

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86
УДК: 616.61-006.6-036

Для цитирования: Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Факторы риска почечно-клеточного рака. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 77–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86.

For citation: Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V. Risk factors for renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 77–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru

Аннотация

Доказанными факторами риска спонтанного, т.е. не наследственного, почечно-клеточного рака (ПКР) являются курение, избыточный вес, ожирение, гипертония, некоторые профессиональные факторы, экспозиция к пестицидам и трихлорэтилену. Факторы образа жизни, например курение, не только повышают риск развития ПКР, но и влияют на выживаемость больных с этим заболеванием. Так, например, риск смерти от неонкологических причин у продолжающих курить больных ПКР в два раза выше по сравнению с никогда не курившими больными, а риск развития второй опухоли у продолжавших курить больных ПКР более 20 сигарет в день в 5 раз выше, чем у некурящих пациентов. В этиологии спонтанного ПКР важную роль играет низкопенетрантный генетический полиморфизм, который в отличие от высокопенетрантных мутаций встречается довольно часто. Однако риск развития рака, ассоциированный с этим типом наследственности, невысок. 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: имеет место взаимодействие наследственности и факторов образа жизни и окружающей среды. Молекулярно-эпидемиологические исследования, основанные на предварительной гипотезе, показали, что полиморфизм некоторых генов, например семейства глутатион-S-трансфераз, влияет на риск ПКР. В результате полногеномных исследований идентифицированы около 20 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) высокого риска, которые, впрочем, объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Размер самых крупных исследований, которые включают многие тысячи наблюдений, позволяет выявить лишь 80 % от основных, часто встречающихся аллельных вариантов (с частотой минорных аллелей $>0,2$), которые повышают риск ПКР в 1,2 и более раз. В то же время для выявления полиморфных вариантов с меньшим эффектом на риск ПКР, с частотой минорных аллелей $<0,1$, размер выборки должен быть значительно больше. Скорее всего, этот тип вариантов содержит больше ОНП повышенной предрасположенности к развитию ПКР и их предстоит открыть. Будущие исследования, направленные на идентификацию однонуклеотидных полиморфизмов высокого риска, приведут к лучшему пониманию биологии ПКР и будут способствовать разработке новых направлений профилактики, ранней диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, факторы образа жизни, генетический полиморфизм, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), полногеномные исследования.

RISK FACTORS FOR RENAL CELL CARCINOMA

D.G. Zaridze, A.F. Mukeria, O.V. Shangina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru

Abstract

Smoking, overweight, obesity, hypertension, occupational exposures to pesticides, specifically to trichloroethylene are considered causal risk factors for sporadic i.e. non-hereditary renal cell cancer (RCC). Some of these factors not only increase the risk of RCC but also affect the survival of patients. For example, in patients with RCC who continue smoking, the risk of dying from other causes is twice as high as in patient who quit smoking. The risk of second cancer is 5 times higher in patients who continue smoking 20 or more cigarettes per day than in non-smokers. The low penetrance polymorphism is an important factor in etiology of sporadic RCC, which contrary to high penetrance mutations is a common event. However, the risk associated with this type of inheritance is quite low. 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). Environmental factors play a decisive role in causation of sporadic RCC. The interplay of exposures to environmental risk factors and genetic susceptibility of exposed individuals is believed to influence the risk of developing sporadic RCC. The studies in molecular epidemiology based on candidate gene approach have shown that polymorphisms of certain genes, for example glutathione-S-transferase family genes, are associated with RCC. The genome wide association studies identified about twenty loci with single nucleotide polymorphism (SNPs) affecting the risk of RCC. However the risk loci so far identified for RCC account for only about 10 % of the familial risk of RCC. The power of largest studies which include many thousands of observations allow to detect 80 % of the major common loci (with minor allele frequency – MAF>0.2) conferring risk ≥ 1.2 . However, for detecting alleles with smaller effects and/or MAF<0.1, more studies with larger sample size are needed. By implication, variants with such profiles probably represent a much larger class of susceptibility loci for RCC and hence a large number of variants remain to be discovered. Future investigation of the genes targeted by the risk SNPs is likely to yield increased insight into biology of RCC and will lead to new approaches for prevention, early detection and treatment.

Key words: renal cell carcinoma, lifestyle factors, genetic polymorphism, single nucleotide polymorphism (SNP), full genomic research.

Рак почки представлен двумя основными гистогенетическими формами: почечно-клеточным и переходно-клеточным раком. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет более 90 % рака почки. Доминирующим гистологическим типом ПКР является светлоклеточный рак (80–85 %). В развитых странах заболеваемость раком почки достаточно высока и продолжает расти [1]. В России рак почки входит в десятку наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. В 2016 г. раком почки в России заболело 27 000 человек. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости мужчин равен 13,8 на 100 000 населения, составляя 5 % от всей заболеваемости злокачественными опухолями мужского населения России. Заболеваемость среди женщин равна 7,5 на 100 000 населения, или 3,3 % от заболеваемости всеми злокачественными опухолями [2]. Заболеваемость раком почки в России с 1990 по 2016 г. выросла с 5,5 до 13,8 среди мужчин и с 2,8 до 7,3 среди женщин. При этом смертность стабильна и даже несколько снизилась. В 2016 г. показатель смертности от рака почки был равен 5,6 на 100 000 населения среди мужчин и 1,9 на 100 000 населения среди женщин [2]. 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 спонтанного, т.е. не наследственного, ПКР являются курение, избыточный вес и ожирение, гипертония, некоторые

профессиональные факторы [1, 4]. В этиологии спонтанного ПКР важную роль играет низкопенетрантный генетический полиморфизм, который, в отличие от высокопенетрантных мутаций, встречается довольно часто. Однако риск развития рака, ассоциированного с этим типом наследственности, невысок. 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). 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 [5–7].

В данном обзоре мы рассмотрим факторы риска спорадического, т.е. не наследственного, ПКР.

Факторы образа жизни**Курение**

Причинная связь между курением и риском развития ПКР выявлена во многих эпидемиологических исследованиях. Атрибутивный риск ПКР, связанный с курением, составляет 29 % у мужчин и 15 % у женщин [8]. По данным разных исследований, курение повышает риск заболевания в 1,5–3 раза. Так, в когортном эпидемиологическом

исследовании, включающем 211 005 курящих и столько же некурящих лиц, проведенном в Великобритании, риск ПКР у мужчин-курильщиков был повышен на 26 % (ОР 1,26, 95 % ДИ 1,00–1,58) [9]. Кроме того, была выявлена дозозависимая связь между курением и риском ПКР: показатели риска заметно увеличивались в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет и от стажа (количества лет) курения. В частности, метаанализ 24 эпидемиологических исследований показал, что относительный риск ПКР у мужчин, выкуривающих 1–9 сигарет в день, равен 1,6 (95% ДИ 1,21–2,12), 10–20 сигарет в день – 1,83 (95 % ДИ 1,30–2,57), а у тех, кто выкуривал более 21 сигареты в день, – 2,03 (95 % ДИ 1,51–2,74). У женщин соответствующие показатели риска составили 0,98 (95 % CI=0,71–1,35), 1,38 (95 % CI=0,90–2,11) и 1,58 (95 % CI=1,14–2,20) соответственно [10]. В этом же метаанализе было показано, что прекращение курения приводит к снижению риска ПКР через 10 лет и более. Пассивное курение также повышает риск развития ПКР. Метаанализ 6 эпидемиологических исследований [11], в которых изучалось влияние пассивного курения на риск ПКР среди никогда не куривших, показал статистически достоверное повышение риска (ОР 1,33, 95 % ДИ 1,04–1,70).

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение влияния курения на выживаемость пациентов с ПКР, риск развития у них второй опухоли, прогрессирования заболевания, эффективность лечения. Результаты этих исследований доказывают, что прогноз у больных, которые продолжали курить после постановки диагноза, был значительно хуже по сравнению с некурящими больными. Так, например, анализ 3 179 больных с ПКР показал, что риск развития второй табакозависимой опухоли у прооперированных больных, продолжавших курить более 20 сигарет в день, был в 5,3 раза выше (95 % ДИ 2,55–11,1), чем у некурящих пациентов [12]. В другом исследовании было установлено отрицательное влияние курения на общую выживаемость больных с ПКР [13]. Риск смерти от неонкологических причин был почти в два раза выше по сравнению с никогда не курившими больными (ОР=1,93, 95 % ДИ 1,29–2,88).

Ожирение и чрезмерный вес

Непосредственной причиной более 40 % случаев ПКР в США и более 30 % в странах Европы являются избыточный вес и ожирение. В 2016 г. рабочая группа Международного агентства по изучению рака (МАИР) пришла к заключению, что избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,9 кг/м²) и ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) повышают риск развития ПКР [14]. Основанием для такого вывода послужил метаанализ, который обобщил все предыдущие исследования, включающие более 9 млн участников 21 когортного исследования и 15 144 случая ПКР [15]. Показатель относитель-

ного риска для участников с избыточным весом составил 1,28 (95 % ДИ 1,24–1,33), а с ожирением – 1,77 (95% ДИ 1,68–1,83) по сравнению с группой участников с нормальным ИМТ. Причем эта статистически достоверная связь носила дозозависимый характер: величина относительного риска увеличивалась на 4 % с увеличением ИМТ на каждую единицу кг/м² (p=0,000). В исследовании методом случай-контроль, проведенном в России и других странах Восточной и Центральной Европы, причинная связь между ожирением и раком почки была установлена только для мужчин [16]. Кроме того, был выявлен статистически достоверный тренд в зависимости от увеличения ИМТ (p=0,001) с максимальным показателем риска при ИМТ ≥35 кг/м² (ОР=1,72, 95 % ДИ 1,01–2,94).

Известно, что увеличение ИМТ повышает уровень свободного инсулиноподобного фактора роста-1, что способствует стимуляции пролиферации почечных клеток и ингибированию апоптоза. Ожирение также способствует росту уровня свободного эстрадиола, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и рост почечных клеток [15].

Ожирение и избыточный вес являются не только факторами риска развития ПКР, но и влияют на выживаемость больных с этим заболеванием. В некоторых исследованиях наблюдалась обратная связь между ожирением в момент постановки диагноза и выживаемостью больных с ПКР, что принято называть «парадоксом ожирения» [17]. Было показано, что онкоспецифическая выживаемость после радикальной операции у пациентов с ожирением составляла 94,7 %, а для пациентов, не страдающих ожирением, – 74,8 % (p=0,06), причем протективный эффект ожирения усиливался с ростом ИМТ. В то же время у больных с ожирением чаще встречались послеоперационные осложнения.

Однако результаты последних исследований, посвященных этой проблеме, объясняют «парадокс ожирения» некорректным выбором величины показателя ИМТ для определения ожирения. Необходимо учитывать, что эта величина условна и не отражает соотношение подкожного, висцерального жира и скелетных мышц. Поэтому было предложено использовать для оценки влияния ожирения на риск рака почки индекс висцеральной жировой ткани (VAT) и индекс подкожной жировой ткани (SAT). В настоящий момент известны только несколько работ, посвященных изучению влияния VAT и SAT на выживаемость больных ПКР, и их результаты противоречивы [18].

Гипертония и сахарный диабет

Метаанализ эпидемиологических исследований, включавший более 8 тыс. пациентов с диагнозом ПКР, показал, что наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) статистически достоверно повышало риск ПКР (95 % ДИ 1,46–1,90)

[19]. Кроме того, была установлена дозозависимая связь между АГ и риском ПКР. Отмечалось, что каждое увеличение систолического и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. было связано с увеличением риска заболеть раком почек на 10 % ($p < 0,001$) и 22 % ($p = 0,001$) соответственно. Подтверждение этиологической связи между АГ и ПКР было получено и в центральноевропейском исследовании, которое упоминалось выше [16]. Так, повышенный риск наблюдался у пациентов, которые сообщили о наличии в анамнезе гипертонии более чем за 2 года до постановки диагноза ПКР по сравнению с теми, у кого гипертонии в анамнезе отмечено не было ($OR = 1,25$; 95 % ДИ 1,06–1,49). Эффект АГ на развитие ПКР был более заметным у женщин ($OR = 1,47$; 95 % ДИ 1,11–1,95), чем у мужчин. По результатам этого исследования атрибутивный риск АГ для ПКР составил почти 10 %. Результаты нескольких последних исследований показали статистически достоверную связь между АГ и ПКР независимо от курения и ИМТ [19, 20].

Данные о связи ПКР с сахарным диабетом противоречивы. В ранних исследованиях было установлено, что у людей с сахарным диабетом риск заболеть ПКР повышен в 2 раза [21]. В исследовании была выявлена значимая разница между частотой сахарного диабета среди пациентов с ПКР по сравнению с общей популяцией, составляющая 19,7 и 12,8 % соответственно. В обзоре, посвященном проблеме сахарного диабета у пациентов с ПКР, приводятся данные, свидетельствующие, что наличие диабета в анамнезе ухудшает прогноз ПКР, повышая риск рецидивов и увеличивая вероятность возникновения отдаленных метастазов, что приводит к снижению общей и онкоспецифической выживаемости. Более того, сахарный диабет является независимым прогностическим фактором развития рецидива ПКР у пациентов с ожирением [22].

Прием некоторых лекарственных препаратов

Результаты исследований, в которых изучалось влияние антигипертензивных препаратов на риск ПКР, противоречивы. Однако анализ исследований последних лет, в которых изучалась связь различных типов антигипертензивных препаратов с риском ПКР, независимо от наличия диагноза гипертонии, позволил сделать заключение, что имеющиеся данные о причинно-следственной связи между применением антигипертензивных препаратов и риском ПКР неубедительны [23].

Результаты эпидемиологических исследований, в которых изучалась роль анальгетиков в развитии ПКР, также противоречивы. Однако на основании последнего американского эпидемиологического исследования можно сделать вывод о наличии причинной связи между приемом ацетаминофена и риском развития ПКР; аспирин или НСВП на

риск ПКР не влияют. Более того, прием аспирина, скорее всего, снижает риск ПКР [24]. В литературе встречаются разрозненные сведения, касающиеся влияния некоторых других лекарственных средств на риск ПКР. Becker et al. установили, что ни метформин, ни прием других антидиабетических препаратов не влияют на риск ПКР [25]. В другой работе показано, что использование оральных контрацептивов, особенно в течение продолжительного времени, снижает риск развития ПКР [26], а по данным Nayap, прием статинов увеличивают общую выживаемость при ПКР [27].

Потребление алкоголя

У лиц, употребляющих алкоголь, риск ПКР ниже, чем у непьющих людей ($OR = 0,85$, 95 % ДИ 0,80–0,92). Однако протективный эффект алкоголя имеет место только при употреблении низких (0,01–12,49 г в день) и средних (12,5–49,9 г в день) доз алкоголя. Снижение риска было статистически значимо и после корректировки результатов в зависимости от статуса курения, ИМТ и наличия гипертонии в анамнезе [28]. В 2015 г. опубликованы результаты метаанализа когортных эпидемиологических исследований, посвященных изучению влияния алкоголя на риск ПКР [29]. Показано, что употребление алкоголя, соответствующее 5 г спирта в день, снижает риск ПКР на 5 % у мужчин и на 9 % у женщин. Влияние алкоголя зависело от типа напитка. Так, у женщин риск достоверно снижался при употреблении вина ($OR = 0,82$, 95 % ДИ 0,73–0,91), а у мужчин при употреблении пива и крепких спиртных напитков ($OR = 0,87$, 95 % ДИ 0,83–0,91 и $OR = 0,95$, 95 % ДИ 0,92–0,99 соответственно). Анализ когортного исследования, проведенного в США сотрудниками Национального института рака и насчитывающего более 150 000 участников, подтвердил, что потребление алкоголя снижает риск ПКР как у мужчин, так и у женщин и не зависит от типа алкогольного напитка. Корректировка данных с учетом статуса курения показала, что протективный эффект алкоголя наблюдается у курильщиков ($OR = 0,51$, 95 % ДИ 0,36–0,73), но не у некурящих лиц ($OR = 1,08$, 95 % ДИ 0,66–1,76) [30].

Питание

Роль питания в этиологии ПКР остается неясной, несмотря на достаточно большое число эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме. Некоторые из них показали, что диета с преобладанием красного мяса (говядина, свинина, баранина, конина, козье мясо) и обработанных мясных продуктов (включая ветчину, бекон, колбасы; фарш и готовые продукты из него) приводит к повышению риска ПКР. Так, Rohrmann et al. [31] отметили статистически значимое повышение риска ПКР у женщин, часто употребляющих в пищу красное мясо и продукты из переработанного мяса ($OR = 1,35$, 95 % ДИ 1,14–1,62 и $OR = 1,78$, 95 % ДИ 1,05–3,03 соответственно). В исследовании, выпол-

ненном в странах Центральной Европы, включая Россию, было показано, что употребление молока (ОР=1,46, 95 % ДИ 1,15–1,84) и йогурта (ОР=1,34, 95 % ДИ 1,07–1,67), а также мяса в большом количестве (ОР=1,27, 95 % ДИ 1,06–1,51) повышает риск ПКР. В то же время употребление в пищу всех видов овощей (ОР=0,64, 95 % ДИ 0,51–0,80) и особенно крестоцветных (ОР=0,68, 95 % ДИ 0,55–0,84) снижало риск ПКР более чем на 30 % [32]. Дальнейший анализ этого исследования показал, что концентрация циркулирующих в крови витамина В6 и D3 на момент постановки диагноза является дополнительным прогностическим маркером общей выживаемости пациентов с ПКР. Так, риск смерти от ПКР был в 3 раза ниже у пациентов с самым высоким уровнем концентрации в крови витамина В6 (ОР=0,22, 95 % ДИ 0,11–0,46). А высокий уровень D3 – с пониженным риском смерти от всех причин (ОР=0,57, 95 % ДИ 0,34–0,97) [33, 34].

Профессиональные факторы

Трихлорэтилен (ТХЭ), по данным МАИР, является доказанным канцерогеном для человека (группа 1) [35]. Этот агент широко используется в разных отраслях промышленности, в основном для обезжиривания металлических деталей. Несмотря на то, что промышленное использование ТХЭ постепенно сокращается, он остается главным загрязняющим элементом в местах захоронения промышленных отходов и обнаруживается в низких концентрациях в источниках питьевой воды во всем мире. Эпидемиологические исследования выявили связь между экспозицией к ТХЭ с риском развития ПКР [36]. В многоцентровом международном исследовании, проведенном в нескольких странах Центральной Европы, в том числе в России, был выявлен повышенный риск ПКР у рабочих, профессионально контактировавших с ТХЭ (ОР=1,63, 95 % ДИ 1,04–2,54). На показатели риска влиял уровень экспозиции к ТХЭ: риск ПКР возрастал с увеличением уровня экспозиции к ТХЭ ($p=0,02$) [37]. В том же исследовании внимание ученых привлекли и другие потенциально канцерогенные вещества, которые могли влиять на риск ПКР. В частности, сообщалось о статистически значимой связи риска ПКР с экспозицией к свинцу (ОР=1,55, 95 % ДИ 1,09–2,21), стекловолкну (ОР=2,1, 95 % ДИ 1,1–3,9), волокнам шерсти (ОР=2,5, 95 % ДИ 1,2–5,1), кирпичной пыли (ОР=1,5, 95 % ДИ 1,0–2,4) [38].

Кроме того, риск ПКР повышен у представителей некоторых профессий, а именно у работников сельскохозяйственного труда и животноводства (ОР=1,43, 95 % ДИ 1,05–1,93), особенно у женщин, занятых на общих сельскохозяйственных работах (ОР=2,73, 95 % ДИ 1,05–7,13). Риск возрастал с увеличением продолжительности занятости в этой сфере ($p=0,006$) [39].

Низкопенетрантный генетический полиморфизм

Наиболее частым типом генетического полиморфизма является одиночный нуклеотидный полиморфизм (ОНП) – single nucleotide polymorphisms (SNPs). Идентифицировано несколько миллионов вариантов ОНП. Риск развития рака, связанный с этим типом полиморфизма, невысок (не более 1,5), и доля ПКР, ассоциированная с определенным вариантом полиморфизма, зависит от частоты встречаемости этого варианта среди населения [6, 7]. В начале этого раздела мы остановимся на исследованиях о влиянии генетического полиморфизма на риск рака почки, основанных на предварительной гипотезе. Во второй части этого раздела будут представлены результаты полногеномных исследований (Genome Wide Association Studies-GWAS).

Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы (GST)

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. Соответственно, они более чувствительны 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 изотиоцианаты, которые являются мощными индукторами ферментов, принимающих участие в детоксикации мутагенных веществ. В результате, антиканцерогенный потенциал изотиоцианатов снижается. Нулевой генотип *GSTT1* чаще встречается в Азии (50–60 %) и относительно редок у людей европейского происхождения (20–30 %) [6].

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 [37, 40].

Влияние генотипа *GST* и экспозиции к пестицидам на рабочем месте на риск развития почечно-клеточного рака (ПКР) подтверждено в молекулярно-эпидемиологическом исследовании, в которое были включены 1 097 больных ПКР и 1 476 контрольных лиц. Выявлено, что у индивидов, когда-либо экспонированных к пестицидам, повышен риск развития ПКР (ОР=1,82; 95 % 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) ($p_{\text{интеракции}}=0,04$). Риск был статистически достоверно повышен 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) ($p_{\text{интеракции}}=0,02$) [37, 40]. 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 выявлено не было.

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 ростом длительности и дозы экспозиции. Риск ПКР не был повышен среди носителей активных аллелей *GSTT1*, но не экспонированных к ТХЭ [37, 40].

Потребление овощей из семейства крестоцветных снижает риск развития некоторых злокачественных опухолей, в частности рака почки [32]. Эти овощи (кочанная капуста, цветная капуста, кольраби, брюссельская капуста, брокколи) богаты изотиоцианатами (ИЦ), которые в экспериментах

in vivo показали химиопрофилактический эффект [5, 6]. Полагают, что ИЦ 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 ИЦ должны быть высокими. Соответственно, у индивидов с нулевым генотипом *GSTM1*, который встречается у 45–55 % белого населения, протективный эффект крестоцветных овощей должен быть более выражен, чем у носителей «дикого» генотипа. Для изучения возможной взаимосвязи генетического полиморфизма *GSTM1/GSTT1* и некоторых особенностей питания были проанализированы образцы крови 925 пациентов с диагнозом ПКР и 1 247 контрольных лиц. 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 1,02–1,62, $p_{\text{тренда}}=0,03$). Однако после стратификации по уровню потребления крестоцветных овощей и по генотипу *GSTM1* и *GSTT1* было выявлено, что наибольший риск был отмечен у носителей нулевого варианта генотипов *GSTT1* (ОР=1,86; 95 % ДИ 1,07–3,23) ($p_{\text{интеракции}}=0,05$) и *GSTM1/GSTT1* (ОР=2,49; 95 % ДИ 1,08–5,77) ($p_{\text{интеракции}}=0,05$), характеризующихся низким потреблением крестоцветных овощей. Вариант генотипа *GST* без учета уровня потребления крестоцветных овощей не влиял на риск развития ПКР. Среди курящих повышенный риск ПКР был также отмечен у индивидов с нулевым генотипом *GSTT1* (ОР=3,42; 95 % ДИ 1,47–7,16) и с нулевыми вариантами обоих генов *GSTT1/GSTM1* (ОР=9,68; 95 % ДИ 1,87–50,1) и с низким уровнем потребления крестоцветных по сравнению с лицами, потреблявшими много этих овощей. Показатель интеракции между потреблением крестоцветных овощей и курением среди носителей нулевого генотипа *GSTT1* и *GSTM1* был также статистически значимым ($p=0,02$). Среди некурящих потребление овощей не влияло на риск ПКР независимо от *GST* генотипа [41]. Представленные результаты подтверждают гипотезу, что полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* играет важную роль в развитии рака почки у лиц с низким уровнем потребления крестоцветных, особенно среди курильщиков.

Полногеномные исследования (Genome wide Association Studies-GWAS)

Полногеномные исследования наследственно-герминогенного генома проводятся с целью идентификации геномных вариантов (без предварительной гипотезы), влияющих на риск развития заболевания, и их взаимодействия между собой и факторами окружающей среды. К моменту написания этой статьи в результате полногеномных исследований были идентифицированы более

десяток локусов (участков) с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) (single nucleotide polymorphism – SNPs), 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 3 772 случая ПКР и 8 505 контролей. На второй стадии для репликации (подтверждения) полученных результатов был проведен анализ 6 вариантов ОНП в 2 198 случаях ПКР и 4 918 контрольных. В результате идентифицирован локус высокого риска на хромосоме 2 (2p21), который содержит два аллельных варианта – два ОНП высокого риска (rs7579899, $P=2,3 \times 10^{-9}$; $OR=1,15$, 95 % ДИ 1,10–1,21) и (rs11894252, $P=1,8 \times 10^{-8}$; $OR=1,14$, 95 % ДИ 1,09–1,20). Причем риск ПКР у индивидов с rs7579899 вариантом полиморфизма повышен только у курильщиков ($OR=1,3$; 95 % ДИ 1,1–1,4) и лиц, куривших в прошлом ($OR=1,2$; 95 % ДИ 1,1–1,3), но не у некурящих ($OR=1,0$; 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. Дальнейший углубленный анализ локуса 2p21 позволил выявить новые варианты ОНП: rs9679290 ($P=5,75 \times 10^{-8}$; $OR=1,27$, 95 % ДИ 1,17–1,39) и rs12617313 ($P=1,72 \times 10^{-9}$; $OR=1,28$; 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 [42].

Полногеномный анализ 533 191 вариантов ОНП у 894 больных ПКР и 1 516 контрольных лиц с дальнейшим анализом *in silico* 3 772 случаев ПКР и 8 505 контрольных лиц из работы позволил идентифицировать на локусе 12p11.23 два ОНП высокого риска для ПКР: rs 718314 ($OR=1,19$; 95 % ДИ 1,13–1,25); $P=8,89 \times 10^{-10}$) и rs1049380 ($OR=1,18$; 95 % ДИ 1,12–1,25; $P=6,07 \times 10^{-9}$) [43].

Локус 2q22.3 содержит ОНП rs12105918, который с высокой статистической достоверностью повышает риск ПКР ($P=1,80 \times 10^{-8}$; $OR=1,29$; 95 % ДИ 1,18–1,41). Относительный риск ПКР значительно выше (3,65) у гомозигот по этому аллелю, что указывает на дозависимую связь между генотипом и риском ПКР. Попытка выявить взаимодействие между 2q22.3 (rs12105918) и другими известными к моменту публикации этой работы локусами повышенного риска, 2p21 (rs7579899 и rs11894252) и 11q13.3 (rs7105934), 12p11.23 (rs4765626) не дала ожидаемого эффекта, что указывает на уникальность (независимость) эффекта каждого из известных полиморфизмов на риск ПКР. Суммарно эти полиморфизмы (варианты) являются причиной развития не более 4 % ПКР [44].

Gudmundson et al. [45] в своем полногеномном исследовании в Исландии выявили локус 8q24.21, с полиморфным вариантом rs35252396 высокого риска ПКР ($OR=1,30$, $P=1,8 \times 10^{-7}$). Этот вариант расположен внутри нескольких регуляторных зон, однако не связан ни с одним из известным генов. Анализ 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.

Опубликованы результаты полногеномного исследования с включением 10 784 случаев ПКР и 20 406 контрольных лиц европейского происхождения. Анализ подтвердил наличие причинной связи между идентифицированными в предыдущих исследованиях локусами и 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, $P=2,2 \times 10^{-24}$) [46].

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 статьях Scelo et al. и Grampp et al. [46, 47]. 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 HIF-2 альфа (hypoxia inducible factor). HIF-2 альфа – транскрипционный фактор, который играет важную роль в процессе канцерогенеза с участием гена *von Hippel-Lindau (VHL)*. Накопление (аккумуляция) HIF-2а приводит к повышению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Инактивация *VHL* в клеточной линии ПКР приводит к неконтрольной HIF2а – опосредованной экспрессии HIF-зависимых опухолевых факторов, таких как VEGF. Рост *VHL* дефицитных ПКР клеток в культуре может быть подавлен ингибированием HIF2а [42]. Показано, что ряд других полиморфных вариантов, повышающих предрасположенность к ПКР, расположенных на 1q24.1, 2q22.33, 12q24.31, 11q13.30, 8q24.21, модулируют связанный с HIF механизм канцерогенеза [47].

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 [43]. Метаанализом 29 полногеномных исследований, который включал 180 000 наблюдений, была подтверждена связь между полиморфизмом rs718314 и соотношением окружности талии к окружности бедер с высокой статистической значимостью ($p=1,14 \times 10^{-17}$). Повышенный риск ПКР, связанный с полиморфизмом гена *ITPR2*, скорее всего, обусловлен влиянием полиморфизма на риск развития избыточного веса и ожирения.

На локусе 14q24.2 расположен ген *DPF3*. Полиморфный вариант повышенного риска rs49030604 ассоциирован (сопровождается) с повышенной экспрессией *DPF3*. Показано, что локус 14.24.2 делегирован в 22–45 % светлоклеточного ПКР (сПКР). Однако мутация в *DPF3* в сПКР – редкое явление. В то же время соматические изменения в генах *VAP1* и *PBRM1*, являющихся компонентами VAF и PVAF комплексов соответственно, встречаются в сПКР довольно часто. Патогенез сПКР (pathway) часто включает в себя нарушение в этих комплексах. На основании вышесказанного можно

заключить, что полиморфный вариант rs4903064 нарушает экспрессию *DPF3* и этим способствует (стимулирует) развитию сПКР [46].

В сумме все известные идентифицированные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Это указывает на необходимость продолжить исследования с большим количеством наблюдений. Размер последнего исследования позволяет выявить 80 % от основных часто встречающихся аллельных вариантов (с частотой минорных аллелей $>0,2$), которые повышают риск ПКР в 1,2 и более раз. В то же время размер выборки недостаточен для выявления полиморфных вариантов с меньшим эффектом на риск ПКР, т.е. менее чем 0,1 раза, или с частотой минорных аллелей $<0,1$. Скорее всего, этот тип вариантов содержит больше локусов повышенной предрасположенности к развитию ПКР и их предстоит открыть [46].

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

1. Li P., Znaor A., Holcatova I., Fabianova E., Mates D., Wozniak M.B., Ferlay J., Scelo G. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol.* 2015; 67(6): 1134–1141. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.001.
2. Злокачественные новообразования в России [Интернет]. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors (дата обращения: 20.08.2018). [*Malignant neoplasms in Russia* [Internet]. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors (cited: 08/20/2018). (in Russian)].
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 730. doi: 10.3322/caac.21387.
4. 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.
5. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224. [Zaridze D.G. Cancer Prevention. A guide for doctors. M.: IMA-PRESS, 2009. 224. (in Russian)].
6. Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака. Биохимия. 2009; 73(5): 663–76. [Zaridze D.G. Molecular epidemiology of cancer. *Biochemistry.* 2009; 73 (5): 663–76. (in Russian)].
7. Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis.* 2008 Aug; 29(8): 1467–74. doi: 10.1093/carcin/bgn062.
8. Parkin D.M. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011 Dec 6; 105 Suppl 2: S6–S13. doi: 10.1038/bjc.2011.475.
9. Jacob L., Freyn M., Kalder M., Dinas K., Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget.* 2018 Apr 3; 9(25): 17420–17429. doi: 10.18632/oncotarget.24724.
10. Hunt J.D., van der Hel O.L., McMillan G.P., Boffetta P., Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005 Mar 10; 114(1): 101–8. doi: 10.1002/ijc.20618.
11. Lee P.N., Thornton A.J., Hamling J.S. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Oct; 80: 134–63. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.06.012.

12. Shiels M.S., Gibson T., Sampson J., Albanes D., Andreotti G., Beane Freeman L., Berrington de Gonzalez A., Caporaso N., Curtis R.E., Elena J., Freedman N.D., Robien K., Black A., Morton L.M. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 10; 32(35): 3989–95. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8220.
13. Ehdäie B., Furberg H., Zabor E.C., Hakimi A.A., Russo P. Comprehensive assessment of the impact of cigarette smoking on survival of clear cell kidney cancer. *J Urol.* 2014 Mar; 191(3): 597–602. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.081.
14. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Grosse Y., Bianchini F., Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25; 375(8): 794–8. doi: 10.1056/NEJMs1606602.
15. Wang F., Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2014 Oct 1; 135(7): 1673–86. doi: 10.1002/ijc.28813.
16. Brennan P., van der Hel O., Moore L.E., Zaridze D., Matveev V., Holcatova I., Janout V., Kollarova H., Foretova L., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Rothman N., Boffetta P., Chow W.H. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer.* 2008 Dec 2; 99(11): 1912–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6604761.
17. Wilson K.M., Cho E. Obesity and Kidney Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 208: 81–93. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_5.
18. Ebadi M., Martin L., Ghosh S., Field C.J., Lehner R., Baracos V.E., Mazurak V.C. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer.* 2017 Jun 27; 117(1): 148–155. doi: 10.1038/bjc.2017.149.
19. Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2017 Jul; 35(7): 1333–1344. doi: 10.1097/HJH.0000000000001286.
20. Shen T., Shu X.O., Xiang Y.B., Li H.L., Cai H., Gao Y.T., Zheng W., Lipworth L. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies. *Cancer Causes Control.* 2015 Aug; 26(8): 1173–80. doi: 10.1007/s10552-015-0611-7.

21. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol.* 2018 Jan; 28(1): 62–79. doi: 10.1097/MOU.0000000000000454.
22. Labochka D., Moszczuk B., Kukwa W., Szczylik C., Czarnecka A.M. Mechanisms through which diabetes mellitus influences renal cell carcinoma development and treatment: a review of the literature. *Int J Mol Med.* 2016 Dec; 38(6): 1887–1894. doi: 10.3892/ijmm.2016.2776.
23. Colt J.S., Hofmann J.N., Schwartz K., Chow W.H., Graubard B.I., Davis F., Ruterbusch J., Berndt S., Purdue M.P. Antihypertensive medication use and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control.* 2017 Apr; 28(4): 289–297. doi: 10.1007/s10552-017-0857-3.
24. Karami S., Daugherty S.E., Schwartz K., Davis F.G., Ruterbusch J.J., Wacholder S., Graubard B.I., Berndt S.I., Hofmann J.N., Purdue M.P., Moore L.E., Colt J.S. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: a case-control, cohort and meta-analytic assessment. *Int J Cancer.* 2016 Aug 1; 139(3): 584–92. doi: 10.1002/ijc.30108.
25. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of renal cell carcinoma: a case-control analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2017 May; 26(3): 257–262. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000246.
26. Liu H., Wang X.C., Hu G.H., Huang T.B., Xu Y.F. Oral contraceptive use and kidney cancer risk among women: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7:3954–3963.
27. Nayan M., Punjani N., Juurlink D.N., Finelli A., Austin P.C., Kulkarni G.S., Uleryk E., Hamilton R.J. Statin use and kidney cancer survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017 Jan; 52: 105–116. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.009.
28. Song D.Y., Song S., Song Y., Lee J.E. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012 May 22; 106(11): 1881–90. doi: 10.1038/bjc.2012.136.
29. Xu X., Zhu Y., Zheng X., Xie L. Does beer, wine or liquor consumption correlate with the risk of renal cell carcinoma? A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2015; 6:13347–13358. doi: 10.18632/oncotarget.3749.
30. Karami S., Daugherty S.E., Purdue M.P. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *Int J Cancer.* 2015 Jul 1; 137(1): 238–42. doi: 10.1002/ijc.29359.
31. Rohrmann S., Linseisen J., Overvad K., Lund Würtz A.M., Roswall N., Tjønneland A., Boutron-Ruault M.C., Racine A., Bastide N., Palli D., Agnoli C., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Weikert S., Steffen A., Kühn T., Li K., Khaw K.T., Wareham N.J., Bradbury K.E., Peppas E., Trichopoulos A., Trichopoulos D., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Hjartåker A., Skeie G., Weiderpass E., Jakszyn P., Dorronsoro M., Barricarte A., Santiuste de Pablos C., Molina-Montes E., de la Torre R.A., Ericson U., Sonestedt E., Johansson M., Ljungberg B., Freisling H., Romieu I., Cross A.J., Vergnaud A.C., Riboli E., Boeing H. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5): E423–31. doi: 10.1002/ijc.29236.
32. Hsu C.C., Chow W.H., Boffetta P., Moore L., Zaridze D., Moukheria A., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Brennan P. Dietary risk factors for kidney cancer in Eastern and Central Europe. *Am J Epidemiol.* 2007 Jul 1; 166(1): 62–70. doi: 10.1093/aje/kwm043.
33. Muller D.C., Johansson M., Zaridze D., Moukheria A., Janout V., Holcatova I., Navratilova M., Mates D., Midttun Ø., Ueland P.M., Brennan P., Scelo G. Circulating Concentrations of Vitamin B6 and Kidney Cancer Prognosis: A Prospective Case-Cohort Study. *PLoS One.* 2015 Oct 27; 10(10): e0140677. doi: 10.1371/journal.pone.0140677.
34. Muller D.C., Scelo G., Zaridze D., Janout V., Holcatova I., Navratilova M., Mates D., Midttun Ø., Ueland P.M., Brennan P., Johansson M. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 and survival after diagnosis with kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Aug; 24(8): 1277–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1351.
35. International Agency for Research on Cancer. Trichloroethylene tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2014; 106: 1–514.
36. Buhagen M., Grønskag A., Ragde SF., Hilt B. Association Between Kidney Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. *J Occup Environ Med.* 2016 Sep; 58(9): 957–9. doi: 10.1097/JOM.0000000000000838.
37. Moore L.E., Boffetta P., Karami S., Brennan P., Stewart P.S., Hung R., Zaridze D., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Gromiec J., Holcatova I., Merino M., Chanock S., Chow W.H., Rothman N. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res.* 2010 Aug 15; 70(16): 6527–36. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4167.
38. Karami S., Boffetta P., Stewart P.S., Brennan P., Zaridze D., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Gromiec J., Slamova A., Chow W.H., Rothman N., Moore L.E. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2011 May 24; 104(11): 1797–803. doi: 10.1038/bjc.2011.148.
39. Heck J.E., Charbotel B., Moore L.E., Karami S., Zaridze D.G., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Foretova L., Bencko V., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Mates D., Ferro G., Chow W.H., Rothman N., Stewart P., Brennan P., Boffetta P. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med.* 2010 Jan; 67(1): 47–53. doi: 10.1136/oem.2009.046250.
40. Karami S., Boffetta P., Rothman N., Hung R.J., Stewart T., Zaridze D., Navratilova M., Mates D., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Szeszenia-Dabrowska N., Holcatova I., Mukeria A., Gromiec J., Chanock S.J., Brennan P., Chow W.H., Moore L.E. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis.* 2008 Aug; 29(8): 1567–71. doi: 10.1093/carcin/bgn153.
41. Moore L.E., Brennan P., Karami S., Hung R.J., Hsu C., Boffetta P., Toro J., Zaridze D., Janout V., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Mukeria A., Holcatova I., Welch R., Chanock S., Rothman N., Chow W.H. 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.
42. Purdue M.P., Johansson M., Zelenika D., Toro J.R., Scelo G., Moore L.E., Prokhorchtchouk E., Wu X., Kiemeny L.A., Gaborieau V., Jacobs K.B., Chow W.H., Zaridze D., Matveev V., Lubinski J., Trubicka J., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Bucur A., Bencko V., Foretova L., Janout V., Boffetta P., Colt J.S., Davis F.G., Schwartz K.L., Banks R.E., Selby P.J., Harnden P., Berg C.D., Hsing A.W., Grubb R.L. 3rd, Boeing H., Vineis P., Clavel-Chapelon F., Palli D., Tumino R., Krogh V., Panico S., Duell E.J., Quirós J.R., Sanchez M.J., Navarro C., Ardanaz E., Dorronsoro M., Khaw K.T., Allen N.E., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Trichopoulos D., Linseisen J., Ljungberg B., Overvad K., Tjønneland A., Romieu I., Riboli E., Mukeria A., Shangina O., Stevens V.L., Thun M.J., Diver W.R., Gapstur S.M., Pharoah P.D., Easton D.F., Albanes D., Weinstein S.J., Virtamo J., Vatten L., Hveem K., Njølstad I., Tell G.S., Stoltenberg C., Kumar R., Koppova K., Cussenot O., Benhamou S., Oosterwijk E., Vermeulen S.H., Aben K.K., van der Marel S.L., Ye Y., Wood C.G., Pu X., Mazur A.M., Boulygina E.S., Chekanov N.N., Foglio M., Lechner D., Gut I., Heath S., Blanche H., Hutchinson A., Thomas G., Wang Z., Yeager M., Fraumeni J.F. Jr., Skryabin K.G., McKay J.D., Rothman N., Chanock S.J., Lathrop M., Brennan P. 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.
43. Wu X., Scelo G., Purdue M.P., Rothman N., Johansson M., Ye Y., Wang Z., Zelenika D., Moore L.E., Wood C.G., Prokhorchtchouk E., Gaborieau V., Jacobs K.B., Chow W.H., Toro J.R., Zaridze D., Lin J., Lubinski J., Trubicka J., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Jina V., Bencko V., Slamova A., Holcatova I., Navratilova M., Janout V., Boffetta P., Colt J.S., Davis F.G., Schwartz K.L., Banks R.E., Selby P.J., Harnden P., Berg C.D., Hsing A.W., Grubb R.L. 3rd, Boeing H., Vineis P., Clavel-Chapelon F., Palli D., Tumino R., Krogh V., Panico S., Duell E.J., Quirós J.R., Sanchez M.J., Navarro C., Ardanaz E., Dorronsoro M., Khaw K.T., Allen N.E., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Trichopoulos D., Linseisen J., Ljungberg B., Overvad K., Tjønneland A., Romieu I., Riboli E., Stevens V.L., Thun M.J., Diver W.R., Gapstur S.M., Pharoah P.D., Easton D.F., Albanes D., Virtamo J., Vatten L., Hveem K., Fletcher T., Koppova K., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Benhamou S., Hildebrandt M.A., Pu X., Foglio M., Lechner D., Hutchinson A., Yeager M., Fraumeni J.F. Jr., Lathrop M., Skryabin K.G., McKay J.D., Gu J., Brennan P., Chanock S.J. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet.* 2012 Jan 15; 21(2): 456–62. doi: 10.1093/hmg/ddr479.
44. Henrick M., Frampton M., Scelo G., Purdue M., Ye Y., Broderick P., Ritchie A., Kaplan R., Meade A., McKay J., Johansson M., Lathrop M., Larkin J., Rothman N., Wang Z., Chow W.H., Stevens V.L., Ryan Diver W., Gapstur S.M., Albanes D., Virtamo J., Wu X., Brennan P., Chanock S., Eisen T., Houlston R.S. Common variation at 2q22.3 (ZEB2) influences the risk of renal cancer. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(4): 825–31. doi: 10.1093/hmg/dds489.
45. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F., Masson G., Petursdottir V., Hardarson S., Gudjonsson S.A., Johannsdottir H., Helgadóttir H.T., Stacey S.N., Magnusson O.T., Helgason H., Panadero A., van der Zanden L.F., Aben K.K., Vermeulen S.H., Oosterwijk E., Kong A., Mayordomo J.L., Sverrisdottir A., Jonsson E., Gudbjartsson T., Einarsson G.V., Kiemeny L.A., Thorsteinsdottir U., Rafnar T., Stefansson K. A common variant at 8q24.21 is associated with renal cell cancer. *Nat Commun.* 2013; 4: 2776. doi: 10.1038/ncomms3776.
46. Scelo G., Purdue M.P., Brown K.M., Johansson M., Wang Z., Eckel-Passow J.E., Ye Y., Hofmann J.N., Choi J., Foll M., Gaborieau V., Machiela M.J., Colli L.M., Li P., Sampson J.N., Abedi-Ardekani B., Besse C.,

Blanche H., Boland A., Burdette L., Chabrier A., Durand G., Le Calvez-Kelm F., Prokhorchouk E., Robinot N., Skryabin K.G., Wozniak M.B., Yeager M., Basta-Jovanovic G., Dzamic Z., Foretova L., Holcatova I., Janout V., Mates D., Mukeriya A., Rascu S., Zaridze D., Bencko V., Cybulski C., Fabianova E., Jinga V., Lissowska J., Lubinski J., Navratilova M., Rudnai P., Szeszenia-Dabrowska N., Benhamou S., Cancel-Tassin G., Cussenot O., Baglietto L., Boeing H., Khaw K.T., Weiderpass E., Ljungberg B., Sitarum R.T., Bruinsma F., Jordan S.J., Severi G., Winship I., Hveem K., Vatten L.J., Fletcher T., Koppova K., Larsson S.C., Wolk A., Banks R.E., Selby P.J., Easton D.F., Pharoah P., Andreotti G., Freeman L.E.B., Koutros S., Albanes D., Männistö S., Weinstein S., Clark P.E., Edwards T.L., Lipworth L., Gapstur S.M., Stevens V.L., Carol H., Freedman M.L., Pomerantz M.M., Cho E., Kraft P., Preston M.A., Wilson K.M., Michael Gaziano J., Sesso H.D., Black A., Freedman N.D., Huang W.Y., Anema J.G., Kahnoski R.J., Lane B.R., Noyes S.L., Petillo D., Teh B.T., Peters U.,

White E., Anderson G.L., Johnson L., Luo J., Buring J., Lee I.M., Chow W.H., Moore L.E., Wood C., Eisen T., Henrion M., Larkin J., Barman P., Leibovich B.C., Choueiri T.K., Mark Lathrop G., Rothman N., Deleuze J.F., McKay J.D., Parker A.S., Wu X., Houlston R.S., Brennan P., Chanock S.J. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2017 Jun 9; 8: 15724. doi: 10.1038/ncomms15724.

47. Grampp S., Schmid V., Salama R., Lauer V., Kranz F., Platt J.L., Smythies J., Choudhry H., Goppelt-Strube M., Ratcliffe P.J., Mole D.R., Schödel J. Multiple renal cancer susceptibility polymorphisms modulate the HIF pathway. *PLoS Genet.* 2017 Jul 17; 13(7): e1006872. doi: 10.1371/journal.pgen.1006872.

Поступила/Received 20.08.18
Принята в печать/Accepted 02.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заридзе Давид Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9739-1250. ORCID: 0000-0002-2824-3704. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. AuthorID (Scopus): 7005676681.

Мукерия Ануш Феликсовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: amukeria@mail.ru. AuthorID (Scopus): 6603026158.

Шаньгина Оксана Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: oshangina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2431-068X.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

David G. Zaridze, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Prevention, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2824-3704. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. AuthorID (Scopus): 7005676681.

Anush F. Mukeriya, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Epidemiology and Prevention, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: amukeria@mail.ru. AuthorID (Scopus): 6603026158.

Oxana V. Shangina, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology and Prevention, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: oshangina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2431-068X.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.