

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

© Е.П. Куликов, А.И. Судаков, А.А. Никифоров, С.А. Мерцалов, В.А. Григоренко

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Цель. Определить значение полиморфизма генов *MTHFR* (Ala222Val), *XPB* (Lis751Gln), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC1* (Arg208His), *APE1* (Asp148Glu), *hOGG1* (Ser326Ces), *P53* (Pro47Ser), *VEGF* (C654G), *EGFR*(A2073T), *TNF*(G308A), *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1607 1G>2G), *TIMP1*(C53CT) в развитии колоректального рака.

Материалы и методы. Проанализированы 106 случаев колоректального рака у пациентов, проходивших лечение в ГБУ РО Областной клинический онкологический диспансер (Рязань). Генотипирование всем больным выполнялось методом выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с электрофоретической детекцией результата.

Результаты. Взаимосвязи между возрастом пациентов на момент верификации диагноза и полиморфизмом ни для одного из исследуемых генов зарегистрировано не было ($p>0,05$). Статистически значимая связь выявлена между полиморфизмом гена *TNF* (G308A) и стадией рака: его гомозиготный мажорный генотип G/G гораздо чаще встречался в группе пациентов с III-IV стадией ($p=0,047$). При наличии аллеля G/G *TNF* (G308A) совместно с гомозиготным мутантным аллелем гена *MMP1* (1607 1G/2G) отмечается прямая связь с возрастанием доли пациентов, диагноз которым был поставлен на III-IV стадии. Данное сочетание двух полиморфизмов статистически значимо различалось в обследуемых группах ($p=0,025$). У 8 из 10 больных с IV стадией отмечено наличие полиморфизма G/G в гене *VEGF* (C654G). Данный мутантный гомозиготный вариант встречался значительно реже у пациентов с I (37,5%), II (40%) или III стадией (37,5%) ($p=0,0147$).

Выводы. Исследованные гены не влияют на возрастной критерий манифестации колоректального рака и встречаются одинаково часто у пациентов обоих полов вне зависимости от возрастной группы. Локализация и степень дифференцировки опухоли также не зависят от полиморфизма исследуемых генов. Наличие полиморфизма G/A гена *TNF* (G308A) следует считать благоприятным критерием, способствующим меньшей агрессивности опухоли ($p<0,05$). Выявление же мажорного генотипа G/G особенно в сочетании с гомозиготным мутантным аллелем гена *MMP1* (1607 1G/2G) является неблагоприятным фактором ($p<0,05$). Наличие гомозиготного мутантного генотипа G/G *VEGF* (C654G) может напрямую коррелировать с быстрой прогрессией опухолей и активным метастазированием ($p<0,05$).

Ключевые слова: полиморфизм генов; колоректальный рак; инвазивный рост; метастазирование.



SIGNIFICANCE OF GENE POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER

E.P. Kulikov, A.I. Sudakov, A.A. Nikiforov, S.A. Mertsalov, V.A. Grigorenko

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. To determine the significance of polymorphism of *MTHFR* (Ala222Val), *XPB* (Lys751Gln), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC1* (Arg208His), *APE1* (Asp148Glu), *hOGG1* (Ser326Ces), *P53* (Pro47Ser), *VEGF* (C654G), *EGFR*(A2073T), *TNF*(G308A), *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1607 1G>2G), *TIMP1*(C53CT) genes in development of colorectal cancer.

Materials and Methods. 106 Cases of colorectal cancer in patients who were on treatment in Ryazan Clinical Oncological Dispensary (Ryazan) were analyzed. Genotyping in all patients was performed using the method of isolation of DNA from leukocytes of venous blood with subsequent polymerase chain reaction (PCR) with electrophoretic detection of the result.

Results. No interrelation between the age of patients and polymorphism of any studied gene was recorded at the moment of verification of the diagnosis ($p>0.05$). Statistically significant relationship was identified between polymorphism of *TNF* (G308A) gene and the stage of cancer: its homozygous major genotype G/G more commonly occurred in the group of patients with III-IV stage ($p=0.047$). In the presence of allele of G/G *TNF* (G308A) gene together with homozygous mutant allele of *MMP1* (1607 1G/2G) gene, a direct relationship with increase in the number of patients diagnosed with III-IV stage was noted. This combination of two polymorphisms showed a statistically significant difference in the studied groups ($p=0.025$). In 8 out of 10 patients with IV stage, the presence of G/G polymorphism in *VEGF* (C654G) gene was noted. This mutant homozygous variant was much more rare in patents with I (37.5%), II (40%) or III stages (37.5%) ($p=0.0147$).

Conclusions. The studied genes do not influence the age of manifestation of colorectal cancer and occur at the same frequency in patients of both genders irrespective of the age group. Localization and the extent of differentiation of the tumor do not depend on polymorphism of the studied genes either. The presence of G/A polymorphism of *TNF* (G308A) gene should be considered a favorable criterion associated with lower aggressiveness of the tumor ($p<0.05$), whereas identification of the major G/G genotype especially in combination with homozygous mutant allele of *MMP1* (1607 1G/2G) gene is an unfavorable factor ($p<0.05$). The presence of G/G mutant genotype of *VEGF* (C654G) gene may directly correlate with rapid progression of tumor and with active metastatic spreading ($p<0.05$).

Keywords: *polymorphism of genes; colorectal cancer; invasive growth; metastatic spreading.*

Колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место по распространённости в России. Ежегодно он диагностируется более чем у 60 тыс. пациентов. Всего в нашей стране на диспансерном учёте с этой патологией состоит более 350 тыс. человек.

При этом, результаты лечения данной категории больных остаются неудовлетворительными во многом ввиду запущенности процесса на момент верификации диагноза. Позднее выявление КРР (III-IV стадии забо-

левания) обусловлено отсутствием скрининговых программ диагностики, недостаточностью знаний о причинах и фактора риска возникновения данной патологии, а также непосредственным течением болезни, которое в ряде случаев бывает крайне быстрым.

На современном этапе в лечении КРР используется комбинированный или комплексный подход с использованием хирургического, лучевого и лекарственного воздействия [1].

Особенности возникновения рака, ответ на проводимую терапию во многом могут быть обусловлены индивидуальным генотипом пациента, который кодирует различные механизмы как участвующие в канцерогенезе, так и препятствующие ему [2,3]. В связи с этим, большое количество научных работ направлены на выявление связи полиморфизма генов с патологическими процессами [4,5] и различными локализациями опухоли [6,7].

Целью работы являлось определить значение полиморфизма генов *MTHFR* (Ala222Val), *XPB* (Lys751Gln), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC1* (Arg208His), *APE1* (Asp148Glu), *hOGG1* (Ser326Ces), *P53* (Pro47Ser), *VEGF* (C654G), *EGFR*(A2073T), *TNF*(G308A), *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1607 1G>2G), *TIMP1*(C53CT) в развитии колоректального рака.

В соответствии с поставленной целью проводилась оценка взаимосвязи полиморфизма с гендерной принадлежностью пациентов, с возрастом на момент манифестации заболевания, с локализацией опухолевого процесса, со степенью дифференцировки опухоли, стадией заболевания, глубиной инвазии и метастатическим распространением опухоли.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и ГБУ РО Областной клинический онкологический диспансер, одобрено Локальным этическим комитетом (протокол №5 от 06.11.15). В работе использованы данные людей после подписания ими информированного согласия.

Генотипирование проводилось на наличие полиморфизма следующих генов: *MTHFR* (Ala222Val), *XPB* (Lys751Gln), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC1* (Arg208His), *APE1* (Asp148Glu), *hOGG1* (Ser326Ces), *P53* (Pro47Ser), *VEGF* (C654G), *EGFR*(A2073T), *TNF*(G308A), *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1607 1G>2G), *TIMP1* (C53CT).

Генотипирование выполнялось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Рязанский государ-

ственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России методом выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови обследуемых с последующей ПЦР с электрофоретической детекцией результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия).

В исследование были включены 106 пациентов, получавших лечение по поводу верифицированного колоректального рака. Гендерный состав обследуемых больных был примерно равным: 58 мужчин (55%) и 48 женщин (45%). По возрасту пациенты были разбиты на 3 группы, согласно полному количеству лет на момент манифестации заболевания. Была выделена I группа с относительно ранней манифестацией – до 55 лет (средний – 45,7 лет – 24 человека), II – от 55 до 65 лет (60,1 – 48 пациентов) и III группа старше 65 лет (71,6 лет – 43 пациента). Средний возраст всех пациентов на момент постановки диагноза составил 61,5 лет.

Из всех пациентов 76 (72%) человек наблюдались с диагнозом рака прямой кишки и 30 (28%) – с локализацией опухоли в других отделах толстого кишечника.

Верификация диагноза имела у 100% пациентов. Гистологически все опухоли были представлены аденокарциномами, преимущественно умеренной дифференцировки (G-2, 81%).

Стадия заболевания выставлялась согласно Международной классификации TNM 8-ой редакции (2018 год). По степени распространённости процесса доля пациентов с I-II стадией (без метастатического поражения регионарных л/у) составила – 45,3% (48 человек), с III стадией – также 45,3% (48 пациентов). 10 пациентов (9,6%) на момент постановки диагноза имели IV стадию заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета Excel 2007 (MS, США), Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) а также онлайн-калькуляторов (для равновесия Харди-Вайнберга – <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). Описание и сравнение различий частот качественных признаков в независимых груп-

пах проводилось с использованием критерия χ^2 по Пирсону, при количестве ожидаемых явлений от 5 до 9 – с поправкой Йетса или точного критерия Фишера при значениях менее 5. Оценка прогностической значимости признака проводилась с определением относительного риска (ОР) при 95% доверительном интервале (ДИ). В группах пациентов также оценивалось отклонение частот встречаемости аллелей от равновесия Харди-Вайнберга. При анализе статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По гендерному признаку не было выявлено значимых различий в популяции лиц мужского и женского пола ($p > 0,05$). При поиске взаимосвязи между возрастом пациентов на момент верификации диагноза и полиморфизмом ни для одного из исследуемых генов статистически значимых различий между выделенными группами не было получено ($p > 0,05$). Кроме того, во всех возрастных группах было сохранено равновесие Харди-Вайнберга, что свидетельствует о достоверности распреде-

ления частот аллелей внутри возрастных популяционных групп.

При проведении анализа полиморфизма исследуемых генов в зависимости от локализации опухолевого процесса статистически значимых различий зарегистрировано не было ($p > 0,05$), равно как и при оценке влияния полиморфизма исследуемых генов на степень дифференцировки опухоли ($p > 0,05$).

Была оценена связь со стадией опухолевого процесса на момент постановки диагноза. Для большинства полиморфных генов прямой зависимости с возрастанием стадии не отмечено ($p > 0,05$). Статистически значимая связь выявлена для полиморфизма гена *TNF G308A*, кодирующего цитокин фактора некроза опухоли: его гомозиготный мажорный генотип *G/G* гораздо чаще встречался в группе пациентов с впервые выявленной III-IV стадией заболевания (у 69% обследуемых) по сравнению с группой пациентов, у которых диагноз был поставлен на I-II стадиях (40% обследуемых, $\chi^2 = 3,96$, $p = 0,047$, ОР = 1,45 [1,0; 2,03], табл. 1).

Таблица 1

Связь полиморфизма генов *TNF* и *MMP1* и стадии заболевания

Генотип/аллель	I-II стадия	III-IV стадия	χ^2 , p	ОР [95% ДИ]
TNF(G308A)				
G/G	18	33	3,96, $p=0,047$	1,45 [1,0; 2,03]
G/A	30	25		
A/A	0	0	-	-
G	66	91	2,57, $p=0,11$	0,77 [0,57;1,04]
A	30	25		
TNF(G308A) + MMP1 (1607 2G/2G)				
G/G	3	16	5,04, $p=0,025$	1,85 [1,13; 3,05]
G/A	12	10		

Кроме этого, была проанализирована связь полиморфизма данного гена с другими. Установлено, что при наличии аллеля *G/G TNF (G308A)* совместно с гомозиготным мутантным аллелем гена *MMP1 (1607 1G/2G)* отмечается прямая связь с возрастанием доли пациентов, диагноз которым был впервые поставлен на III-IV стадии.

Белки, кодируемые данными генами, являются схожими по своей биологической роли и взаимосвязанными в плане потенцирования активности друг друга. Данное сочетание двух полиморфизмов статистически значимо различалось в обследуемых группах ($\chi^2 = 5,04$, $p = 0,025$, ОР = 1,85 [1,13; 3,05], табл. 1).

Несмотря на небольшую долю пациентов с IV стадией заболевания, включённых в исследование, у 8 из 10 больных этой группы отмечено наличие полиморфизма G/G в гене *VEGF* (C654G). Данный

мутантный гомозиготный вариант встречался значительно реже у пациентов с I (37,5%), II (40%) или III стадией (37,5%) ($p=0,0147$, OR=5,42 [1,21; 24,32], табл. 2).

Таблица 2

Стадийность опухолевого процесса и полиморфизм гена *VEGF*

Генотип/аллель	I-II стадия	III-IV стадия	p	OR [95% ДИ]
<i>VEGF</i> (C654G)				
C/C	10	1	$p=0,0147$	5,42 [1,21; 24,30]
C/G	49	1		
G/G	37	8		
C	69	3	$p=0,1$	2,90 [0,88; 9,62]
G	123	17		

На основе анализа частоты встречаемости генетического полиморфизма не выявлено каких-либо различий в зависимости от возраста пациента на момент манифестации КРР. Вполне допустимо, что развитие рака в более молодом возрасте имеет под собой генетическое обоснование, но в данном исследовании оно не было показано.

Локализация и степень дифференцировки опухоли также не зависят от полиморфизма исследуемых генов.

Также полиморфные гены *MTHFR* (Ala222Val), *XPB* (Lys751Gln), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC1* (Arg208His), *APE1* (Asp148Glu), *P53* (Pro47Ser), *EGFR* (A2073T), *CHEK2* (Ile157Thr), *TIMP1* (C53CT) не показали влияние на склонность опухоли к более агрессивному инвазивному росту и метастазированию.

При этом выявлена прямая связь между носительством мажорной гомозиготы гена *TNF* (G308A) G/G и высокой способностью опухоли к быстрой инвазии, которая проявлялась выявлением заболевания уже на III-IV стадии. Возможно носители хотя бы одного мутантного аллеля гена *TNF* (G308A) имеют ослабленную функцию данного цитокина и соответственно его меньшее биологическое влияние. Эти данные подтверждают известную связь между активностью цитокина TNF-а и опухолевой прогрессией, благодаря его способности

усиливать клеточную пролиферацию, стимулировать неоангиогенез, а также потенцировать другие факторы воспаления, ускоряющие рост опухоли [8]. Выявление гетерозиготного состояния данного гена (G/A) может иметь благоприятную прогностическую значимость, ввиду большего времени, необходимого опухоли для лимфогенного и отдалённого метастазирования.

Также отмечено, что наличие у пациента помимо генотипа *TNF* (G308A) G/G мутантного гомозиготного аллеля *MMP1* (1607 2G/2G) приводит к более агрессивному и быстрому опухолевому росту и является неблагоприятным прогностическим критерием. Вероятно, это связано с чрезмерным индуцирующим влиянием цитокина TNF-а на матриксные металлопротеазы, кодируемые геном *MMP1*, которые, в свою очередь, способствуют раннему метастазированию опухоли [9].

Мутация эндотелиального фактора роста сосудов *VEGF* является достоверно агрессивным фактором риска быстрого прогрессирования опухоли. В нашем исследовании мы не определяли количественно экспрессию данного гена в клетках опухоли, однако вполне возможно, что мутантный генотип данного аллеля (G/G) ассоциирован с повышенным ростом сосудов и быстрой прогрессией опухоли. Малая доля пациентов с IV стадией опухолевого про-

цесса, включённых в исследование, не позволяет интерпретировать полученные результаты однозначно, но выявленное резкое увеличение мутации данного гена в этой группе требует дальнейшего изучения и возможного дополнительного иммуногистохимического обследования опухолевых тканей этих пациентов.

Заключение

Были проанализировано значение полиморфизма генов *MTHFR* (Ala222Val), *XPD* (Lys751Gln), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC1* (Arg208His), *APE1* (Asp148Glu), *hOGG1* (Ser326Ces), *P53* (Pro47Ser), *VEGF* (C654G), *EGFR* (A2073T), *TNF* (G308A), *CHEK2* (Ile157Thr), *MMP1* (1607 1G/2G), *TIMP1* (C53CT) в развитии колоректального рака.

Исследованные гены встречаются одинаково часто у обоих полов вне зависимости от возрастной группы и не влияют на возрастную критерий манифестации колоректального рака, а также на локализацию и степень дифференцировки опухоли.

Выявлена достоверная связь полиморфизма гена *TNF*(G308A) и склонности опухоли к быстрой инвазии в глубжележащие ткани, что проявлялось выявлением заболевания на III-IV стадии. Наличие полиморфизма G/A следует считать благоприятным критерием, способствующим меньшей агрессивности опухоли ($p<0,05$). Наличие же мажорного генотипа G/G особенно в сочетании с гомозиготным мутантным аллелем гена *MMP1* (1607 1G/2G) является неблагоприятным фактором, наиболее часто встречающимся у пациентов с впервые выявленным колоректальным раком на III-IV стадии ($p<0,05$).

Наличие гомозиготного мутантного генотипа G/G *VEGF* (C654G) может напрямую коррелировать с быстрой опухолевой прогрессией и активным метастазированием.

Углубление знаний о природе рака, особенностях его течения у конкретного больного в будущем помогут в улучшении результатов лечения пациентов, переходу к персонализированной терапии.

Литература

1. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // *Annals of Oncology*. 2012. Vol. 23, №10. P. 2479-2516. doi:10.1093/annonc/mds236
2. Савина Н.В., Никитченко Н.В., Кузир Т.Д., и др. Полиморфизм генов, кодирующих ДНК-геликазы: влияние на продолжительность жизни // Молекулярная и прикладная генетика. 2016. Т. 20. С. 46-54.
3. Турусов В.С., Белицкий Г.А., Пылев Л.Н., и др. Химический канцерогенез. М.; 2004. С. 204-250.
4. Исаева Т.Н., Севостьянова К.С., Серяпина Ю.В., и др. Ассоциации изменений гемостаза после эндовенозной лазерной коагуляции с генетическими полиморфизмами // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. Т. 2, №3. С. 72-82.
5. Тарасенко С.В., Богомолов А.Ю., Никифоров А.А., и др. Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы, муковисцидоза, панкреатического секреторного ингибитора трипсина, катионного трипсиногена у больных хроническим панкреатитом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. №2. С. 86-91.

6. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Никифоров А.А., Судаков А.И., Григоренко В.А. Полиморфизм гена *XPD* при колоректальном раке // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 340-348. doi:10.23888/HMJ201973340-348
7. Wen M., Zhou B., Lin X., et al. Associations Between *XPD* Lys751Gln Polymorphism and Leukemia: A Meta-Analysis // *Frontiers in Genetics*. 2018. Vol. 9, article 28. doi:10.3389/fgene.2018.00218
8. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. 1976. Vol. 194, №4260. P. 23-28. doi:10.1126/science.959840
9. Lee F.Y., Mankin H.J., Fondren G., et al. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome // *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*. 1999. Vol. 81, №3. P. 326-338. doi:10.2106/00004623-199903000-00004

References

1. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012;23(10):2479-516. doi:10.1093/annonc/mds236
2. Savina NV, Nikitchenko NV, Kuzhir TD, et al. Polymorphism of Genes Coding DNA Helicases: Impact

- on the Life Span. *Molecular and Applied Genetics*. 2016;20:46-54. (In Russ).
3. Turusov VS, Belitskiy GA, Pylev LN, et al. *Khimicheskiy kantserogenez*. Moscow; 2004. P. 204-50. (In Russ).
 4. Isaeva TN, Sevostyanova KS, Seryapina YV, et al. Associations of changes in haemostasis after endovenous laser treatment with genetic polymorphisms. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2014;2(3): 72-82. (In Russ).
 5. Tarasenko SV, Bogomolov AY, Nikiforov AA, et al. Polymorphism of genes for alcohol dehydrogenase, cystic fibrosis, pancreatic secretory trypsin inhibitor, a cationic trypsinogen in patients with chronic pancreatitis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;(2):86-91. (In Russ).
 6. Kulikov EP, Mertsalov SA, Nikiforov AA, et al. Polymorphism of XPD gene in colorectal cancer. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3): 340-8. doi:10.23888/HMJ201973340-348. (In Russ).
 7. Wen M, Zhou B, Lin X, et al. Associations Between XPD Lys751Gln Polymorphism and Leukemia: A Meta-Analysis. *Frontiers in Genetics*. 2018;9:218. doi:10.3389/fgene.2018.00218
 8. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194(4260):23-8. doi:10.1126/science.959840
 9. Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, et al. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*. 1999;81(3):326-38. doi:10.2106/00004623-199903000-00004

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. [Financing of study. Budget of Ryazan State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Куликов Е.П. – постановка целей и задач, работа с пациентами, сбор лабораторного материала, работа с первичным материалом, проведение статистического анализа, анализ литературы, формулировка выводов, Судаков А.И. Мерцалов С.А. – работа с пациентами, работа с первичным материалом, сбор лабораторного материала, проведение статистического анализа, анализ литературы, формулировка выводов, Никифоров А.А. – сбор лабораторного материала, работа с первичным материалом, проведение статистического анализа, анализ литературы, проведение лабораторных исследований, Григоренко В.А. – работа с пациентами, сбор лабораторного материала, работа с первичным материалом, проведение статистического анализа, анализ литературы, оформление работы, перевод текста, формулировка выводов. [Participation of authors. E.P. Kulikov – setting goals and objectives, working with patients, collecting laboratory material, working with primary material, conducting statistical analysis, analysis of the literature, formulating conclusions, A.I. Sudakov, S.A. Mertsalov – work with patients, work with primary material, collecting laboratory material, conducting statistical analysis, analysis of the literature, formulation of conclusions, A.A. Nikiforov – collection of laboratory material, work with primary material, statistical analysis, literature analysis, laboratory research, V.A. Grigorenko – work with patients, collection of laboratory material, work with primary material, statistical analysis, literature analysis, design, translation of the text, formulation of conclusions.]

Информация об авторах [Authors Info]

Куликов Евгений Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Evgeniy P. Kulikov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
ORCID ID: 0000-0003-4926-6646, Researcher ID: S-1851-2016.

Судаков Алексей Ильич – ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Aleksy I. Sudakov – Assistant of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 9307-0078, ORCID ID: 0000-0002-6791-9797.

Никифоров Александр Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Aleksandr A. Nikiforov – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Postgraduate Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Мерцалов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Sergey A. Mertsalov – MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
ORCID ID: 0000-0002-8804-3034.

***Григоренко Владимир Андреевич** – клинический ординатор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Vladimir A. Grigorenko – Clinical Resident of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 7174-5611, ORCID ID: 0000-0002-4664-5723, Researcher ID: F-8605-2019. E-mail: moroka1695@yandex.ru

Цитировать: Куликов Е.П., Судаков А.И., Никифоров А.А., Мерцалов С.А., Григоренко В.А. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №2. С. 127-134. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282127-134

To cite this article: Kulikov EP, Sudakov AI, Nikiforov AA, Mertsalov SA, Grigorenko VA. Significance of gene polymorphysm in development of colorectal cancer. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(2):127-34. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282127-134

Поступила/Received: 25.12.2019
Принята в печать/Accepted: 01.06.2020