

Молекулярная эпидемиология рака почки

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

Контакты: Давид Георгиевич Заридзе dgzaridze@crc.utos.ru

Рак почки представлен 2 основными гистогенетическими формами: почечно-клеточным раком (ПКР) и переходно-клеточным раком. ПКР составляет более 90 % случаев рака почки. Светлоклеточный ПКР является доминирующим гистологическим типом (80–85 %). Доказанными факторами риска спорадического, т. е. ненаследственного, ПКР являются курение, избыточная масса тела и ожирение, гипертония, некоторые профессиональные факторы, включая экспозицию к пестицидам, в частности к трихлорэтилену на рабочем месте. Наследование генов с высокопенетрантными мутациями приводит к очень высокому риску развития ПКР. К таким генам относится, например, ген *VHL* (von Hippel–Lindau), герминогенные мутации которого связаны с наследственной формой рака почки. Риск развития ПКР у людей с врожденными мутациями *VHL* очень велик (60–90 %). Однако низка (5–7 %) и доля ПКР, ассоциированного с подобными генетическими событиями. Экзогенные факторы на риск развития этих опухолей практически не влияют. Большинство ненаследственных ПКР развивается в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией (имеют полигенную этиологию). В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы, т. е. имеет место взаимодействие эндогенных (наследственных) и экзогенных факторов (факторов образа жизни и окружающей среды).

В результате молекулярных эпидемиологических исследований, основанных на предварительной гипотезе, выявлены варианты генетического полиморфизма генов *GST*, *MTHFR*, *TYMS*, *VHL*, ассоциированных с ПКР. Кроме того, полногеномные исследования герминогенного генома позволили идентифицировать более десятка локусов (участков) с однонуклеотидным полиморфизмом, влияющих на риск развития ПКР. В сумме все известные идентифицированные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % всех семейных случаев ПКР. Это указывает на необходимость продолжить исследования с большим количеством наблюдений. Получение исчерпывающей информации о роли генетического полиморфизма в этиологии ПКР будет способствовать разработке методов индивидуальной профилактики и созданию препаратов для лекарственной профилактики ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, наследственность, однонуклеотидный полиморфизм, наследственный рак почки, низкопенетрантный генетический полиморфизм

Для цитирования: Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Матвеев В.Б. Молекулярная эпидемиология рака почки. Онкоурология 2018;14(3):107–19.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-107-119

Molecular epidemiology of renal cancer

D.G. Zaridze, A.F. Mukeriya, O.V. Shan'gina, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Kidney cancer consists of renal cell cancer (RCC) accounting for over 90 % of all kidney carcinomas and the transitional cell cancer. Clear cell cancer is a predominant type (80–85 %) of RCC. Smoking, overweight, obesity, hypertension, occupational exposures to pesticides, specifically to trichloroethylene are considered causal risk factors for sporadic i.e. non-hereditary RCC. The majority of sporadic RCC have polygenic etiology. They develop as a result of combined effect of large number of low penetrance genetic susceptibility genes (genetic polymorphism). The interplay of exposures to environmental risk factors and genetic susceptibility of exposed individuals is believed to influence the risk of developing sporadic RCC. Inheritance of high penetrance genes is associated with very high risk of the RCC. To these genes belongs, for example, *VHL* (von Hippel–Lindau). Germline mutations in *VHL* are causing *VHL* syndrome and hereditary type of RCC. Risk of RCC in individuals with germ-line mutations is very high however the proportion RCC associated with these events is very low (>5–7 %). Environmental factors virtually do not influence the risk of these cancers.

The studies in molecular epidemiology based on candidate gene approach have shown that certain types (variants) of polymorphisms of *GST*, *MTHFR*, *TYMS*, *VHL* genes are associated with RCC. The genome wide association studies identified over twenty locus with single nucleotide polymorphism affecting the risk of RCC. The risk loci so far identified for RCC account for only about 10 % of the familial risk of RCC. Thus more studies with larger sample size are needed. As more RCC susceptibility alleles are discovered, deciphering the biological basis of risk variants should provide new insights into the biology of RCC that may lead to new approaches to prevention, early detection and therapeutic intervention.

Key words: renal cell carcinoma, heredity, single nucleotide polymorphism, hereditary renal cancer, low-penetrant genetic polymorphism

For citation: Zaridze D.G., Mukeriya A.F., Shan'gina O.V., Matveev V.B. Molecular epidemiology of renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):107–19.

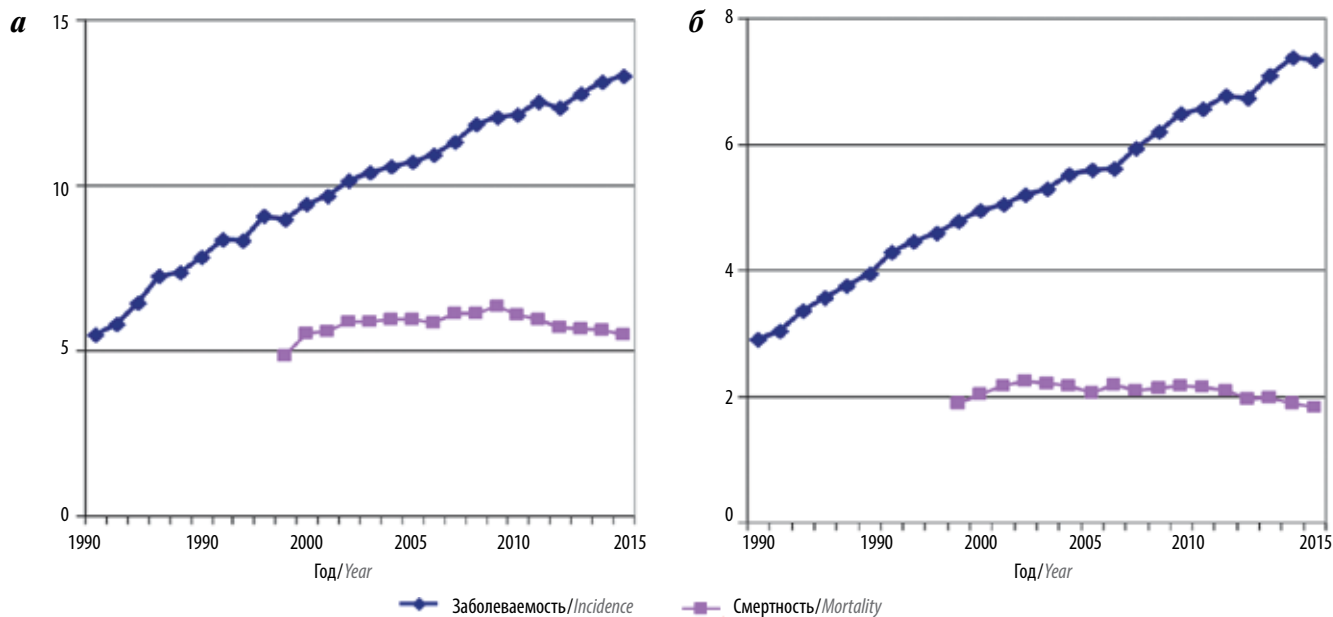
Заболеваемость и смертность

Рак почки представлен 2 основными гистогенетическими формами: почечно-клеточным раком (ПКР) и переходно-клеточным раком. ПКР составляет более 90 % случаев рака почки. Светлоклеточный ПКР (ск-ПКР) является доминирующим гистологическим типом (80–85 %).

В развитых странах заболеваемость раком почки достаточно высока и продолжает расти. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Восточной и Центральной Европе, в частности в Чехии (более 20 на 100 тыс. населения) [1]. В России рак почки входит в десятку наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. В 2016 г. раком почки в России заболели 27 тыс. человек. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости мужчин равен 13,8 на 100 тыс. населения, что составляет 5 % всей заболеваемости злокачественными опухолями мужского населения России. Заболеваемость среди женщин равна 7,5 на 100 тыс. населения или 3,3 % от заболеваемости всеми злокачественными опухолями [2]. Заболеваемость раком почки в России за последние 3 десятилетия выросла почти втрое, с 5,5 в 1990 г. до 13,8 в 2016 г. Смертность от рака почки значительно ниже: 5,6 на 100 тыс. населения среди мужчин и 1,9 на 100 тыс. населения среди женщин. При этом смертность стабильна и даже несколько снизилась (см. рисунок). Прогноз при

ранних формах достаточно благоприятен. В США 75 % больных живут более 5 лет. В то же время показатель 5-летней выживаемости больных с отдаленными метастазами не превышает 10 % [3].

Доказанными факторами риска ПКР являются курение, избыточная масса тела и ожирение, гипертония, некоторые профессиональные факторы, включая экспозицию к пестицидам, в частности к трихлорэтилену (ТХЭ) на рабочем месте [1, 4]. Увеличение заболеваемости раком почки в России, скорее всего, связано с ростом распространенности в российской популяции частоты избыточной массы тела и ожирения. В то же время в России наблюдается снижение распространенности курения и заболеваемости гипертонией. Экспозиция к ТХЭ вряд ли может влиять на популяционную заболеваемость ПКР. Растущий разрыв между заболеваемостью и смертностью не может быть полностью объяснен улучшением эффективности лечения. Возможно, основной причиной увеличивающегося разрыва между растущей заболеваемостью и снижающейся смертностью является фактор «гипердиагностики», т. е. выявления клинически незначимых опухолей в результате широкого распространения ультразвукового исследования органов брюшной полости. Этот диагностический метод некоторое время входил в программу диспансеризации населения. Подобный статистический феномен, т. е.



Заболеваемость и смертность от рака почки среди мужчин (а) и женщин (б) в России
Renal cancer incidence and mortality among men (a) and women (b) in Russia

рост заболеваемости раком почки при стабильной или снижающейся смертности, описан в США и других развитых странах [1, 5]. Авторы этих наблюдений также объясняют разрыв между растущей заболеваемостью и снижающейся смертностью «гипердиагностикой».

Роль наследственности

Результаты исследований в области эпидемиологии рака показали, что причина возникновения 90–95 % злокачественных опухолей – канцерогенные факторы окружающей среды и образа жизни. Соответственно, подавляющее большинство опухолей человека не являются наследственными. Однако вероятность того, что конкретный человек заболит раком, т. е. индивидуальный риск развития рака, определяется генетической предрасположенностью [6].

Наследование генов с высокопенетрантными мутациями приводит к очень высокому риску развития злокачественных опухолей. Относительный риск развития того или иного опухолевого синдрома у людей с врожденными мутациями очень велик (60–100 %). Однако частота встречаемости самого этого явления, т. е. наличия врожденных мутаций, крайне редка (не чаще 1–5 случаев на 10 тыс. живорожденных младенцев). Соответственно низка (5–7 %) и доля злокачественных опухолей, этиологически связанных с подобными генетическими событиями. Экзогенные факторы на риск развития этих опухолей практически не влияют [7].

В то же время низкопенетрантный генетический полиморфизм встречается довольно часто. Риск развития рака, связанный с этим типом наследственности, невысок [8]. Тем не менее большинство опухолей человека развиваются в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией, т. е. имеют полигенную этиологию. В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы, т. е. имеет место взаимодействие (interaction) эндогенных (наследственных) и экзогенных факторов (факторов образа жизни и окружающей среды) [8].

Важное направление молекулярной эпидемиологии – определение роли генетического полиморфизма в этиологии спорадических (ненаследственных) опухолей человека, влияния на риск развития этих опухолей взаимосвязи наследственной предрасположенности и факторов окружающей среды. Прогресс в этой области знаний приведет к идентификации индивидуального риска развития рака, основанного на оценке особенностей генетического полиморфизма и экспозиции к канцерогенным факторам окружающей среды и образа жизни [9, 10].

Основной эпидемиологический метод для изучения и характеристики генетических вариантов, влияющих на риск развития рака, – метод случай–контроль. Размер выборки (больных и контрольной

группы) имеет решающее значение. Это объясняется тем, что вероятность обнаружения редкого генетического варианта с выраженным эффектом на риск развития рака крайне низка. А для выявления часто встречающихся генетических вариантов, влияние которых на риск рака не очень велико, нужны очень большие выборки (тысячи больных) и, соответственно, подобранная контрольная группа [10].

Наиболее частым типом генетического полиморфизма является однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) – single nucleotide polymorphisms (SNPs). Идентифицировано несколько миллионов вариантов ОНП. Риск развития рака, связанный с этим типом полиморфизма, скорее всего, невысок (не более 1,3), и доля злокачественных опухолей, связанных с определенным вариантом полиморфизма, зависит от частоты встречаемости этого варианта среди населения.

Первые работы по определению роли генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей были ориентированы на конкретные гипотезы. В них изучался полиморфизм 1–2 генов, которые, согласно гипотезе, должны были влиять на предрасположенность к развитию рака. Подобные исследования позволили изучить влияние полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы (GST) и N-ацетилтрансферазы (NAT) на риск развития рака мочевого пузыря [11]. Однако в результате технологического прогресса стало возможно одновременно исследовать варианты многих тысяч генов, что позволяет оценить комбинированное влияние редких аллельных вариантов генов, участвующих в различных биологических механизмах канцерогенеза, на риск развития рака. Применение новых технологий, а именно доступность анализа всего генома, еще больше расширяет возможности молекулярной эпидемиологии.

Как отмечено выше, спорадические опухоли имеют, скорее всего, полигенную этиологию, и эффект полиморфизма 1–2 генов вряд ли может играть существенную роль в этиологии той или иной опухоли. В то же время комбинированный эффект полиморфизма многих генов, участвующих в различных механизмах канцерогенеза, может быть существенным.

Имеющиеся данные указывают на то, что при отсутствии экспозиции к канцерогенному фактору наличие или отсутствие генетической предрасположенности не влияет (или влияет незначительно) на риск развития злокачественной опухоли. В то же время при наличии экспозиции к канцерогенному фактору окружающей среды генетическая предрасположенность может влиять на риск развития рака и модифицировать его [9].

Наследственный рак почки

Наследование генов с высокопенетрантными мутациями является причиной развития наследственных

раковых синдромов и, соответственно, повышенного риска злокачественных опухолей. У больных с наследственными синдромами ПКР развивается в раннем возрасте. Кроме того, опухоль часто имеет мультифокальный характер с поражением обеих почек. Эти синдромы и связанные с ними гены были идентифицированы в результате изучения семейных форм рака. Выявлено, что у лиц, у которых раком почки болели кровные родственники, риск ПКР в 2 раза выше.

Наследственные формы рака составляют не более 5–7 % всех случаев ПКР. Ниже перечислены известные и наиболее часто встречающиеся наследственные синдромы, при которых повышен риск ПКР [7, 12].

Аутосомально-доминантный синдром **von Hippel–Lindau (VHL)** развивается в результате мутации и, соответственно, инактивации гена-супрессора *VHL*, который расположен на коротком плече хромосомы 3 (3p25–26). Мутация *VHL* встречается достаточно редко (1 случай на 35 тыс. человек). Синдром характеризуется наличием у больных множественных гемангиом нервной системы и ретины, кист и нейроэндокринных опухолей почки и поджелудочной железы, феохромоцитом и ПКР. Соматические мутации гена *VHL* встречаются в 75–90 % случаев спорадических ПКР.

Наследственный папиллярный ПКР (тип 1) также является аутосомальным доминантным синдромом и характеризуется мультифокальным, двусторонним ПКР. Синдром связан с мутацией гена-супрессора *MET*, который расположен на длинном плече хромосомы 7 (7q31). *MET* мутирован в 10 % всех случаев спонтанного папиллярного рака почки.

Наследственный лейомиоматоз и папиллярный ПКР (тип 2) являются следствием мутации гена фумарат гидратазы (*FH*). Ген *FH* расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q43). Он кодирует фермент, который в цикле Кребса трансформирует фумарат в малат. Наследственный ПКР развивается у лиц с потерей одной дикой аллели гена, т.е. гетерозиготными мутациями. Потеря 2 аллелей (гомозиготная мутация) приводит к развитию тяжелейшего синдрома, характеризующегося фумарат ацидурией, энцефалопатией, гипотонией и приступами эпилепсии.

Синдром Берга–Хога–Дьюба — редко встречающееся аутосомно-доминантное генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене фолликулина (*FLCN*), расположенном на хромосоме 17 (17p12q11.2), и проявляющееся развитием доброкачественных опухолей волосяного фолликула (фиброфолликулом), кистами в легких и повышенным риском рака почки.

Герминогенная мутация *VAP1* предрасполагает к семейной форме светлоклеточного рака почки, кожной и увеальной меланоме и мезотелиоме. *VAP1* расположен на коротком плече хромосомы 3 (3p21.31–p21.2). Соматические мутации *VAP1* коррелируют с плохим прогнозом светлоклеточного рака почки.

Транслокации хромосомы 3p приводят к постепенной потере 1 аллели и, соответственно, к потере (инактивации) генов, которые расположены в этом локусе и играют важную роль в патогенезе рака почки, а именно *VHL*, *VAP1*, *PBRM1* и *SETD2*.

Болезнь Коудена, или синдром множественных гамартом, — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными гамартомами, возникающими в любых органах (чаще в желудочно-кишечном тракте), и высоким риском ПКР. Последний встречается у 36 % пациентов с болезнью Коудена. Мутация в гене *PTEN* (10q23del) предрасполагает к развитию этого синдрома. Мутации в гене *PTEN* встречаются и в опухолевых клетках ПКР.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) — редкое аутосомально доминантное генетическое заболевание, при котором во множестве органов и тканей образуются доброкачественные опухоли. Болезнь характеризуется широким спектром повреждений, в том числе головного мозга, почек, сердца и легких. Характерные новообразования кожи лица и глазного дна могут быть использованы при начальной диагностике. Установлены 2 локуса, связанные с заболеванием, а позднее описаны расположенные на них гены *TSC1* (хромосома 9q34) и *TSC2* (16p13.3), кодирующие белки гамартин и туберин. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей. Рак почки развивается не более чем у 5 % больных этим синдромом.

С мутацией 3 из 4 белков *SDH (B/C/D)* комплекса сукцинат дегидрогеназы связано повышение риска развития разных форм рака почки, включая светлоклеточный, хромофобный и онкоцитому. У больных с этим синдромом также высок риск развития различных форм опухолей нервной системы — параганглиомы и феохромоцитомы.

Влияние низкопенетрантного генетического полиморфизма на риск развития спонтанного почечно-клеточного рака

В начале этого раздела мы остановимся на исследованиях влияния генетического полиморфизма на риск рака почки, основанных на предварительной гипотезе. Во 2-й части раздела будут представлены результаты полногеномных исследований (Genome Wide Association Studies, GWAS).

Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы (*GST*) и риск рака почки. Ферменты *GST* вовлечены во II фазу метаболизма ксенобиотиков, в процессе которой канцерогенные вещества трансформируются в гидрофильные соединения и выводятся из организма. Индивиды с гомозиготной делецией в генах *GSTM1* и *GSTT1* не имеют ферментативной активности, т.е. не продуцируют соответствующих ферментов. Отсутствие этих ферментов потенциально может увеличивать восприимчивость к злокачественным опухолям

в результате снижения эффективности детоксикации канцерогенных веществ. Таким образом, индивиды с нулевым генотипом *GSTT1* и *GTTM1* могут быть более чувствительными к генотоксическому влиянию ксенобиотиков и других токсикантов, чем индивиды с активным генотипом. С другой стороны, реакции, катализируемые *GSTT1* и *GTTM1*, повышают токсичность некоторых соединений, например галогенизированных пестицидов. Глутатион-S-трансферазы также связывают изотиоцианиты, которые являются мощными индукторами ферментов, принимающих участие в детоксикации мутагенных веществ. В результате антиканцерогенный потенциал изотиоцианитов снижается. Нулевой генотип *GSTM1* встречается у 30–50 % населения «белой расы». Нулевой генотип *GSTT1* чаще встречается в Азии (50–60 %) и относительно редок у лиц европейского происхождения (20–30 %) [11, 13].

Пестициды, образуемые из галогенизированных алканов, алкенов и других растворителей, проходят биоактивацию в почке после соединения с глутатион-S-трансферазами. В результате образуется реактивный глутатион-конъюгат. Для галогенизированных веществ глутатион-конъюгат служит субстратом для последующей ферментативной реакции с образованием реактивных хлоротиокетенов, которые и повреждают почку. Таким образом, для ферментативных реакций, ведущих к образованию реактивных соединений,

непосредственно повреждающих почку, необходимы активные формы глутатион-S-трансфераз. В противном случае при нулевом варианте генов *GST* и, соответственно, с образованием неактивного фермента, метаболизм галогенизированных соединений будет проходить путем окисления, без образования реактивных веществ, повреждающих почку [13].

Влияние генотипа *GST* и экспозиции к пестицидам на рабочем месте на риск развития ПКП подтверждено в молекулярно-эпидемиологическом исследовании [13]. В исследование были включены 1097 больных ПКП и 1476 контрольных лиц. Выявлено, что у индивидов, когда-либо экспонированных к пестицидам, повышен риск развития ПКП (относительный риск (ОР) 1,82; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,10–3,00). Риск возрастал в зависимости от продолжительности экспозиции и кумулятивной дозы, со статистически достоверным трендом. После корректировки по генотипу достоверное повышение риска было отмечено у экспонированных лиц с активным генотипом по *GSTM1* (ОР 4,00; 95 % ДИ 1,55–10,33) по сравнению с неэкспонированными носителями активных аллелей (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,80–1,23) и по сравнению с индивидами, экспонированными к пестицидам, но имеющими нулевой генотип (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,50–2,14; *P* интеракции 0,04). Риск был статистически достоверно повышен

Таблица 1. Профессиональная экспозиция к пестицидам, генотипы *GSTM1*, *GSTT1* и риск рака почки

Table 1. Occupational exposure to pesticides, *GSTM1* and *GSTT1* genotypes, and their association with the risk of renal cancer

Генотип Genotype	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>		<i>GSTM1/GSTT1</i>	
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI
Без экспозиции к пестицидам <i>No exposure to pesticides</i>						
Неактивный (нулевой)* Inactive (null)*	1,0		1,0		1,0	
Активный** Active**	0,99	0,80–1,23	0,84	0,64–1,10	0,98	0,79–1,22
Экспозиция к пестицидам <i>Exposure to pesticides</i>						
Неактивный (нулевой)* Inactive (null)*	1,03	0,50–2,14	0,96	0,33–2,73	1,20	0,62–2,33
Активный** Active**	4,0	1,55–10,33	2,28	1,11–4,67	6,47	1,82–23,0
<i>P</i> интеракции <i>P</i> -value for correlation		0,04		0,15		0,02

*Неактивные аллели. **Активен 1 аллель и более.

* Inactive alleles. **At least 1 active allele

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in Tables 2–5: HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

и у носителей активного варианта гена *GSTT1*, экспонированных к пестицидам (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,11–4,67). У экспонированных к пестицидам носителей активных аллелей обоих генов (*GSTM1* и *GSTT1*) риск был повышен в 6 раз по сравнению с неэкспонированными, но являющимися обладателями нулевого генотипа хотя бы одного гена (ОР 6,47; 95 % ДИ 1,82–23,00; *P* интеракции 0,02 (табл. 1)).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у носителей активных аллелей *GSTM1* и *GSTT1*, подвергшихся воздействию пестицидов на рабочем месте, риск ПКР достоверно повышен, по сравнению с теми, кто не был подвержен влиянию этих веществ. Среди индивидов с нулевым генотипом *GSTM1* и *GSTT1*, экспонированных к пестицидам, повышенного риска не выявлено.

В этом же исследовании был проанализирован эффект полиморфизма *GST* на риск ПКР в зависимости от наличия профессиональной экспозиции к ТХЭ. Достоверное повышение риска отмечалось при всех уровнях экспозиции к ТХЭ. Однако после стратификации по генотипу *GSTT1* выраженная связь рака почки с экспозицией к ТХЭ отмечалась только у носителей активных аллелей, экспонированных к ТХЭ (ОР 1,88; 95 % ДИ 1,06–3,33) по сравнению с носителями нулевого генотипа (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,35–2,44). Риск возрастал с увеличением длительности и дозы экспозиции. Риск ПКР не был повышен среди носителей активных аллелей *GSTT1*, но не экспонированных к ТХЭ [14].

Потребление крестоцветных овощей снижает риск развития некоторых злокачественных опухолей, в частности рака легкого и почки [15]. Эти овощи (кочанная капуста, цветная капуста, кольраби, брюссельская капуста, брокколи) богаты изотиоцианитами, которые в экспериментах *in vivo* показали химиопротективный эффект [16]. Полагают, что изотиоцианиты удаляются из клеток ферментами *GSTM1* и *GSTT1*, которые в гомозиготном состоянии сообщают клеткам нулевой генотип. При этом генотипе фермент не продуцируется. У индивидов, гомозиготных по одному или обоим генам, концентрации изотиоцианитов должны быть высокие. Соответственно, у индивидов с нулевым генотипом *GSTM1*, который встречается у 45–55 % населения «белой расы», протективный эффект крестоцветных овощей должен быть более выражен, чем у носителей дикого генотипа [17].

Для изучения возможной взаимосвязи генетического полиморфизма *GSTM1/GSTT1* и некоторых особенностей питания были проанализированы образцы крови 925 пациентов с диагнозом ПКР и 1247 контрольных лиц [18]. Выявлено, что у лиц, которые потребляли недостаточное количество крестоцветных овощей (менее 1 раза в месяц), по сравнению с лицами, потреблявшими их не менее 1 раза в неделю, риск

развития ПКР повышен на 30 % (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,0–1,62; *P* тренда 0,03). Однако после стратификации по уровню потребления крестоцветных овощей и по генотипу *GSTM1* и *GSTT1* выявлено, что наибольший риск был отмечен у носителей нулевого варианта генотипов *GSTT1* (ОР 1,86; 95 % ДИ 1,07–3,23; *P* интеракции 0,05) и *GSTM1/GSTT1* (ОР 2,49; 95 % ДИ 1,08–5,77; *P* интеракции 0,05), характеризующихся низким потреблением крестоцветных овощей. Вариант генотипа *GST* без учета уровня потребления крестоцветных овощей не влиял на риск развития ПКР (табл. 2, 3).

Среди курящих повышенный риск ПКР был также отмечен у индивидов с нулевым генотипом *GSTT1* (ОР 3,42; 95 % ДИ 1,47–7,16), нулевыми вариантами обоих генов *GSTT1/GSTM1* (ОР 9,68; 95 % ДИ 1,87–50,1) и с низким уровнем потребления крестоцветных овощей, по сравнению с лицами, потреблявшими много крестоцветных. Показатель интеракции между потреблением крестоцветных овощей и курением среди носителей нулевого генотипа *GSTT1* и *GSTM1* был также статистически достоверным (*p* = 0,02). Среди некурящих потребление овощей не влияло на риск ПКР независимо от генотипа *GST* (табл. 4).

Представленные результаты подтверждают гипотезу о том, что полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* играет важную роль в развитии рака почки у лиц с низким уровнем потребления крестоцветных, особенно курящих.

Гены метаболизма солей фолиевой кислоты, потребление овощей и риск развития рака почки. В эпидемиологических исследованиях установлена связь низкого содержания солей фолиевой кислоты (фолатов) в рационе питания с повышенным риском развития злокачественных опухолей. Роль генов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты в этиологии рака почки, изучена в эпидемиологическом исследовании методом случай – контроль [19]. Риск рака почки повышен у индивидов с вариантом С/Т (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,17–1,79) и вариантом Т/Т (ОР 1,40; 95 % ДИ 0,99–1,98; *P* тренда 0,001) *MTHFR* A222V по сравнению с носителями гомозиготного часто встречающегося варианта С/С. В контрольной группе гомозиготный вариант Т/Т встречается в 10 % случаев, а гетерозиготный вариант С/Т – в 30 %. После стратификации по уровню потребления овощей повышенный риск рака почки среди носителей вариантов С/Т и Т/Т отмечался только у лиц с низким потреблением овощей (ОР 1,50; 95 % ДИ 1,04–2,17 и ОР 1,95; 95 % ДИ 1,06–3,61 соответственно). Риск, связанный с генотипом ТТ, зависит от уровня потребления овощей и достоверно ниже среди индивидов со средним (ОР 1,43) и высоким (ОР 0,93) потреблением по сравнению с индивидами, которые потребляют овощи редко (*p* = 0,05) (табл. 5).

Таблица 2. Относительный риск почечно-клеточного рака в зависимости от употребления крестоцветных овощей после стратификации по активному (+) и нулевому (–) генотипу *GSTM1* и *GSTT1*

Table 2. Relative risk of renal cell carcinoma depending on the consumption of cruciferous vegetables after stratifying the patients according to their *GSTM1* and *GSTT1* genotypes (active (+) or null (–))

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	+		–	
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI
<i>GSTM1</i>				
Частое Frequent	1,0		1,0	
Среднее Intermediate	1,06	0,76–1,49	1,37	0,38–1,93
Редкое Rare	1,21	0,86–1,70	1,32	0,94–1,86
<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend	0,25		0,12	
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation				0,78
<i>GSTT1</i>				
Частое Frequent	1,0		1,0	
Среднее Intermediate	1,14	0,88–1,48	1,55	0,87–2,76
Редкое Rare	1,17	0,90–1,52	1,86	1,07–3,23
<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend	0,25		0,03	
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation				0,05

Таблица 3. Относительный риск почечно-клеточного рака в зависимости от употребления крестоцветных овощей после стратификации по активному (+) и нулевому (–) генотипу *GSTM1/GSTT1*

Table 3. Relative risk of renal cell carcinoma depending on the consumption of cruciferous vegetables after stratifying the patients according to their *GSTM1/GSTT1* genotypes (active (+) or null (–))

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	+/+		+/- -/+		-/-	
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0	
Среднее Intermediate	0,96	0,66–1,38	1,42	1,00–1,98	1,49	0,64–2,46
Редкое Rare	1,13	0,77–1,65	1,20	0,86–1,68	2,49	1,08–5,77
<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend	0,51		0,31		0,03	
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation						0,05

Таблица 4. Риск почечно-клеточного рака в зависимости от употребления крестоцветных овощей и статуса *GSTM1* и *GSTT1* после стратификации по курению

Table 4. Relative risk of renal cell carcinoma depending on the consumption of cruciferous vegetables and *GSTM1*/*GSTT1* genotype after stratifying the patients according to their smoking status

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	Статус курения Smoking status						
	никогда non-smoker		бросил smoked in the past		курит smoker		Р тренда P-value for trend
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	
<i>GSTM1</i>+							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,15	0,75–1,72	1,37	0,06–2,70	1,09	0,64–1,86	
Редкое Rare	1,20	0,78–1,83	1,41	0,72–2,76	1,42	0,85–2,35	0,17
<i>GSTM1</i>–							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,49	0,99–2,23	1,09	0,61–1,97	1,37	0,79–2,39	
Редкое Rare	1,34	0,89–2,00	1,93	0,52–1,68	1,53	0,89–2,62	0,13
<i>GSTT1</i>+							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,32	0,92–1,89	1,27	0,73–2,19	1,03	0,66–1,62	
Редкое Rare	1,21	0,85–1,75	1,07	0,61–1,85	1,19	0,76–1,86	0,45
<i>GSTT1</i>–							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,42	0,80–2,52	1,06	0,48–2,40	2,52	1,08–5,85	
Редкое Rare	1,49	0,85–2,59	1,18	0,54–2,54	3,42	1,47–7,16	0,004
<i>GSTM/GSTT1</i> +/+							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,16	0,73–1,84	1,86	0,85–4,05	0,92	0,52–1,63	
Редкое Rare	1,18	0,75–1,86	1,61	0,74–3,50	1,16	0,66–2,03	0,58
<i>GSTM1/GSTT1</i> –/+ или +/-							
Частое Frequent	1,00		1,00		1,00		
Среднее Intermediate	1,38	0,90–2,12	0,82	0,44–1,53	1,37	0,77–2,42	
Редкое Rare	1,24	0,80–1,90	0,84	0,45–1,55	1,47	0,83–2,59	0,20

Окончание табл. 4
End of table 4

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	Статус курения Smoking status						
	никогда non-smoker		бросил smoked in the past		курит smoker		Р тренда P-value for trend
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	
<i>GSTM1/GSTT1</i> – / –							
Частое Frequent	1,00		1,00		1,00		
Среднее Intermediate	1,82	0,32–2,11	1,25	0,33–4,76	7,54	1,38–41,3	
Редкое Rare	1,27	0,55–1,95	1,49	0,42–5,20	9,68	1,87–50,1	0,006
Р взаимодействия P-value for correlation							0,02

Примечание. «+» – активный генотип; «–» – нулевой генотип.
Note. «+» – active genotype; «–» – null genotype.

Носительство редких вариантов генов *TUYS*, *IVS2–405T>C*, 3'UTR (Ex8 + 157) C>T, 3'UTR A>G было связано со сниженным риском рака почки по сравнению с часто встречающимся генотипом преимущественно у индивидов с редким потреблением овощей: *TUYS* (*IVS2–405*) – CT/TT и CC/TT (ОР 0,47 и 0,67 соответственно; *P* тренда 0,02), *TUYS* 3'UTR (Ex8 + 157) – C/T и T/T (ОР 0,75 и 0,43 соответственно; *P* тренда 0,01), *TUYS* 3'UTR (Ex8 + 227) – AG/AA и GG/AA (ОР 0,75 и 0,43 соответственно; *P* тренда 0,04). После стратификации по уровню потребления овощей наиболее высокий риск наблюдался у носителей распространенных вариантов, которые ели мало овощей. Показатель риска достоверно снижался с ростом потребления овощей ($p < 0,00001$). Имела место статистически достоверная мультипликативная интеракция между всеми вариантами всех 3 генов *TUYS* и уровнем потребления овощей (*P* интеракции 0,04; 0,001; 0,03 соответственно) (см. табл. 5) [19].

Представленные результаты указывают на то, что полиморфизм генов *MTHFR* и *TUYS* влияет на риск рака почки. Однако это влияние связано с уровнем потребления овощей. Последнее еще раз подтверждает, что риск развития так называемых спонтанных опухолей зависит от интеракции между генетическим полиморфизмом, т.е. генотипом и образом жизни, в данном случае образом питания.

Полиморфизм гена *VHL*. Полиморфизм на участке хромосомы 3p, на котором расположен ген *VHL*, ассоциирован с эпигенетической инактивацией *VHL*

в опухолевой ДНК. У лиц с некоторыми редко встречающимися аллельными вариантами во много раз повышена вероятность эпигенетической инактивации *VHL* в опухолевой ДНК по сравнению с носителями распространенного варианта. Из 10 информативных ОНП (tag SNPs) 7 статистически достоверно повышали вероятность эпигенетической инактивации *VHL* в опухоли. Наибольший эффект отмечен для 2 ОНП – rs265318 и rs779805. Вероятность эпигенетической инактивации в *VHL* в опухолевых клетках скПКР достоверно повышена у гомозигот (CC) по rs265318 (ОР 31,3; 95 % ДИ 1,3–75; $p = 0,03$). У гомозигот (GG) по rs779805 риск эпигенетической инактивации повышен в 6 раз (ОР 6,0; 95 % ДИ 1,9–18,9; $p = 0,002$). В скПКР *VHL* инактивирован в 88 % случаев: в 77,9 % имеет место генетическая инактивация (мутации, делеции и т.д.), 8,7 % – эпигенетическая (метилирование) инактивация. Вероятность инактивации *VHL* в опухолевой ДНК светлоклеточного рака почки обратно пропорциональна курению. Вероятность инактивации ниже у курильщиков (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,32–0,99; $p = 0,05$) и куривших в прошлом (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,37–1,31), по сравнению с лицами, которые никогда не курили (*P* тренда 0,04). Вероятность (риск) эпигенетических изменений *VHL* в опухолевой ДНК прямо пропорциональна потреблению овощей и фруктов у курящих, но не у некурящих больных скПКР. Редкое (недостаточное) потребление овощей статистически достоверно повышает риск эпигенетической инактивации у курильщиков (ОР 4,35; 95 % ДИ 1,09–16,67; $p = 0,04$) [20].

Таблица 5. Полиморфизм *TYMS*, *MTHFR*, потребление овощей и риск рака почкиTable 5. *TYMS* and *MTHFR* gene polymorphism, consumption of vegetables, and their association with the risk of renal cancer

Генотип Genotype	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)				P тренда P-value for trend	P интеракции P-value for correlation
	Всего Total	Потребление овощей Consumption of vegetables				
		редкое rare	среднее intermediate	частое frequent		
<i>MTHFR A222V (Ex5 + 79C>T)</i>						
CC	1,0	1,0	1,16 (0,83–1,62)	0,86 (0,59–1,26)	0,55	
CT	1,45 (1,17–1,79)	1,50 (1,04–2,17)	1,64 (1,16–2,34)	1,12 (0,81–1,75)	0,31	
TT	1,40 (0,99–1,98)	1,95 (1,06–3,61)	1,43 (0,85–2,43)	0,93 (0,49–1,75)	0,05	
P тренда P-value for trend	0,001	0,007	0,05	0,59		0,22
<i>TYMS (IVS2–405T>C)</i>						
TT	1,0	1,0	0,84 (0,57–1,25)	0,42 (0,27–0,67)	<0	
CT	0,73 (0,57–0,93)	0,47 (0,32–0,70)	0,66 (0,45–0,95)	0,54 (0,36–0,80)	0,28	
CC	0,72 (0,50–1,04)	0,67 (0,40–1,12)	0,60 (0,37–0,91)	0,49 (0,30–0,82)	0,35	
P тренда P-value for trend	0,05	0,02	0,06	0,38		0,04
<i>TYMS 3'UTR (Ex8 + 157C>T)</i>						
CC	1,0	1,0	0,89 (0,65–1,23)	0,47 (0,33–0,67)	0	
CT	1,05 (0,78–1,41)	0,73 (0,48–0,93)	0,73 (0,53–1,01)	0,76 (0,53–1,08)	0,50	
TT	1,10 (0,63–1,92)	0,42 (0,21–0,85)	1,08 (0,63–1,85)	0,56 (0,30–1,04)	0,90	
P тренда P-value for trend	0,71	0,01	0,73	0,06		0,001
<i>TYMS 3'UTR (Ex8 + 227A>G)</i>						
AA	1,0	1,0	1,0 (0,76–1,32)	0,59 (0,43–0,80)	0	
AG	1,09 (0,82–1,44)	0,75 (0,52–1,08)	0,82 (0,60–1,13)	0,92 (0,59–1,21)	0,28	
GG	1,06 (0,55–2,04)	0,43 (0,18–1,03)	1,91 (0,84–4,37)	0,23 (0,06–0,81)	0,35	
P тренда P-value for trend	0,63	0,04	0,81	0,13		0,03

Полногеномные исследования (GWAS). Полногеномные исследования наследственного (герминогенного) генома проводятся в целях идентификации геномных вариантов (без предварительной гипотезы), влияющих на риск развития заболевания, и их взаимодействия между собой и факторами окружающей среды. Современные методы молекулярной эпидемиологии, молекулярной генетики и новые технологии анализа генома позволили изучить влияние генетического полиморфизма на риск развития злокачественных опухолей и модифицирующий эффект

наследственности на процесс канцерогенеза, связанный с факторами образа жизни.

К моменту написания этого раздела в результате полногеномных исследований были идентифицированы более десятка локусов (участков) с ОНП, влияющих на риск развития ПКР в популяции европейского происхождения: 2p21, 2q22.3, 8q24.21, 11q13.3, 12p11.23, 12q24.3, 11p32.3, 1p32.3, 3p22.1, 3q26.2, 8p21.3, 10q2433-q25.1, 11q22.3 и 14q24.2.

Первое полногеномное исследование ПКР исходно включало 3772 случая ПКР и 8505 контрольных.

На 2-й стадии для репликации (подтверждения) полученных результатов был проведен анализ 6 вариантов ОНП в 2198 случаях ПКР и 4918 контрольных. В результате идентифицирован локус высокого риска на хромосоме 2 (2p21), который содержит 2 аллельных варианта – 2 ОНП высокого риска (rs7579899; $p = 2,3 \times 10^{-9}$; ОР 1,15; 95 % ДИ 1,10–1,21 и rs11894252; $p = 1,8 \times 10^{-8}$; ОР 1,14; 95 % ДИ 1,09–1,20). Причем риск ПКР у индивидов с вариантом полиморфизма rs7579899 повышен только у курильщиков (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,4) и лиц, куривших в прошлом (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,1–1,3), но не у некурящих (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,9–1,1). Это наблюдение указывает на то, что влияние полиморфизма rs7579899 на риск развития ПКР, скорее всего, зависит от фактора курения [21].

Дальнейший углубленный анализ локуса 2p21 позволил выявить новые варианты ОНП: rs9679290 ($p = 5,75 \times 10^{-8}$; ОР 1,27; 95 % ДИ 1,17–1,39) и rs12617313 ($p = 1,72 \times 10^{-9}$; ОР 1,28; 95 % ДИ 1,18–1,39) [22]. На основании полученных данных можно заключить, что описанный участок короткого плеча хромосомы 2 (2p21) имеет сложную архитектуру, в структуре которой присутствуют гены с аллельными вариантами высокого риска для ПКР.

Полногеномный анализ 533 191 варианта ОНП у 894 больных ПКР и 1516 контрольных лиц с дальнейшим анализом *in silico* 3772 случаев ПКР и 8505 контрольных из работы [21] позволил идентифицировать на локусе 12p11.23 два ОНП высокого риска для ПКР: rs718314 (ОР 1,19; 95 % ДИ 1,13–1,25); $p = 8,89 \times 10^{-10}$) и rs1049380 (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,12–1,25; $p = 6,07 \times 10^{-9}$) [23].

Локус 2q22.3 содержит ОНП rs12105918, который с высокой статистической достоверностью повышает риск ПКР ($p = 1,80 \times 10^{-8}$; ОР 1,29; 95 % ДИ 1,18–1,41). Относительный риск ПКР значительно выше (3,65) у гомозигот по этому аллелю, что указывает на дозозависимую связь генотипа с риском ПКР. Попытка выявить взаимодействие между 2q22.3 (rs12105918) и другими известными к моменту публикации этой работы локусами повышенного риска (2p21 (rs7579899 и rs11894252), 11q13.3 (rs7105934), 12p11.23 (rs4765626)) не дали ожидаемого эффекта, что указывает на уникальность (независимость) эффекта каждого из известных полиморфизмов на риск ПКР. Суммарно эти полиморфизмы являются причиной развития не более 4 % случаев ПКР [24].

J. Gudmundson и соавт. в своем полногеномном исследовании в Исландии выявили локус 8q24.21 с полиморфным вариантом rs35252396 высокого риска ПКР (ОР 1,30; $p = 1,8 \times 10^{-7}$) [25]. Этот вариант расположен внутри нескольких регуляторных зон, однако не связан ни с одним из известных генов. Анализ данной литературы показал, что носительство этого варианта полиморфизма повышает риск и других форм

рака. Результат был подтвержден и после включения в исследование выборок с представителями других европейских национальностей, в частности испанцев и голландцев.

В 2016 г. опубликованы результаты полногеномного исследования с включением 10 784 случаев ПКР и 20 406 контрольных лиц европейского происхождения. Анализ подтвердил наличие причинной связи идентифицированных в предыдущих исследованиях локусов с риском ПКР. Выявлено 7 новых локусов высокого риска: 1p32.3 (rs431241; $p = 3,1 \times 10^{-10}$), 3p22.1 (rs67311347; $p = 2,5 \times 10^{-8}$), 3q26.2 (rs10936602; $p = 8,8 \times 10^{-9}$), 8p21.3 (rs2241261; $p = 5,8 \times 10^{-9}$), 10q24.33-q25.1 (rs11813268; $p = 3,9 \times 10^{-10}$), 11q22.3 (rs74911261; $p = 2,1 \times 10^{-10}$), 14q24.2 (rs4903064; $p = 2,2 \times 10^{-24}$) [26].

Для понимания механизма влияния известных полиморфизмов высокого риска на процесс канцерогенеза в почке необходимо связать их с гипотетическими или доказанными генетическими событиями (pathways), участвующими в процессе канцерогенеза в почке. Количественная оценка уровня экспрессии позволяет предположить наличие на обнаруженных участках генов-кандидатов, влияющих на предрасположенность к развитию рака почки. Эта проблема подробно рассматривается в работах G. Scelo и соавт. и S. Grampr и соавт. [26, 27]. Мы лишь приведем несколько примеров влияния вариантов ОНП высокого риска на функцию генов и кодируемых ими белков и их роли в канцерогенезе ПКР.

На полиморфном участке хромосомы 2p21 расположен ген *EPAS1*, который кодирует фактор, индуцируемый гипоксией 2а (hypoxia inducible factor, HIF2a). HIF2a – транскрипционный фактор, который играет важную роль в процессе канцерогенеза с участием гена *VHL*. Накопление (аккумуляция) HIF2a приводит к повышению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). Инактивация *VHL* в клеточной линии ПКР приводит к бесконтрольной HIF2a-опосредованной экспрессии HIF-зависимых туморогенных факторов, таких как VEGF. Рост VHL-дефицитных клеток ПКР в культуре может быть подавлен ингибированием HIF2a [21]. Показано, что ряд других полиморфных вариантов, повышающих предрасположенность к ПКР, находящихся на 1q24.1, 2q22.33, 12q24.31, 11q13.30, 8q24.21, модулируют связанный с HIF механизм канцерогенеза [27].

На участке хромосомы 12p11.23 расположен ген *ITPR2*. Выявлено, что вариант полиморфизма rs718314 гена *ITPR2* влияет на соотношение окружности талии к окружности бедер (waist – hip ratio), фактор, который характеризует определенный тип избыточной массы тела и ожирения. А эти показатели,

как известно, влияют на риск ПКР и многих других форм рака [23]. По результатам метаанализа 29 полногеномных исследований, который включал 180 000 наблюдений, связь между полиморфизмом rs718314 и соотношением окружности талии к окружности бедер была подтверждена с высокой статистической достоверностью ($p = 1,14 \times 10^{-17}$) [28]. Повышенный риск ПКР, связанный с полиморфизмом гена *ITPR2*, скорее всего, обусловлен влиянием этого полиморфизма на риск развития избыточной массы тела и ожирения.

На локусе 14q24.2 расположен ген *DPF3*. Полиморфный вариант повышенного риска rs49030604 ассоциирован (сопровождается) повышенной экспрессией *DPF3*. Показано, что локус 14.24.2 делетирован в 22–45 % случаев скПКР. Однако мутация в *DPF3* в скПКР – редкое явление. В то же время соматические изменения в генах *VAP1* и *PBRM1*, являющихся компонентами комплексов VAF и PBAF соответственно, встречаются в скПКР довольно часто. Патогенез скПКР (pathway) часто включает в себя нарушение в этих комплексах. На основании вышесказанного можно заключить, что полиморфный вариант rs49030604 нарушает экспрессию *DPF3* и этим способствует (стимулирует) развитию скПКР [26].

В сумме все известные идентифицированные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Это указывает на необходимость продолжить исследования с большим числом наблюдений. Размер выборки последнего исследования позволяет выявить 80 % основных часто встречающихся аллельных вариантов (с частотой минорных аллелей $>0,2$), которые повышают риск ПКР в 1,2 раза и более [26]. В то же время размер выборки недостаточен для выявления полиморфных вариантов с меньшим эффектом на риск ПКР, т.е. менее чем в 0,1 раза или с частотой минорных аллелей $<0,1$. Вероятно, этот тип вариантов содержит больше локусов повышенной предрасположенности к развитию ПКР и их предстоит открыть.

Необходимо продолжить полногеномные исследования для выявления новых полиморфных вариантов, повышающих риск ПКР. Как было отмечено выше, известные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Получение исчерпывающей информации о роли генетического полиморфизма в этиологии ПКР будет способствовать разработке методов индивидуальной профилактики и созданию препаратов для лекарственной профилактики ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li P., Znaor A., Holcatova I. et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol* 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001. PMID: 25465966.
- http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387. PMID: 28055103.
- Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245–57. DOI: 10.1038/nrurol.2010.46. PMID: 20448658.
- Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):605–13. DOI: 10.1093/jnci/djq099. PMID: 20413742.
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. *Cancer prevention. A guide for doctors*. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.)].
- Lindor N.M., Lindor C.G., Green M.H. Hereditary neoplastic syndrome. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Eds.: D. Schottenfeld, J. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. Pp. 562–576. DOI: 10.1093/carcin/bgn153. PMID: 18566013.
- Caporaso N.E. Genetic modifiers of cancer risk. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Eds.: D. Schottenfeld, J. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. Pp. 577–602.
- Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis* 2008;29(8):1467–74. DOI: 10.1093/carcin/bgn062. PMID: 18550573.
- Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака. *Биохимия* 2009;73(5):663–76. [Zaridze D.G. *Molecular epidemiology of cancer*. *Biokhimiya = Biochemistry* 2009;73(5):663–76. (In Russ.)].
- García-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67137-1. PMID: 16112301.
- Haas N.B., Nathanson K.L. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):81–90. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.10.001. PMID: 24359990.
- Karami S., Boffetta P., Rothman N. et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008;29(8):1567–71. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4167. PMID: 20663906.
- World Cancer Research Fund & American Institute of Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC: WCRF, 2007. Available at: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf.
- Hecht S.S., Trushin N., Rigotty J. et al. Inhibitory effects of 6-phenylhexyl isothiocyanate on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone metabolic activation and lung tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 1996;17(9):2061–7. PMID: 8824535.
- Fowke J.H., Shu X.O., Dai Q. et al. Urinary isothiocyanate excretion, brassica consumption, and gene polymorphisms among women living in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(12):1536–9. PMID: 14693750.
- Moore L.E., Brennan P., Karami S. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms,

- cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. *Carcinogenesis* 2007;28(9):1960–4. DOI: 10.1093/carcin/bgm151. PMID: 17617661.
19. Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 2008;122(8):1710–5. DOI: 10.1002/ijc.23318. PMID: 18098291.
 20. Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P. et al. Von Hippel–Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet* 2011;7(10):e1002312. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002312. PMID: 22022277.
 21. Purdue M.P., Johansson M., Zelenika D. et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet* 2011;43(1):60–5. DOI: 10.1038/ng.723. PMID: 21131975.
 22. Han S.S., Yeager M., Moore L.E. et al. The chromosome 2p21 region harbors a complex genetic architecture for association with risk for renal cell carcinoma. *Hum Mol Genet* 2012;21(5):1190–200. DOI: 10.1093/hmg/ddr551. PMID: 22113997.
 23. Wu X., Scelo G., Purdue M.P. et al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet* 2012;21(2):456–62. DOI: 10.1093/hmg/ddr479. PMID: 22010048.
 24. Henrion M., Frampton M., Scelo G. et al. Common variation at 2q22.3 (ZEB2) influences the risk of renal cancer. *Hum Mol Genet* 2013;22(4):825–31. DOI: 10.1093/hmg/dts489. PMID: 23184150.
 25. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F. et al. A common variant at 8q24.21 is associated with renal cell cancer. *Nat Commun* 2013;4:2776. DOI: 10.1038/ncomms3776. PMID: 24220699.
 26. Scelo G., Purdue M.P., Brown K.M. et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2017;8:15724. DOI: 10.1038/ncomms15724. PMID: 28598434.
 27. Grampp S., Schmid V., Salama R. et al. Multiple renal cancer susceptibility polymorphisms modulate the HIF pathway. *PLoS Genet* 2017;13(7):e1006872. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006872. PMID: 28715484.
 28. Heid I.M., Jackson A.U., Randall J.C. et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010;42(11):949–60. DOI: 10.1038/ng.685. PMID: 20935629.

Вклад авторов

Д.Г. Заридзе: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, обсуждение результатов, написание окончательного текста рукописи;

А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина: поиск публикаций по теме рукописи в базах Pubmed и Medline и их анализ, написание текста соответствующего раздела рукописи;

В.Б. Матвеев: анализ полученных данных, обсуждение формата статьи и основных ее выводов, участие в написании окончательного текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Zaridze: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, discussion of the results, writing the final text of the article; A.F. Mukeriya, O.V. Shan'gina: searching for relevant publications in Pubmed and Medline databases and their analysis, drafting the relevant section of the article;

V.B. Matveev: analysis of the obtained data, discussion of the article format and its main conclusions, participation in writing the final text of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Заридзе/D.G. Zaridze: <https://orcid.org/0000-0002-2824-3704>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

А.Ф. Мукерия/A.F. Mukeriya: <https://orcid.org/0000-0002-6847-9295>

О.В. Шаньгина/O.V. Shan'gina: <https://orcid.org/0000-0003-2431-068X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 29.06.2018. Принята к публикации: 10.08.2018.

Article received: 29.06.2018. Accepted for publication: 10.08.2018.