Cent European J Urol*. 2010;63(1):9-13.
12. Burdennyi AM. [The role of genetic and epigenetic factors in the development of breast cancer and small cell lung cancer] [theses of dissertation of the Candidate of Biological Sciences]. Moscow: State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms; 2013. 26 p. Russian.
13. Trikalinos TA, Salanti G, Khoury MJ, Ioannidis JP. Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations. *Am J Epidemiol*. 2006;163(4):300-9.

*Стаття надійшла до редакції 26.10.2015*

*Received: 26.10.2015*