

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР УГЛЯ И УГЛЕХИМИИ  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

*На правах рукописи*

**Баканова Марина Леонидовна**

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И  
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ  
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО**

03.02.07 – генетика

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук, доцент  
Варвара Ивановна Минина

Кемерово – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Общая характеристика аденокарциномы легкого.....	15
1.2. Исследование полиморфизма генов-кандидатов в связи с предрасположенностью к онкологическим заболеваниям.....	20
1.2.1. Гены системы репарации ДНК.....	20
1.2.2. Гены системы биотрансформации ксенобиотиков.....	26
1.2.3. Гены контроля клеточного цикла и апоптоза.....	30
1.3. Роль хромосомных aberrаций в процессах инициации канцерогенеза.....	34
1.4. Межиндивидуальные различия в длине теломер как предикторов риска канцерогенеза.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Характеристика обследованных групп.....	42
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1 Молекулярно-генетические методы.....	45
2.2.2. Цитогенетический анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови.....	53
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	55
2.4. Дизайн исследования.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	61
3.1. Приоритизация генов, ассоциированных с аденокарциномой легкого.....	61
3.2. Полиморфные варианты генов ферментов репарации ДНК, биотрансформации ксенобиотиков, контроля клеточного цикл и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ EgrB, теломеразной обратной транскриптазы в исследуемых группах.....	62

3.2.1. Частоты полиморфных вариантов генов ферментов репарации ДНК у больных аденокарциномой легкого и контрольных доноров.....	65
3.2.2. Частоты полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных аденокарциномой легкого и контрольных доноров.....	69
3.2.3. Частоты полиморфных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза у больных аденокарциномой легкого и контрольных доноров.....	71
3.2.4. Анализ межгенных взаимодействий при формировании риска развития аденокарциномы легкого у населения Кемеровской области.....	72
3.3. Анализ цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови больных аденокарциномой легкого и доноров группы сравнения.....	77
3.3.1. Частота и спектр хромосомных aberrаций в обследованных выборках.....	77
3.3.2. Цитогенетические параметры в подгруппах обследованных пациентов.....	81
3.3.3. Rogue cells в обследованной выборке.....	89
3.4. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов и aberrаций хромосом у жителей Кемеровской области больных аденокарциномой легкого.....	91
3.5. Анализ межгенных взаимодействий при формировании риска развития хромосомных aberrаций у больных аденокарциномой легкого.....	97
3.6. Анализ относительной длины теломер в лимфоцитах крови больных аденокарциномой легкого.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	111

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	170

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Рак представляет собой сложное генетическое и эпигенетическое заболевание, которое, несмотря на интенсивные исследования, все еще находится в лидирующих позициях по заболеваемости и смертности. Распространенной онкопатологией, являющейся ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований, является рак легкого (РЛ) (Ларин и др., 2017, Ferlay et al., 2019, Каприн, 2019). К основной причине РЛ относят курение (Tobacco smoke and involuntary smoking, 2004). Известно, также, что риск РЛ увеличивается с возрастом, чаще встречается у мужчин, превалирует у лиц, контактировавших с производственными канцерогенами. Свой вклад вносит контакт с канцерогенами в бытовых условиях и общее состояние бронхолегочной системы (хронические заболевания) (Schwartz et al., 2016, Wu et al., 2016, Torre et al., 2016, De Groot, et al., 2018). Однако до сих пор непонятен комплекс факторов, способных модулировать канцерогенные эффекты и тем самым определять индивидуальную чувствительность к риску формирования онкопатологии легкого.

Различные гистопатологические, клинические характеристики РЛ, а также отличия в этиологии подтипов РЛ, свидетельствуют о гетерогенности, и требуют индивидуального подхода в его исследованиях (De Sousa, Carvalho 2018). Малоизученным, но в то же время распространенным типом РЛ является аденокарцинома легкого (АКЛ) (Nakamura, Saji, 2014, Sivakumar et al., 2019).

Работы по всестороннему молекулярному профилированию АКЛ демонстрируют наличие большого количества генетических изменений. Так, анализ клеточной линии АКЛ с использованием CGH (сравнительная геномная гибридизация) показал амплификации участков 3q25.3-28, 5p13, 12q22-23.24, делеции 3p25-26, 6p25, 6q26-27, 7q34-36, 8p22-23, 9p21-24, 10q25-26.3, 12p13.31-13.33 и 17p13.1-13.3 регионов хромосом (Li et al., 2016). Секвенирование белок-кодирующих генов и всего экзома идентифицировало более 20 мутированных

генов, таких как *TP53*, *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *PIK3CA*, *MET*, *RIT1*, *STK11*, *KEAP1*, *NF1*, *RBI*, *CDKN2A*, *SETD2*, *ARID1A*, *MARCA4*, *RBM10*, *U2AF1*, *MGA* (Collisson et al., 2014). Обнаружена онкогенная перестройка – *EML4-ALK* (Lira et al., 2014, Khoo et al., 2015). С помощью анализа числа копий (CNV) выявлены амплификации в генах *NKX2-1*, *TERT*, *EGFR*, *MET*, *MDM2*, *KRAS*, *CCNE1*, *CCND1*, *TERC*, *MECOM*, а также делеции в *CDKN2A* (Collisson et al., 2014). Установлены ключевые пути, затрагиваемыми при АКЛ - активация путей *RTK / RAS / RAF*, *PI (3) K-mTOR*, изменение путей *p53*, регулятора клеточного цикла, окислительного стресса, и мутации фактора сплайсинга хроматина и РНК (Collisson, 2014). Комплексный анализ метилирования ДНК демонстрирует высокий уровень метилирования ДНК при АКЛ (CpG island methylator phenotype), а также гиперметилирование ДНК нескольких ключевых генов: *CDKN2A*, *GATA2*, *GATA4*, *GATA5*, *HIC1*, *HOXA9*, *HOXD13*, *RASSF1*, *SFRP1*, *SOX17*, *WIF1* и др. (Collisson et al., 2014). В последние годы у больных АКЛ исследуется прогностическая значимость miRNA (Zhang et al., 2017, Gonzalez-Vallinas et al., 2018, Xu et al., 2018), проводится комплексный эпигенетический анализ (Zhang et al., 2017). Показано, что полиморфный вариант гена, кодирующего теломеразу обратной транскриптазы (*TERT (rs2736100 G>T)*), характеризуется повышенной экспрессией мРНК. Отмечается также, что *rs2736100* ассоциируется с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) у больных немелкоклеточным РЛ (Wei et al., 2015).

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой объем информации по опухолевым маркерам АКЛ, многие из которых уже является частью диагностического и терапевтического обследования пациентов больных АКЛ. Особенности же нетрансформированных клеток онкологических больных изучены слабо. Ценную информацию способно дать изучение клеток периферической крови. Например, немногочисленные результаты цитогенетического анализа хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови больных солидными опухолями указывают на высокий уровень генотоксической нагрузки (Исламов и др., 2015, Vodenkova et al., 2015).

Гетерогенность при формировании ХА, позволяет судить о наследственно обусловленной чувствительности к действию мутагенов, возможно, связанную с унаследованными вариантами генов, контролирующими защитные механизмы или процессы злокачественной трансформации в организме (степень прогрессии опухоли, метастазирование, выход опухолевых клеток в кровотоки). В литературе есть сведения о возможности использования вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза в качестве маркеров риска цитогенетических нарушений (Vodicka et al., 2004, Litviakov et al., 2010, Skjelbred et al., 2011, Akbaş et al., 2012, Hemminki et al., 2015). Кроме того, установлено, что некоторые полиморфные варианты этих генов являются значимыми в онкогенезе. Например, выявлена ассоциация РЛ с *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*) (Wang et al., 2015, 2017), *CYP1A2* (*rs762551 -163C>A*) (Bu et al., 2014, Sun et al., 2015), *GSTT1*(*del*) (Wang et al., 2015, Zhao et al., 2015), *GSTM1*(*del*) (Sharma et al., 2015, Liu et al., 2017), *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) (Zhou et al., 2015), *APEX1* (*rs1130409 T>G*) (Cai et al., 2014), *PARP1* (*rs1136410 T>C*) (Qin et al., 2014), *XPD* (*rs13181 T>G*) (Wu, Ding, 2014, Liu et al., 2017), *TP53* (*rs1042522 G>C*) (Wang et al., 2017). Данные об ассоциациях РЛ с полиморфными вариантами генов ферментов защитных систем организма довольно многочисленны, противоречивы, своеобразны для каждой популяции, что свидетельствуют о необходимости верификации результатов.

Неоднозначным и интенсивно изучаемым феноменом является также биология теломер (Xu et al., 2013, Stanley et al., 2016). Предполагается, что поддержание длины теломер необходимо для обеспечения стабильности генома и защиты от злокачественной трансформации. Результаты исследований длины теломер у больных различными формами рака пока противоречивы. Некоторые исследователи демонстрируют увеличения риска онкопатологий в связи с укорочением теломер (McGrath et al., 2007, Jang et al., 2008, Willeit, et al., 2010, Ma et al., 2011, Wentzensen et al., 2011), тогда как другие выявили противоположные (Zhang et al., 2015, The Telomeres Mendelian Randomization

Collaboration, 2017, McNally et al., 2019) или отсутствующие ассоциации (De Vivo et al., 2009, Pooley et al., 2010).

Таким образом, становятся актуальными исследования особенностей накопления хромосомных повреждений, изменения длины теломер в нетрансформированных клетках онкобольных, в комбинации с анализом унаследованных полиморфных вариантов генов, потенциально способных модифицировать индивидуальную чувствительность и риск АКЛ.

**Цель исследования:** изучение спектра генетических вариантов в генах, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы, хромосомной нестабильности и длины теломер в клетках периферической крови у больных аденокарциномой легкого в условиях действия триггерных факторов среды.

**Задачи исследования:**

1. Выполнить сравнительный анализ полиморфных локусов генов ферментов репарации ДНК (*hOGG1* (*rs1052133 C>G*), *PARP1* (*rs1136410 T>C*), *APEX1* (*rs1130409 T>G*), *XPD* (*rs13181 T>G*)), биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* (*rs4646903T>C*), *CYP1A2* (*rs762551-163 C>A*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*)), контроля клеточного цикла и апоптоза (*TP53* (*rs1042522 G>C*)), трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB (*EGFR* (*2227984 A>T*)), теломеразной обратной транскриптазы (*TERT*(*rs2736100 G>T*)) в группах больных аденокарциномой легкого и здоровых жителей.
2. Выявить генетические локусы, ассоциированные с развитием аденокарциномы легкого с учетом курения и контакта с производственными токсикантами.
3. Исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием аденокарциномы легкого с учетом характеристики злокачественного новообразования (TNM-классификация, локализация

опухоли, метастазирование), возраста манифестации заболевания и полового диморфизма.

4. Сопоставить уровень и спектр хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови у больных аденокарциномой легкого и здоровых жителей. Провести анализ ассоциаций исследованных генов-кандидатов с хромосомными aberrациями в клетках крови в изученных группах.
5. На основе изученных моделей взаимодействий генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* (*rs4646903 T>C*), *CYP1A2* (*rs762551 -163C>A*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*)), репарации ДНК (*hOGG1* (*rs1052133 C>G*), *PARP1* (*rs1136410 T>C*), *APEX1* (*rs1130409 T>G*), *XPB* (*rs13181 T>G*)), контроля клеточного цикла и апоптоза (*TP53* (*rs1042522 G>C*)), трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB (*EGFR* (*rs2227984 A>T*)), теломеразной обратной транскриптазы (*TERT*(*rs2736100 G>T*)) оценить значимость ключевых генов в формировании наследственной предрасположенности хромосомной нестабильности и развитию аденокарциномы легкого.
6. Провести анализ ассоциации длины теломерных повторов с риском развития аденокарциномы легкого.

**Научная новизна работы.** Впервые получены данные о частотах аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *CYP1A1* *rs4646903*, *CYP1A2* *rs762551*, *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*), *hOGG1* *rs1052133*, *PARP1* *rs1136410*, *APEX1* *rs1130409*, *XPB* *rs13181*, *TP53* *rs1042522*, *EGFR* *rs2227984*, *TERT* *rs2736100* в этнической группе русских больных аденокарциномой легкого, проживающих в Кемеровской области.

Впервые установлена ассоциация полиморфного варианта гена *XPB* (*ERCC2*) *rs13181* с развитием аденокарциномы легкого. Определены значимые ген-средовые взаимодействия: с курением - для локусов *XPB(ERCC2)* *rs13181*, *CYP1A1* *rs4646903*, *EGFR* *rs2227984*; с производственным стажем - для *XPB(ERCC2)* *rs13181*; *CYP1A1* *rs4646903*.

Выявлены генетические маркеры повышенного риска манифестации аденокарциномы легкого в зрелом возрасте - *XPD (ERCC2) rs13181*; в пожилом возрасте - *GSTT1 (del)*; у мужчин - *XPD (ERCC2) rs13181*; у женщин – *CYP1A1 rs4646903*; на поздних стадиях (III-IV) заболевания; у больных с метастазами - *XPD (ERCC2) rs13181*.

В культуре лимфоцитов периферической крови больных аденокарциномой легкого было обнаружено накопление повреждений хромосом выше фонового регионального уровня (повышена частота aberrаций хромосомного и хроматидного типов) и впервые зарегистрирован феномен *rogue cells* (клетки с множественными aberrациями хромосомного типа).

Впервые проведен анализ роли межгенных взаимодействий при формировании наследственной предрасположенности к аденокарциноме легкого и формированию высокого уровня хромосомных aberrаций. Получены информативные модели межгенных взаимодействий: *XPD (rs13181 T>G) - EGFR (rs2227984 A>T) - Tp53 (rs1042522 G>C)*; *CYP1A2 (rs762551 C>A) - GSTM1(del) - GSTT1(del)*.

Впервые произведено определение относительной длины теломер в лейкоцитах периферической крови у жителей Западной Сибири больных аденокарциномой легкого.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты работы расширяют фундаментальные представления о молекулярно-генетических основах патогенеза АКЛ, приближают к пониманию предрасположенности к формированию хромосомных aberrаций у больных АКЛ. Полученные сведения целесообразно использовать при создании профилактических программ с учетом индивидуальных особенностей, а также в учебном процессе на биологических и медицинских факультетах ВУЗов, и на курсах последипломного образования.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ КО Кемеровского клинического консультативно-диагностического центра г.Кемерово (ГБУЗ КО

КККДЦ) и ГБУЗ КО «Областного клинического онкологического диспансера» (ГБУЗ КО ОКОД).

**Методология и методы исследования.** В исследование был использован системный подход, включающий в себя как специальные, так и общенаучные методы. С помощью специальных методов проведен анализ результатов исследований ведущих отечественных и зарубежных ученых по теме диссертации, изучены данные медицинской документации, специальные анкеты больных РЛ и жителей Кемеровской области из группы сравнения, осуществлены лабораторные методы (забор и первичная обработка биологического материала, методы молекулярной генетики, цитогенетический анализ), произведена регистрация полученной информации и статистическая обработка данных. Из общенаучных методов применялись эмпирические (сравнение), теоретические (формализация, гипотетико-дедуктивный метод, восхождение от абстрактного к конкретному) и общелогические методы исследования (анализ, синтез, абстрагирование, обобщение, индукция, дедукция, системный подход, вероятностно-статистические методы).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. С формированием аденокарциномы легкого ассоциированы полиморфные варианты генов *CYP1A1* (*rs4646903*), *XPD* (*rs13181*), *EGFR* (*rs2227984*), *GSTT1* (*del*). Спектр выявленных маркеров наследственной предрасположенности варьирует в зависимости от возраста (*XPD* (*rs13181*) – у пациентов зрелого возраста, *GSTT1* (*del*) - у пациентов пожилого возраста), полового диморфизма (у мужчин - *XPD* *rs13181*; у женщин – *CYP1A1* *rs4646903*), статуса курения (*XPD* *rs13181*, *CYP1A1* *rs4646903*, *EGFR* *rs2227984* – у курящих), наличия контакта с производственными токсикантами (*XPD* *rs13181*; *CYP1A1* *rs4646903*).
2. В лимфоцитах периферической крови больных аденокарциномой легкого наблюдается повышенный уровень повреждений хромосом, как хроматидного ( $1,94 \pm 0,13\%$  против  $1,04 \pm 0,06\%$ ;  $p=0,000001$ ), так и хромосомного типов ( $1,31 \pm 0,14\%$  против  $0,51 \pm 0,05$ ;  $p=0,000001$ ). Наследственная

предрасположенность к накоплению хромосомных aberrаций в клетках крови у больных связана с вариантами генов: *CYP1A2* (*rs762551*), *XPB* (*rs13181*), *TP53* (*rs1042522*).

3. Характер межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* (*rs4646903*), *CYP1A2* (*rs762551*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*)), репарации ДНК (*hOGG1* (*rs1052133*), *PARP1* (*rs1136410*), *APEX1* (*rs1130409*), *XPB* (*rs13181*)), контроля клеточного цикла и апоптоза (*TP53* (*rs1042522*), трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB (*EGFR* (*rs2227984*), теломеразной обратной транскриптазы (*TERT* (*rs2736100*)) при формировании хромосомных aberrаций и развитии аденокарциномы легкого варьирует в зависимости от полового диморфизма и статуса курения.
4. Увеличение относительной длины теломерных повторов ассоциировано с аденокарциномой легкого.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечивается детальным подходом к выбору темы и методов исследования путем анализа большого количества отечественной и зарубежной литературы. Эксперименты были проведены на современном сертифицированном оборудовании. Для обработки данных и подтверждения достоверности полученных результатов использовались современные пакеты статистических программ.

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены VII съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров (Санкт-Петербург, 2019), IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2018, 2019), Всероссийской конференции по молекулярной онкологии «Успехи молекулярной онкологии» (Москва, 2017, 2018), Ежегодной конференции молодых ученых ФИЦ УУХ СО РАН «РАЗВИТИЕ» (Кемерово, 2018), Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева «Беляевские чтения» (Новосибирск, 2017), научной конференции «Генетика человека и патология» (Томск, 2017, 2019),

Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2016, 2019), конференции «Петровские чтения» (Санкт-Петербург, 2013), Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2011» (Москва, 2011), Инновационном конвенте «КУЗБАСС: ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА, ИННОВАЦИИ» (Кемерово, 2012, 2013, 2016), Научной сессии ИЭЧ СО РАН (Кемерово, 2010, 2011, 2012, 2013), Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Кемерово, 2010, 2013).

**Личный вклад автора.** Все ступени при подготовке диссертационной работы выполнены при непосредственном участии автора. Автором детально изучена и проработана отечественная и зарубежная литература, определены цели и задачи исследования. Автор принял участие в проведении молекулярно-генетических и цитогенетических исследований, в подготовке всех публикаций по диссертационной теме. Автор лично осуществил анализ анкетных данных, данных медицинской документации, статистическую обработку данных с последующей интерпретацией и формулированием выводов, а также написал и оформил данную рукопись.

**Публикации.** По теме исследования опубликовано 8 печатных работ в журналах, входящих в список ВАК Минобрнауки РФ для соискателей ученой степени кандидата наук, из которых 5 статей — в журналах, индексируемых в базах Web of Science или Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация представлена на 249 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 33 рисунками. Список литературы включает 488 источников, из них 461 иностранный автор.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертация «Изучение молекулярно-генетических и цитогенетических факторов риска развития аденокарциномы легкого» соответствует паспорту специальности «03.02.07 – Генетика (биологические науки)». В работе исследован вклад

полиморфных вариантов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы в формировании риска развития АКЛ, и повреждения хромосом у больных АКЛ, что соответствует формуле специальности и пунктам 1, 3, 4, 7, 17 области исследований.

**Финансовая поддержка работы.** Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания № ГЗ 0352-2019-0011 (ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041410052-4).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общая характеристика аденокарциномы легкого

Ежегодно диагностируется более миллиона новых случаев РЛ в мире (Ferlay et al., 2019) и примерно 60 000 в России (Каприн и др., 2019). В Кемеровской области эта нозология в 2015г. составила 36,7 случаев на 100 тыс. населения (Ларин и др., 2017). Примерно 85% случаев РЛ составляет немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) (American Cancer Society, 2015, Rodriguez-Canales et al., 2016), включающий в себя несколько гистологических подтипов, основными из которых являются плоскоклеточный рак (ПРЛ), аденокарцинома (АКЛ) и крупноклеточная карцинома (Hoffman et al., 2000, Поддубная и др., 2009, Travis et al., 2015).

В последние десятилетия наблюдаются изменения доли гистологических типов. Примерно 30-40 лет назад во всем мире преобладающим типом РЛ был плоскоклеточный РЛ. С тех пор частота развития АКЛ имеет стабильный рост. Так, например, исследование 15 427 китайских мужчин с РЛ с 2000 по 2012 гг. показало увеличение АКЛ с 21,96% до 43,36% и снижение плоскоклеточной формы с 39,11% до 32,23% (Zou et al., 2014). Исследование 35 018 больных НМРЛ из 258 медицинских учреждений Бразилии, поступивших на лечение с 2000 по 2011гг., показали рост больных с АКЛ (Costa et al., 2016). За последние несколько десятилетий определенный сдвиг в сторону увеличения АКЛ наблюдается в Индии, Черногории (Medenica et al., 2014, Mohan et al., 2016). С 1988 г аналогичная ситуация наблюдается среди больных жителей Норвегии (Sagerup et al., 2011). Увеличилось число заболевших АКЛ женщин с 1988 по 2007 год в Канаде (Jiang et al., 2012). Резко возросла заболеваемость АКЛ также в США на 83% у мужчин и более чем на 200% у женщин 1973-1998 (Chen et al., 2007). В настоящее время АКЛ является наиболее распространенным типом РЛ в США, Европе, Восточной Азии, Японии (Morita et al., 2002, Devesa et al., 2005, Nakamura et al., 2014, Meza et al., 2015). В России преобладающей разновидностью РЛ является ПРЛ, но эта закономерность становится несколько менее выраженной.

Некоторые авторы связывают данную тенденцию с изменением особенностей курения (Имянитов и др., 2018). Доля аденокарциномы у больных РЛ россиян составляет примерно 25% (Давыдов и др., 2003, Imyanitov et al., 2016).

Аденокарцинома легкого представляет собой злокачественную опухоль, имеющую в своем составе и происхождении железистый эпителий (Travis et al., 2015). Высокая частота соматических мутаций и геномных перестроек была зафиксирована в АКЛ в результате проведенного секвенирования ДНК (NGS, WES). Молекулярное тестирование АКЛ на такие «драйверные» мутации в онкогенах как, например, *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, а также анализ экспрессии PD-L1 является в настоящее время стандартом персонализированного лечения (Lindeman et al., 2013, Khoo et al., 2015, Grosu et al., 2019).

Известная хромосомная перестройка при АКЛ - транслокация гена, кодирующего киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase - ALK), наиболее частым результатом, которой является химерный ген ***EML4-ALK***. Образование ***EML4-ALK*** происходит вследствие парацентрической инверсии хромосомы 2p со слиянием части *EML4* с тирозинкиназным доменом *ALK*, что приводит к aberrантной активации гена *ALK* с неконтролируемой клеточной пролиферацией и опухолевой прогрессией (Soda et al., 2007). Частота встречаемости *EML4-ALK* среди больных АКЛ составляет от 2-5% (Saito et al., 2018, Lee et al., 2019), и обнаруживается преимущественно у более молодых пациентов (Wu et al., 2018, Lee et al., 2019), некурящих (Sholl et al., 2015), без мутаций в генах *EGFR*, *KRAS* (Gainor et al., 2013, Li et al., 2013, Lee et al., 2019).

Рearанжировка с участием гена ***ROS1***, образуемая в результате слияния полного домена его белка с одним из партнеров: *CD74*, *SLC34A2*, *SDC4*, *EZR*, *FIG*, *TPM3*, *LRIG3* и *KDEL2*, причем *CD74* является наиболее распространенным партнером слияния в НМПЛ (Rikova et al., 2007, Kim et al., 2013). *ROS1* расположен на хромосоме 6q22 и кодирует рецептор тирозинкиназы, которая в случае транслокации *ROS1* проявляет конститутивную тирозинкиназную активность, что приводит к ускорению роста клеток,

пролиферации и снижению апоптоза. Было показано, что частота мутаций *ROS1* у пациентов с аденокарциномой легкого без мутаций *EGFR* / *KRAS* / *ALK* колеблется от 3,9 до 7,4% (Mescam-Mancini et al., 2014, Wu et al., 2015, Lee et al., 2019). Известно также, что перестройка *ROS1* выявлялась чаще у женщин, чем у мужчин (Go et al., 2013, Lee et al., 2019), у более молодых (Wu et al., 2018, Lee et al., 2019) и никогда некурящих (Bergethon et al., 2012).

Фактор мезенхимально-эпителиального перехода (mesenchymal–epithelial transition - *MET*) представляет собой протоонкоген, расположенный на 7 хромосоме на участке 7q31, кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы (Jiang, Harding, 1998). Аберрантная активация *MET* запускает конститутивную активацию нижестоящих сигнальных путей, способствуя пролиферации клеток, ангиогенезу и инвазии. Генетические изменения *MET* при НМРЛ с частотой встречаемости 2-5% - мутации, приводящих к пропуску 14 экзона (*METex14*) или усиление функции *MET* вследствие амплификации, которые могут быть обнаружены в опухолях от нелеченых пациентов (первичная амплификация) или возникать как следствие приобретенной устойчивости к ингибиторам тирозинкиназы (TKI), нацеленные на *EGFR* (*EGFR-TKI*) (Kong-Beltran et al., 2006, Bean et al., 2007, Collisson et al., 2014, Campbell et al., 2016, Saigi et al., 2018).

*BRAF* - член пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) (Dhillon et al., 2007), который кодирует протоонкоген серин / треониновую протеинкиназу B-Raf. Мутации гена *BRAF* встречаются у 2–4% пациентов с НМРЛ, при этом наиболее распространенные из них приводят к замене *Val* на *Glu* в 600 кодоне (*BRAF*<sup>V600E</sup>) (Paik et al., 2011, Kris et al., 2014, Barlesi et al., 2016, Baik et al., 2017). Как правило, *BRAF* мутации являются взаимоисключающими от других известных онкогенных «драйверных» мутаций, и чаще встречаются у нынешних и бывших курильщиков (Paik et al., 2011, Kris et al., 2014, Barlesi et al., 2016). Прогностическая ценность *BRAF*<sup>V600E</sup> в НМРЛ остается неясной, однако, некоторые исследования связывают эту мутацию с плохими результатами и

более низкими показателями ответа на химиотерапию (Marchetti et al., 2011, Cardarella et al., 2013).

Протоонкоген **KRAS** (Kirsten rat sarcoma virus) принадлежит к семейству генов *Ras* являющимися одними из ключевых факторов в патогенезе опухолей человека (Karnoub, Weinberg, 2008). Белки RAS расположены на внутренней стороне клеточной мембраны и представляют собой небольшие ГТФазы (GTPases), которые действуют, как бинарные переключатели гуанозиндифосфат (GDP) / гуанозинтрифосфат (GTP), регулируя передачу сигналов от активированных трансмембранных рецепторов, таких как, например EGFR, к цитоплазматическим эффекторам (Wennerberg et al., 2005, Vigil et al., 2010, Tomasini et al., 2016). Мутации **KRAS** обнаруживаются примерно в 30% случаев аденокарциномы легких (Kris et al., 2014, Barlesi et al., 2016, Tomasini et al., 2016), большинство из которых происходит в 12 (*G12C*, *G12V*, *G12A*, *G12R*, *G12D*, *G12S*) и 13 (*G13D*, *G13C*) кодонах (Ding et al., 2008, Sos, Thomas, 2012) и ассоциированы преимущественно с курением (Dogan et al., 2012, Tomasini et al., 2016).

Нарушение иммунного контроля в механизмах пути **PD-1 / PD-L1** также фиксируется при АКЛ. PD-1 является рецептором запрограммированной клеточной гибели (programmed cell death-1), экспрессируемым на активированных Т-клетках, а связывание его с лигандом PD-L1 индуцирует иммуносупрессивный ответ (Chemnitz et al., 2004). В исследованиях PD-L1 при НМРЛ сообщалось о различных степенях его экспрессии, колеблющихся от 7,4% до 72,7% (Mu et al., 2011, Chen et al, 2012, 2013, Azuma et al, 2014, Velcheti et al., 2014, Yang et al., 2014, Zhang et al, 2014, Calles et al, 2015, Cooper et al., 2015, D'incecco et al., 2015, Kim et al., 2015, Koh et al., 2015, Lin et al., 2015, Tang et al., 2015, Mino-Kenudson et al., 2016, Lee et al., 2019). При аденокарциноме легкого увеличение экспрессии PD-L1, как правило, ассоциируется с мутацией гена *EGFR* (Azuma et al., 2014, D'incecco et al., 2015, Tang et al., 2015).

Пренеоплазия и ранние стадии развития АКЛ еще плохо изучены (Wistuba, Gazdar, 2006, Sivakumar et al., 2019). Ряд авторов предполагают, что ключевую

роль в развитии АКЛ играет злокачественная трансформация секреторных клеток и пневмоцитов II типа в легких, обладающих большей чувствительностью к нитрозаминам табачного дыма (Fagerstrom et al., 1982, Belinsky et al., 1991, Tsutahara et al., 1993, Hachiya et al., 1999, Saffiotti et al., 1996, Barth et al., 2000, Sutherland, Berns, 2010, Song et al., 2017).

Курение - главный фактор риска РЛ, и в 1950 годах для снижения негативных последствий курения для курящих людей были предложены сигареты с фильтром, низким содержанием смол, перфорацией фильтра. Индустрия сигарет начала претерпевать изменения. Появились сигареты "light" и "ultralight", оказывающие меньший вред (The Health Consequences of Smoking—50 Year of Progress, 2014). Однако это могло способствовать увеличению интенсивности курения, большей концентрации нитрозаминов в сигаретах, что в дальнейшем, по мнению ряда авторов, могло индуцировать АКЛ (Hoffmann et al., 1984, 1996).

Известны случаи АКЛ и среди некурящих больных. Наиболее часто АКЛ встречается у некурящих женщин азиатского происхождения. Возможным фактором риска у данной группы считаются пары рапсового масла, образуемые при приготовлении пищи в невентилируемых помещениях (Gao et al., 1987, Коо, Но, 1990, Subramanian, Govindan, 2007). Есть сведения также об АКЛ у некурящих мужчин (Sun et al., 2010).

Связь между АКЛ и полом является предметом спора в литературе. Различные соотношения АКЛ у мужчин и женщин предполагает, что гендерные различия могут формировать тот или иной тип РЛ. Резкий скачок АКЛ среди женщин позволил предположить о повышенном риске развития этой формы РЛ для женщин (Chen et al., 2005, Jiang et al., 2012). Однако рост случаев АКЛ зафиксирован и у мужчин (Chen et al., 2007, Jiang et al., 2012, Medenica et al., 2014, Zou et al., 2014).

Несколько авторов сообщают об ассоциации между гистологическим типом и профессиональным воздействием. Риск развития АКЛ увеличивается в 2 раза при контакте с асбестом у мужчин (Raffn et al., 1993, Karjalainen et al., 1994, Mollo et al., 1995, De Stefani et al., 2005). Сварочный дым, диоксид кремния также

относят к канцерогенам, способным повышать риск развития АКЛ (IARC, 1990, Ambroise et al., 2006, Paris et al., 2010).

Демонстрируется противоречивый вклад возраста на риск развития АКЛ. Некоторые исследователи отмечают повышенный риск АКЛ у лиц до 40 лет (Skarin et al., 2001, Liu et al., 2015). Есть работы, ассоциирующие АКЛ с пациентами моложе 50 лет (Ramalingam et al., 1998, Radzikowska et al., 2001, Ak et al., 2007). В то же время, С. Paris et al. значительных различий по гистологическому типу в зависимости от возраста на момент постановки диагноза не выявили (Paris et al., 2010).

Онкологические исследования демонстрируют многостадийный характер злокачественного роста, инициацию которого нередко связывают с индивидуальными особенностями защитных систем в соматических клетках организма. Системы репарации ДНК, детоксикации ксенобиотиков, а также механизмы контроля клеточного цикла и апоптоза – важные кандидаты на роль наследственных факторов специфической чувствительности к канцерогенам.

## **1.2. Исследование полиморфизма генов-кандидатов в связи с предрасположенностью к онкологическим заболеваниям**

### **1.2.1. Гены системы репарации ДНК**

В поддержании стабильности и целостности генома важную роль играют системы репарации ДНК. Специфические типы поврежденной ДНК распознаются и восстанавливаются через множественные пути репарации.

Экцизионная репарация оснований (**Base excision repair, BER**) удаляет небольшие ДНК повреждения, такие как окисленные или восстановленные основания, не громоздкие аддукты и одноцепочечные разрывы ДНК (Almeida et al., 2007). Более крупные повреждения, которые индуцируются УФ-излучением, а также канцерогенными соединениями, удаляются эксцизионной репарацией

нуклеотидов (**Nucleotide excision repair, NER**). NER является гибким процессом восстановления ДНК и может распознавать и восстанавливать широкий спектр повреждений ДНК, от небольшой, одной окислительной модификации до крупных аддуктов ДНК. Предполагается, что генетические вариации в генах системы репарации ДНК модулируют репарационную способность и онкогенный риск.

Ген *hOGG1* (human 8-oxoguanine DNA glycosylase) участвует в BER-пути репарации, удаляя из ДНК 8-hydroxy-2-deoxyguanine (8-OHdG), образующегося под действием активных форм кислорода (Kohno et al., 1998, Yamane et al., 2004). *hOGG1* локализован на участке 3p25-26 (Rosenquist et al., 1997), а его наиболее изученный полиморфный вариант *C>G* в 7 экзоне (*rs1052133*) приводит к аминокислотной замене *Ser→Cys* в 326 кодоне (Kohno et al., 1998) (Таблица 1). Эксперименты показали, что вариант аллеля *G* гена *hOGG1* (*rs1052133*) связан с более низкой активностью фермента (по сравнению с аллелем «дикого» типа *C*) (Manini et al., 2009), что способствует накоплению окислительных аддуктов, таких как 8-оксо-Г, и может увеличить скорость мутаций (Rihs et al., 2012).

В нескольких исследованиях было выдвинуто предположение, что полиморфизм *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) может являться дополнительным фактором риска спорадического канцерогенеза. Так, проведенный мета - анализ 109 исследований, содержащий данные 34 041 пациентов и 42 730 контрольных доноров, показал связь *hOGG1 Ser326Cys* с риском развития РЛ, злокачественных новообразований пищеварительной системы, головы и шеи (Zhou et al., 2015). Сильную ассоциацию варианта *Ser326Cys* обнаружили при генотипировании 44 SNP в 20 генах репарации ДНК у больных НМРЛ европеоидов (De Ruysck et al., 2007). Аденокарцинома легкого также была ассоциирована с полиморфизмом *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) (Kohno et al., 2006, Xue et al., 2013).

Полиморфизм гена *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) показал высокую значимость не только как фактор предрасположенности к формированию РЛ, но и как фактор риска прогрессии и худшего прогноза данного заболевания (Wang et al., 2019). Исследование Y. Su с коллегами позволило установить, что у пациентов, несущих

аллель *G* гена *hOGG1*, был значимо более низкий уровень выживаемости, особенно в подгруппах: женщин; больных на ранней стадии рака; курильщиков и лиц без семейной истории рака (Su et al., 2015).

Анализ экспрессии мРНК и *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) у пациентов с НМРЛ установил значительное превышение уровня *hOGG1* в опухолевых тканях, по сравнению с прилегающими здоровыми тканями ( $P<0,001$ ) (Wang et al., 2019). Известно также, что снижение экспрессии мРНК *hOGG1* при НМРЛ связано с метилированием сайта CpG + 322-327 (Zeng et al., 2017).

Ген *APEX1* (apurinic/apyrimidinic endonuclease 1) кодирует апуриновую / апиримидиновую эндонуклеазу 1, которая, представляет собой фермент, играющий центральную роль в восстановлении поврежденных оснований и разрывов одноцепочечной ДНК, вызванных окислением или алкилированием, путем удаления AP – сайтов. Кроме того, APE1 также может регулировать транскрипцию, активируя многочисленные факторы транскрипции, такие как p53, Egr-1, NF- $\kappa$ B, CREB, REBP-2, TTF-1, участвующие в некоторых важных функциях клетки (апоптоз, регуляция клеточного цикла, роста клеток, пролиферация, дифференциация) (Tell et al., 2009).

Ген *APEX1* расположен на хромосоме 14q11.2-q12 и состоит из пяти экзонов, охватывающих 2,21 kb. При гидролизе 3'-блокирующих фрагментов из окисленной ДНК *APEX1* продуцирует нормальные 3'-гидроксильные нуклеотидные концы, которые необходимы для синтеза восстановления ДНК и лигирования при одно- или двунитевых разрывах (Izumi et al., 2000, Kelley et al., 2001). Сообщалось о 7 полиморфизмах в APE1 (Hadi et al., 2000), но наиболее широко изучается полиморфизм, представляющий трансверсию *T-G* (*T444G*, *Asp148Glu*, *rs1130409*) (Таблица 1). Было определено, что аллель *G*-варианта *rs1130409* снижает активность эндонуклеазы и эффективность ДНК-связывания (Hadi et al., 2000). Генотип *GG* ассоциирован также с большей задержкой G2 фазы клеточного цикла, по сравнению с генотипами *TT* и *TG*, что может способствовать повышенной чувствительности клеток к ионизирующей радиации (Hu et al., 2001).

Ряд исследований показали, что носители *G*-варианта аллеля обладают повышенным риском развития рака желудка, легкого (Gu et al., 2011, Cai et al., 2014). Недавние результаты продемонстрировали, что фермент APE1 может представлять собой новый центр в событиях процессинга РНК, включая регуляцию miRNA, таким образом, посттранскрипционно влияя на экспрессию генов, что имеет отношение к устойчивости к хеморезистентности (Antoniali et al., 2017). Отмечается роль APE1 в активации передачи сигналов Akt через окислительно-восстановительный механизм при АКЛ, что стимулирует устойчивость к EGFR-ТКИ (Lu et al., 2018).

Одним из важнейших компонентов системы BER является ген *PARP1*, который кодирует поли-АДФ-рибозил-полимеразу (poly(ADP-ribose) polymerase-1). PARP1 - это ядерный фермент-сенсор, активирующийся в ответ на нарушения структуры ДНК (Lockett et al., 2004). Связываясь с сайтами повреждения ДНК через N-концевой ДНК-связывающий домен PARP1 катализирует добавление поли (АДФ-рибозных) полимеров из NAD + к ядерным акцепторным белкам, включая гистоны, p53 и PARP-1, что приводит к привлечению других репарационных белков (например, XRCC1, DNA-ПК) в поврежденный участок (Caldecott et al., 1996, El-Khamisy et al., 2003).

Таким образом, PARP-1 необходим для поддержания целостности генома и взаимодействия с различными белками, вовлеченными во множественные пути восстановления ДНК, включая BER, SSBR (восстановление одностранных разрывов ДНК) и DSBR (восстановление двухстранных разрывов ДНК). Более того, PARP-1 участвует в других молекулярных и клеточных процессах, таких как модуляция транскрипции генов, апоптоз, поддержание теломер и ремоделирование хроматина (Yu et al., 2002, Kim et al., 2005). Предполагают, что дефицит PARP-1 приводит к дефектам восстановления ДНК, геномной нестабильности, неспособности индуцировать гибель клеток и модуляции транскрипции генов, тем самым способствуя канцерогенезу (Bieche et al., 1996, Masutani et al., 2005, Shiokawa et al., 2005). Активно изучается терапевтический

потенциал ингибирования активности PARP1 (Parsels et al., 2018, Tempka et al., 2018, Chabanon et al., 2019).

Ген, кодирующий *PARP1*, расположен на хромосоме 1q41-42, составляет приблизительно 47,3 kb в длину и состоит из 23 экзонов. Многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), были идентифицированы в *PARP1*; среди этих SNP, *rs1136410* в 17 экзоне, изменяющий *Val762Ala* (T→C) является наиболее изученным (Таблица 1). Этот полиморфизм способствует низкой активности фермента, повышая восприимчивость к повреждениям, вызванным канцерогенами окружающей среды у носителей альтернативных аллелей (Lockett et al., 2004, Zaremba et al., 2009).

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали ассоциацию *Val762Ala* с риском многих типов рака, включая колоректальный рак (Li et al., 2013), рак шейки матки (Roszak et al., 2013), желудка, легких, головного мозга (Qin et al., 2014).

Ген *ERCC2* / *XPD* (xeroderma pigmentosum D / excision repair cross-complementing complementation group 2), расположенный на хромосоме 19q13.2-q13.3, кодирует АТФ-зависимую ДНК-хеликазу. Данный фермент является важным компонентом протеинового комплекса ТFIIH, который участвует в восстановлении нуклеотидов (NER - путь), повреждение которых индуцировано УФ или массивными аддуктами ДНК (Schaeffer et al., 1994). Полиморфные варианты гена *ERCC2*, связаны с высоким риском различных типов рака, таких как рака молочной железы, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лейкоза, РЛ, меланомы, головы и шеи (Wu et al., 2014, Zafeer et al., 2016). Данные по экспрессии *ERCC2* свидетельствует о повышенном уровне *ERCC2* в опухолевых тканях, а также сообщается о положительной корреляции между экспрессией *ERCC2* и маркером пролиферации Ki-67 ( $r = 0,230$ ,  $p < 0,03$ ) (Zafeer et al., 2016).

Одним из распространенных полиморфизмов *ERCC2/XPD* является вариант *rs13181*, в 23 экзоне которого происходит замена T→G, что приводит к изменению аминокислоты *Lys*→*Gln* в С-концевой части белка (Таблица 1). Этот полиморфизм может вызывать изменения, связанные с функцией *XPD*, влияя тем

самым на способность репарации ДНК. Аллель *G* идентифицируется с более высоким уровнем аддуктов ДНК, низкой репарационной способностью, увеличением частоты хроматидных разрывов (Au et al., 2003). Кроме того, *751Gln* может изменять восприимчивость к онкозаболеваниям. Ряд исследований показали, что аллель *751Gln* ассоциируется с повышенным риском развития онкопатологий пищевода (Yuan et al., 2011), легких (Zhan et al., 2010, Кузнецова и др., 2011, Wu, Ding, 2014), молочной железы (Samson et al., 2011), меланомы (Kertat et al., 2008), мочевого пузыря (Savina et al., 2017). Есть работы, в которых полиморфный вариант *XPD Lys751Gln* у онкобольных изучают в связи с курением (Feng et al., 2012).

Таблица 1. Характеристика локусов, генов системы репарации ДНК

Ген	RefSNP	Цитогенетическая локализация	Локализация в геноме	Полиморфный локус
<b><i>hOGGI</i></b> (human 8-oxoguanine DNA glycosylase)	<i>rs1052133</i>	3p25-26	Chr 3:9798773	<i>977 C&gt;G</i> <i>Ser326Cys</i>
<b><i>APEX1</i></b> (apurinic/aprimidinic endonuclease 1)	<i>rs1130409</i>	14q11.2-q12	Chr 14:20925154	<i>444 T&gt;G</i> <i>Asp148Glu</i>
<b><i>PARP1</i></b> (poly(ADP-ribose) polymerase-1) / <b><i>ADPRT</i></b> (adenosine diphosphate ribosyl transferase)	<i>rs1136410</i>	1q41-42	Chr 1:226555302	<i>2285 T&gt;C</i> <i>Val762Ala</i>
<b><i>XPD</i></b> (xeroderma pigmentosum D) / <b><i>ERCC2</i></b> (excision repair cross-complementing complementation group 2)	<i>rs13181</i>	19q13.2-q13.3	Chr 19:45854919	<i>2251 T&gt;G</i> <i>Lys751Gln</i>

### 1.2.2. Гены системы биотрансформации ксенобиотиков

В формировании наследственной предрасположенности к развитию злокачественной трансформации значительную роль играют варианты генов ферментов, участвующих в нейтрализации различных ксенобиотиков, таких как канцерогены табачного дыма, лекарства, различные загрязнители окружающей среды.

Процесс биотрансформации ксенобиотиков (БТК) проходит в несколько этапов, и осуществляется с помощью большого количества ферментов. Семейство цитохромов P450 играет важную роль в I фазе биотрансформации, приводящей к активации химических соединений с образованием ДНК-аддуктов (Guengerich et al., 1998), которые элиминируются семейством глутатион-S-трансфераз (GST) во II фазе БТК (Jancova et al., 2010).

Ген *CYP1A1* кодирует фермент арилгидрокарбоновую гидроксилазу (АНН), который участвует в метаболической активации ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), таких как, например, бензо(а)пирен (Guengerich, Shimada, 1998). Положительная связь между уровнями мРНК *CYP1A1* выявлена с рядом онкозаболеваний, а также развитием опухоли (Oyama et al., 2007, Vulus et al., 2019). Известно об использовании гена *CYP1A1* для создания гибридного промотора 6XRE-hTERT, с целью повышения активности опухолеспецифического промотора *hTERT* (Shepelev et al., 2019).

*CYP1A1* расположен на 15 хромосоме, и экспрессируется преимущественно в легких. Первым идентифицированным полиморфным вариантом был MspI-полиморфизм (*CYP1A1\*2A*, *rs4646903*), обусловленный точечной заменой T→C в позиции 3801 (*T3801C*) в некодирующей 3'-фланкирующей области гена (Таблица 2), который приводит к повышенному индуцированию фермента и, таким образом, способствует увеличению уровня активированных промежуточных метаболитов, способных увеличить риск канцерогенеза (Kawajiri et al., 1990, Tefre et al., 1991).

Был проведен ряд исследований для изучения взаимосвязи между полиморфизмами *MspI CYP1A1* и РЛ, которые не показали единого мнения о роли *CYP1A1 \* 2A* в различных этнических группах и типах опухоли среди больных РЛ. В нескольких работах было показано, что *CYP1A1 \* 2A* связан с повышенным риском развития РЛ у азиатов (Shi et al., 2008, Wu et al., 2013), и не связан у больных РЛ европеоидов (Hung et al., 2003, Raimondi et al., 2005). Однако ряд мета-анализов показал повышенный риск РЛ для *CYP1A1 \* 2A* у азиатов, европеоидов, больных плоскоклеточной формой РЛ и АКЛ (Vineis et al., 2003, Ji et al., 2012). Значимость полиморфного локуса *CYP1A1\*2A* была установлена как среди курящих (Ji et al., 2012, Hussein et al., 2014, Zhang et al., 2017), так и среди некурящих доноров (Ng et al., 2005).

Другой важный фермент семейства цитохрома P450, отвечающий за метаболическую активацию гетероциклических ароматических аминов (НАА), ПАУ, 4-метилнитроамино-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK) кодирует ген *CYP1A2*. *CYP1A2* картирован на участке 15q24, и, обладает экспрессией, главным образом, в печени (Landi et al., 1999, Eaton et al., 1995). Зафиксированы возрастные изменения уровня мРНК *CYP1A2* (Zheng et al., 2018), а ингибирование экспрессии мРНК *CYP1A2* рассматривается как возможность снижения риска возникновения онкозаболеваний (Altay, Vozoglu, 2017). Изучаются также посттранскрипционная регуляция *CYP1A2* в механизмах с участием miRNA (Chen et al., 2017).

В соответствии с базой данных NCBI dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) существует более 200 полиморфизмов в области гена *CYP1A2*. Широко изучается полиморфный вариант *CYP1A2 -163 C>A (CYP1A2\*1F; rs762551)* (Khvostova et al., 2010, Singh et al., 2012), который находится в 1 интроне гена (Таблица 2) и способен менять индуцибельность фермента. Известно, что аллель *A rs762551* связан с увеличением скорости метаболизма, а аллель *C* связан с более медленной формой (Sachse et al., 1999).

Было проведено ряд исследований поиска потенциальных ассоциации между *CYP1A2\*1F* и риском рака. Показано, что *CYP1A2\*1F* может быть

фактором восприимчивости к раку мочевого пузыря, пищевода, желудка и легкого (Bu et al., 2014, Xue et al., 2014, Sun et al., 2015, Shah et al., 2018).

Ген *GSTM1* (глутатион-S-трансфераза класса  $\mu$ -1), является участником семейства глутатион-S-трансфераз и играет важную роль в детоксикации активных метаболитов ПАУ во II фазе БТК (Guengerich et al., 1995). Отмечается пониженная экспрессия гена *GSTM1* у пациентов больных раком предстательной железы, подверженных воздействию пыли, дыма в окружающей среде, а также курящих, по сравнению со здоровыми, имеющими такое же воздействие (Gómez-Martín et al., 2019).

*GSTM1* экспрессируется в клетках крови и печени, расположен на коротком плече хромосомы 1 (1p13.3), состоит из 5 интронов и восьми экзонов, кодирует цитозольный белок из 218 аминокислотных остатков с молекулярной массой 21/25 кДа (Pearson et al., 1993).

Протяженная делеция гена *GSTM1*, приводит к отсутствию активности фермента и обуславливает полиморфный вариант *GSTM1\*0* (Frova et al., 2006). Как полагают многие исследователи, *GSTM1\*0* связан с повышенным риском злокачественных новообразований из-за сниженной способности детоксифицировать потенциальные канцерогены (McIlwain et al., 2006, Hu et al., 2013). Так, есть данные, что *GSTM1\*0* ассоциирован с риском развития рака легкого (Phukan et al., 2014, Liu et al., 2017, Lorenzo-González et al., 2019), кишечника (Li et al., 2015), мочевого пузыря (Engel et al., 2002), миелоидной лейкемией (Nasr et al., 2015), полости рта (Zakiullah et al., 2015). Кроме того, *GSTM1\*0* может быть предиктором ответ на лечение химиотерапией на основе платины у пациентов с НМПЛ (Yang et al., 2014).

Еще одним участником II фазы БТК является ген глутатион-S-трансфераза класса  $\theta$ -1 (*GSTT1*). *GSTT1* экспрессируется в клетках крови, печени, почек, легких, мозга и осуществляет детоксикацию в основном токсичных галогенпроизводных углеводов. Установлено, что ген *GSTT1* расположен на хромосоме 22q11.23, имеет длину 8 092 п.н., состоит из 5 экзонов и 4 интронов (Juronen et al., 1996) и кодирует цитоплазматический белок из 240

аминокислотных остатков с молекулярной массой 28 кДа (Pemble et al., 1994). Более высокие уровни экспрессии GSTT1 отмечаются в опухоли, чем в здоровых тканях (Vulus et al., 2018).

Полиморфный вариант, вызванный делецией (*GSTT1\*0*) в структурной части гена вызывает отсутствие активности фермента GSTT1 (Pemble et al., 1994), и может модулировать риск злокачественных новообразований (Chirilă et al., 2015, Wang et al., 2015, Zhao et al., 2015). Исследование роли *GSTT1* у больных РЛ показали, что *GSTT1\*0* не только повышает возможность развития данного заболевания, но и оказывает влияние на выживаемость и клиническое проявление болезни (Gonlugur et al., 2006, Sreeja et al., 2008, Ruano-Ravina et al., 2013).

В ряде исследований был выявлен более высокий риск развития РЛ у курильщиков, несущих *GSTT1\*0* (Spitz et al., 2000, Zhao et al., 2015). А в стратифицированном анализе больных РЛ по гистологическому подтипу статистически значимую ассоциацию с *GSTT1\*0* установили для АКЛ и плоскоклеточной формы РЛ (Wang et al., 2015). Кроме того, отмечено, что носители *GSTT1\*0* характеризуются повышенной уязвимостью к цитогенетическим повреждениям (Norppa et al., 2004, Kadioglu et al., 2012).

Таблица 2. Характеристика локусов, генов системы биотрансформации ксенобиотиков

Ген	RefSNP	Цитогенетическая локализация	Локализация в геноме	Полиморфный локус
<b>CYP1A1</b> (Cytochrome P450 1A1)	<i>rs4646903</i>	15q22-q24	Chr15:75011641	<i>380T&gt;C/</i> <i>CYP1A1*2A</i>
<b>CYP1A2</b> (Cytochrome P450 1A2)	<i>rs762551</i>	15q24	Chr 15:75041917	<i>-163C&gt;A/</i> <i>CYP1A2*1F</i>
<b>GSTM1</b> (Glutathione S-Transferase $\mu$ -1)		1p13.3	Chr1: 108970247 - 109794222	<i>GSTM1del /</i> <i>GSTM1 n</i>
<b>GSTT1</b> (Glutathione S-Transferase $\theta$ -1)		22q11.23	Chr22:23690387- 25066472	<i>GSTT1del /</i> <i>GSTT1 n</i>

### 1.2.3. Гены контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы

Ген *EGFR* (epidermal growth factor receptor) локализован на коротком плече 7-й хромосомы, имеет общую протяженность около 170 kb (1186 аминокислот) (Davies et al., 1980) и состоит из 28 экзонов (Haley et al., 1987). EGFR представляет собой трансмембранный рецептор семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB. К этому семейству относятся также ErbB2 (HER2), ErbB3 и ErbB4 (Olayioye et al., 2000, Yarden, Sliwkowski et al., 2001). Рецепторы существуют, как неактивные мономеры, а связывание с соответствующим полипептидным лигандом вызывает димеризацию, аутофосфорилирование соседних внутрицитоплазматических доменов (транс-автофосфорилирование) и активацию внутриклеточной активности тирозинкиназ.

Это сопровождается иницированием различных путей (Scagliotti et al., 2004), таких как генетическая экспрессия, клеточная пролиферация, ингибирование апоптоза и ангиогенеза (Laskin, Sandler, 2004). Во время канцерогенеза, система сигнализации часто deregулируется, а избыточная экспрессия EGFR нередко связана с агрессивностью, плохим клиническим прогнозом, химио- и радиорезистентностью при различных опухолях (Sheridan et al., 1997, Akimoto et al., 1999, Barker et al., 2001,). Известно, что избыточная экспрессия EGFR встречается в НМПЛ, (Veale et al., 1987, Haeder et al., 1988), которая коррелирует с плохим прогнозом (Ohsaki et al., 2000, Nicholson et al., 2001).

Механизмы онкогенного участия *EGFR* у больных НМПЛ могут быть обусловлены активирующими мутациями, участка ДНК, кодирующего тирозинкиназный домен рецептора (Рисунок 1) (Hynes, Lane, 2005).

Большинство мутаций (45%) составляют делеции в 19 экзоне (19del). Встречаются также точечные замены в 21 (L858R-40%; L861Q-2%) и 18 (G79X-3%) экзонах, инсерции в 20 (5-10%) и 19 экзонах (1%) (Jorge et al., 2014).

Мутации могут обладать чувствительностью или резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб), что открывает возможности для таргетной терапии НМРЛ (Lynch et al., 2004, Paez et al., 2004).

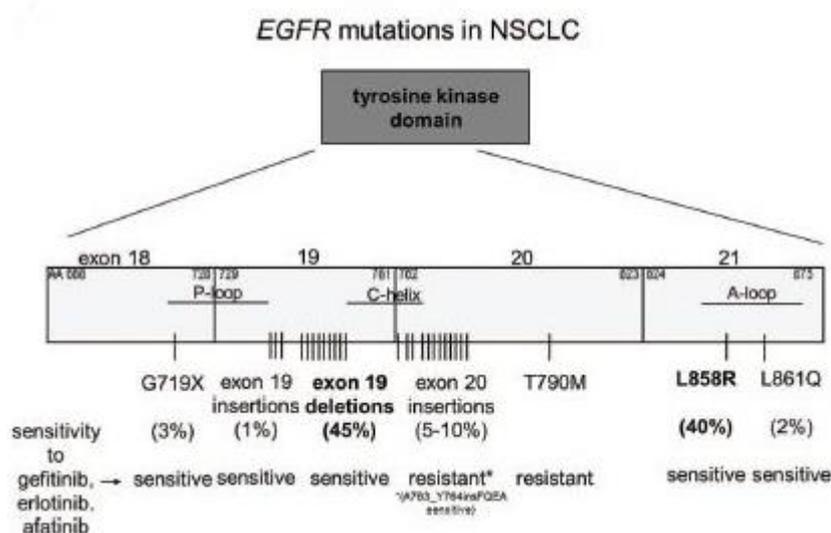


Рисунок 1. Рецепторы эпидермального фактора роста (*EGFR*) при НМРЛ. Частота, местоположение экзонов и чувствительность к ингибиторам *EGFR* наиболее распространенных мутаций *EGFR* (Gerber et al., 2014).

Распространенность мутаций различна у разных этнических групп. Примерно 10% случаев среди больных НМРЛ встречаются в Европе (Marchetti et al., 2005, Shigematsu et al., 2005), 20-60% Восточной Азии (Kosaka et al., 2004, Chou et al., 2005, Han et al., 2005, Mitsudomi et al., 2005, Shigematsu et al., 2005). Причем отмечается преобладание мутаций у некурящих, больных АКЛ, женщин (Kosaka et al., 2004, Janne et al., 2005, Shigematsu et al., 2005).

В группе русских пациентов с РЛ (10 607 человек) мутации *EGFR* выявлены у 20,2 % пациентов с аденокарциномой, 4,2 % с плоскоклеточной карциномой, 6,7 % крупноклеточной карциномой (Imyanitov et al., 2016).

Известно также, что функциональные эффекты многих полиморфизмов гена *EGFR* полностью не выяснены. Так, например, при изучении опухолевых и нормальных клеток оральных кератиноцитов установлен новый сайт рестрикции для *BsrI* в злокачественных кератиноцитах, образуя полиморфный вариант *EGFR A2073T (rs2227984)* (Shintani et al., 1999). Были проведены немногочисленные исследования роли *EGFR A2073T* у ряда злокачественных и доброкачественных новообразований (Hsieh et al., 2005, Zhang et al., 2013, Головнова, Гумилевский, 2015), но нет публикаций об особенностях *EGFR A2073T* у больных РЛ.

Полиморфный вариант гена *EGFR rs2227984*, образуемый в результате замены А→Т в позиции 2073, приводит к расщеплению фрагмента «дикого» типа размером 207 bp на фрагменты в 150- и 57- bp. В результате образуется усеченная форма *EGFR*, формирующая укороченный транскрипт без трансмембранного домена, который не может связываться внутри мембраны, и не может действовать, как передатчик сигнала (Shintani et al., 1999).

Ген *TERT* (telomerase reverse transcriptase), расположен на коротком плече 5 хромосомы в позиции 5p15.33, и кодирует теломеразную обратную транскриптазу, экспрессия которой способствует приобретению активности теломеразы. Теломераза - рибонуклеопротеиновый фермент, синтезирующий теломерные повторные последовательности ТTAGGG, необходимые для обеспечения стабильности генома (Harley et al., 1994, Artandi, DePinho, 2000). Активация теломеразы, индуцированная каталитическим компонентом TERT, является ключевым этапом при клеточной иммортализации и злокачественной трансформации клеток человека. Исследования, посвященные последовательности молекулярных событий при иницировании РЛ, выявили реактивацию *TERT* как важное раннее событие в онкогенезе легкого (Zhang et al., 2000, Mavrogiannou et al., 2007, Lantuejoul et al., 2007). Усиление гена *TERT* наблюдалось у 57% НМРЛ, и чаще встречалось среди больных АКЛ (75%) (Zhu et al., 2006).

Определение потенциально функциональных SNP, связанных с РЛ установили ряд полиморфных вариантов гена *TERT*. Наиболее изученным

полиморфизмом, описанным в 31 исследовании с участием 72 401 случая РЛ и 141 288 контрольных доноров, стал полиморфизм *rs2736100* (Wu, Zhu, 2014). Данный полиморфный вариант расположен во 2 интроне гена *TERT* и несёт замену *G>T* (Таблица 3), значительно связанную с увеличением экспрессии мРНК *TERT*, как в нормальных, так и в опухолевых клетках (Wei et al., 2015).

Значимые ассоциации минорного генотипа варианта *TERT rs2736100* и риска РЛ были обнаружены у азиатов, европеоидов и афроамериканцев (McKay et al., 2008, Spitz et al., 2013, Wang et al., 2013, Nie et al., 2014, Wu, Zhu, 2014, Xing et al., 2016). Установлена взаимосвязь между *rs2736100* и относительной длиной теломер у больных раком (Machiela et al., 2015). Исследования подгрупп по гистологическому типу показали более сильный риск развития АКЛ у минорного аллеля *rs2736100* (Nie et al., 2014, Wu, Zhu, 2014, Yin, et al., 2014, Yuan et al., 2014). Однако при РЛ не было выявлено взаимосвязи между дымом от кулинарного жира и SNP *rs2736100* среди китайских некурящих женщин (Yin et al., 2014).

Ген *TP53*, локализованный на 17 хромосоме в регионе 17p13.1, продуцирует онкосупрессорный белок p53 и состоит из 11 экзонов, из которых экзоны 2-11 кодируют транскрипционный фактор 393 аминокислот. P53 экспрессируется во всех клетках организма и регулирует контрольные точки клеточного цикла, такие как восстановление ДНК, апоптоз, выполняя тем самым функцию хранителя генома (Greenblatt et al., 1994, Bennett et al., 1999, Hainaut, Hollstein, 2000, Vogelstein et al., 2014).

Ген *TP53* содержит высокочастотные, функциональные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые могут изменять функцию белка p53 (Grochola et al., 2010). Сообщалось, что несколько функциональных SNPs *TP53* связаны с риском развития различных онкозаболеваний человека, включая РЛ (Yan et al., 2009, Francisco et al., 2011, Bellini et al., 2012).

Наиболее изученный SNP *TP53* - *rs1042522* (Таблица 3) расположен в 4 экзоне, характеризуется замещением аргинина (*Arg*) на пролин (*Pro*) в 72 кодоне (*G215C, Arg72Pro*), и может заметно влиять на функцию p53 (Matlashewski et al.,

1987). Аллель *G* (*Arg*) увеличивает способность p53 индуцировать апоптоз, а *C*-аллель (*Pro*) менее эффективен в антипролиферативных клеточных процессах (Matlashewski et al., 1987, Thomas et al., 1999, Dumont et al., 2003) и во многих исследованиях ассоциирован с РЛ (Le Calvez et al., 2005, Hung et al., 2008, Yan et al., 2009, Ren et al., 2013, Логинов и др., 2014).

Белок p53 вовлечен во множественные пути клеточного цикла, поэтому изучается связь кодирующего его гена *TP53* с полиморфными вариантами генов системы репарации ДНК (Mechanic et al., 2005), цитогенетическими показателями (Litviakov et al., 2010, Akbaş et al., 2012), особенностями экспрессии *EGFR* (Ludes-Meyee et al., 1996, Sheikh et al., 1997). Опухоли с мутациями *TP53* отличаются от их немутированных аналогов по экспрессии РНК, miRNA и белков, а также генов и белков прогрессии клеточного цикла. (Donehower et al., 2019).

Таблица 3. Характеристика локусов, генов контроля клеточного цикла

Ген	RefSNP	Цитогенетическая локализация	Локализация в геноме	Полиморфный локус
<b><i>EGFR</i></b> (epidermal growth factor receptor)	<i>rs2227984</i>	7p11.2	Chr7: 55171181	<i>2073 A&gt;T</i> <i>Thr629=</i>
<b><i>TERT</i></b> (telomerase reverse transcriptase)	<i>rs2736100</i>	5p15.33	Chr5: 1286401	<i>1574-3777G&gt;T</i>
<b><i>TP53</i></b> (tumor suppressor p53)	<i>rs1042522</i>	17p13.1	Chr17:7579472	<i>215 G&gt;C</i> <i>Arg72Pro</i>

### 1.3. Роль хромосомных aberrаций в процессах инициации канцерогенеза

Цитогенетический анализ неопластической клетки обнаруживает в ее кариотипе хромосомные aberrации (ХА) различного типа. До недавнего времени ХА значились как последствия злокачественной трансформации, однако накапливаются данные об участии ХА в патогенетических путях развития малигнизационных процессов. Хромосомная теория рака была предложена еще в

1914 г. профессором Вюрцбургского университета Теодором Бовери (Theodor Boveri). Он обнаружил в раковых тканях присутствие большого процента клеток с аномалиями кариотипа (Boveri, 1914).

На сегодняшний день выявлен широкий спектр хромосомных нарушений в опухолевых клетках, которые могут являться прямой причиной злокачественной трансформации. В 90% клеток солидных опухолей и более 50% клетках гематологического рака обнаруживается анеуплоидия. В 1999 году была выдвинута гипотеза об анеуплоидии как основной причине возникновения опухоли (Duesberg, 1999). Численные хромосомные аномалии связывают с индукцией мутаторного фенотипа, что повышает риск приобретения новых мутаций, в том числе связанные с раком (Holland, Cleveland, 2012).

Среди структурных изменений хромосом преобладающим типом являются транслокации. Образование транслокаций в соматических клетках может приводить либо к изменению экспрессии онкогена, как например при лимфоме Беркита (Klein, 1989), либо к образованию химерного гена, как при хроническом миелоидном лейкозе (Rowley, 1990).

Делеции нередко связывают с потерей генов-супрессоров опухолевого роста, что характерно при ретинобластоме, опухоли Вильмса (Knudson, 1995, Stanbridge, 1992).

Установленные специфические хромосомные аномалии имеют большое значение в практической онкологии и уже используются при дифференциальной диагностике. Так при хронической миелоидной лейкемии типичной хромосомной аномалией является филадельфийская хромосома (Rowley 1990). При саркоме Юинга (Ewing's sarcoma) - хромосомная транслокация  $t(11;22)(q24;q12)$  (Ladanyi, 2002).

Очень важным является использование цитогенетических методов для оценки индивидуальных рисков рака. Использование специфических ХА в качестве маркера онкозаболевания наиболее актуально при семейных формах рака. Однако, несмотря на то, что более 100 предрасполагающих к раку

менделирующих заболеваний, больных с наследственными синдромами рака только 5 % (Cazier, Tomlinson, 2010).

Большая часть онкобольных имеет спорадические формы рака и при инициации канцерогенеза хромосомная нестабильность проявляется в соматических клетках. Была выдвинута гипотеза, о том, что уровень генетических повреждений в лимфоцитах периферической крови отражает повреждения в клетках-предшественниках канцерогенных процессов в тканях-мишенях (Hagmar et al., 1994). Цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови, по мнению многих авторов, может быть эффективным способом раннего обнаружения изменений, приводящих к раку. В качестве маркёров риска развития онкозаболевания предлагаются различные цитогенетические показатели.

Наблюдаемые у онкологических больных хромосомные перестройки, изменения экспрессии генома, анеуплоидия могут способствовать формированию микроядер (Fenech, 2002), поэтому ряд исследователей говорит о возможности использования микроядерного теста для прогнозирования риска канцерогенеза. Показаны различия в частоте встречаемости микроядер у здоровых людей и больных меланомой (Narin, Tuncay, 2012), колоректальным раком (Maffei et al., 2014), НМРЛ (Peddireddy et al., 2014), раком молочной железы (Aristei et al., 2009). Кроме того, есть международные когортные исследования, доказывающие возможность частоты микроядер в лимфоцитах периферической крови являться предиктором риска развития рака (Bonassi et al., 2007, Chang et al., 2010, Bonassi et al., 2011, Fenech, 2011). Однако на уровень микроядер зафиксировано влияние пола (Fenech, 1998) и возраста (Bolognesi et al., 1997, Aristei et al., 2009, Kažimírová et al., 2009). Исследования сестринских хроматидных обменов у онкобольных показали значимое увеличение только для больных раком молочной железы (Aristei et al., 2009, De Pascalis et al., 2015), причем частота сестринских хроматидных обменов была выше у больных семейной формой рака (De Pascalis et al., 2015). Большинство же исследований связи между этим показателем и онкологическими заболеваниями не выявляют (Hagmar et al., 2001, 2004, Norpa et al., 2006). Имеются работы, где для оценки повреждений ДНК у онкобольных

применяют метод ДНК-комет. Показано, что уровень повреждения ДНК, определяемый методом ДНК-комет у онкологических больных выше, чем у здоровых индивидуумов (Tronov et al., 2006, Lou et al., 2007, Воробьева и др., 2012).

Этот метод позволяет регистрировать повреждения и репарации ДНК на уровне отдельной клетки. Однако часть повреждений выявляемых методом ДНК-комет может быть элиминирована системами репарации ДНК и не зафиксирована в геноме (Сорочинская, Михайленко, 2008).

Повышенный риск онкологических заболеваний связывают также с высоким уровнем ХА в лимфоцитах периферической крови. Так, К.А. Закурдаевой были установлены тесные корреляционные взаимосвязи между уровнем бластемии и количеством хромосомных аберраций в клетках периферической крови ( $r=0.86$ ) (Закурдаева, 2010). Высокая частота ХА наряду с повышенным риском злокачественных новообразований выявляется у сибсов больных ретинобластомой (Исламов и др., 2015), у больных атипической гиперплазией (Полищук, Несина, 1995), анемией Фанкони (Camelo et al., 2008), синдромом Блума (De Voer et al, 2015), атаксией-телеангиэктазией (Zielen, Schubert, 2011).

Многочисленные цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови онкологических больных устанавливают превышение ХА у пациентов с онкозаболеваниями (Полищук, Несина, 1995, Rossner et al., 2005, Norpa et al., 2006, Boffetta et al., 2007, Закурдаева, 2010, Vodicka et al., 2010, Исламов и др., 2015).

Исследования по выявлению предикативной ценности типов хромосомных повреждений весьма противоречивы. Есть работы, которые свидетельствуют о возможности быть показателем риска рака аберрациям и хроматидного, и хромосомного типов (Nagmar et al., 2004, Мансурова и др., 2008). Однако существуют данные о более выраженной прогностической ценности для аберраций хромосомного типа. Так у Boffetta et. al. RR для аберраций хромосомного типа 1,50 (95% CI:1,12-2,01), а для аберраций хроматидного типа

0,97 (95% CI:0,72-1,31) (Boffeta et al., 2007). Vodicka et al. получил OR для aberrаций хромосомного типа 1,27 (95% CI:1,10-1,47,  $p < 0,01$ ), а для aberrаций хроматидного типа 1,24 (95% CI:1,07-1,44,  $p \leq 0,05$ ) (Vodicka et al., 2010).

S. H. Liou et al. и P. Rossner et al. вообще не выявили взаимосвязи между раком и aberrациями хроматидного типа, а выявили только для хромосомного типа (Liou et al., 1999, Rossner et al., 2005). S. Bonassi et al. при анализе 22 358 пациентов установили наиболее сильную ассоциацию рака с кольцевыми хромосомами  $RR=2,22$  (95% CI 1,34-3,68) (Bonassi et al., 2008). Превышение частоты дицентрических хромосом у онкобольных по сравнению со здоровыми было выявлено исследователями из Индии (Venkatachalam et al., 1999).

Есть данные, что типы aberrаций определяют тип мутагенного воздействия. Так исследования шахтеров, подвергавшихся воздействию радона, показали ассоциацию между случаями рака и частотой хроматидных разрывов, но не хроматидных обменов и aberrаций хромосомного типа (Smerhovsky et al., 2002). Установлено статистически значимое почти двукратное увеличение уровня кольцевых и дицентрических хромосом у больных злокачественными новообразованиями работников химико-металлургического завода Сибирского химического комбината (Фрейдин и др., 2005).

Имеются исследования о взаимосвязи типов aberrаций с типом онкозаболевания. P. Vodicka et al. обнаружили ассоциацию с РЛ aberrаций хромосомного типа (Vodicka et al., 2010). L. Vodenkova et al. выявили взаимосвязь aberrаций хроматидного типа в колоректальном раке, а aberrаций хромосомного и хроматидного типов для у РЛ и рака молочной железы (Vodenkova et al., 2015).

Не многочисленные попытки найти корреляцию уровня ХА с патогенетическим вариантом опухоли, TNM стадией, и другими дополнительными характеристиками опухоли не дали положительного результата (Полищук, Несина, 1995, Vodenkova et al., 2015).

Не было показано также влияние на уровень ХА онкобольных курения, пола, возраста (Boffetta et al., 2007).

Таким образом, накопление повреждений хромосом разных типов в лимфоцитах периферической крови онкологических больных отражает высокую интенсивность мутационного процесса. Однако до конца не ясно, что может вызывать цитогенетические нарушения у больных. С одной стороны, уровень ХА в лимфоцитах периферической крови может отражать биологические эффекты воздействия генотоксикантов окружающей среды, с другой может быть результатом влияния неопластических клонов, либо же появление структурных aberrаций хромосом обусловлено индивидуальной чувствительностью к генотоксикантам.

#### **1.4. Межиндивидуальные различия в длине теломер как предикторов риска канцерогенеза**

В последнее время активно обсуждается роль длины теломер в лейкоцитах в связи с повышением риска рака. Теломеры представляют собой нуклеопротеиновые комплексы, расположенные на концах эукариотических хромосом, где они играют важную роль в процессах деления клетки. Последовательности теломерной ДНК состоят из тандемных повторов 5'-TTAGGG-3' длиной 250-1500 п.о. При этом, вследствие неполной репликации линейных молекул ДНК, примерно 30–200 п.о. теряются после каждого митотического деления в соматических клетках (Levy et al., 1992, Lansdorp et al., 1996, Martens et al., 1998, Mather et al., 2011, Müezzinger et al., 2013). Когда теломеры достигают критической длины, они распознаются как двухцепочечные разрывы, что приводит к клеточному старению и апоптозу, опосредованному сигнальными путями Rb и p53 (Blackburn et al., 2006, Cosme-Blanco et al., 2007). Это прогрессирующее укорочение теломер регулирует пролиферацию клеток и ограничивает деление клеток конечным числом циклов, тем самым

действуя как «клеточные митотические часы» (Allsopp et al., 1992, Blackburn et al., 2001).

Измерение длины теломер в лейкоциты периферической крови, активно используется в последнее время в качестве биомаркера дисфункции теломер и риска развития рака и других заболеваний (The Telomeres Mendelian Randomization Collaboration, 2017). Показана зависимость уменьшения длины теломер от ряда факторов: старения (Blasco et al., 2005, Armanios et al., 2013), курения (Latifovic et al., 2016), ожирения (Kim et al., 2009), окислительного стресса (von Zglinicki et al., 2002), образа жизни (Hoen et al., 2013, Latifovic et al., 2016).

Немаловажную роль в размере теломер играет и изменчивость генов, участвующих в поддержании длины теломер. На данный момент идентифицировано примерно 11 генов, мутации в которых связаны с короткими теломерными синдромами (Stanley et al., 2015). Рассматривается также роль полиморфных вариантов в этих генах. Активно изучаемым примером является однонуклеотидный полиморфизм (SNP) *rs2736100* в гене *TERT* (5p15.33) (Lan et al., 2013, Machiela et al., 2015, Snetselaar et al., 2018)

Работы по изучению длины теломер при онкопатологиях неоднозначны. Было обнаружено, что короткие теломеры в лейкоцитах связаны с повышенным риском развития рака (McGrath et al., 2007, Jang et al., 2008, Willeit et al., 2010, Ma et al., 2011, Wentzensen et al., 2011). Однако есть работы, свидетельствующие о повышенном риске некоторых опухолей в связи с удлинением теломер (Zhang et al., 2017, The Telomeres Mendelian Randomization Collaboration, 2017, McNally et al., 2019), а укорочение теломер рассматривается, как следствие роста и прогрессирования опухоли, а не фактором риска опухолевого процесса.

Так, например, в исследовании, оценивающем связь относительной длины теломер с риском развития рака и выживаемостью рака у 47 102 датских участников, исследователи пришли к выводу, что короткие теломеры были связаны с уменьшенной выживаемостью после рака, но не с риском развития рака (Weischer et al., 2013).

Результаты исследований длины теломер у пациентов с РЛ также противоречивы. Некоторые показали, что короткие теломеры увеличивают риск РЛ (Wu et al., 2003, Jang et al., 2008), тогда как другие выявили противоположные результаты (Zhang et al., 2017). Стоит отметить также о работах, свидетельствующих, о варьирование данных показателей в зависимости от пола, возраста, курения, и гистопатологических характеристик опухоли.

Так, длинные теломеры были связаны с повышенным риском развития АКЛ (Sanchez-Espiridion et al., 2015, The Telomeres Mendelian Randomization Collaboration, 2017, Yuan et al., 2019), у женщин (Sanchez-Espiridion et al., 2015, Yuan et al., 2019), у мужчин (Yuan et al., 2019), в более молодом возрасте (<60 лет), у легких курильщиков (<30 пачка/лет) (Sanchez-Espiridion et al., 2015), некурящих (Yuan et al., 2019). Напротив, длинные теломеры были протективным фактором для мужчин с ПРЛ, а также для пациентов с ПРЛ старшего возраста ( $\geq 60$ ) (Sanchez-Espiridion et al., 2015).

Таким образом, дисфункция теломер является важнейшим событием в злокачественной трансформации и онкогенезе. Ассоциация длины теломер в лейкоцитах периферической крови с риском развития РЛ во многих работах, но специфика взаимосвязи между онкопатологией легкого и длиной теломер не установлена. Предполагается, что критически короткие теломеры приводят к хромосомной нестабильности, посредством активации теломеразы и генерации мутаций, необходимых для онкогенеза (Harley et al., 1990, Hahn et al., 2003, Xu et al., 2013). Однако активация теломеразы и последующее удлинение теломер, может способствовать иммортализации, открывая неограниченные возможности для пролиферации клеток (Kim et al., 1994, Ding et al., 2012).

\*\*\*

Несмотря на многочисленные усилия, по изучению молекулярного профиля при РЛ, данная злокачественная опухоль все еще является причиной самой

большой доли смертей от рака во всем мире (Siegel et al., 2015, Torre et al., 2015). Наличие множества неопластических молекулярных путей, которые опосредуют канцерогенез в легких, делают сложной задачей создания биомаркеров для ранней профилактики онкозаболеваний легких. На данный момент выявлено достаточно большое количество факторов, потенциально способных увеличивать риск РЛ. Однако какая комбинация этих факторов, в действительности, модулирует индивидуальную чувствительность организма человека к канцерогенам остается неизвестным. Имеющиеся данные литературы противоречивы. Отдельные эффекты, выявленные в одних популяциях, часто не воспроизводятся в других. Поэтому становится актуальным проведение исследования по выявлению комплекса факторов, способных модулировать канцерогенные эффекты, в максимально унифицированной выборке.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Было проведено исследование среди жителей Кемеровской области по типу «случай-контроль», которое соответствовало этическим стандартам. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института экологии человека СО РАН (Протокол № 3 от «20» февраля 2015).

### **2.1. Характеристика обследованных групп**

Из 2386 пациентов, поступивших на обследование и лечение в ГБУЗ КО Областной клинический онкологический диспансер с подозрением на РЛ в период с 2009 по 2019 гг. была сформирована опытная группа из 304 человек.

Критериями включения в основную группу служили: гистологически подтвержденный патоморфологический диагноз - АКЛ, принадлежность к этнической группе европеоидов, подписание пациентом добровольного

информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: установленный диагноз других злокачественных или доброкачественных заболеваний, наличие в анамнезе терапии до начала исследования, а также диагностические процедуры предшествующих 3 месяца, отказ пациентом от участия в исследовании. Все доноры заполняли подробную анкету.

Клиническое обследование пациентов и постановка диагноза проводилась врачами и специалистами Кемеровского областного клинического онкологического диспансера. Классификация опухолей осуществлялась по TNM-классификации согласно требованиям Международного противоракового союза (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика больных аденокарциномой легкого

Характеристики		Частота, %
Стадия заболевания	I/II	48.4
	III/IV	51.6
Наличие метастазов	Метастазы имеются	58.2
	Метастазы отсутствуют	41.8
Пораженное легкое	Правое	59.3
	Левое	40.7
Локализация опухоли	Периферическое расположение	88.3
	Центральное расположение	11.7
Локализация опухоли в долях легкого	Верхняя	61.7
	Нижняя+средняя	38.3

Контрольная группа была сформирована из 366 доноров Кемеровского областного центра крови. Отбор индивидов в контрольную группу проводился после их предварительного анкетирования с помощью специально разработанного опросника. Критериями включения в контрольную группу служили: соответствие группе больных по возрасту, полу, этнической принадлежности и территориальному проживанию, подписание добровольного информированного

согласия на участие в исследовании. Критериями исключения стали: наличие в анамнезе, злокачественных, аутоиммунных или хронических заболеваний, употребление сильнодействующих препаратов, и рентгенологические обследования в течение 3-х месяцев до начала исследования, отказ от участия в исследовании.

Характеристика пациентов и индивидов из контрольной группы представлена в таблице 5.

Таблица 5. Характеристика обследованных групп

Характеристики групп	Больные РЛ (N)	Группа сравнения (N)
Всего обследовано	304	366
Мужчины / женщины	213/ 91	295/ 71
Возраст, лет	59.8	54.9
Курящие	186	157
Некурящие	118	209
Производственный риск (есть/нет)	166/138	129/237
Средний стаж работы на “вредном” производстве, лет	20.4	19.4

Соотношение представителей мужского и женского пола в основной и контрольной группах было 70%/30% и 80%/20% соответственно.

51% обследованных курили. «Индекс курения» - это общепринятый показатель «пачки/лет» (Pack-Years, PY), который вычисляется по формуле:

$$PY=N *n/20;$$

N – это число сигарет выкуриваемых в день,

n - стаж курения (лет),

20 – количество сигарет в одной пачке.

Оценка показателя PY в исследованной выборке показала, что в группе РЛ на долю тяжелых курильщиков ( $PY \geq 25$ ) приходится 68,8% , на долю  $PY < 10$  –

3,2%, на РУ 10-24 -28,0%, а в группе контроля: РУ $\geq$ 25 – 50,5%, РУ $<$ 10 – 9,3%, на РУ 10-24 – 40,2%.

Среди обследованных были индивиды подвергающиеся влиянию производственной среды - работники угольных шахт и теплоэлектростанций Кузбасса.

47 % обследованных больных имели хронические заболевания дыхательной системы - хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит.

## **2.2. Методы исследования**

Материалом исследования послужила цельная периферическая кровь, забиравшаяся из локтевой вены в асептических условиях с использованием разовых вакуумных систем (пробирки «Вакутейнер»). Для постановки клеточных культур кровь распределялась в пробирку с Na-гепарином, а для выделения образцов геномной ДНК в пробирку с К2-ЭДТА. Образцы крови транспортировали в лабораторию цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН в термоконтейнере (+4 °С).

### **2.2.1. Молекулярно-генетические методы**

#### **Выделение геномной ДНК**

Выделение геномной ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом (Великов, 2013), включающим в себя несколько этапов.

1. К 100 мкл цельной крови добавляли 2 объёма дистиллированной воды до конечного объёма 0,3 мл. Тщательно перемешивали и оставляли на 15 минут.

2. Пробу центрифугировали в течение 10 минут, 5000 об/мин. Супернатант (надосадок, надосадочную жидкость) сливали.

3. Осадок клеток отмывали двойным объёмом буфера SSC, добавляли в пробирку 200 мкл 1-кратного SSC. Перемешивали.

4. Центрифугировали как в п.2. Супернатант сливали.

5. К осадку добавляли 54 мкл 0,2М ацетата натрия и 6 мкл 10%-ного раствора SDS. Осадок клеток тщательно ресуспензировали. Инкубировали при 37С в течение 0,5–1 ч для прохождения лизиса (разрушения) клеток.

6. Добавляли 2 объёма буфера TE и проводили фенольную депротеинизацию образца. Для этого вносили в пробирку равный объём фенол–хлороформной смеси, хорошо встряхивали и центрифугировали. Отбирали водную фазу (верхний слой) в чистую пробирку, не захватывая интерфазу.

7. Повторяли ту же процедуру, что в п. 6, но со смесью хлороформ–изоамиловый спирт.

8. К очищенному от белков лизату добавляли 1/10 объёма 3М ацетата натрия, рН 5,2, перемешивали и высаживали ДНК, добавив два с половиной объёма холодного 96% этанола и поместив образец на 1–2 часа в морозильную камеру при –20С.

9. Пробу центрифугировали в течение 10 мин при максимальной скорости микроцентрифуги. Супернатант сливали. Осадок промывали 70% спиртом.

10. Высушивали осадок ДНК на воздухе и растворяли в 20 мкл буфера TE.

### **Полимеразная цепная реакция синтеза ДНК**

Полимеразная цепная реакция полиморфных вариантов *CYP1A1* (*rs4646903*), *CYP1A2* (*rs762551*), *TP53* (*rs1042522*), *TERT* (*rs2736100*) было выполнено в режиме реального времени (real-time ПЦР) с конкурирующими TaqMan-зондами (ООО «СибДНК», г. Новосибирск). Амплификация происходила с помощью специфических праймеров и зондов, имеющих на 3'-конце (BHQ) «гаситель» и на 5'-конце флуоресцентные красители (FAM и R6G) (Таблица 6).

Таблица 6. Последовательность праймеров и зондов анализируемых ДНК-локусов, изученных методом real-time PCR

Ген/ RefSNP	Последовательность праймеров	Последовательность зондов
<i>CYP1A1</i> <i>rs4646903</i>	5'-TAAGGCAGGTGGATCACTTGAG-3' 5'-CTGGTACCATTTTGTTCACCTGTAAC-3'	5'-FAM-TGAGACCATTGCCCCTG-BHQ-3' 5'-R6G-TGAGACCGTTGCCCCTG-BHQ-3'
<i>CYP1A2</i> <i>rs762551</i>	5'-ATTCTGTGATGCTCAAAGGGTG-3' 5'-AAGGAGGGACTAGGCTGAGG-3'	5'-FAM-CTGTGGGCACAGGACGCA-BHQ-3' 5'-R6G-CTGTGGGCCACAGGACGC-BHQ-3'
<i>TP53</i> <i>rs1042522</i>	5'-GCTCCCAGAATGCCAGAG-3' 5'-GGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'	5'-FAM-CTCCCCCGTGGCCC-BHQ-3' 5'-R6G-CTCCCCCGTGGCCC-BHQ-3'
<i>TERT</i> <i>rs2736100</i>	5'-CTATCTGAGGCATCTTGACAC-3' 5'-AGAAGACAGACGGGGAACA-3'	5'-FAM-AGTGTCTTTAGCTTTGCC-BHQ-3' 5'-R6G-AGTGTCTTTAGCTTTGCC-BHQ-3'

В состав реакционной смеси общим объемом 25 мкл входили: ДНК исследуемых образцов; прямой и обратный праймер; Taqman-зонды (конъюгированные с FAM или R6G); dNTPs, амплификационный буфер, Taq-полимераза.

Для амплификации использовали амплификаторы производителя Bio-Rad, США (iCycler iQ 5, CFX). Программа проведения ПЦР включала следующие стадии реакции:

1 цикл.

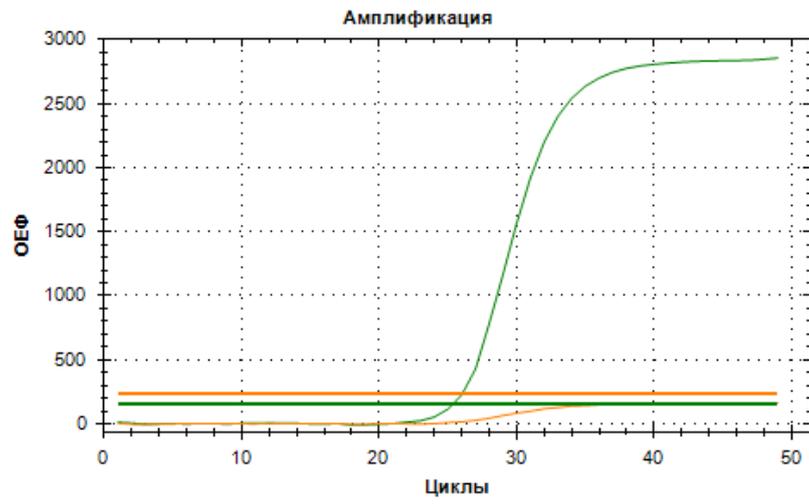
1. Предварительная денатурация (96<sup>0</sup>C – 3 мин);

52 цикла.

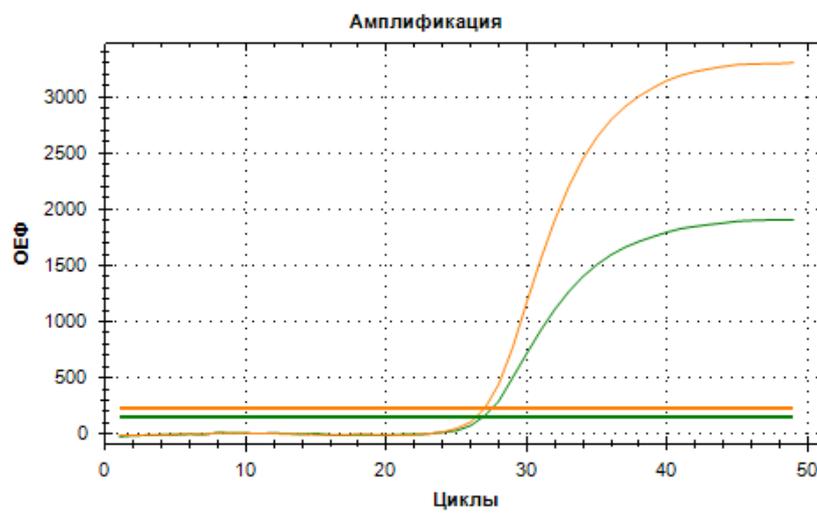
2. Денатурация (96<sup>0</sup>C - 10 сек.);

3. Отжиг/элонгация (60<sup>0</sup>C - 40 сек.).

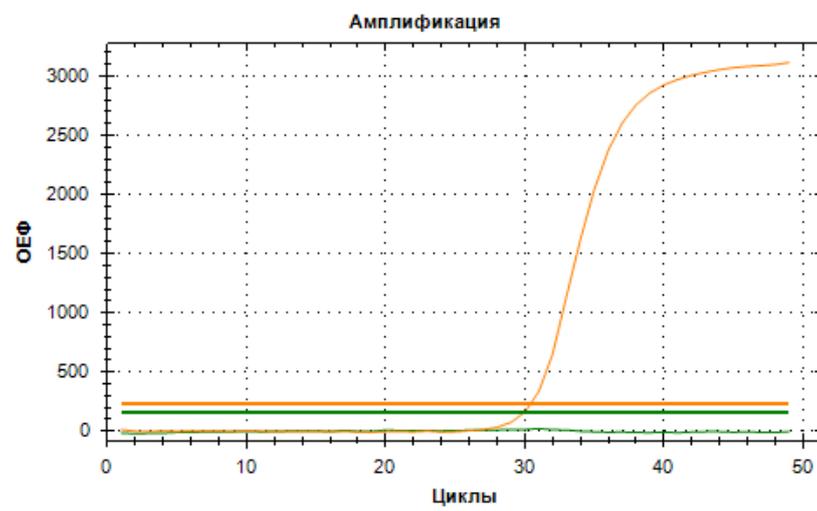
Интерпретация результатов происходила с использованием программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager V1.6.541.1028, исходя из анализа графиков накопления флуоресценции и результатов аллельной дискриминации (Рисунок 2).



А



Б



В

Рисунок 2. Графики накопления флуоресценции продуктов ПЦР локуса *TERT* (*rs2736100*). А. - генотип *GG*, Б. - генотип *GT*, В. - генотип *TT*

Анализ полиморфных вариантов генов *APEX1* (*rs1130409*), *hOGG1* (*rs1052133*), *PARP1* (*rs1136410*), *XPD* (*rs13181*), *EGFR* (*rs2227984*) проводили наборами «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва) методом аллель-специфической ПЦР на амплификаторах производителя «ДНК-Технология», Россия («Терцик») с использованием праймеров (Таблица 7).

Далее проводили электрофорез в горизонтальном 3% агарозном геле, с помощью которого разделяли амплифицированные фрагменты ДНК. С помощью раствора бромистого этидия окрашивали гель и анализировали на трансиллюминаторе Gel Doc (Bio-Rad, США) в проходящем ультрафиолетовом свете.

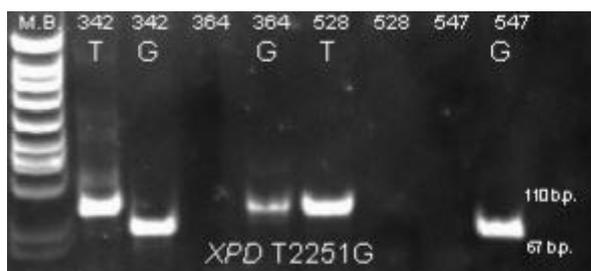


Рисунок 3. Электрофореграмма продуктов амплификации гена *XPD* (2251 *T>G*)

Таблица 7. Характеристика анализируемых ДНК-локусов изученных методом аллель-специфической ПЦР

Gene	Primer (5' → 3')
<i>APEX1 rs1130409</i>	ATTGAGGTCTCCACACAGCACA AATTCTGTTTCATTTCTATAGGCGAG
<i>hOGG1 rs1052133</i>	GGAAGGTGCTTGGGGAAT ACTGTCACTAGTCTCACCAG
<i>ADPRT (PARP1) rs1136410</i>	CTGCTGCCTATACAGTCACTTT GTGGCCATCACATTCGTCAGAT
<i>XPD (ERCC2) rs13181</i>	TCAAACATCCTGTCCCTACT CTGCCGATTAAGGCTGTGGA
<i>EGFR rs2227984</i>	ATATATGCCAAAGAAGTAG TGATCAGGACAGAGGACAG

Делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* анализировали в режиме реального времени с использованием интеркалирующего флуоресцентного красителя SYBR Green I и съема кривой температуры плавления (ООО «СибДНК», г. Новосибирск).

Внутри области *GSTM1* и *GSTT1* были выбраны праймеры для ПЦР (Таблица 8). На *GSTM1 del* или *GSTT1 del* указывало отсутствие синтеза соответствующего продукта ПЦР. В качестве внутреннего контроля применяли введение в амплификационную смесь LTM («low temperature melting»).

Таблица 8. Характеристика анализируемых ДНК-локусов

Ген	Последовательность праймеров целевых генов	Последовательность праймеров LTM *
<i>GSTM1</i>	5'GGTCAAGGACATCATAGACGAGAA3' 5'CTCAGGAGAAACTGAAGCCAAA3'	5'TGGGTGCTAGAGGTATAATCG3' 5'TTAGAGGAAGCTGGGTAAGAG3'
<i>GSTT1</i>	5'GCTAGTTGCTGAAGTCCTGCTTA3' 5'CTTGGCCTTCAGAATGACCT3'	

\* LTM (low temperature melting) - внутренний положительный контроль

Состав реакционной смеси: ДНК; Tris-HCl (pH8.5); Tween 20; (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; MgCl<sub>2</sub>; dNTP; праймеры; 0.8 X SYBR Green I и Taq ДНК-полимераза.

Амплификация проводилась на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, USA), следующими этапами:

1 цикл.

1. Предварительная денатурация (96°C - 3 мин.);

44 цикла.

2. Денатурация (96°C - 5сек.);

3. Отжиг праймеров (65°C - 5 сек.);

4. Элонгация (72°C - 6 сек.);

5. Регистрация флуоресцентного сигнала (80°C - 10 сек.).

Далее в каждом цикле производили регистрацию кривых плавления в интервале 75-95°C с повышением температуры на 0,5°C. По графикам накопления флуоресценции производилась интерпретация результатов, с помощью кривой плавления оценивалась специфичность. Для LTM температура плавления - 79°C,

*GSTT1* – 92 °С, *GSTM1* – 86 °С. На гомозиготность по делеции гена (del) указывало отсутствие флуоресцентного сигнала. В одной группе с носителями нормальных генов (n) рассматривались гетерозиготы по мутации.

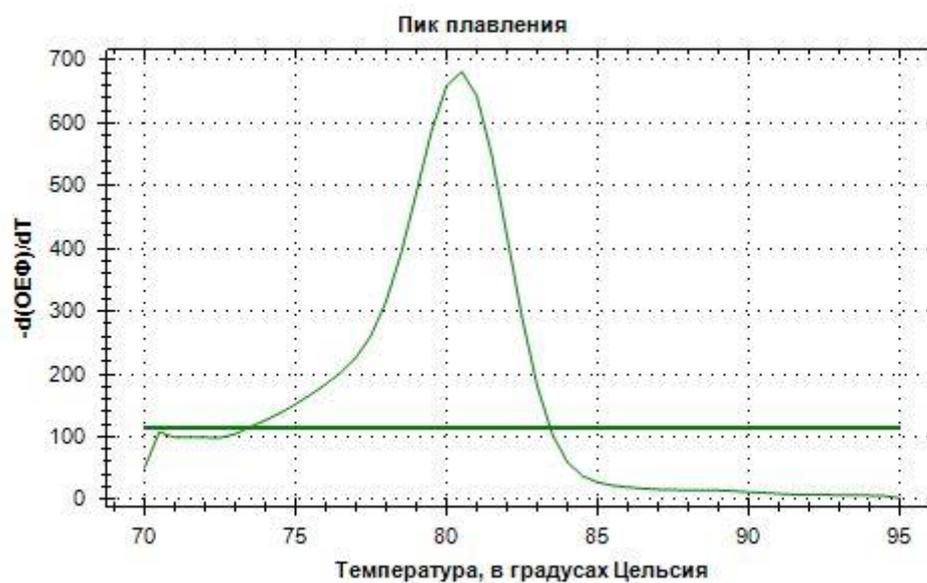
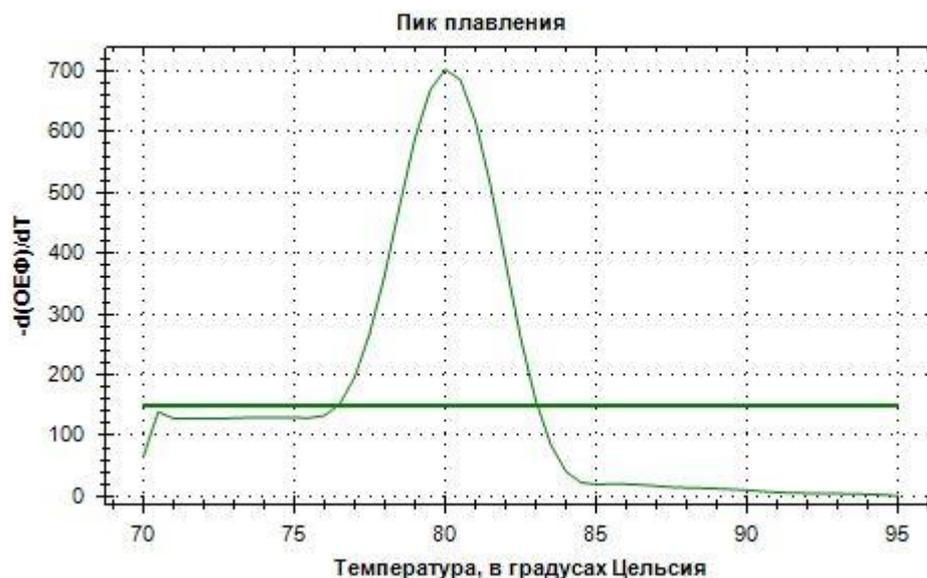


Рисунок 4. Графики производных кривых плавления продуктов ПЦР генов *GSTM1* (А) и *GSTT1*(Б)

## Определение длины теломерных повторов

У 26 больных АКЛ (22 мужчины, 4 женщины, 16 курящих, 10 некурящих, 16 имели стаж работы на вредном производстве, средний возраст - 61 год) и 26 здоровых доноров (24 мужчины, 2 женщины, 14 курящих, 12 некурящих, 16 имели стаж работы на вредном производстве, средний возраст - 60 лет) был проведен анализ длины теломерных повторов. Диагностические процедуры, проводившиеся в условиях онкологического диспансера, позволили установить, что обследуемые доноры были на I-II (38,5%), III-IV (61,5 %), стадиях. У 61,5% - имелись метастазы.

Анализ длины теломерных повторов выполнялся при помощи количественной полимеразной реакции (Q-PCR) в реальном времени на амплификаторе CFX96 Real-Time System («BioRad», США). Для анализа применялась система интеркалирующего красителя IQ SYBR Green Supermix (BioRad, США).

Построение калибровочной прямой, отражающей корреляцию  $C_t$  (порогового цикла) от исходной концентрации матрицы – стандартной кривой, было по стандартным образцам ДНК с точно известной концентрацией. Использовалась серия из 5 последовательных разведений. Каждый образец ставился в трех повторах. Методом интерполяции определялось количество специфических последовательностей ДНК.

Используемые праймеры (Таблица 9), были не полностью комплементарны цепи ДНК, чтобы исключить появление димеров праймеров (O'Callaghan et al., 2011). Праймеры были синтезированы ООО "ДНК-Синтез" (г. Москва). В качестве референсного локуса использовался однокопийный ген бета-глобин (*HGB*).

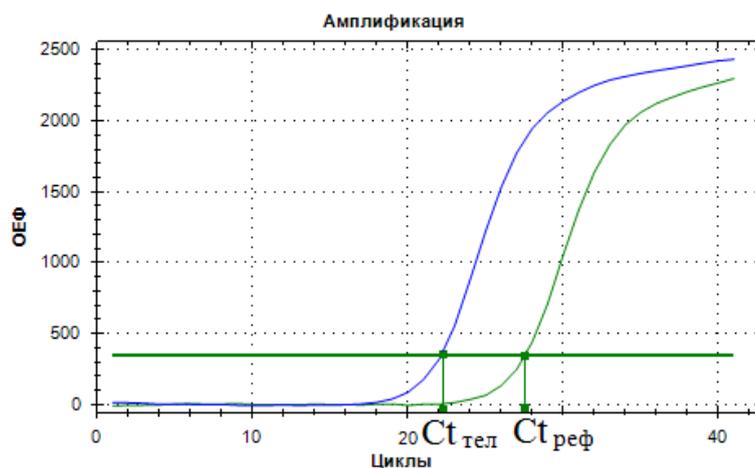


Рисунок 5. Кинетическая кривая ПЦР

В результате проведенной ПЦР-реакции с помощью стандартной кривой получали количество консервативного гена ( $Ct_{\text{реф}}$ ) и общее количество теломерных повторов в геноме ( $Ct_{\text{тел}}$ ). Затем определяли относительную длину теломеров по формуле  $T/S=2^{-\Delta\Delta Ct}$ , где

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct - (Ct_{\text{тел.среднее}} - Ct_{\text{реф.среднее}});$$

$$\Delta Ct = Ct_{\text{тел.}} - Ct_{\text{реф.}}$$

Таблица 9. Последовательность праймеров

Для теломерных повторов	5'CGGTTTGGTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT3' 5'GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT3'
Для гена HGB	5'GCTTCTGACACAACCTGTGTTCAC TAGC 3' 5'CACCAACTTCATCCACGTTACCC 3'

### 2.2.2. Цитогенетический анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови

У 152 больных АКЛ (130 мужчин, 22 женщины, 111 курящих, 41 некурящий, 93 имели стаж работы на вредном производстве) и 260 здоровых доноров (234 мужчины, 26 женщин, 121 курящих, 139 некурящих, 101 имели стаж

работы на вредном производстве) был проведен цитогенетический анализ ХА в лимфоцитах крови. Культивирование клеток крови осуществляли по стандартному полумикрометоду (Hungerford, 1965). Для получения 5,56 мл. культуральной среды использовалось 90% среды RPMI-1640 (ПанЭко, Москва, Российская Федерация), 9% эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, Москва, Российская Федерация), и 1% фитогемагглютинина (ПанЭко, Москва, Российская Федерация). Смесь помещали в стерильные культуральные флаконы и добавляли 0.5 мл крови. Длительность культивирования составляла 48 часов. В культуры был внесен колхицин (0.5 мкг/мл) за 2 часа до фиксации (ПанЭко, Москва, Российская Федерация). После окончания культивации препараты центрифугировали 10 минут на 1000 об/минуту, надосадов убирали, осадок ресуспендировали. В каждую пробирку добавляли гипотонический раствор (0,55% KCl) и помещали препараты в термостат (37°C) на 20 минут. Материал фиксировался охлажденным этанол-уксусным фиксатором (этиловый спирт - 3 части; ледяная уксусная кислота - 1 часть, 3 смены).

Суспензию раскапывали на охлажденные чистые, смоченные водой предметные стекла и высушивали над пламенем спиртовки. Препараты окрашивали 1% раствором красителя Гимза (Merk, Darmstadt, Germany) и анализировали в среднем 200 клеток на человека с использованием микроскопа Axioskop 2 plus (Carl Zeiss). Отбор метафаз, включаемых в анализ, а также критерии учета aberrаций различного типа соответствовали общепринятым критериям (Бочков и др., 2001).

Анализ хромосомных aberrаций проводили без кариотипирования. Учитывали частоту хромосомных aberrаций (частота клеток, несущих ХА %), aberrаций хроматидного типа и хромосомного типа (число aberrаций определенного типа к числу проанализированных метафаз). К aberrациям хроматидного типа относили: одиночные фрагменты, хроматидные обмены. К aberrациям хромосомного типа относили: парные фрагменты, дицентрики, кольцевые хромосомы, атипичные моноцентрики, хромосомные обмены. Rogue cells учитывали отдельно.

После обработки протоколов цитогенетического анализа результаты вносили в электронную базу данных.



Рисунок 6. Одиночный фрагмент хромосомы А3 (указана стрелкой)

### 2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Математическую обработку материала проводили с использованием программ «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA), SNPstats(<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>), MDR (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org>).

Частоту аллелей ( $p_i$ ) и генотипов ( $P_i$ ) генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, репарации, клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ, теломеразной обратной транскриптазы рассчитывали по стандартной формуле:

$$P_i = N_i / N,$$

$N_i$  – число  $i$ -тых генотипов (аллелей),

$N$  – объем выборки.

Сравнение частот аллелей и генотипов генов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации ( $\chi^2$ ). Отвергали нулевую гипотезу при достигнутом уровне значимости ( $p$ )  $\leq 0,05$  (Лакин, 1990). С помощью <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> оценивали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (pHWE).

Взаимосвязи полиморфных локусов в аддитивной, доминантной, сверхдоминантной, рецессивной, лог-аддитивной моделях выявляли с помощью SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) и логистической регрессии. Для выбора модели использовали информационный критерий Акайке (AIC).

Для логистической модели экспоненту отдельного коэффициента регрессии ( $\beta$ ) расценивали как отношение шансов (OR). Дополнительно рассчитывали 95%-ный доверительный интервал. Существенность построенной модели проверялась с помощью теста отношения правдоподобия и его значимости  $p_{adj}$ . OR<sub>adj</sub> равный 1, свидетельствовал об отсутствии ассоциации, меньше 1, ассоциацию считалась отрицательной; больше 1, то ассоциацию считали положительной (Певницкий, 1988).

Использовали поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони (Bonferroni)) для исключения ошибки первого типа ( $p$  перемножали на 11 (количество полиморфных локусов)), в результате получали значение  $p_{cor}$ , на который в дальнейшем ориентировались, при оценке статистической значимости наблюдаемых различий).

Цитогенетическим показателям и длине теломер рассчитывали медианы (Me), размах (min-max), средние значения (M), их стандартные ошибки (m), выборочное стандартное отклонение (STD). Распределение всех использованных показателей сравнивалось с нормальным методом Колмогорова-Смирнова. По результатам анализа установлено, что распределение значений частоты ХА и средняя длина теломер отличалось от нормального ( $p < 0,05$ ). На основании этого в дальнейшем для парных сравнений применяли U-тест Манна-Уитни (Mann-

Whitney U-test). Для сопоставления трех и более групп - ранговый критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test)

Цитогенетические эффекты и средняя длина теломер, ассоциированные с риском развития АКЛ, были изучены с помощью бинарной логистической регрессионной модели. Экспоненту коэффициента регрессии, интерпретировали как отношение шансов ( $OR_{adj}$ ). Для  $OR_{adj}$  рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости.

Пороговые значения уровня повреждений ДНК были рассчитаны, при помощи ROC-анализа (Zweig, Campbell, 1993), что дало возможность условно разделить исследуемую группу с низкой и высокой частотой цитогенетических нарушений.

Значения уровня ХА, при проведении ROC-анализа, были разделены на интервалы от минимального до максимального и определена доля индивидуумов в каждом из интервалов в обеих группах (контроль и опытная группа). Были определены чувствительность (SE) и специфичность метода (SP), в каждом из интервалов с помощью формул:

$$SE = a / (a + c);$$

$$SP = d / (b + d);$$

a – число носителей маркера в опытной группе;

c – число лиц, свободных от маркера в опытной группе;

d – количество лиц, свободных от маркера в контрольной группе;

b – число носителей маркера в контрольной группе.

Кроме того, рассчитывали разрешающую способность AUC (Area Under Curve), для анализа прогностического качества уровня ХА, как маркера неблагоприятного влияния на организм человека генотоксических факторов окружающей среды.

$$AUC = (SP + SE) / 2;$$

AUC равный:

0,90-1,0 - качество модели признается отличным,

0,80-0,89 – очень хорошим,

0,70-0,79 – хорошим,

0,60-0,69 – средним,

0,50-0,59 –неудовлетворительным.

При проведении сравнительного анализа частот ХА в зависимости от генотипов для сопоставления трех и более групп применяли Kruskal-Wallis H-test (ранговый критерий Краскела-Уоллиса). При выявлении статистически значимых отличий в дальнейшем использовали сравнение с помощью критерия Манна-Уитни ( $U_{M-W}$ ).

Анализ межгенных взаимодействий позволил оценить все возможные  $2n$  (двухлокусные),  $3n$  (трехлокусные),  $4n$  (четырёхлокусные) модели комбинаций SNP методом Multifactor Dimensionality Reduction (Moore et al, 2006; <http://www.multifactor dimensionality reduction.org/>).

Целью программы MDR является анализ особенностей межгенных взаимодействий, многофакторных заболеваний, для популяционно-генетических исследований небольших объемов выборок (Ritchie et al, 2001). Статистически значимая модель с наибольшей сбалансированной точностью, и, с наименьшей ошибкой предсказания выбирается в программе MDR. Данная модель в наибольшем числе перекрестных проверок признается лучшей (Lou et al., 2007).

Далее кластерный анализ взаимодействия генов, позволяет построить дендрограммы моделирования межгенных взаимодействий, а также сопряженность комбинаций генотипов генов, входящих в конкретную модель в таблицах.

Оцениваются важные статистические параметры моделей:

1. Accuracy (точность классификации) - количество образцов, правильно принимаемые за «случай» или «контроль» деленное на число всех примеров, взятых в рассмотрение.

2. Balanced Accuracy, Bal.Асс. (сбалансированная точность) и Prediction Error (ошибка предсказания) модели определяются, исходя из специфичности и чувствительности модели

$$\text{Bal. Асс.} = \text{Sp} + \text{Se} / 2,$$

$$\text{Prediction Error} = 100 - \text{Testing Balanced Accuracy}.$$

3. Sensitivity, Se (Чувствительность модели) – доля истинно положительных случаев, представляющую собой классифицированных примеров «случай», или больной.
4. Specificity, Sp (специфичность модели) – доля случаев, правильно отнесённых к «контролю», или доля истинно отрицательных случаев.
5. Precision (точность модели) - количество верно определённых образцов из всех примеров, относящихся к «случаю»:  $TP / (TP + FP)$ .
6. Odds ratio (отношение шансов) – признак, сопоставляющий вероятности наступления некоего события в двух группах:  $(TP * TN) / (FP * FN)$ , также рассчитывается и 95% CI доверительный интервал.

## 2.4. Дизайн исследования

Исследование направлено на комплексное изучение молекулярно-генетических и цитогенетических особенностей клеток крови распространённого онкологического заболевания - аденокарциномы легкого. Для реализации данной цели было сформировано несколько направлений исследования: поиск генетических маркеров риска развития, изучение роли цитогенетических нарушений в развитии АКЛ, определение относительной длины теломерных повторов.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с формированием АКЛ осуществлен среди 11 генов отобранных с помощью метода приоритизации генов в программе ANDSystem.

Цитогенетический анализ включал оценку уровня и спектра ХА, а также была проведена идентификация генетических маркеров риска образования ХА.

Относительная длина теломерных повторов анализировалась с учетом выявления ассоциаций с АКЛ, и полиморфизмом гена теломеразной обратной транскриптазы *TERT*(1574-3777G>T)

Сравнение групп проводилось между больными и здоровыми по ряду признаков: с учетом полового диморфизма, статуса и индекса курения, контакта с производственными токсикантами. Сравнение изучаемых групп по возрасту проводили в двух группах - зрелого и преклонного возраста. Разделение пациентов было осуществлено по степени тяжести течения заболевания на основе общепринятой TNM-классификации.

Схематичное представление дизайна исследования представлено на рисунке 7.



Рисунок 7. Схема дизайна исследования

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Приоритизация генов, ассоциированных с аденокарциномой легкого

Новейшие технологии настоящего времени делают возможным сбор разнообразных данных в масштабе генома в биомедицинских исследованиях. Обширный объем имеющейся информации затрудняет анализ информации для исследовательских целей. Идентификация генетического компонента и множественных генетических взаимодействий возможна с помощью современных компьютерных методов приоритизации генов. Широко применяемым для реконструкции молекулярно-генетических сетей на основе автоматизированного метода анализа текстов научных публикаций и баз данных является пакет ANDSystem. ANDSystem представляет собой подробное описание различных типов взаимодействий между генами, белками, микроРНК, метаболитами, клеточными компонентами, заболеваниями с учетом специфики клеточных линий и организмов (Ivanisenko et al., 2015).

Таким образом, в данной работе при помощи программы ANDSystem была проведена приоритизация генов, вовлеченных в формирования риска развития АКЛ. Данные для исследования, аннотированные как АКЛ, были отобраны из базы данных «LUNG CANCER EXPLORER» (<http://qbrc.swmed.edu/lce/>). В результате получена генная сеть (Рисунок 8), состоящая из генов, белков и их взаимодействий, из которой для анализа были взяты: гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* (*rs4646903T>C*), *CYP1A2* (*rs762551-163 C>A*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*)), репарации ДНК (*hOGG1* (*rs1052133 C>G*), *PARP1* (*rs1136410 T>C*), *APEX1* (*rs1130409 T>G*), *XPB* (*rs13181 T>G*)), контроля клеточного цикл и апоптоза (*TP53* (*rs1042522 G>C*)), трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB (*EGFR* (*rs2227984 A> T*)), теломеразной обратной транскриптазы (*TERT*(*rs2736100 G>T*)).

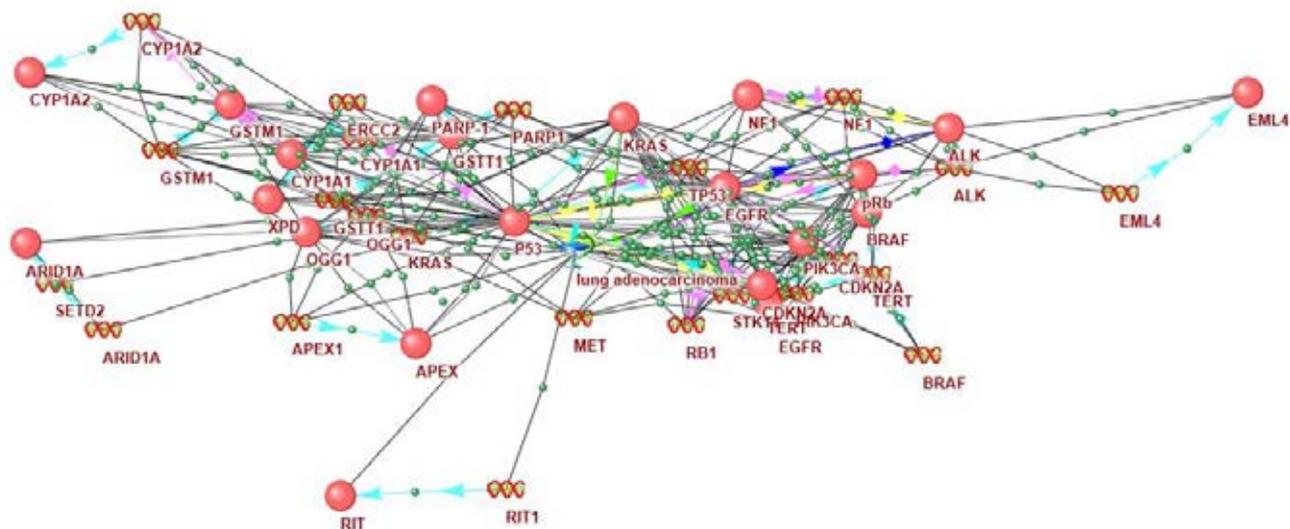


Рисунок 8. Ассоциативная генная сеть, содержащая гены и белки, участвующие в формировании риска развития аденокарциномы легкого, сконструированная с помощью метода приоритизации генов в программе ANDSystem.

### **3.2. Полиморфные варианты генов ферментов репарации ДНК, биотрансформации ксенобиотиков, контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы в исследуемых группах**

Далее был выполнен анализ полиморфных локусов генов ферментов репарации ДНК, биотрансформации ксенобиотиков, контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы в группе пациентов Областного онкологического диспансера с диагнозом АКЛ и в группе здоровых доноров, жителей Кемеровской области близкого возраста и пола, которые составили ГС.

В ГС частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов показали соответствие равновесию Харди-Вайнберга (Таблица 10), и не

отличались от других европеоидных популяций ([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org), Корягина, 2012).

Таблица 10. Частоты генотипов изученных полиморфных локусов у здоровых Кемеровской области и взрослых европеоидов по данным литературы

Локусы	Генотипы и аллели	Группа сравнения, N, %	Взрослые европеоиды, N, %	$\chi^2$	p	Источник данных
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	119 (32.5)	35(32.7)	0.0005	1.0005	1000 genomes
	<i>TG</i>	178 (48.6)	44(41.1)	1.5870	0.2086	
	<i>GG</i>	69 (18.9)	28(26.2)	2.2884	0.1307	
	<i>T</i>	416(56.8)	114(53.3)	0.7137	0.3990	
	<i>G</i>	316(43.2)	100(46.7)			
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	213 (58.2)	52(57.1)	0.0045	0.9501	1000 genomes
	<i>CG</i>	129 (35.2)	33(36.3)	0.0040	0.9536	
	<i>GG</i>	24 (6.6)	6(6.6)	0.0005	1.0005	
	<i>C</i>	555(75.8)	137(75.3)	0.0037	0.9555	
	<i>G</i>	177(24.2)	45(24.7)			
<i>PARP1</i> ( <i>ADPRT</i> ) 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	229 (62.6)	57(57.6)	0.6235	0.4305	1000 genomes
	<i>TC</i>	114 (31.1)	34(34.3)	0.2347	0.6283	
	<i>CC</i>	23 (6.3)	8(8.1)	2.4212	0.1199	
	<i>T</i>	572(78.1)	148(74.7)	0.8427	0.3595	
	<i>C</i>	160(21.9)	50(25.3)			
<i>XPD</i> ( <i>ERCC2</i> ) 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	173 (47.3)	54(50.5)	0.2239	0.6364	1000 genomes
	<i>TG</i>	147 (40.2)	39(36.4)	0.3364	0.5622	
	<i>GG</i>	46 (12.6)	14(13.1)	0.0005	1.0005	
	<i>T</i>	493(67.3)	147(68.7)	0.0823	0.7752	
	<i>G</i>	239(32.7)	67(31.3)			
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	307 (83.9)	90(84.1)	0.0005	1.0005	1000 genomes
	<i>TC</i>	56 (15.3)	16(15)	0.0005	1.0005	
	<i>CC</i>	3 (0.8)	1(0.9)	0.0005	1.0005	
	<i>T</i>	670(91.5)	196(91.6)	0.0005	1.0005	
	<i>C</i>	62(8.5)	18(8.4)			
<i>CYP1A2</i> -163C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	23 (6.3)	8(8.1)	0.4302	0.5123	1000 genomes
	<i>CA</i>	163 (44.5)	38(38.4)	0.9644	0.3271	
	<i>AA</i>	180 (49.2)	53(53.5)	0.1675	0.6828	
	<i>C</i>	209(28.6)	54(27.3)	0.0710	0.7910	
	<i>A</i>	523(71.4)	144(72.7)			
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	167 (45.6)	143(44)	0.1250	0.7243	Корягина, 2012
	<i>+</i>	199 (54,4)	182(56)			
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	83 (22.7)	58(19.3)	0.9140	0.3400	Корягина, 2012
	<i>+</i>	283 (77.3)	242(80.7)			

<i>TP53</i> 215 G > C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	200 (54.6)	54(50.5)	0.4257	0.5145	1000 genomes
	<i>GC</i>	141 (38.5)	47(43.9)	0.7959	0.3732	
	<i>CC</i>	25 (6.8)	6(5.6)	0.0523	0.8205	
	<i>G</i>	541(73.9)	155(72.4)	0.1181	0.7318	
	<i>C</i>	191(26.1)	59(27.6)			
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	54(14.8)	21(19.6)	1.1309	0.2886	1000 genomes
	<i>AT</i>	184(50.2)	43(40.2)	2.9831	0.0842	
	<i>TT</i>	128(35)	43(40.2)	0.0079	0.9323	
	<i>A</i>	292(39.9)	85(39.7)	0.0005	1.0005	
	<i>T</i>	440(60.1)	129(60.3)			
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	90 (24.6)	135(26.8)	0.4477	0.5039	1000 genomes
	<i>GT</i>	178 (48.6)	234 (46.5)	0.2998	0.5843	
	<i>TT</i>	98 (26.8)	134 (26.6)	0.0005	1.0005	
	<i>G</i>	358(48.9)	504 (50.1)	0.1961	0.6583	
	<i>T</i>	374(51.1)	502 (49.9)			

У больных АКЛ распределение генотипов и аллелей генов *PARP1* (*rs1136410 T>C*), *APEX1* (*rs1130409 T>G*), *XPD* (*rs13181 T>G*), *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*), *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *EGFR* (*rs2227984 A>T*), *TERT* (*rs2736100 G>T*), *TP53* (*rs1042522 G>C*) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (Таблица11). Для гена *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) было выявлено отклонение распределений генотипов от равновесия Харди-Вайнберга, и в дальнейшем из анализа данный локус был исключен.

Анализ частоты полиморфных вариантов генов в группе больных АКЛ, отличающихся по стадиям заболевания, локализации опухоли, метастазированию, наличию или отсутствию хронических заболеваний дыхательной системы значимых отличий не выявил (Приложение, таблицы 1-6). Не было получено также отличий, с учетом корректировки значений на множественность сравнений, ни в группе больных АКЛ, ни в группе здоровых доноров в распределении частот генотипов и аллелей изученных генов между мужчинами и женщинами, курящими и некурящими, имеющими контакт с генотоксикантами на производстве и без него, донорами зрелого возраста и пожилого возраста (Приложение, таблицы 7-14).

### 3.2.1. Частоты полиморфных вариантов генов ферментов репарации ДНК у больных АКЛ и контрольных доноров

При сравнении частот полиморфных вариантов генов ферментов репарации ДНК больных АКЛ с группой здоровых жителей было выявлено различие частот встречаемости аллелей и генотипов генов *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) и *XPB* (*rs13181 T>G*) (Таблица 11).

Таблица 11. Распределение частот генотипов изученных полиморфных локусов в группах больных аденокарциномой легкого и здоровых жителей Кемеровской области

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ, N (%)	p HWE	Контроль, N (%)	p HWE	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	TT	89 (29.3)	0.086338	119 (32.5)	0.915133	3.21	0.07313
	TG	137 (45.1)		178 (48.6)			
	GG	78 (25.7)		69 (18.9)			
	T	315(51.8)		416(56.8)		3.38	0.06608
	G	293(48.2)		316(43.2)			
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	CC	143 (47)	0.010437	213 (58.2)	0.475900	13.87	0.00020
	CG	116 (38.2)		129 (35.2)			
	GG	45 (14.8)		24 (6.6)			
	C	402 (66.1)		555(75.8)		15.31	0.00009
	G	206 (33.9)		177(24.2)			
<i>PARP1</i> ( <i>ADPRT</i> ) 2285 T>C <i>rs1136410</i>	TT	165 (54.3)	1.000000	229 (62.6)	0.093026	3.47	0.06264
	TC	118 (38.8)		114 (31.1)			
	CC	21 (6.9)		23 (6.3)			
	T	448 (73.7)		572(78.1)		3.63	0.05671
	C	160(26.3)		160(21.9)			
<i>XPB</i> ( <i>ERCC2</i> ) 2251 T>G <i>rs13181</i>	TT	90 (29.6)	0.352170	173 (47.3)	0.096983	18.41	0.00002
	TG	159 (52.3)		147 (40.2)			
	GG	55 (18.1)		46 (12.6)			
	T	339 (55.8)		493(67.3)		18.96	0.00001
	G	269(44.2)		239(32.7)			
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	TT	278 (91.5)	0.122991	307 (83.9)	0.733929	7.56	0.00596
	TC	24 (7.9)		56 (15.3)			
	CC	2 (0.7)		3 (0.8)			
	T	580(95.4)		670(91.5)		7.92	0.00490
	C	28(4.6)		62(8.5)			

<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	CC	24 (7.9)	0.142516	23 (6.3)	0.095725	1.43	0.23192
	CA	143 (47)		163 (44.5)			
	AA	137 (45.1)		180 (49.2)			
	C	191(31.4)		209(28.6)		1.30	
	A	417(68.6)		523(71.4)			
<i>GSTM1</i> large deletion	0/0	138 (45.4)		167 (45.6)		0.0005	1.00005
	+	166 (54.6)		199 (54.4)			
<i>GSTT1</i> large deletion	0/0	108 (29.5)		83 (22.7)		12.83	0.0003
	+	196 (64.5)		283 (77.3)			
<i>TP53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	GG	149 (49)	0.084076	200 (54.6)	1.000000	4.65	0.03105
	GC	118 (38.8)		141 (38.5)			
	CC	37 (12.2)		25 (6.8)			
	G	416(68.4)		541(73.9)		4.90	
	C	192(31.6)		191(26.1)			
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	AA	68 (22.4)	0.202470	54 (14.8)	0.383283	3.83	0.05030
	AT	139 (45.7)		184 (50.2)			
	TT	97 (31.9)		128 (35)			
	A	275(45.2)		292(39.9)		3.88	
	T	333(54.8)		440(60.1)			
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	GG	91 (29.9)	0.065559	90 (24.6)	0.602207	1.30	0.25392
	GT	135 (44.4)		178 (48.6)			
	TT	78 (25.7)		98 (26.8)			
	G	317(52.1)		358(48.9)		1.39	
	T	291(47.9)		374(51.1)			

Для локуса *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) идентифицировался маркер риска - аллель *G*, частота которого в группе пациентов достигает 33,9% против 24,2% в контроле ( $p=0,00009$ ). Однако, как было сказано выше, *hOGG1* (*rs1052133 C>G*) был исключен из анализа.

Полученная для гена *XPD* (*rs13181 T>G*) частота аллеля *G*, связанного, как известно, со снижением эффективности NER, составила 44,2% в группе больных АКЛ против 32,7% у контроля ( $p=0,00001$ ;  $p_{\text{cor}}=0,0001$ ). Наиболее значимо ассоциация проявлялась в доминантной модели наследования ( $OR_{\text{adj}}=1,82$ ; 95% CI:1,27-2,59;  $p_{\text{adj}}=0,00009$ , AIC 786,0;  $p_{\text{cor}}=0,001$ ).

Эти данные согласуются с выводами других ученых, которые в своих работах аллельный вариант *XPD 751Gln* ассоциируют с предпосылкой

формирования опухолевого образования в легком (Кузнецова и др., 2011, Wu et al., 2014).

Так, значительное увеличение риска развития РЛ у носителей генотипов *Gln/Gln* или *Lys/Gln* гена *XPB* (*rs13181 T>G*) было установлено с помощью мета-анализа, включавшем в себя 30 исследований из 10 348 пациентов с РЛ и 13 199 контрольных доноров (гомозиготная модель: OR=1,18; CI:1,07–1,31; рецессивная модель: OR=1,17; 95 % CI:1,06–1,29) (Wu et al., 2014).

Анализ *XPB* (*rs13181 T>G*) у больных РЛ стратифицированным по гистологическому типу, этнической принадлежности и другим факторам воздействия окружающей среды демонстрирует противоречивые данные. В исследованиях K.G. Wu et al полиморфизм *XPB Lys751Gln* ассоциировался с НМРЛ в подгруппе европеоидов (Wu et al., 2014). В работе Y. Du et al. отмечается тесная связь *XPB Lys751Gln* с АКЛ в популяции Восточных Китайцев народности Хань, но не с ПРЛ (Du et al., 2016). У индийцев Северной Индии полиморфный вариант *XPB Lys751Gln* ассоциировался с пациентами больными ПРЛ, в комбинации с другими генами системы NER (OR=6,20; 95% CI:2,40–16,01, p=0,0001) (Lawania et al., 2019).

Полиморфный вариант *XPB* (*ERCC2*) *2251 T>G* оказался также значимым при НМРЛ у китайских некурящих женщин (для *Gln/Gln*: OR=1,425; 95% CI:1,151–1,764; p<0,001). Причем отличия между больными и здоровыми женщинами были сохранены при воздействии сажи (для *Gln/Gln*: OR=1,490; CI:1,024–2,168; p=0,027), но не связаны с возрастом, уровнем образования, среднемесячным доходом, историей пассивного курения, воздействием паров растительного масла при приготовлении пищи, стадией TNM и семейным анамнезом рака (все P>0,05) (Wang et al., 2019).

Белок *XPB* распознает и восстанавливает широкий спектр повреждений, таких как объемные аддукты, пиримидиновые димеры, уровень которых коррелирует с полиморфным вариантом *XPB Gln751Gln* в ряде работ. Повышенное количество ПАУ-аддуктов ДНК было найдено в лимфоцитах периферической крови у лиц, по меньшей мере, с одним аллелем *751Gln* в

лимфоцитах некурящих (Matullo et al., 2001), индивидуумов, подвергавшихся негативному воздействию на производстве (Palli et al., 2001), больных РЛ (Hou et al., 2002). Сообщалось также, что генотипы *Gln751Gln* были значительно связаны с более низким восстановлением ДНК плазмиды, обработанной ультрафиолетовым излучением (Qiao et al., 2002), бензо(а)пирен-диол-эпоксидом (Spitz et al., 2001, Xiao et al., 2016).

Результаты нашего анализа показали, что распределение полиморфизма гена *XPB Lys751Gln* у больных АКЛ отличалась от здоровых, у мужчин, курильщиков, некурящих, больных зрелого, пожилого возраста, имеющих стаж на вредном производстве, и без него (Приложение, таблицы 15-18). Однако в дальнейшем после корректировки значений на множественность сравнений и основные конфаундеры, ассоциация с АКЛ сохранилась в доминантной модели наследования только для мужчин ( $OR_{adj}=1,99$ ; 95% CI:1,33-2,98,  $p_{adj}=0,00008$ ;  $p_{cor}=0,0009$ ), курящих ( $OR_{adj}=2,05$ ; 95% CI:1,29-3,26,  $p_{adj}=0,002$ ;  $p_{cor}=0,02$ ), пациентов зрелого возраста ( $OR_{adj}=1,95$ ; 95% CI:1,28-2,98,  $p_{adj}=0,002$ ;  $p_{cor}=0,02$ ) и в лог-аддитивной модели наследования для имеющих контакт с генотоксикантами на производстве ( $OR_{adj}=1,93$ ; 95% CI:1,25-2,98,  $p_{adj}=0,003$ ;  $p_{cor}=0,03$ ).

Оценка распределения генотипов генов ферментов репарации у пациентов, дифференцированных по стадиям заболевания, локализации опухоли, метастазированию показали отличия всех подгрупп больных АКЛ от здоровых для полиморфного варианта гена *XPB (rs13181 T>G)* (Приложение, таблицы 19-23). Расчет отношения шансов с учетом корректировки значений на множественность сравнений и основные конфаундеры показал статистически значимые показатели для лог-аддитивной модели у больных на III-IV стадии заболевания ( $OR_{adj}=1,69$ ; 95% CI:1,26-2,26;  $p_{adj}=0,00004$ , AIC 552,4;  $p_{cor}=0,0004$ ), с метастазами ( $OR_{adj}=1,53$ ; 95% CI:1,16-2,01;  $p_{adj}=0,003$ , AIC 600,5;  $p_{cor}=0,03$ ), с опухолью на верхней доле легкого ( $OR_{adj}=1,57$ ; 95% CI:1,18-2,10;  $p_{adj}=0,0019$ , AIC 574;  $p_{cor}=0,02$ ).

### 3.2.2. Частоты полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных аденокарциномой легкого и контрольных доноров

Проведенное изучение распределений частот аллелей и генотипов генов *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*), *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *GSTM1(del)*, *GSTT1(del)* (Таблица 11) выявило статистически значимые отличия у больных АКЛ от здоровых доноров для генов *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*) и *GSTT1*. Однако при введении поправок на множественность сравнения и основные конфаундеры данные отличия не сохранились ни при сравнении общей группы больных, ни больных, дифференцированных по стадиям заболевания, локализации опухоли и метастазированию (Приложение, таблицы 19-23).

Далее был проведен анализ отдельно у мужчин, женщин, курящих, некурящих, больных зрелого, пожилого возраста, имеющих контакт с генотоксикантами на производстве и без него (Приложение, таблицы 15-18). В результате установлена значимая кодоминантная модель наследования гена *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*) у больных АКЛ женщин ( $OR_{adj}=0,19$ ; 95% CI:0,06-0,62;  $p_{adj}=0,003$ , AIC 187,9;  $p_{cor}=0,03$ ), сверхдоминантная - у курящих ( $OR_{adj}=0,34$ ; 95% CI:0,17-0,70;  $p_{adj}=0,002$ , AIC 440,5;  $p_{cor}=0,02$ ), и у индивидуумов, имеющих стаж работы на вредном производстве ( $OR_{adj}=0,13$ ; 95% CI: 0,06-0,31;  $p_{adj}=0,0001$ , AIC 295,5;  $p_{cor}=0,001$ ).

*CYP1A1* представляет собой фермент метаболизма ксенобиотиков I фазы, катализирующий активацию основных классов табачных проканцерогенов, таких как ароматические амины, ПАУ, в электрофильные соединения с образованием ДНК- аддуктов (Guengerich, Shimada, 1998).

Крупномасштабный мета-анализ, включивший 1018 публикаций подтверждают ассоциативную связь полиморфного варианта *CYP1A1\*2A* с РЛ (Wang et al, 2017). Во многих исследованиях изучалось взаимодействие между полиморфизмом гена *CYP1A1 MspI* и курением у больных РЛ, но их результаты были противоречивыми. Большое число работ демонстрирует взаимодействие

между *CYP1A1\*2A* и курением. Отмечается увеличение риска РЛ для генотипа *C/C* гена *CYP1A1\*2A* у курильщиков из Индии (OR=3,44, 95% CI:1,66-7,13, p=0,0009) (Girdhar et al, 2016), Китая (OR=2,00, 95% CI:1,14-3,53) (Zhang et al., 2017).

Были работы, оценивающие комбинированное воздействие генотипов гена *CYP1A1\*2A* на риск РЛ. Мета-анализ состоящий из 22 исследований (3016 – РЛ и 3932 – ГС) выявил риск для гомозиготного варианта *CC* при сравнении с *TT+TC* (OR=1.30 (1.04-1.61)) (Wang et al., 2015).

Вовлеченность *CYP1A1* в биоактивацию эстрогенов, возможно, обуславливает его гендерно-специфическую роль в процессах канцерогенеза (Martucci et al., 1993; Tsuchiya et al., 2005). Высоко активный вариант полиморфизма *MspI CYP1A1*, может способствовать окислительному стрессу, посредством увеличенного образования гидроксилированного катехолэстрогена. *MspI CYP1A1* показал повышенный риск рака у женщин в нескольких исследованиях (Chacko et al., 2005, Li, et al., 2016, Naif et al., 2018). Однако при сравнении распределения частот аллелей и генотипов локуса *CYP1A1 (rs4646903 T>C)* у женщин без производственного стажа больных АКЛ и здоровых из группы сравнения отличия получены не были, в то время как выявлены значимые сверхдоминантные модели у мужчин, имеющих контакт с генотоксикантами на производстве (OR<sub>adj</sub>=0,20; 95% CI:0,08-0,50; p<sub>adj</sub>=0,0006, AIC 222,7; p<sub>cor</sub>= 0,007) и у курящих мужчин (OR<sub>adj</sub>=0,19; 95% CI:0,08-0,45; p<sub>adj</sub>=0,0001, AIC 333,8; p<sub>cor</sub>=0,001) при сравнении с мужчинами из группы сравнения (Приложение, таблицы 24-27).

Кроме того, при сравнении пожилых больных АКЛ и здоровых доноров получены статистически значимые отличия частоты делеции гена *GSTT1(del)* (OR<sub>adj</sub>=4,25; 95% CI:1,78-10,14; p<sub>adj</sub>=0,00004, AIC 192,9; p<sub>cor</sub>=0,004).

*GST* являются важными ферментами в процессе детоксикации клеток. Ряд исследований показали взаимосвязь между *GSTT1(del)* и риском развития РЛ (Wang et al., 2015; Zhao et al., 2015, Sengupta et al., 2017, Adibhesami et al., 2018). Есть также работы, где данная ассоциация не была подтверждена (Masood et al., 2016). Ассоциации *GSTT1(del)* с РЛ в различных возрастных группах оценена

ранее не была, однако установлено увеличение активности GST в 5,6 раза у стареющих крыс по сравнению с молодыми (Vyskočilová et al., 2013). Есть также данные о положительной корреляции ( $r=0,5675$ ,  $P<0,001$ ) между активностью GST и возрастом человека (Maurya et al., 2010).

### **3.2.3. Частоты полиморфных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы у больных аденокарциномой легкого и контрольных доноров**

Анализ распределения полиморфных локусов *Tp53 215 G>C* (*rs1042522*), *EGFR 2073 A>T* (*rs2227984*), *TERT 1574-3777 G>T* (*rs2736100*) показал ассоциации с генотипами и аллелями гена *Tp53 215 C>G* (*rs1042522*) и аллелями гена *EGFR 2073 A>T* (*rs2227984*) (Таблица 11). Однако, при введении поправок на пол, возраст, статус курения, стаж работы на вредном производстве и множественность сравнения данные отличия не сохранились ни при сравнении общей группы больных, ни больных, дифференцированных по стадиям заболевания, локализации опухоли и метастазированию (Приложение, таблицы 19-23).

Далее был проведен анализ частоты встречаемости генотипов генов *Tp53 215 G>C* (*rs1042522*), *EGFR 2073 A>T* (*rs2227984*), *TERT 1574-3777 G>T* (*rs2736100*) у больных и здоровых, дифференцированных по полу, возрасту, статусу курения и производственному воздействию (Приложение, таблицы 15-18). Статистически значимая ассоциация была выявлена для локуса *EGFR 2073 A>T* (*rs2227984*) в рецессивной модели наследования ( $OR_{adj}=2,67$ ; 95% CI:1,50-4,76;  $p_{adj}=0,00005$ , AIC 465;  $p_{cor}=0,001$ ) у курящих. Генотип *AA* чаще встречался в группе больных (26,9% против 12,1%,  $p=0,002$ ).

Известно, что активность *EGFR* способствует росту и прогрессированию НМРЛ, основным фактором риска которого является курение (Hecht, S.S, 2003). Хотя мутации *EGFR* менее распространены у курящих пациентов с НМРЛ, некоторые исследования свидетельствуют о существовании взаимосвязи между никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR) и *EGFR*. Предполагается, что никотин-опосредованная секреция EGF через nAChR приводит к трансактивации *EGFR*, вызывая активацию митогенных и антиапоптотических путей (Wang et al., 2013, Li et al., 2015).

### 3.2.4. Анализ межгенных взаимодействий при формировании риска развития аденокарциномы легкого у населения Кемеровской области

Далее, методом Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) (Moore et al., 2006), было проведено определение комбинаций генных локусов, которые представляют наибольшую патогенетическую значимость для развития АКЛ. Алгоритмом всестороннего поиска (Exhaustive search algorithm) оценили все возможные сочетания между генами и в результате выявили статистически значимые модели (Таблица 12).

Таблица 12. Межгенные взаимодействия при формировании аденокарциномы легкого

Сочетания полиморфных локусов в модели	Тренировочная сбалансированная точность	Тестируемая сбалансированная точность	Тест на значимость	Чувствительность	Специфичность	Повторяемость результата	Точность модели
АКЛ в целом							
<i>XPD</i> ( <i>rs13181</i> <i>T&gt;G</i> ) <i>EGFR</i> ( <i>rs2227984</i> <i>A&gt;T</i> ) <i>Тр53</i> ( <i>rs1042522</i> <i>G&gt;C</i> )	0.6718	0.6331	<0.0001	0.7007	0.6403	10/10	0.8099

Мужчины АКЛ							
<i>EGFR</i> (rs2227984 A>T) <i>XPD</i> (rs13181 T>G) <i>TERT</i> (rs2736100 G>T)	0.6644	0.6109	<0.0001	0.6573	0.6642	10/10	0.7527
АКЛ курящие							
<i>EGFR</i> (rs2227984 A>T) <i>XPD</i> (rs13181 T>G) <i>TERT</i> (rs2736100 G>T)	0.6769	0.5188	<0.0001	0.5645	0.7692	10/10	0.8974

Анализ структуры межгенных взаимодействий при формировании АКЛ позволил выявить статистически значимую трехлокусную модель в группе больных АКЛ (Рисунок 9), которая включала в себя гены *XPD* (*T2251G*), *EGFR* (*A2073T*), *TP53* (*G215C*) (воспроизводимость модели (CVC) - 10/10; точность (Pre)=0,8099;  $p < 0,0001$ ). Кластерный анализ позволил установить тесное взаимодействие между полиморфными локусами *EGFR* (*A2073T*) и *TP53* (*G215C*). Вклад локуса *XPD* (*T2251G*), дублировался с эффектами данного кластера и был наибольшим ( $H$  (энтропия) = 5,39%).

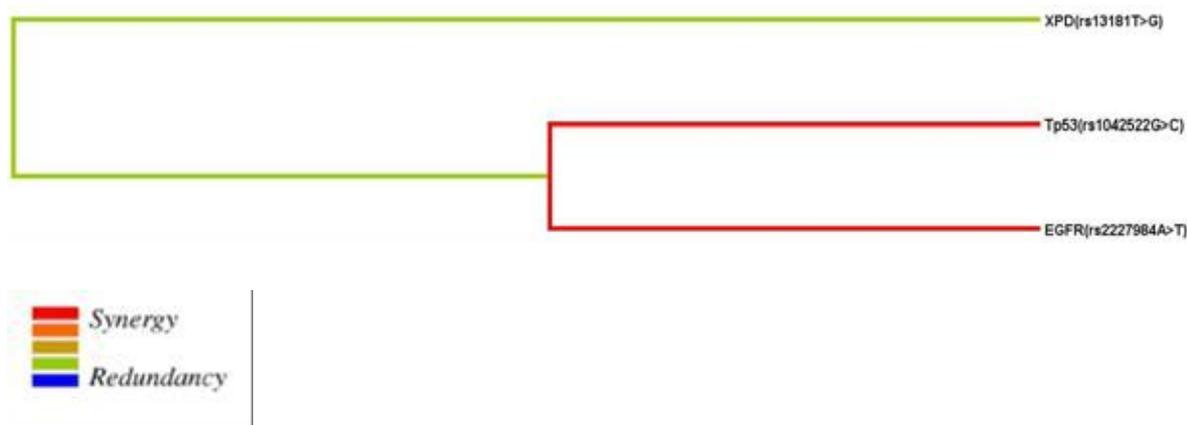


Рисунок 9. Межгенные взаимодействия при формировании аденокарциномы легкого

**Примечание.** Здесь и далее на дендрограммах линии: короткие — это сильное взаимодействие генных локусов; длинные - слабая связь; цвета: красный, оранжевый – это взаимное усиление эффектов между локусами (синергизм); синий, зеленый – это дублирование эффектов между локусами; коричневый - независимость эффектов отдельных локусов.

Анализ данной 3-х локусной модели *XPD* (*T2251G*), *EGFR* (*A2073T*), *TP53* (*G215C*) выявил 10 протективных и 17 рискованных сочетаний предрасполагающих к развитию АКЛ. Присутствие минорного и гетерозиготного варианта *XPD* (*T2251G*) было отмечено в 14 рискованных комбинациях, минорного и гетерозиготного варианта *EGFR* (*A2073T*) или *TP53* (*G215C*) в 11 рискованных комбинациях. Наиболее частыми предрасполагающими комбинациями были *XPD GG - TP53 GG - EGFR AA*; *XPD TG - TP53 CC - EGFR AT*; *XPD TG - TP53 GG - EGFR AT*. Всего рискованные сочетания были идентифицированы у 70,06% обследованных больных АКЛ против 35,97% индивидуумов из группы сравнения (OR=4,17; 95% CI:2,73-6,37; p<0,00001).

Рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) играет важную роль в росте и развитии клеток (Carpenter, 1987, Merlino, 1990, Hernandez-Sotomayor, Carpenter G., 1992). Сверхэкспрессия *EGFR*, вследствие амплификации гена, приводит к трансформации эпидермального фактора роста и обнаруживается при нескольких типах рака (Di Fiore et al., 1987, Velu et al., 1987). *TP53* является многофункциональным опухолевым супрессором, и может приобретать способность трансаktivировать *EGFR*, что вносит дополнительный вклад в повышение онкогенного потенциала (Ludes-Meyeet al., 1996, Sheikh et al., 1997).

ДНК-хеликаза - продукт экспрессии гена *XPD*, которая раскручивает структуру двойной спирали ДНК и вырезает или удаляет поврежденную ДНК. Дефицит ДНК-восстановления, являющийся предпосылкой для различных онкопатологий человека, может быть следствием модификации *XPD* (Zhou et al., 2012).

Для мужчин обнаружена модель ген-генного взаимодействия (Рисунок 10), которая представляла собой кластер взаимодействия локусов *XPD* (*T2251G*) и *TERT* (*1574-3777 G>T*) с дублирующим эффектом на риск развития АКЛ, и независимым эффектом локуса *EGFR* (*A2073T*) (CVC-10/10; Pre=0,7527; p<0,0001). Вклад гена *XPD* (*T2251G*) был наибольшим (H = 5,16%).



Рисунок 10. Межгенные взаимодействия при формировании аденокарциномы легкого у мужчин

В рамках рассматриваемой модели были выявлены сочетания генотипов ассоциированные с повышенным (15 комбинаций) и со сниженным (12 комбинаций) риском развития АКЛ у мужчин. Минорный и гетерозиготный варианта *XPD* (*T2251G*) был определен в 13 рисковом комбинациях, минорный и гетерозиготный варианта *EGFR* (*A2073T*) - в 10 рисковом комбинациях, а минорный и гетерозиготный варианта *TERT* (*1574-3777 G>T*) - в 9 рисковом комбинациях. Наиболее часто, встречающимися протективными комбинациями были: *XPD TT - TERT GG - EGFR AT*; *XPD TT - TERT GG - EGFR TT*; *XPD TT - TERT GT - EGFR AT*; *XPD TT - TERT GT - EGFR TT*; *XPD TT - TERT TT - EGFR AT*, а рисковыми сочетаниями преимущественно оказались: *XPD TG - TERT GG - EGFR AT*; *XPD TG - TERT GT - EGFR AT*; *XPD TG - TERT TT - EGFR AT*; *XPD GG - TERT GG - EGFR AA*; *XPD GG - TERT TT - EGFR AA*. Всего рисковом комбинации были выявлены у 65,73% больных АКЛ и у 35,58% здоровых (OR=3,79; 95% CI:2,41-5,97; p<0,00001).

Модель с этими же локусами (*XPD* (*T2251G*), *TERT* (*1574-3777 G>T*), *EGFR* (*A2073T*)) с сильным взаимодействием дублирующего эффекта генов на риск развития АКЛ, была получена для курящих (CVC - 10/10; Pre=0,8974; p<0,0001) (Рисунок 11). Вклад между генами *XPD* (*T2251G*) и *EGFR* (*A2073T*) был сходным. Для *XPD* (*T2251G*) - H=2,46%, а для *EGFR* (*A2073T*) – H=2,42%.



Рисунок 11. Межгенные взаимодействия при формировании аденокарциномы легкого у курящих

При анализе сочетаний генотипов данной трехлокусной модели 15 комбинаций оказались предрасполагающими к развитию АКЛ у курящих. К рисковому были отнесены 12 комбинаций, имеющих генотипы  $TG+GG$  гена *XPD* ( $T2251G$ ); 10 комбинаций с вариантами  $AT+AA$  гена *EGFR* ( $A2073T$ ), или с вариантами  $GT+TT$  гена *TERT* ( $1574-3777 G>T$ ). Сочетания, предрасполагающие к развитию АКЛ у курящих, встречались у 56,45% и у 23,08% из группы сравнения ( $OR=4,32$ ; 95%  $CI:2,13-8,77$ ;  $p<0,00001$ ). Преобладающими сочетаниями у курящих были: *XPD TG - TERT GG - EGFR AT*; *XPD TG - TERT GT - EGFR AT*; *XPD TG - TERT GT - EGFR TT*; *XPD TG - TERT GT - EGFR AA* – рисковые; *XPD TT - TERT GG - EGFR AT*; *XPD TG - TERT GG - EGFR TT*; *XPD TT - TERT GG - EGFR AT*; *XPD TT - TERT GT - EGFR TT*.

Генетические полиморфизмы, обеспечивающие поддержание стабильности клеточного генома, рассматриваются, как потенциальные гены предрасположенности к раку. В восстановлении повреждений ДНК, индуцированных табачным дымом, активно принимает участие белок XPD в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов, а полиморфный вариант кодирующего его гена *Lys751Gln*, ассоциирован со сниженным уровнем мРНК ERCC2 в лимфоцитах здоровых курильщиков (Wolfe et al., 2007).

*TERT* является каталитической субъединицей теломеразы, активация которой играет существенную роль в злокачественной трансформации (Zhang et al., 2000, Lantuejoul et al., 2007). Полиморфизм *rs2736100*, локализованный во втором интроне гена *TERT*, был активно изучен в отношении риска развития рака

(Zhang et al., 2015, Liu et al., 2016). Стратификация по типу рака показала, что *TERT rs2736100* коррелирует с повышенным риском развития РЛ (Wang et al., 2013, Li et al., 2017).

Известно, что соматическая мутация в гене *EGFR*, являются «драйверными» и чаще встречается при АКЛ, чем при других гистологических типах опухоли легкого. Исследования Wei et al. продемонстрировали ассоциативную связь между *EGFRmut +* и *rs2736100* у больных НМРЛ (Wei et al., 2015).

### **3.3. Анализ цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови больных аденокарциномой легкого и доноров группы сравнения**

#### **3.3.1. Частота и спектр хромосомных aberrаций в обследованных выборках**

Далее было проанализировано 33 367 метафаз в группе больных АКЛ и 50 242 метафазы в ГС (всего 83 609). У 93% больных и 86% здоровых доноров были зарегистрированы повреждения хромосом. Распределение значений цитогенетических показателей (Рисунок 12-13) статистически значимо отличалось от нормального и в группе больных (тест Колмогорова-Смирнова  $d=0,18824$ ; Лилиефорса  $p<0,01$ ) и в группе сравнения (тест Колмогорова-Смирнова  $d=0,18221$ ; Лилиефорса  $p<0,01$ ).

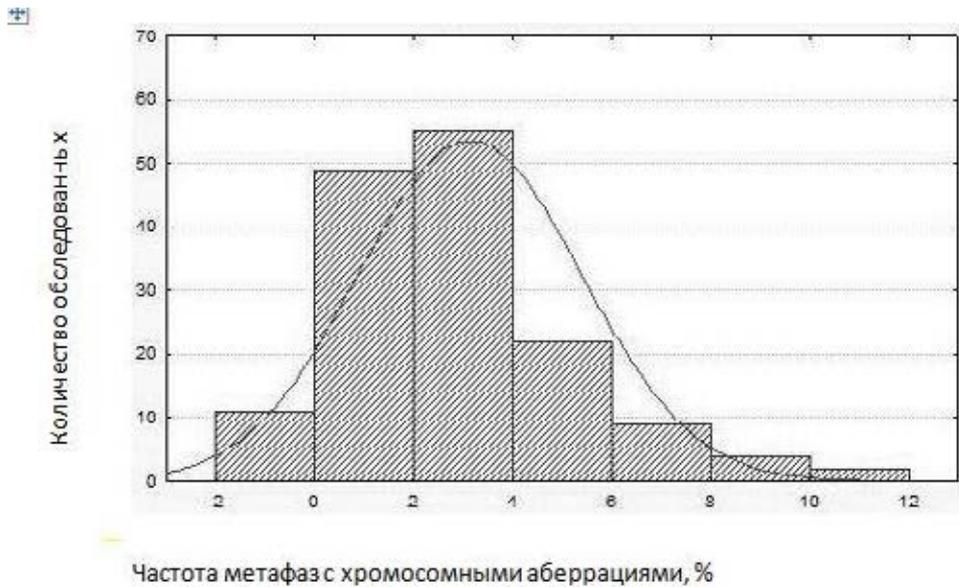


Рисунок 12. Распределение значений частоты aberrантных метафаз (%) у больных аденокарциномой легкого

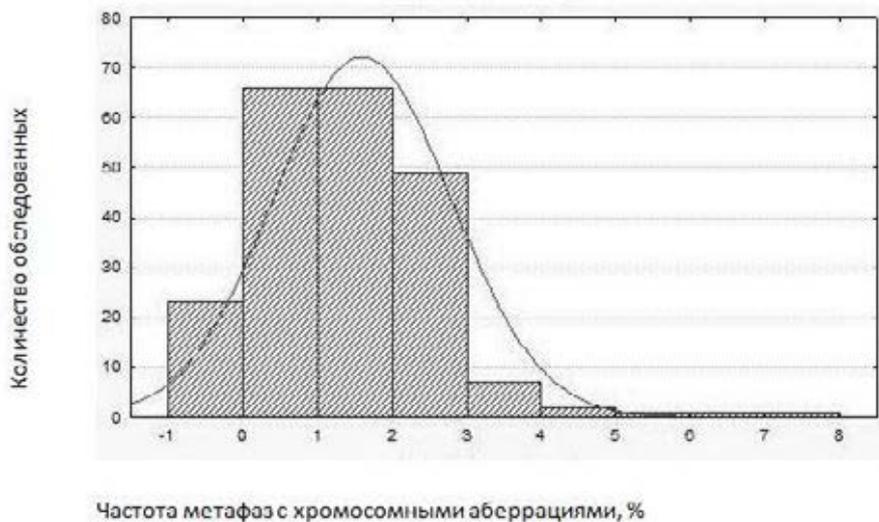


Рисунок 13. Распределение значений частоты aberrантных метафаз (%) у больных аденокарциномой легкого

Поэтому далее для сравнения групп использовали методы непараметрической статистики. С помощью критерия Манна-Уитни было установлено, что частота ХА у больных АКЛ была статистически значимо выше,

чем у индивидов группы ГС ( $p=0,000001$ ). У 34% обследованных больных АКЛ, уровень ХА был в 3 раза выше, чем в контрольной группе (5,66%).

ХА в лимфоцитах периферической крови человека являются проверенным биомаркером генотоксического воздействия на организм (Бочков и др., 2001, Bonassi et al., 2004, 2005, Norppa et al., 2004), а полученное нами накопление ХА у больных АКЛ согласуется с выводами выполненных ранее цитогенетических исследований клеток крови у больных с солидными опухолями. Повышенная частота хромосомных повреждений в лимфоцитах крови была обнаружена у пациентов с впервые выявленным раком молочной железы, легкого, желудка, колоректальным раком (Bonassi et al., 2008, Vodenkova et al., 2015). Уровень ХА полученный нами в группе пациентов с АКЛ ниже ( $3,14\pm 0,18\%$ ), чем у больных ретинобластомой (11,2%) (Исламов и др., 2015), аденокарциномой эндометрия ( $5,21\pm 0,53\%$ ) (Полищук, Несина, 1995), но превышает частоту ХА у больных РЛ проживающих в Словакии ( $2,86\pm 1,45\%$ ) (Vodenkova et al., 2015). Vodenkova et al., сравнили также различия в частотах ХА для определенных гистопатологических форм РЛ (немелкоклеточными / мелкоклеточными), однако связи зафиксировано не было.

Полученное повышение спонтанного уровня мутагенеза у больных солидными опухолями свидетельствуют о структурной нестабильности хромосом в лимфоцитах периферической крови онкобольных, и рядом исследователей демонстрируется возможность использования уровня ХА в качестве предиктора злокачественного процесса (Полищук, Несина, 1995, Закурдаева, 2010, Vodicka et al., 2010, Исламов и др., 2015, Vodenkova et al., 2015). Необходимо отметить, что выполненные ранее исследования проводились на меньших по объему выборках, а конкретные, гистологически подтвержденные подгруппы, не выделялись. Между тем, такой подход крайне важен, поскольку солидные опухоли отличаются крайне высокой гетерогенностью.

В данном исследовании впервые были изучены хромосомные aberrации в клетках крови пациентов с гистологически верифицированным диагнозом АКЛ. Для этого кровь забиралась у всех пациентов в первый день обращения в

онкологический диспансер до проведения любых диагностических или лечебных мероприятий. Препараты хромосом готовились в лаборатории цитогенетики ФИЦ УУХ СО РАН для всех доноров. В онкологическом диспансере проводили полное обследование (включая гистологические исследования) и по его результатам формулировался диагноз. В данное исследование были включены только пациенты с подтвержденным диагнозом АКЛ. Результаты полной оценки ХА представлены в таблице 13.

Анализ встречаемости ХА у обследованных индивидов позволил установить, что у больных АКЛ была больше, чем в группе сравнения (здоровые жители той же местности) частота aberrаций как хроматидного ( $1,94 \pm 0,13\%$  против  $1,04 \pm 0,06\%$ ;  $p=0,0000001$ ), так хромосомного типов ( $1,31 \pm 0,14\%$  против  $0,51 \pm 0,05\%$ ;  $p=0,000001$ ). У больных АКЛ чаще регистрировались одиночные ( $1,92 \pm 0,13\%$ ), парные фрагменты ( $0,90 \pm 0,11\%$ ), дицентрические хромосомы с фрагментами ( $0,75 \pm 0,03\%$ ).

Известно, что анализ качественного спектра ХА позволяет идентифицировать тип мутагенного воздействия. Превышение aberrаций хроматидного типа может свидетельствовать о роли генотоксических ксенобиотиков в патогенезе заболеваний. Этот вид aberrаций возникает вследствие повреждения ДНК, вызываемыми различными генотоксическими агентами на клетку находящуюся в фазе G<sub>0</sub>, которые не устранены до вхождения клетки в S-фазу (Natarajan et al., 2008). Aberrации хромосомного типа в основном являются следствием прямого повреждения (Mateuca et al., 2012) и образуются преимущественно в фазе G<sub>1</sub> клеточного цикла (Chapman et al., 2012).

Таблица 13. Частота встречаемости отдельных типов хромосомных нарушений (%) в сравниваемых группах

Типы хромосомных нарушений	Больные АКЛ				Группа сравнения				p
	Me	Min-max	M±m	SD	Me	Min-max	M±m	SD	
Частота клеток с хромосомными aberrациями	2.86	0.00-11.00	3.14±0.18	2.26	1.25	0.00-7.50	1.47±0.07	1.16	0.000001
Фрагменты одиночные	1.50	0.00-7.00	1.92±0.13	1.64	1.00	0.00-5.50	1.03±0.06	0.99	0.000001
Обмены хроматидного типа	0.00	0.00-1.00	0.02±0.01	0.11	0.00	0.00-1.00	0.01±0.01	0.08	0.007097
Хроматидные aberrации	1.50	0.00-7.00	1.94±0.13	1.66	1.00	0.00-5.50	1.04±0.06	0.99	0.000001
Фрагменты парные	0.50	0.00-12.50	0.90±0.11	1.33	0.00	0.00-5.00	0.32±0.04	0.57	0.000001
Дицентрические хромосомы с фрагментами	0.00	0.00-3.50	0.75±0.03	0.37	0.00	0.00-0.50	0.02±0.01	0.09	0.014910
Дицентрические хромосомы без фрагментов	0.00	0.00-2.00	0.23±0.04	0.04	0.0	0.00-1.00	0.04±0.01	0.15	0.000001
Кольцевые хромосомы	0.00	0.00-3.50	0.05±0.02	0.31	0.00	0.00-0.10	0.05±0.01	0.19	0.558708
Атипичные моноцентрики*	0.00	0.00-1.00	0.05±0.01	0.18	0.00	0.00-0.50	0.08±0.02	0.28	0.969046
Обмены хромосомного типа	0.00	0.00-8.50	0.40±0.08	0.08	0.00	0.00-2.50	0.14±0.02	0.35	0.000002
Хромосомные aberrации	1.00	0.00-12.50	1.31±0.14	1.74	0.13	0.00-6.00	0.51±0.05	0.83	0.000001

Примечание \* включают: транслокации, инверсии, идентифицируемые в варианте рутинного окрашивания; Me – медиана, M±m – выборочное среднее и ошибка среднего, Min-max – минимальное и максимальное значение, p – достигнутый уровень значимости U-критерия Манна Уитни

### 3.3.2. Цитогенетические параметры в подгруппах обследованных пациентов

В дальнейшем больные были разделены на группы в соответствии с определенными характеристиками заболевания: стадией, наличием метастазов, локализацией опухоли. Во всех изученных группах обнаружены достоверные

превышения уровня нарушения хромосом у больных по сравнению со здоровыми донорами (Приложение, таблицы 29-32) и не обнаружены внутри группы больных АКЛ (Рисунки 14-17).

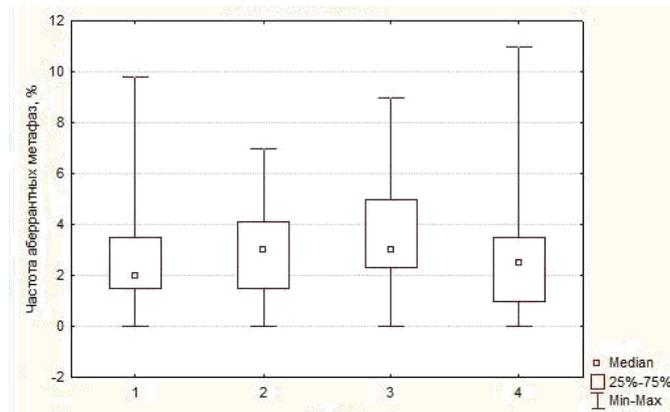


Рисунок 14. Частота метафаз с хромосомными aberrациями у больных аденокарциномой легкого с различными стадиями заболевания

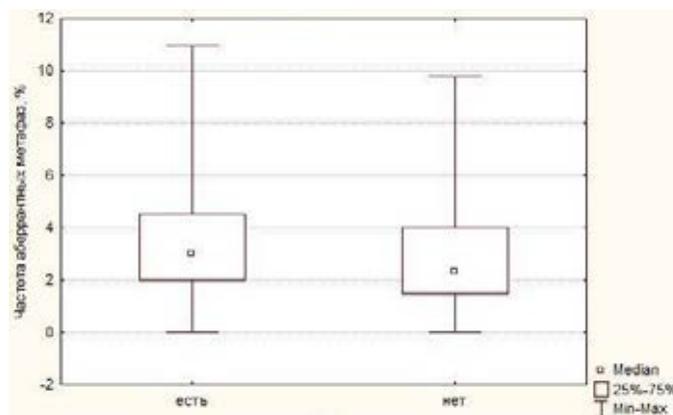
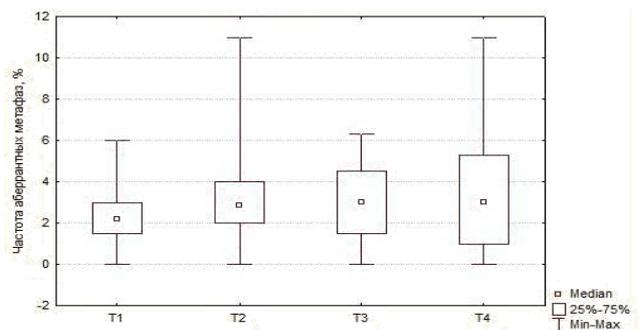
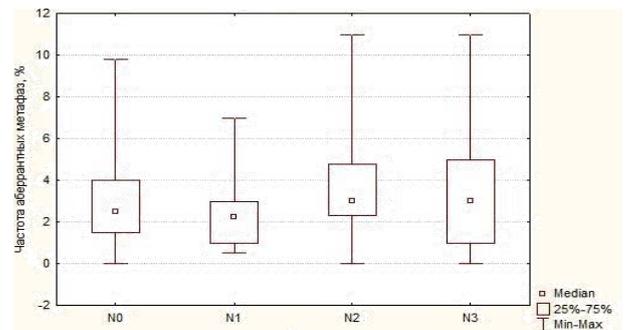


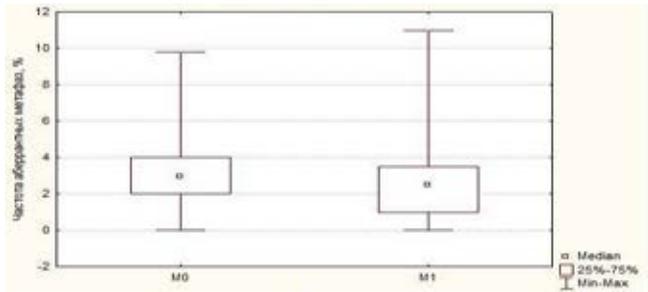
Рисунок 15. Частота хромосомных aberrаций у больных аденокарциномой легкого в зависимости от наличия метастазов



Первичная опухоль (размер)

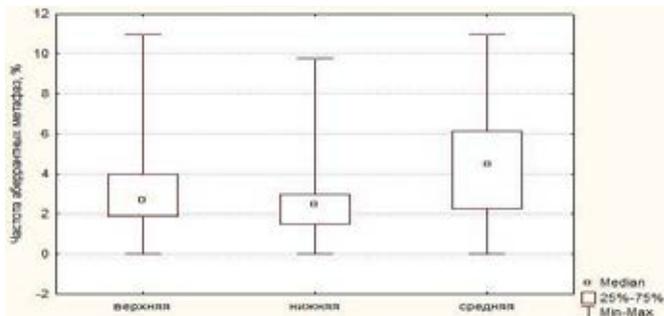


Лимфатические узлы

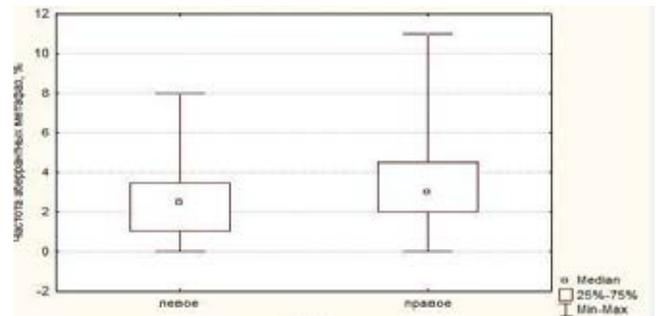


### Отдаленные метастазы

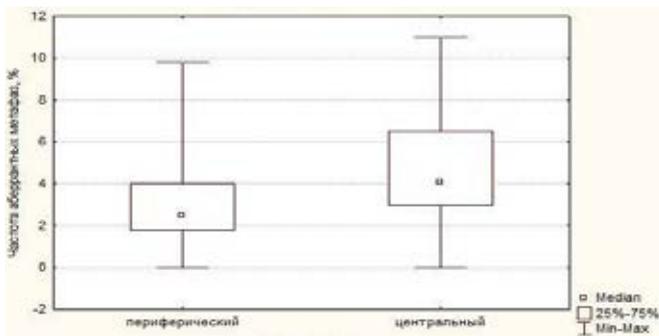
Рисунок 16. Частота метафаз с абберациями хромосом у больных аденокарциномой легкого, отличающихся по степени тяжести течения заболевания



### Пораженная доля легкого



### Пораженное легкое



### Расположение опухоли

Рисунок 17. Частота хромосомных аббераций у больных аденокарциномой легкого с различной локализацией опухоли

Исследование ХА с учетом гендерного фактора позволили выявить статистически значимые отличия между больными АКЛ и группой сравнения, как

у мужчин ( $3,14 \pm 0,20\%$  против  $1,50 \pm 0,08\%$ ;  $p=0,000001$ ), так и у женщин ( $3,11 \pm 0,49\%$  против  $1,25 \pm 0,19\%$ ;  $p=0,0002$ ) (Рисунок 18). Уровень ХА у женщин больных АКЛ приближен к уровню ХА у мужчин больных АКЛ, сопоставление цитогенетических параметров между полами не выявило различия между мужчинами и женщинами ни внутри группы АКЛ, ни в группе сравнения. Различия по уровню ХА между полами не дают положительного результата в большом количестве работ при исследовании разных групп, в том числе и онкобольных (Kiuru et al., 2005; Boffetta et al., 2007).

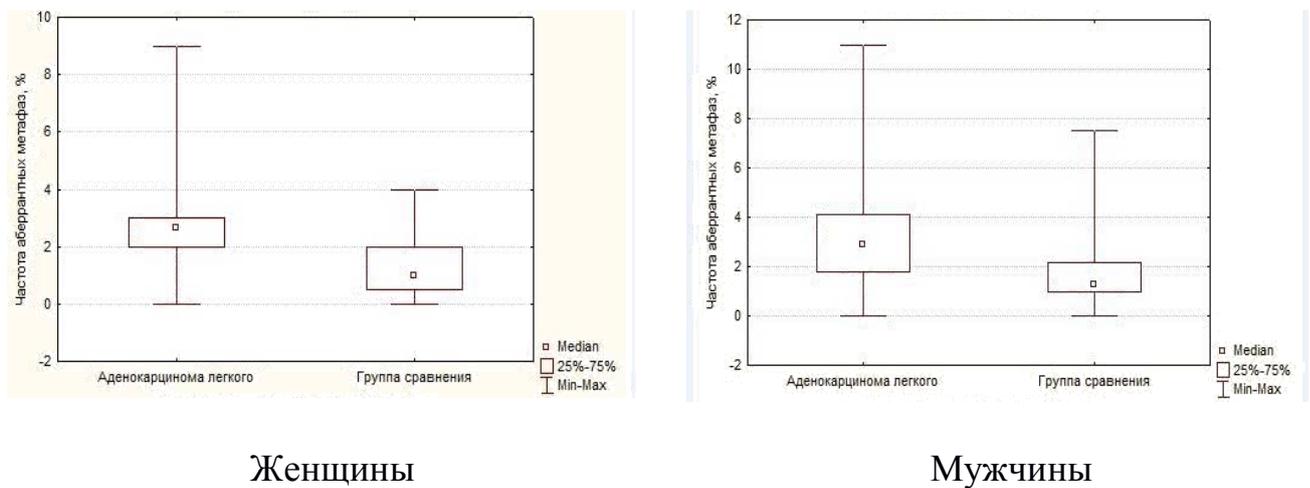
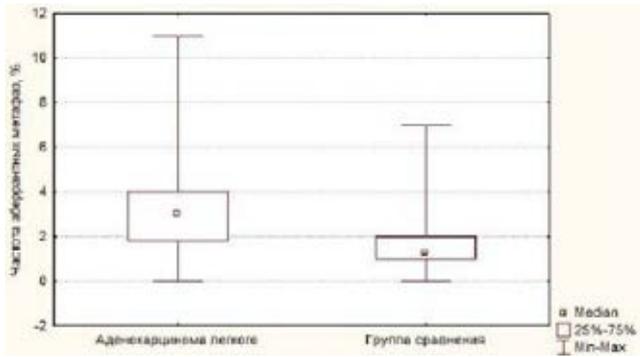
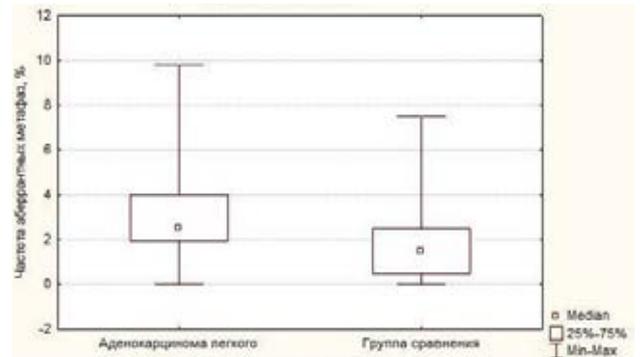


Рисунок 18. Частота метафаз с хромосомными aberrациями у мужчин и женщин больных аденокарциномой легкого и здоровых жителей области

С целью оценить влияние на уровень ХА возраста обследуемых был произведен цитогенетический анализ групп, разделенных в соответствии с физиологической периодизацией онтогенеза (Сапин М.Р., Брыксина З.Г., 2000). В группе больных АКЛ и в группе сравнения, статистически значимых отличий в разных возрастных группах установлено не было. При сравнении больных и здоровых отличия наблюдались как в группах зрелого возраста ( $3,25 \pm 0,26\%$  против  $1,48 \pm 0,07\%$ ;  $p=0,000001$ ), так и пожилого возраста ( $2,98 \pm 0,25\%$  против  $1,56 \pm 0,27\%$ ;  $p=0,0002$ ) (Рисунок 19).



Группа зрелого возраста



Группа пожилого возраста

Рисунок 19. Частота метафаз с хромосомными aberrациями у больных аденокарциномой легкого и у лиц из группы сравнения в разных возрастных группах

47 % обследованных больных имели хронические заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит). Статистически значимые отличия (Рисунок 20) между индивидами с заболеваниями и без достигнуты не были ( $3,40 \pm 0,28\%$  против  $2,88 \pm 0,23\%$ ;  $p=0,2$ ).

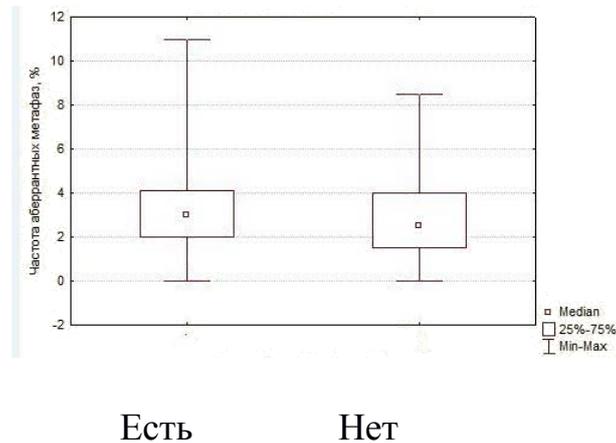
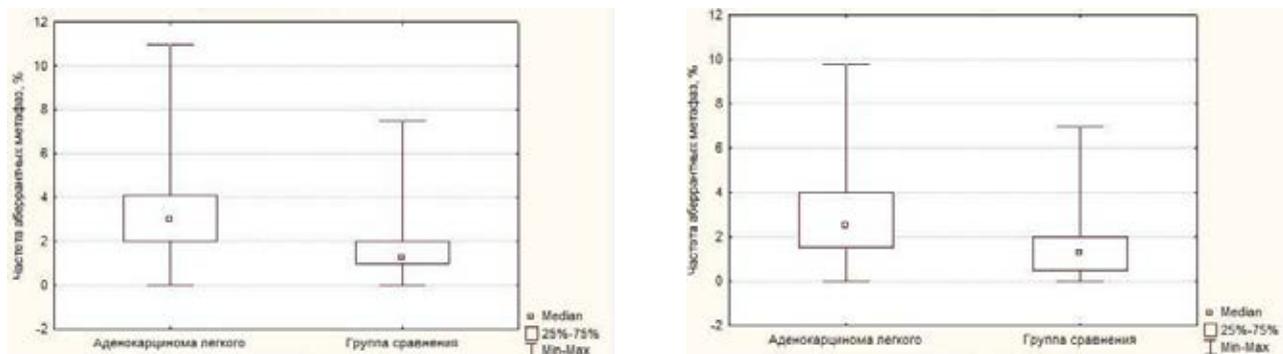


Рисунок 20. Частота метафаз с хромосомными aberrациями у больных аденокарциномой легкого, дифференцированных по наличию или отсутствию хронических заболеваний дыхательной системы

Известно, что работники предприятий, подвергающиеся воздействию неорганических и органических веществ, контактирующие в процессе своей профессиональной деятельности с ионизирующей радиацией характеризуются накоплением aberrаций хромосом (Назаренко и др., 2004, Какабаев и др., 2005, Ada et al., 2013).

Среди обследованных нами индивидов 55% больных АКЛ и 35% группы сравнения имели контакт с генотоксикантами на производстве (работники угольных шахт и теплоэлектростанций Кузбасса). Уровень ХА был выше у лиц, работающих в неблагоприятных условиях, чем у индивидов, не имеющих вредных факторов на производстве и в группе больных АКЛ, и в группе сравнения, но наблюдаемые различия не достигали уровня статистической значимости (Рисунок 21). Отличия были получены между группами пациентов и ГС среди тех, кто контактировал ( $3,20 \pm 0,23$  против  $1,58 \pm 0,13$ ;  $p=0,000001$ ) и не контактировал ( $3,03 \pm 0,31$  против  $1,41 \pm 0,08$ ;  $p=0,000006$ ) с мутагенами на производстве.



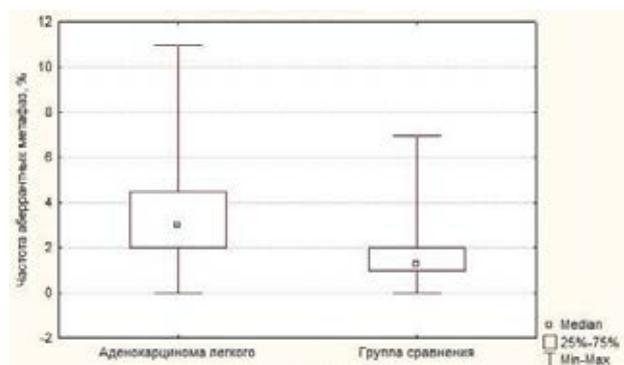
Есть контакт с генотоксикантами на производстве

Нет контакта с генотоксикантами на производстве

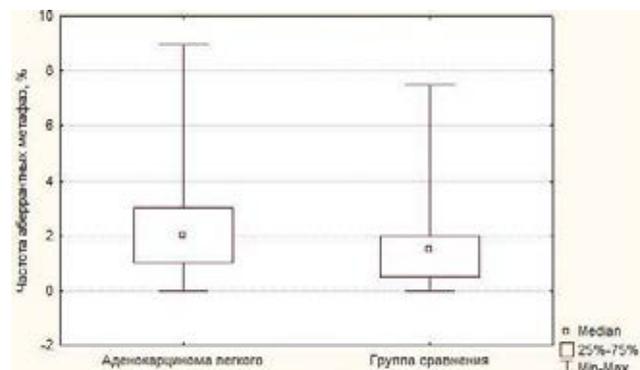
Рисунок 21. Частота метафаз с хромосомными aberrациями у больных аденокарциномой легкого и у лиц из группы сравнения в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

Наличие вредных привычек у человека говорит о непосредственном воздействии на организм полициклических углеводов, табачных смол и

нитрозоаминов, которые способны накапливать ХА (Obe, Herha, 1978, Kharchenko et al., 2000, Бочков и др., 2001, Sureshkumar et al., 2013) и увеличивать риск возникновения онкозаболеваний (Wynder, Hoffman, 1997, Tuczynski et al., 2003, Islami et al., 2015).



Курящие



Некурящие

Рисунок 22. Уровень хромосомных aberrаций у больных аденокарциномой легкого и здоровых, дифференцированных в зависимости от статуса курения

Курение является одним из ведущих факторов риска развития РЛ (Wynder, Hoffman, 1997, Tuczynski, 2003, Islami et al., 2015). Среди обследованных курящих, уровень ХА был несколько превышен по сравнению с некурящими у больных АКЛ ( $3,31 \pm 0,22$  против  $2,29 \pm 0,15$ ,  $p=0,08$ ) и практически не отличался в группе сравнения ( $1,48 \pm 0,11$  против  $1,47 \pm 0,10$ ;  $p=1,0$ ). При сравнении больных со здоровыми цитогенетические показатели достигли статистической значимости и у курящих ( $p=0,000001$ ), и у некурящих ( $p=0,0004$ ) (Рисунок 22).

Индекс курения отражает стаж, интенсивность курения (pack/years, PY). В результате обследованные курящие были разделены на 3 группы: < 10 пачки/лет, 10-24 пачки/лет,  $\geq 25$  пачки/лет.

Наибольшая частота ХА была выявлена у больных АКЛ имеющих индекс курения  $\geq 25$  пачек лет ( $3,37 \pm 1,94$ ) (Рисунок 23).

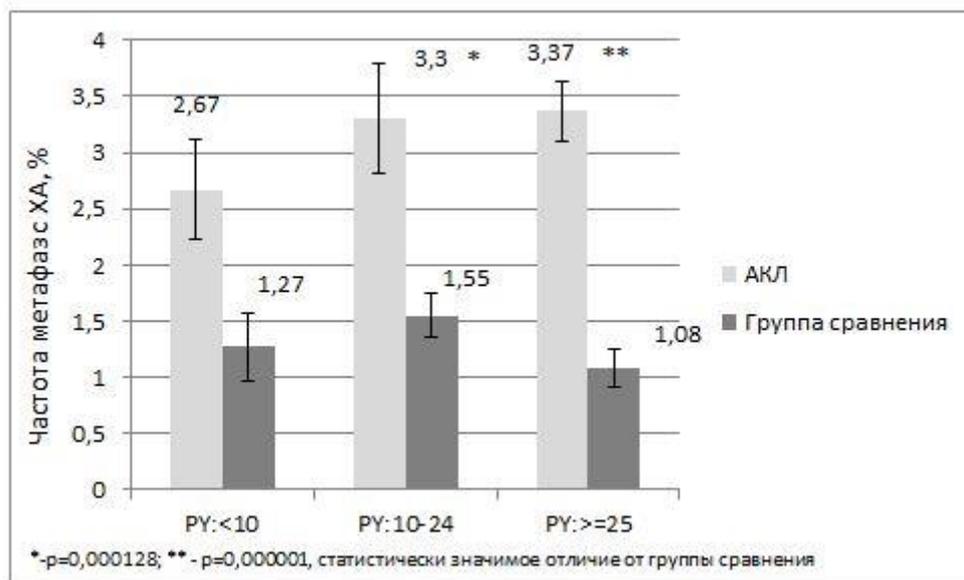


Рисунок 23. Частота хромосомных aberrаций у обследованных больных аденокарциномой легкого и здоровых индивидов в зависимости от индекса курения

Результаты OR для различных факторов риска и типов хромосомных нарушений приведены в таблице 14.

Значимыми предикторами РЛ являлись: возраст, курение (статус) и индекс курения, пол, хронические заболевания легких, производственный стаж. Наибольший риск был зафиксирован для хронических заболеваний легких (OR=6,12 95% CI:5,73-6,51; p=0,000001) и индекса курения (OR=3,44 95% CI: 3,02-3,85; p=0,01).

Оценка риска АКЛ по цитогенетическим параметрам после корректировки на основные конфаундеры показала значимые показатели как для ХА, так и для отдельных типов ХА (aberrации хроматидного типа и aberrации хромосомного типа).

Таблица 14. Бинарная логистическая регрессионная модель оценки риска аденокарциномы легкого по основным факторам риска

Факторы	OR	CI	p
Возраст	1.16	1.13-1.19	0.000001
Курение (статус)	1.47	1.32-1.19	0.000001
Индекс курения	3.44	3.02-3.85	0.000001
Пол	1.33	1.15-1.51	0.001625
Хронические заболевания легких	6.12	5.73-6.51	0.000001
Производственный стаж, лет	1.50	1.35-1.66	0.000001
Хромосомные aberrации	1.66	1.43-1.89	0.000008
Aberrации хроматидного типа	1.66	1.53-1.92	0.000105
Aberrации хромосомного типа	1.35	1.09-1.61	0.022546

### 3.3.3. Rogue cells в обследованной выборке

Кроме того, в нашей выборке был зарегистрирован феномен появления в культуре лимфоцитов больных раком легкого метафаз «нагруженных» aberrациями хромосомного типа: парными фрагментами, транслокациями, дицентрическими, полицентрическими и кольцевыми хромосомами. В мировой литературе такие мультиабберрантные клетки известны под названием rogue cells (RC) (Awa, Neel, 1986).

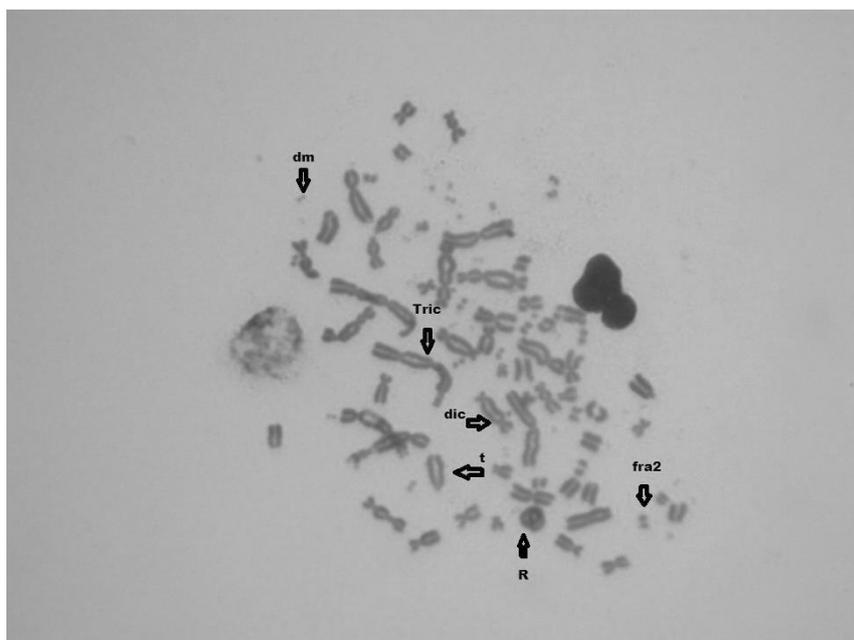


Рисунок 24. Пример rogue cells у больного аденокарциномой легкого

fra2-парный фрагмент, dic-дицентрическая хромосома, Tric-трицентрическая хромосома, R-кольцевая хромосома, t-атипичный моноцентрик, dm - double minutes.

Типичный фенотип RC был диагностирован в 3 случаях больных АКЛ, с частотой  $0,007 \pm 0,005$  на 100 клеток. Максимальное количество aberrаций, зарегистрированное в одной клетке, было 35: трицентрических хромосом - 6, дицентрических хромосом - 7, атипичных моноцентриков - 2, парных фрагментов - 20 (Таблица 15). Все носителей RC - это курящие мужчины, имеющие стаж работы с генотоксикантами на производстве, жители Кемеровской области, со средним возрастом  $55,00 \pm 11,53$ . Все больные с RC имели метастазы в регионарных лимфатических узлах, а двое характеризовались наличием отдаленных метастазов.

Таблица 15. Rogue cells у больных аденокарциномой легкого

Номер индивида	Изучено клеток	Аберрантных клеток, %	Rogue cells, %	Нарушения в rogue cells
1	1100	4,10	0,10	Tric-1, R-1, fra2-4, dm-1
2	200	3,00	0,50	Tric-6, Dic-7, t-2, fra>10, dm>10
3	200	3,00	0,50	Dic-2, R-1, fra-2, t-2

Примечание. Tric - трицентрическая хромосома, R- кольцевая хромосома, fra-фрагменты, fra2- парные фрагменты, Dic- дицентрическая хромосома, t- атипичный моноцентрик, dm - double minutes

Уровень метафаз с единичными aberrациями у больных с РС превышал уровень у больных без РС ( $6,03 \pm 2,50$ ; Me: 4,10 против  $3,08 \pm 0,18$ ; Me: 2,65), статистически значимые отличия были получены по aberrациям хромосомного типа ( $5,33 \pm 3,33$ ; Me: 2,00 против  $1,23 \pm 0,12$ ; Me: 1,00;  $p = 0,03$ ).

Одной из причин возникновения РС называют плотноионизирующее излучение, создаваемое альфа-частицами, попадающими в организм человека в результате вдыхания радиоактивного газа радона (Awa, Neel, 1986). Радон является установленным канцерогеном для человека, долгосрочное воздействие которого, вызывает, прежде всего, онкопатологию легких. Так, по ряду исследований, он стал основной причиной РЛ не только у шахтеров, работающих под землей (National Research Council, 1999), но и у населения, подверженных воздействию радона в помещении (Schoenberg et al., 1990), что может стать возможной причиной появления РС в отдельных группах жителей Кемеровской области (Smyslov et al., 1995, Druzhinin et al., 2016).

Другую возможную причину индукции РС, связывают с инфекционным фактором. В исследованиях J.R. Lazutka et al частота РС достоверно коррелирует с высокими титрами антител к вирусам полиомы (JCV, BKV) (Lazutka et al., 1996). J.V. Neel et al выдвинул гипотезу о том, что РС не только, связаны с JCV, но и оказывают влияние на онкогенез (Neel et al., 1996).

Не стоит исключать влияние на формирование РС также процессов злокачественной трансформации в организме. Известно, что опухолевая клетка в процессах метастатического каскада осуществляет выживание в системном кровотоке, образуя свободно циркулирующие опухолевые клетки (Christiansen, Rajasekaran, 2006).

#### **3.4. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов и aberrаций хромосом у жителей Кемеровской области больных аденокарциномой легкого**

Далее в обследуемой выборке был проведен анализ цитогенетических показателей в зависимости от генотипов генов ферментов репарации, биотрансформации, контроля клеточного цикла и апоптоза, трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB, теломеразной обратной транскриптазы (Таблица 16, приложение, таблицы 33-34). Превышение частоты aberrantных метафаз зафиксировано в группе больных АКЛ с генотипами всех изученных генов по сравнению с группой здоровых доноров.

Таблица 16. Уровень aberrantных метафаз у обследованных с различными вариантами генов *PARP1*, *APEX1*, *XPD*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTT*, *EGFR*, *TERT*, *TP53*, *hOGG1*

Локусы	Генотипы	Группа больных АКЛ		Группа здоровых доноров		p
		Me	Mean ± St.err	Me	Mean ± St.err	
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.86	3.11±0.36	1.00	1.47±0.17	0.000044
	<i>TG</i>	2.50	3.05±0.25	1.30	1.52±0.10	0.000001
	<i>GG</i>	3.33	3.33±0.25	1.50	1.47±0.15	0.000043
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	2.93	2.99±0.25	1.12	1.51±0.11	0.000001
	<i>CG</i>	2.72	3.43±0.32	1.50	1.49±0.11	0.000001
	<i>GG</i>	2.50	2.79±0.44	1.00	1.43±0.23	0.003655
<i>PARP1</i> ( <i>ADPRT</i> ) 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.50	3.07±0.25	1.19	1.47±0.09	0.000001
	<i>TC</i>	2.97	2.93±0.27	1.50	1.43±0.14	0.000001
	<i>CC</i>	3.25	4.48±0.85	1.50	1.90±0.34	0.003981
<i>XPD</i> ( <i>ERCC2</i> ) 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.08	2.62±0.28	1.50	1.56±0.11	0.000211
	<i>TG</i>	2.90	3.18±0.26	1.06	1.38±0.13	0.000001
	<i>GG</i>	3.00	3.89±0.51	1.50	1.51±0.18	0.000017
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	2.86	3.12±0.19	1.49	1.54±0.08	0.000001
	<i>TC</i>	2.50	3.43±0.90	1.00	1.13±0.21	0.017218
	<i>CC</i>	2.93	2.93±0.07	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	3.00	4.18±0.88	1.06	1.73±0.33	0.005274
	<i>CA</i>	2.08	2.58±0.22	1.25	1.44±0.11	0.000013
	<i>AA</i>	3.00	3.55±0.29	1.50	1.54±0.11	0.000001
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.50	3.10±0.28	1.25	1.45±0.09	0.000001
	<i>+</i>	2.97	3.16±0.24	1.49	1.56±0.12	0.000001
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	3.00	3.32±0.33	1.00	1.25±0.20	0.000006

	+	2.50	3.05±0.22	1.50	1.55±0.08	0.000001
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	GG	2.50	2.97±0.24	1.50	1.49±0.09	0.000103
	GC	3.00	3.24±0.32	1.48	1.52±0.13	0.000001
	CC	3.25	3.60±0.56	1.19	1.54±0.25	0.000001
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	AA	2.50	2.80±0.27	1.31	1.33±0.21	0.000103
	AT	3.00	2.96±0.28	1.49	1.47±0.09	0.000001
	TT	3.00	3.55±0.37	1.00	1.55±0.14	0.000001
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	GG	3.00	3.44±0.33	1.50	1.54±0.17	0.000024
	GT	3.00	3.09±0.29	1.50	1.90±0.20	0.000250
	TT	2.29	2.89±0.35	1.25	1.43±0.15	0.004873

Примечание. Me – медиана, M±m – выборочное среднее и ошибка среднего, Min-max – минимальное и максимальное значение, p – достигнутый уровень значимости U-критерия Манна-Уитни.

При сопоставлении частоты ХА у лиц с разными генотипами внутри исследуемых групп статистически значимые отличия получены в группе сравнения по частоте aberrантных метафаз у генотипа *CC* от *TT* гена *PARP1 2285 T>C* ( $p=0,02$ ), а в группе больных АКЛ по уровню ХА и aberrациям хромосомного типа у генотипов *GG* от *TT* гена *XPD 2251 T>G* ( $p=0,04$ ;  $p=0,002$ ), *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163 C>A* ( $p=0,009$ ;  $p=0,003$ ), и aberrациям хроматидного типа у генотипа *CC* от *TT* гена *PARP1 2285 T>C* ( $p=0,006$ ). С учетом поправки на множественность сравнений статистически значимыми являются отличия частоты aberrаций хромосомного типа для генов *XPD 2251 T>G* ( $p_{\text{cor}}=0,03$ ;  $OR_{\text{adj}}=1,90$  95% CI:1,63-2,42;  $p_{\text{adj}}=0,02$ ) и *CYP1A2 -163 C>A* ( $p_{\text{cor}}=0,03$ ;  $OR_{\text{adj}}=1,31$  95% CI:1,20-1,52;  $p_{\text{adj}}=0,01$ ) у больных АКЛ.

Данные отличия реализуются преимущественно за счет парных фрагментов для гена *CYP1A2 -163 C>A* ( $p_{\text{cor}}=0,04$ ), а для гена *XPD 2251 T>G* – за счет парных фрагментов ( $p_{\text{cor}}=0,01$ ) и дицентрических хромосом с фрагментами ( $p_{\text{cor}}=0,02$ ) (Рисунки 25-26).

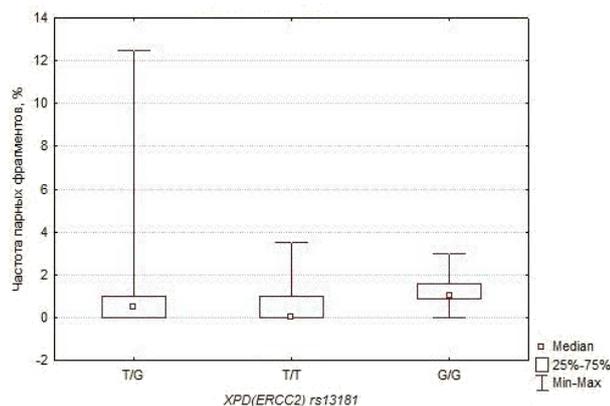


Рисунок 25. Частота встречаемости парных фрагментов у больных аденокарциномой легкого в зависимости от генотипов гена *XPD (ERCC2) rs13181*

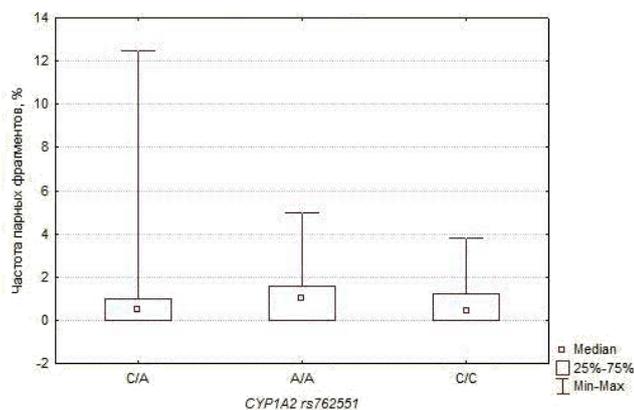


Рисунок 26. Частота встречаемости парных фрагментов у больных аденокарциномой легкого в зависимости от генотипов гена *CYP1A2 rs762551*

Была проанализирована также частота и спектр хромосомных aberrаций с различными генотипами изученных генов с учетом индивидуальных особенностей обследованных (Приложение, таблицы 35-58). У больных АКЛ мужчин чаще регистрировались aberrации хромосомного типа с генотипом *AA*, чем *CA* гена *CYP1A2 -163C>A* ( $1,73 \pm 0,25$  против  $0,82 \pm 0,12$ ,  $p_{\text{cor}}=0,007$ ;  $OR_{\text{adj}}=1,80$  95% CI:1,43-2,18;  $p_{\text{adj}}=0,002$ ). У курящих больных были найдены отличия у генотипа *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163 C>A* по общему уровню ХА ( $3,88 \pm 0,33$  против  $2,50 \pm 0,24$ ,  $p_{\text{cor}}=0,01$ ;  $OR_{\text{adj}}=1,42$  95% CI:1,19-1,65;  $p_{\text{adj}}=0,003$ ), и по aberrациям хромосомного типа ( $1,88 \pm 0,26$  против  $0,81 \pm 0,13$ ,  $p_{\text{cor}}=0,001$ ;  $OR_{\text{adj}}=2,14$  95% CI:1,70-2,57;  $p_{\text{adj}}=0,001$ ). Индивидуумы, имеющие контакт с

генотоксикантами на производстве, характеризовались накоплением aberrаций хромосомного типа для генотипов *AA* по сравнению с *CA* гена *CYP1A2 -163 C>A* ( $1,80 \pm 0,30$  против  $0,74 \pm 0,14$ ,  $p_{\text{cor}}=0,01$ ;  $OR_{\text{adj}}=2,15$  95% CI:1,66-2,64;  $p_{\text{adj}}=0,002$ ), и *GG* по сравнению с *TT* гена *XPD 2251 T>G* ( $2,06 \pm 0,44$  против  $0,76 \pm 0,18$ ,  $p_{\text{cor}}=0,02$ ;  $OR_{\text{adj}}=2,44$  95% CI:1,69-3,19;  $p_{\text{adj}}=0,02$ ). Среди больных, не контактирующих с мутагенами на производстве, зафиксировано превышение уровня ХА у обладателей минорного аллеля *C* (генотипы *CC +GC* против *GG*) гена *TP53 215 G>C* ( $4,07 \pm 0,49$  против  $1,96 \pm 0,27$ ,  $p_{\text{cor}}=0,01$ ;  $OR_{\text{adj}}=1,51$  95% CI:1,18-1,85;  $p_{\text{adj}}=0,02$ ).

При дифференцировке больных в связи с особенностями заболевания получены значимые превышения частоты парных фрагментов у больных с опухолью на нижней доле легкого ( $1,36 \pm 0,21$  против  $0,18 \pm 0,12$ ;  $p_{\text{cor}}=0,01$ ), имеющих метастазы ( $1,39 \pm 0,16$  против  $0,45 \pm 0,13$ ;  $p_{\text{cor}}=0,04$ ), aberrаций хромосомного типа у больных с опухолью на нижней доле легкого ( $1,99 \pm 0,36$  против  $0,41 \pm 0,20$ ;  $p_{\text{cor}}=0,02$ ) для генотипа *GG* от *TT* гена *XPD 2251 T>G*.

Кроме того, отмечается превышение общего уровня ХА у больных с аденокарциномой в правом легком ( $4,00 \pm 0,36$  против  $2,67 \pm 0,32$ ;  $p_{\text{cor}}=0,03$ ), с периферической АКЛ ( $3,56 \pm 0,30$  против  $2,38 \pm 0,21$ ;  $p_{\text{cor}}=0,03$ ), парных фрагментов и aberrаций хромосомного типа на 3 стадии заболевания ( $1,49 \pm 0,24$  против  $0,45 \pm 0,15$ ;  $p_{\text{cor}}=0,02$ ;  $2,05 \pm 0,25$  против  $0,66 \pm 0,22$ ;  $p_{\text{cor}}=0,01$ ), и у больных с АКЛ в правом легком ( $1,37 \pm 0,18$  против  $0,84 \pm 0,31$ ;  $p_{\text{cor}}=0,01$ ;  $1,99 \pm 0,30$  против  $1,14 \pm 0,32$ ;  $p_{\text{cor}}=0,01$ ) для генотипа *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163 C>A*.

Образование структурных ХА происходит вследствие прямого повреждения ДНК или репликации на поврежденной матрице ДНК. Поддержание стабильности клеточного генома обеспечивают различные пути репарации. Индивидуальная способность к репарации ДНК в ответ на повреждение, эффективно предотвращающая накопление ХА, часто определяется полиморфными вариантами генов участвующих в данном процессе (Vodicka et al, 2015). XPD представляет собой важную хеликазу, участвующую в NER, которая связывается с другими продуктами генов репарации ДНК в борьбе с экзогенным повреждением ДНК (Au et al., 2003). Полиморфный вариант *XPD Lys751Gln*

может изменять функцию белка и тем самым влиять на способность к восстановлению ДНК при генотоксической нагрузке. Установлено, что у обладателей варианта *Lys751 ERCC2/XPD* эффективность репарации ДНК выше, чем у носителей *751Gln* (Xiao et al., 2016, Zhang et al., 2017).

Проведенные ранее исследования по оценке роли полиморфизма *XPD Lys751Gln* в формировании ХА демонстрируют противоречивые данные. Отсутствие взаимосвязи между *XPD Lys751Gln* и ХА свидетельствуют анализы здоровых жителей Центральной и Восточной Европы (Kažimírová et al., 2009), некурящих людей подверженных воздействию радона в помещении (Kiuru et al., 2005), работников железнодорожного транспорта (Catalán et al., 2009). Частоты ХА были значительно ниже у лиц, гомозиготных по варианту аллеля *XPD Lys751*, по сравнению с лицами с генотипом дикого типа у 110 работников шинного завода ( $P = 0,003$ ) (Vodicka et al., 2004), больных гиперкератозом индуцированным мышьяком ( $P < 0,01$ ) (Banerjee et al., 2007).

Связь вариантных аллелей *Lys/Gln + Gln/Gln* установлена с уменьшением дицентрических хромосом ( $09,90 \pm 0,69$  против  $12,47 \pm 1,01$  в генотипе *Lys/Lys*;  $p < 0,05$ ), и увеличением аберрантных клеток ( $13,30 \pm 0,99$  против  $08,46 \pm 0,56$  в генотипе *Lys/Lys*;  $p < 0,05$ ) и хроматидных разрывов ( $16,87 \pm 1,27$  против  $10,54 \pm 0,87$  в генотипе *Lys/Lys*;  $p < 0,05$ ) индуцированных ультрафиолетом в лимфоцитах человека *in vitro* (Au, 2003). Особенности *XPD Lys751Gln* и ХА у больных РЛ были оценены Harms et al на 79 пациентах и 69 контрольных доноров и выявили увеличение ХА у носителей генотипов *Lys. / Gln + Gln / Gln* гена *XPD Lys751Gln* ( $P = 0,046$ ) (Harms et al., 2004), что согласуется с нашими исследованиями.

Цитохром P450 1A2 (CYP1A2), член семейства генов *CYP1*, участвующих в метаболической активации различных канцерогенов в промежуточные продукты. Полиморфизм *CYP1A2\*1F (-163C>A)*, который находится в некодирующей области гена, вызывает изменение уровня экспрессия *CYP1A2* путем дифференциального связывания регуляторных белков. Установлено, что генотип *AA* гена *CYP1A2\*1F* увеличивает активность фермента в 2-3 раза, что может приводить к накоплению аддуктов ДНК (Sachse et al., 1999).

Супрессор опухолевого роста TP53, известен как «хранитель генома» благодаря своим разнообразным функциям. Полиморфизм *rs1042522* характеризуется появлением двух изоформ белка p53, отличающихся по биохимическим и биологическим свойствам. Вариант аллеля *Arg72* обладает повышенной способностью активировать p53, усиливая его супрессорную функцию (Pim, Banks, 2004).

Полученные нами данные согласуются с проведенными исследованиями среди больных хроническим гепатитом В и здоровых из группы контроля, где гомозиготный вариант *Pro/Pro* гена *TP53 Arg72Pro* демонстрирует высокую частоту ХА ( $P < 0,05$ ) (Акбаş et al., 2012). Однако в работе N. V. Litviakov et al. с высокой частотой аберрантных клеток и хроматидных разрывов ассоциирован *Arg*-вариант гена *TP53 Arg72Pro* среди больных раком. Данные отличия сохранялись только для больных женщин, но не для мужчин, и сама опытная группа имела гетерогенный характер (опухоли локализовались в желудочно-кишечном тракте (34%), молочной железе (22%), коже (11%), почках (9%), предстательной железе (7%), легких (5%), щитовидной железе (3%), голове шеи, шейке матки, яичник, мочевого пузыря и лимфоидная ткань (10%) (Litviakov et al., 2010).

### **3.5. Анализ межгенных взаимодействий при формировании хромосомных aberrаций у обследованных пациентов**

На следующем этапе нашего исследования был проведен анализ роли межгенных взаимодействий в формировании повышенного уровня ХА у больных АКЛ. Получив с помощью ROC-анализа пороговое значение уровня ХА (2%), исследуемую группу разделили на подгруппы с низкой и высокой частотой ХА и, используя метод MDR, оценили все возможные комбинации полиморфных локусов.

В результате была получена значимая 3-х локусная модель (Таблица 17), включающая полиморфные варианты генов *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *GSTM1 large deletion*, *GSTT1 large deletion*. При этом эффекты *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *GSTM1 large deletion* характеризовались синергизмом и взаимным усилением, а вклад локуса *GSTT1 large deletion* в данной модели дублировался с эффектами данного кластера (Рисунок 27).

Таблица 17. Межгенные взаимодействия, обуславливающие высокую частоту хромосомных aberrаций у больных аденокарциномой легкого

Сочетания полиморфных локусов в модели	Тренировочная сбалансированная точность	Тестируемая сбалансированная точность	Тест на значимость	Чувствительность	Специфичность	Повторяемость результата	Точность модели
<i>CYP1A2</i> ( <i>rs762551 C&gt;A</i> ), <i>GSTM1</i> ( <i>del</i> ), <i>GSTT1</i> ( <i>del</i> )	0.6382	0.6185	<0.0001	0.5761	0,775	10/10	0.7465

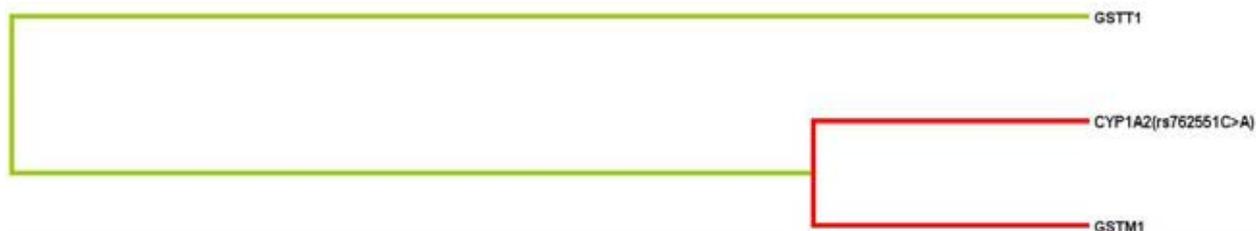


Рисунок 27. Межгенные взаимодействия при формировании хромосомных aberrаций у больных аденокарциномой легкого

Наибольший вклад в формирование ХА у больных АКЛ имел ген *CYP1A2* (*rs762551 C>A*) ( $H=2,74\%$ ). При анализе комбинаций выявлены 6 рисковых и 5 протективных вариантов сочетаний. 4 из 6 выявленных комбинаций генотипов повышенного риска включали *AA+CA* варианты *CYP1A2*, а также 3 комбинации, имеющие делеционные (*DD*) варианты *GSTT1* или *GSTM1*. Наиболее часто встречающимися рисковыми сочетаниями были: *GSTT1 DD - CYP1A2 CA - GSTM1*

*DD; GSTT1 DD - CYP1A2 AA - GSTM1 NN; GSTT1 NN - CYP1A2 AA - GSTM1 DD; GSTT1 NN - CYP1A2 AA - GSTM1 NN.* Наличие вариантов, сопряженных с формированием повышенного риска ХА обнаружено у 52,17% больных АКЛ (OR=3,17; 95% CI:1,59-6,32; p=0,0009).

Уровень ХА отражает степень генотоксической нагрузки на организм и может свидетельствовать о значительном накоплении ДНК аддуктов. В литературе есть данные о корреляции уровня аддуктов ДНК с различными генотипами метаболизма ксенобиотиков (Dračinská et al., 2016) и репарации ДНК (Ooka et al., 2016). Известно, что высокие концентрации ДНК аддуктов могут быть результатом чрезмерной активации соединений ферментами СYP.

Ген цитохрома P450 (СYP) *1A2* участвует в метаболической активации и детоксикации ряда химических соединений (Landi et al., 1996, 1999) и, предполагается, что изменение активности СYP1A2 приводит к накоплению метаболитов в клетке, которые способны вызвать повреждение ДНК (Ghotbi et al., 2007, Gunes et al., 2009).

Семейства глутатион-S-трансфераз (GST) являются ключевыми ферментами II фазы детоксикации, которые играют критически важную роль в защите от продуктов окислительного стресса и электрофильных метаболитов. Индивидуумы со сниженной скоростью детоксикации, связанной с делецией *GSTM1(del)*, имеют несколько более высокий уровень ДНК-аддуктов (Liu et al., 2013), а также повышенный уровень ХА (Hoyos-Giraldo et al., 2009, Васильева и др., 2010, Minina et al., 2017).

Снижению детоксикации ксенобиотиков может способствовать также делеционный полиморфизм гена *GSTT1 (GSTT1(del))*, приводящий к отсутствию синтеза белка. Было обнаружено, что *GSTT1(del)* связан с развитием некоторых типов рака (Roco et al., 2019, Rinck-Junior et al., 2019, Sophonnithiprasert et al., 2019), а также с повышенной восприимчивостью к повреждению ДНК (Kumar et al., 2011, Kadioglu et al., 2012).

### 3.6. Анализ относительной длины теломер в лимфоцитах крови больных аденокарциномой легкого и доноров группы сравнения

В рамках данного исследования был проведен анализ относительной длины теломер у больных АКЛ и доноров из группы сравнения. В результате в группе больных относительная длина теломер статистически значимо превышала данный показатель у здоровых (OR=1,35 95% CI: 1,12-1,58; p=0,01) (Рисунок 28).

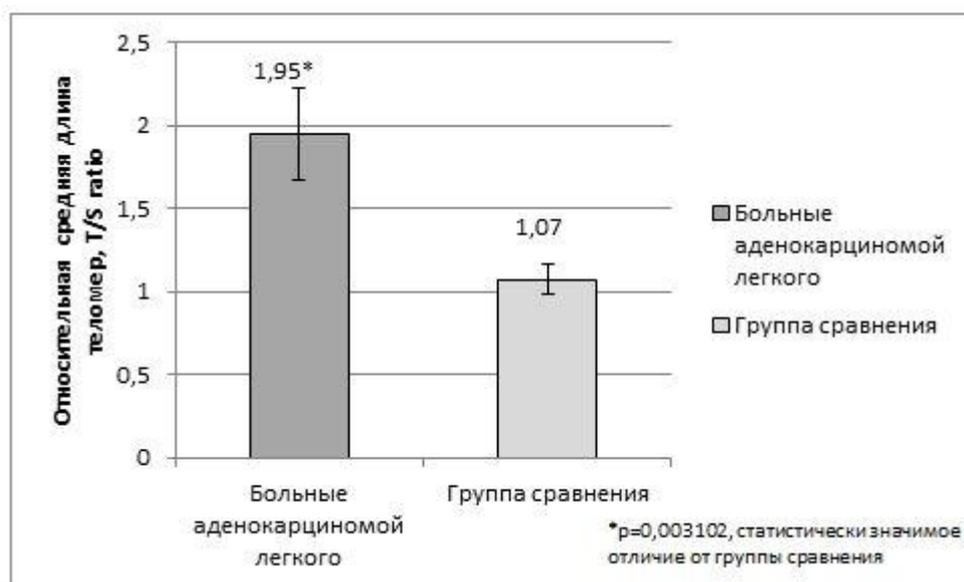


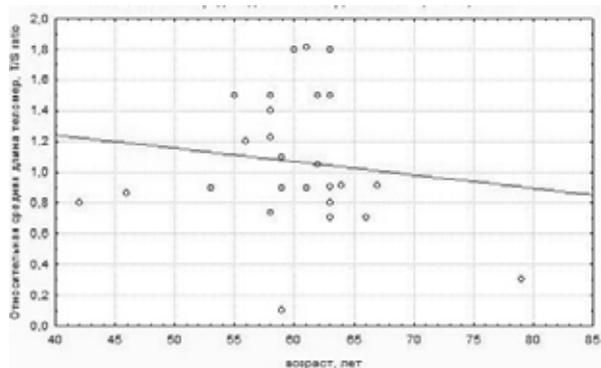
Рисунок 28. Относительная средняя длина теломер в лейкоцитах периферической крови у индивидов больных аденокарциномой легкого и у здоровых

В последнее время активно оценивается связь между длиной теломер лейкоцитов и риском развития онкологических заболеваний. Роль длины теломер у больных онкопатологий легкого не установлена, а полученные результаты ранее являются противоречивыми. Так, исследование пациентов с РЛ показало связь между короткими длинами теломер и повышенным риском рака (P<0.001) (Wu et al., 2003). Аналогичные результаты получены в исследовании J.S. Jang et al.,

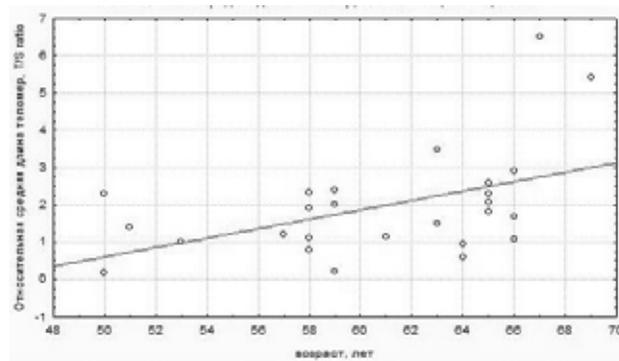
включавшем 243 случая РЛ ( $P < 0.0001$ ) (Jang et al., 2008). В то же время есть работы сообщающие, о связи РЛ с увеличенной длиной теломер (Shen et al., 2011, Lan et al., 2013).

Стратифицированный анализ теломер в соответствии с гистологическими подтипами у больных РЛ демонстрирует удлинение теломер у пациентов с АКЛ (Sanchez-Espiridion et al., 2014, The Telomeres Mendelian Randomization Collaboration, 2017, Yuan et al., 2019), что согласуется с нашими результатами.

Известно, что размер теломер определяется рядом факторов, а их уменьшение нередко ассоциировано с возрастом (Blasco et al., 2005, Armanios et al., 2013), и соответственно риском возраст-зависимых заболеваний. Длина теломер в зависимости от возраста уменьшается в группе сравнения, что согласуется с данными литературы (Blasco et al., 2005, Armanios et al., 2013), но увеличивается у больных АКЛ (Рисунок 29).



Группа сравнения



Больные аденокарциномой легкого

Рисунок 29. Относительная средняя длина теломер у индивидов разного возраста

Сопоставление относительной длины теломер у больных АКЛ и здоровых с учетом пола, статуса курения, контакта с генотоксикантами на производстве позволило установить, что относительная длина теломер была статистически значимо длиннее у больных АКЛ мужчин ( $1,93 \pm 0,39$  против  $1,09 \pm 0,09$ ;  $p=0,02$ ;  $OR=1,33$  95% CI:  $1,08-1,57$ ;  $p=0,02$ ), в группе курящих (Рисунок 30) ( $OR=1,41$  95%

CI:1,11-1,72;  $p=0,03$ ), имеющих стаж работы на вредном производстве (OR=1,47 95% CI:1,17-1,76;  $p=0,01$ ) (Рисунок 31).

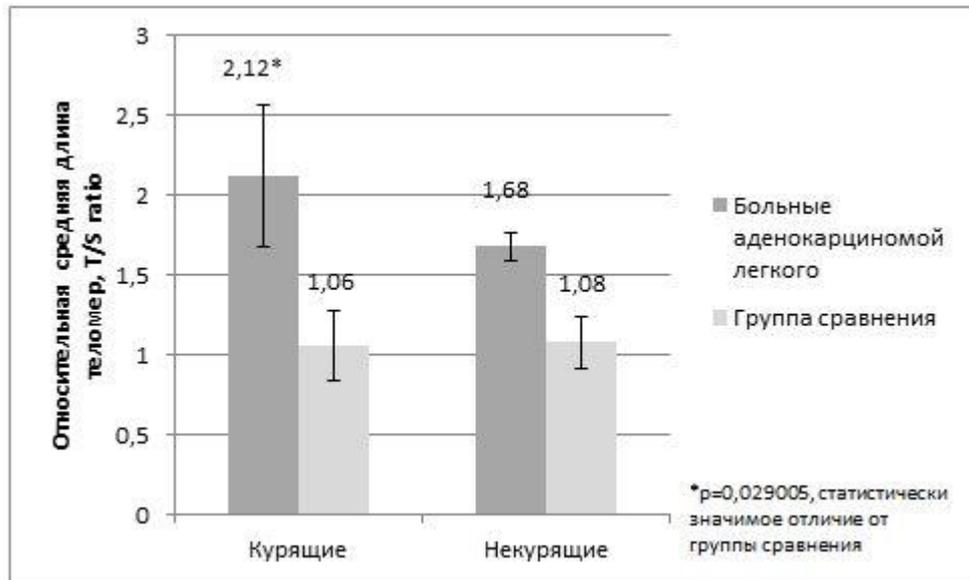


Рисунок 30. Относительная средняя длина теломер у больных аденокарциномой легкого и здоровых, дифференцированных в зависимости от статуса курения

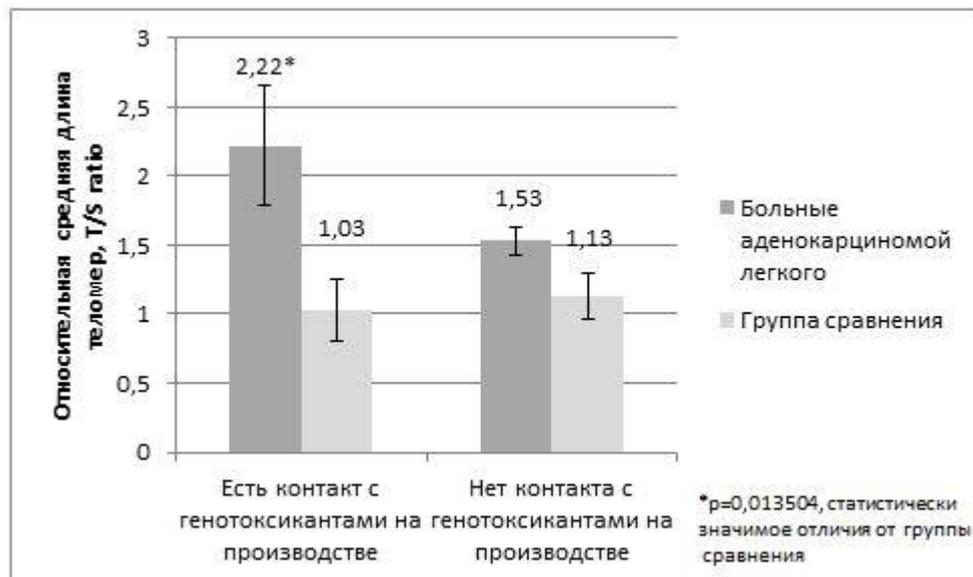


Рисунок 31. Относительная средняя длина теломер у больных

аденокарциномой легкого и у лиц из группы сравнения в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

При разделении больных на группы в соответствие с определенными характеристиками заболевания: стадией, наличием метастазов различия с контролем наблюдались у больных АКЛ, имеющих и не имеющих метастазы (Рисунок 33), на ранних (I-II) и поздних (III-IV) стадиях (Рисунок 32).

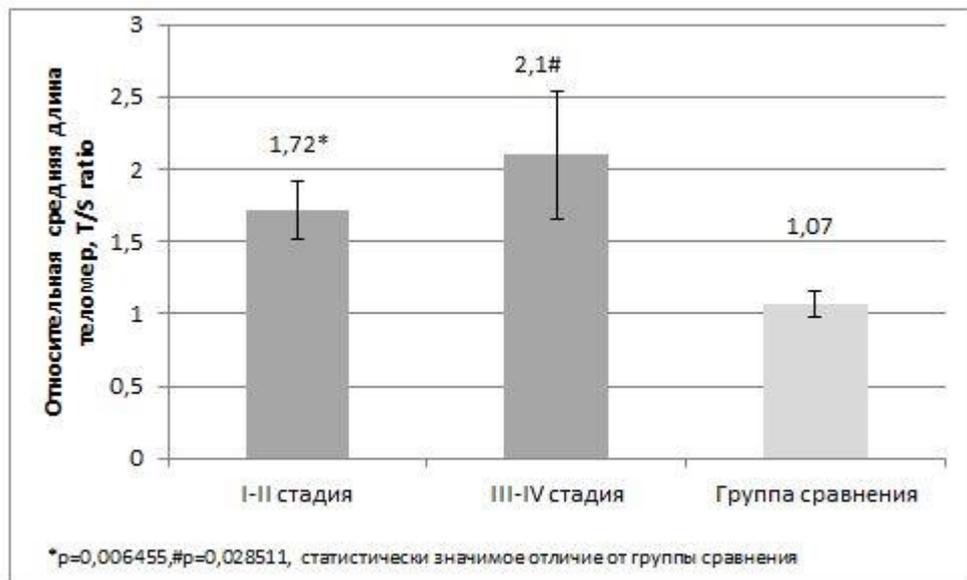


Рисунок 32. Относительная средняя длина теломер у больных аденокарциномой легкого с различными стадиями заболевания и здоровых из группы сравнения

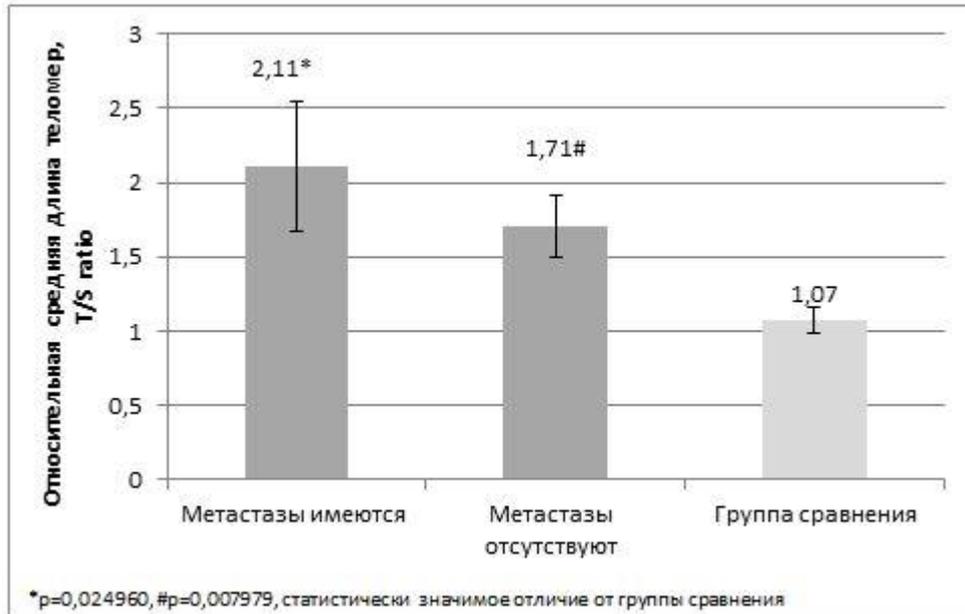


Рисунок 33. Относительная средняя длина теломер у больных аденокарциномой легкого в зависимости от наличия метастазов и здоровых из группы сравнения

Полученные данные о значимой взаимосвязи между АКЛ и длиной теломер отображают описанный в литературе «Telomere Length Paradox», в которой предполагается важность длины теломер для онкогенеза в период второго мутационного удара (Aviv et al., 2017).

Была рассмотрена также длина теломер в зависимости от генотипов полиморфного локуса *TERT*, *rs2736100*, связанного, по литературным данным, как с длиной теломер, так и с РЛ (Lan et al., 2013, Snetselaar et al., 2018). Установлено, что относительная средняя длина теломер у больных АКЛ, была больше у обладателей генотипа *G/G* по сравнению с *T/T* гена *TERT(rs2736100 G>T)* ( $2,25 \pm 0,65$  против  $1,48 \pm 0,28$ ), однако статистической значимости по полученным результатам достигнуто не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования был выполнен поиск взаимосвязи полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* (*rs4646903T>C*), *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*)), репарации ДНК (*hOGG1* (*rs1052133 C>G*), *PARP1* (*rs1136410 T>C*), *APEX1* (*rs1130409 T>G*), *XPB* (*rs13181 T>G*)), контроля клеточного цикла и апоптоза (*TP53* (*rs1042522 G>C*)), трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB (*EGFR* (*rs2227984 A>T*)), теломеразной обратной транскриптазы (*TERT* (*rs2736100 G>T*)) с риском развития АКЛ.

В результате у больных АКЛ статистически значимо отличалась от здоровых из группы сравнения частота встречаемости минорного варианта генотипа гена *XPB* (*rs13181 T>G*), а относительный шанс развития АКЛ у носителей данных генотипов был превышен почти в 2 раза. При дифференцировке больных по индивидуальным особенностям полученные эффекты для гена *XPB* (*rs13181 T>G*) сохранялись у мужчин, курящих, у лиц, имеющих контакт с генотоксикантами на производстве, пациентов зрелого возраста, на поздних стадиях (III-IV) заболевания, и у больных с метастазами.

Биологический ответ на повреждение ДНК имеет решающее значение для поддержания стабильности генома. При удалении ДНК-аддуктов, индуцированных канцерогенами, важным механизмом являются процессы репарации ДНК.

ERCC2 / *XPB* является одним из ключевых ферментов многоступенчатого NER - пути репарации, а кодирующий его полиморфный вариант *XPB* (*rs13181 T>G*) модулирует функции фермента в процессах репарации ДНК. Одним из основных факторов изменения генетической восприимчивости к канцерогенам окружающей среды может быть сниженная способность *XPB* 751Gln восстанавливать повреждения ДНК, индуцированные воздействием бензо(а)пирен-диол-эпоксид, являющимся метаболитом компонентов, табачного

дыма, предприятий энергетического комплекса (Spitz et al., 2000, Qiao et al., 2002, Xiao et al., 2016).

Кроме того, были получены статистически значимые ассоциации АКЛ с полиморфными вариантами изученных локусов в отдельных группах. Так у курящих выявлена ассоциация АКЛ с полиморфными вариантами генов *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*), *EGFR* (*rs2227984 A>T*), у женщин и у лиц с производственным стажем *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*). Для пациентов пожилого возрасте - *GSTT1* (*del*).

Арилгидрокарбонвая гидроксилаза, является ферментом семейства P450 (CYP), который регулирует метаболическую активацию основных классов табачных канцерогенов, таких как, например, ПАУ и ароматические амины (Guengerich, Shimada, 1998). Взаимодействие между полиморфным вариантом *CYP1A1 MspI* и курением табака у больных РЛ показало связь в нескольких исследованиях (Girdhar et al., 2016, Zhang et al., 2017).

Предполагается, также, что специфичные для табака нитрозамины могут индуцировать прогрессирование клеточного цикла, ангиогенез и метастазирование рака путем активации передачи сигналов EGFR при действии никотина на  $\alpha 1nAchR$  (Wang et al., 2013, Li et al., 2015).

Процессы метаболизма эстрогенов нередко сопряжены с канцерогенными механизмами у женщин. Образование реактивных, электрофильных и окислительно-восстановительных метаболитов, опосредовано ферментами цитохромов P450 (CYP) (Martucci, Fishman, 1993, Tsuchiya et al., 2005). Ген *CYP1A1* катализирует образование гидроксильированного эстрогена, а его полиморфный вариант *MspI CYP1A1* ассоциирован с риском онкопатологий у женщин в ряде работ (Chacko et al., 2005, Li et al., 2016, Naif et al., 2018).

Однако при дальнейшем анализе ассоциации с локусом *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*) были получены у мужчин, имеющих контакт с генотоксикантами на производстве, и у курящих мужчин, но не у женщин.

Важной защитной системой организма являются белок GST, относящиеся к метаболическим ферментам II фазы детоксикации ксенобиотиков. По мнению ряда авторов, возраст является ключевым фактором, влияющим на выражение

GSTs (Maurya et al., 2010, Vyskočilová et al., 2013), а полиморфный вариант *GSTT1 (del)* связан с индивидуальной восприимчивостью к различным злокачественным новообразованиям (Phukan et al., 2014, Wang et al., 2015, Chirilă et al., 2015, Zhao et al., 2015).

Анализ межгенных взаимодействий, связанных с повышенным риском АКЛ у жителей г. Кемерово, выявил наиболее значимые трехлокусные модели *XPB (rs13181 T>G) - EGFR (rs2227984 A>T) - TP53 (rs1042522 G>C)* – для АКЛ в целом, *EGFR (rs2227984 A>T) - XPB (rs13181 T>G) - TERT (rs2736100 G>T)* – для мужчин и курящих.

Нестабильность генома при злокачественных новообразованиях, может проявляться в виде структурных или численных изменений хромосом (Burrell et al., 2004, Futreal et al., 2004, Rajagopalan, Lengauer, 2013). У обследуемых был проведен цитогенетический анализ, который установил статистически значимое превышение частоты ХА у больных АКЛ по сравнению со здоровыми.

Частота ХА в периферических лимфоцитах человека служит подтвержденным биомаркером генотоксического воздействия и отражает индивидуальную чувствительность к воздействию генотоксикантов (Hagmar et al., 2001, Bonassi, Au, 2002, Natarajan et al., 2002, Norppa et al., 2006, Skjelbred et al., 2011, Musak et al., 2013, Hemminki et al., 2014). Частота хромосомного повреждения также была увеличена у вновь диагностированных больных раком (Norppa et al., 2006, Bonassi et al., 2008, Vodenkova et al., 2015). А несколько проспективных исследований свидетельствуют о возможности использования уровня ХА, как предиктора злокачественных новообразований (Исламов и др., 2015, Boffetta et al., 2007, Bonassi et al., 2004, Norppa et al., 2006, Hagmar et al., 2004, Vodenkova et al., 2015).

Ряд работ демонстрируют отсутствия влияния на уровень ХА основных факторов, таких как курение, пол, возраст и период между цитогенетическим анализом и обнаружением рака (Bonassi et al., 2008, Rossi et al., 2009), что подтверждается в нашем исследовании.

Полученные отличия по уровню ХА у больных от здоровых сохранялись в группах разного возраста, у мужчин, женщин, лиц, работающих в неблагоприятных условиях, индивидов, не имеющих вредных производственных факторов, курящих, и некурящих.

Некоторые авторы предполагают, что цитогенетические показатели в лимфоцитах периферической крови больных раком могут отражать прогрессирование опухоли, а не быть прогностическим биомаркером (Iarmarsova et al, 2008). Поэтому в обследованной нами группе были оценены различия в частотах ХА, учитывая в группе пациентов стадию заболевания (TNM), размер опухоли, наличие метастазов, локализацию опухоли. Отличия между подгруппами выявлены не были.

Результаты нашего цитогенетического анализа были дополнительно подтверждены использованием бинарных моделей логистической регрессии, скорректированных с учетом основных факторов.

Кроме того, в выборке больных АКЛ были зарегистрированы «*toque cells*».

Роль хромосомных перестроек в канцерогенном процессе, все еще остается открытым вопросом. Есть предположение о том, что отдельные характеристики, связанные с риском развития рака, такие как унаследованные особенности, в метаболических ферментах или способности к восстановлению ДНК, также могут иметь значение при возникновении ХА (Norppa et al., 2004).

В данной работе мы также исследовали возможные ассоциации полиморфизмов в генах ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* (*rs4646903 T>C*), *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*)), репарации ДНК (*hOGG1* (*rs1052133 C>G*), *PARP1* (*rs1136410 T>C*), *APEX1* (*rs1130409 T>G*), *XPB* (*rs13181 T>G*)), контроля клеточного цикла и апоптоза (*TP53* (*rs1042522 G>C*)), трансмембранного рецептора семейства рецепторных тирозинкиназ ErbB (*EGFR* (*rs2227984 A>T*)), теломеразной обратной транскриптазы (*TERT* (*rs2736100 G>T*)) с уровнями хромосомного повреждения.

В группе больных АКЛ было установлено превышение уровня аберраций хромосомного типа для обладателей генотипов *GG*, *AA* генов *XPB* (*rs13181 T>G*),

*CYP1A2* (*rs762551 C>A*) соответственно. Аналогичные результаты получились для больных АКЛ, имеющих стаж работы на вредном производстве. В группе мужчин с АКЛ отличия сохранялись для гена *CYP1A2* (*rs762551 C>A*). У курящих пациентов уровень ХА и aberrаций хромосомного типа был наибольшим у носителей генотипа *AA* гена *CYP1A2* (*rs762551 C>A*). Зафиксирован также высокий уровень ХА у обладателей минорного аллеля *C* (генотипы *CC +GC* против *GG*) гена *TP53 215 G>C* среди больных АКЛ, не контактирующих с мутагенами на производстве. У пациентов с метастазами чаще регистрировались парные фрагменты у носителей генотипа *GG* гена *XPB* (*rs13181 T>G*), а на более поздних стадиях (III) парные фрагменты и aberrации хромосомного типа у больных, имеющих *AA* гена *CYP1A2* (*rs762551 C>A*).

Репарация ДНК является важнейшим механизмом в предотвращении накопления повреждений ДНК (Gillet et al., 2006). Предполагается, что полиморфизм *XPB* (*rs13181 T>G*) может оказывать влияние на скорость восстановления аддуктов ДНК, продуцируемых в том числе и производственными кластогенами (Palli et al, 2001), способствуя формированию риска ХА (Musak et al., 2008).

Цитохром P4501A2 (*CYP1A2*) был идентифицирован как ключевой фактор метаболической активации многих химических канцерогенов, включая различные гетероциклические и ароматические амины, некоторые нитроароматические соединения (Eaton et al., 1995). Большинство межиндивидуальных различий в активности фермента определяется его генетической основой. Взаимосвязь *CYP1A2* с риском ХА на настоящий момент оценена не была. Сообщалось, что *CYP1A2\*1F* (*rs762551*) влияет на индуцируемость фермента, приводя к более высокой его активности в присутствии различных индукторов, в том числе, такого как курение (Sachse et al., 1999, Pavanello et al., 2005, Dobrinas et al., 2011, Pilgrim et al., 2012), что, возможно, служит предпосылкой для формирования риска накопления повреждений хромосом.

p53 является важным продуктом гена-супрессора опухолей *TP53*, который ингибирует злокачественную трансформацию (Vogelstein et al., 2000, Vousden, Lu,

2002, Olivier et al., 2004). Хотя *Trp53* активно не восстанавливает ДНК, он имеет решающее значение для процесса восстановления, поскольку его экспрессия регулирует контрольные точки клеточного цикла, которые могут приостанавливать клеточный цикл для восстановления ДНК. Полиморфные варианты *Trp53* в 72 кодоне оказывают различное влияние на прогрессирование клеточного цикла. Белок, кодируемый вариантом *Arg72* более эффективно индуцирует апоптоз, чем вариант *Pro72* (Dumont et al., 2003, Pim, Banks, 2004).

Анализ комбинаций локусов, приводящих к увеличению частоты хромосомных нарушений у больных АКЛ позволил выявить информативную модель: *CYP1A2 (rs762551 C>A) - GSTM1(del) - GSTT1(del)*.

В результате проведенного исследования относительной длины теломер в клетках крови продемонстрирован повышенный риск развития АКЛ в связи с удлинением теломер. Согласно данным литературы, в клетках крови у больных солидными опухолями может наблюдаться как укорочение, так и удлинение теломер (McNally et al., 2019). Для выяснения механизмов, лежащих в основе полученных нами данных необходимы дополнительные исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Была выявлена ассоциация доминантной модели наследования гена *XPB* (*rs13181 T>G*) с риском развития АКЛ ( $OR_{adj}=1,82$ ; 95% CI:1,27-2,59;  $p_{adj}=0,00009$ ;  $p_{cor}=0,001$ ).

2. С формированием АКЛ у курящих установлена статистически значимая ассоциация *XPB* (*rs13181 T>G*) в доминантной модели наследования ( $OR_{adj}=2,05$ ; 95% CI:1,29-3,26,  $p_{adj}=0,0022$ ;  $p_{cor}=0,0242$ ); *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*) в сверхдоминантной модели наследования ( $OR_{adj}=0,34$ ; 95% CI:0,17-0,70;  $p_{adj}=0,0022$ ;  $p_{cor}=0,0242$ ); *EGFR 2073A>T* (*rs2227984*) в рецессивной модели наследования ( $OR_{adj}=2,67$ ; 95% CI:1,50-4,76;  $p_{adj}=0,00005$ ;  $p_{cor}=0,001$ ). У больных АКЛ, имевших контакт с генотоксикантами на производстве, получена значимая лог-аддитивная модель наследования гена *XPB* (*rs13181 T>G*) ( $OR_{adj}=1,93$ ; 95% CI:1,25-2,98,  $p_{adj}=0,003$ ;  $p_{cor}=0,03$ ), а также обнаружены ассоциация с *CYP1A1* (*rs4646903 T>C*) ( $OR_{adj}=0,13$ ; 95% CI: 0,06-0,31;  $p_{adj}=0,0001$ , AIC 295,5;  $p_{cor}=0,001$  – для сверхдоминантной модели наследования).

3. Спектр выявленных маркеров наследственной предрасположенности варьирует у мужчин (*XPB rs13181*; доминантная модель наследования:  $OR_{adj}=1,99$ ; 95% CI:1,33-2,98;  $p_{adj}=0,00008$ ;  $p_{cor}=0,0009$ ) и женщин (*CYP1A1 rs4646903*; кодоминантная модель наследования:  $OR_{adj}=0,19$ ; 95% CI:0,06-0,62;  $p_{adj}=0,0027$ , AIC 187,9;  $p_{cor}=0,029$ ). Причем, ассоциация АКЛ с лог-аддитивной моделью наследования *XPB* (*rs13181 T>G*) получена у пациентов с III-IV стадией заболевания ( $OR_{adj}=1,69$ ; 95% CI:1,26-2,26;  $p_{adj}=0,00004$ ;  $p_{cor}=0,00044$ ) и с метастазами ( $OR_{adj}=1,53$ ; 95% CI:1,16-2,01;  $p_{adj}=0,003$ ;  $p_{cor}=0,03$ ). При сравнении больных АКЛ и здоровых доноров в разных возрастных группах в группе зрелого возраста установлена статистически значимая ассоциация с *XPB* (*rs13181 T>G*) (доминантная модель наследования:  $OR_{adj}=1,95$ ; 95% CI:1,28-2,98;  $p_{adj}=0,002$ ;  $p_{cor}=0,02$ ). В то время как в группе пожилых пациентов была выявлена ассоциация с *GSTT1(del)* ( $OR_{adj}=4,25$ ; 95% CI:1,78-10,14;  $p_{adj}=0,00004$ ;  $p_{cor}=0,0004$ ).

4. В ходе цитогенетического анализа установлено, что частота метафаз с ХА в клетках крови больных АКЛ была выше, чем в группе сравнения ( $3,14 \pm 0,18\%$  против  $1,47 \pm 0,07\%$ ;  $OR_{adj}=1,66$ ;  $95\% CI=1,43-1,89$ ;  $p_{adj}=0,000008$ ). Отмечено повышение частоты встречаемости одиночных ( $1,92 \pm 0,13\%$  против  $1,03 \pm 0,06\%$ ;  $p=0,000001$ ), парных фрагментов ( $0,90 \pm 0,11\%$  против  $0,32 \pm 0,04\%$ ;  $p=0,000001$ ), дицентрических хромосомы с фрагментами ( $0,75 \pm 0,03\%$  против  $0,04 \pm 0,01\%$ ;  $p=0,000001$ ). У больных АКЛ были зарегистрированы *roque cells* ( $0,007 \pm 0,005\%$ ).

5. Анализ цитогенетических показателей в зависимости от генотипов изученных генов показал статистически значимые отличия по абберрациям хромосомного типа для генотипов *GG* от *TT* гена *XPD 2251 T>G* ( $p_{cor}=0,03$ ;  $OR_{adj}=1,90$   $95\% CI: 1,63-2,42$ ;  $p_{adj}=0,02$ ) и *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163C>A* ( $p_{cor}=0,03$ ;  $OR_{adj}=1,31$   $95\% CI: 1,20-1,52$ ;  $p_{adj}=0,01$ ) у больных АКЛ, по абберрациям хромосомного типа для генотипа *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163C>A* ( $p_{cor}=0,007$ ;  $OR_{adj}=1,80$   $95\% CI: 1,43-2,18$ ;  $p_{adj}=0,002$ ) у больных АКЛ мужчин. У курящих больных были найдены отличия для генотипа *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163C>A* по общему уровню ХА ( $p_{cor}=0,01$ ;  $OR_{adj}=1,42$   $95\% CI: 1,19-1,65$ ;  $p_{adj}=0,003$ ), и по абберрациям хромосомного типа ( $p_{cor}=0,001$ ;  $OR_{adj}=2,14$   $95\% CI: 1,70-2,57$ ;  $p_{adj}=0,001$ ).

Индивидуумы, имевшие контакт с генотоксикантами на производстве, характеризовались накоплением абберраций хромосомного типа для генотипа *AA* от *CA* гена *CYP1A2 -163C>A* ( $p_{cor}=0,01$ ;  $OR_{adj}=2,15$   $95\% CI: 1,66-2,64$ ;  $p_{adj}=0,002$ ), и *GG* от *TT* *XPD 2251 T>G* ( $p_{cor}=0,02$ ;  $OR_{adj}=2,44$   $95\% CI: 1,69-3,19$ ;  $p_{adj}=0,02$ ). Среди больных, не контактирующих с мутагенами на производстве, зафиксировано превышение уровня ХА у обладателей минорного аллеля *C* гена *TP53 215 G>C* ( $p_{cor}=0,01$ ;  $OR_{adj}=1,51$   $95\% CI: 1,18-1,85$ ;  $p_{adj}=0,02$ ).

6. Анализ межгенных взаимодействий при формировании АКЛ позволили выявить статистически значимые модели в общей группе (*XPD (T2251G)*, *EGFR (A2073T)*, *TP53 (G215C)*;  $p<0,0001$ ), у мужчин (*XPD (T2251G)*, *TERT (1574-3777 G>T)*, *EGFR (A2073T)*;  $p<0,0001$ ); у курящих (*XPD (T2251G)*, *TERT (1574-3777 G>T)*, *EGFR (A2073T)*;  $p<0,0001$ ). Анализ структуры межгенных взаимодействий

при формировании ХА у больных АКЛ позволил выявить статистически значимую трехлокусную модель, которая включала в себя *CYP1A2* (*rs762551 C>A*), *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*) ( $p < 0,0001$ ).

7. Установлено, что у больных АКЛ относительная длина теломерных повторов больше чем у здоровых ( $1,95 \pm 0,28$  против  $1,07 \pm 0,09$ ;  $p = 0,0003$ ; OR=1,35 95% CI: 1,12-1,58;  $p = 0,01$ ).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая тот факт, что в настоящем исследовании были обследованы преимущественно мужчины (70%), для получения более полной картины о спектре мутаций при АКЛ целесообразно расширение выборки за счет женщин больных АКЛ, курящих, имеющих контакт с генотоксичными канцерогенами (среди обследованных нами женщин, имеют стаж работы на вредном производстве – 27%, а курящих – 13%).

Дальнейшее изучение взаимосвязи ХА с полиморфными вариантами генов, контролирующими защитные механизмы организма, также требует анализа значительно большей выборки пациентов (среди обследованных нами цитогенетический анализ был проведен у 50% больных АКЛ).

Углубление представлений о причинах возникновения, возможной биологической роли и практической значимости цитогенетического феномена *roque cells* (клетки с множественными абберациями хромосомного типа). С учетом имеющихся к настоящему времени гипотез оценить роль предполагаемых причин возникновения данных клеток (инфекционные факторы, радиационное воздействие, процессы малигнизации в организме др.), провести идентификацию в *roque* лимфоцитах каждой отдельной хромосомы и её фрагментов.

Для понимания специфики выявленной взаимосвязи между АКЛ и длиной теломер необходимо увеличение объема выборки, дифференциация групп в зависимости от множества потенциальных конфаундеров.

Разработка алгоритма персонализированных подходов профилактических мероприятий АКЛ у индивидуумов, обладающих повышенной чувствительностью к канцерогенам.

Учитывая гетерогенный характер опухоли легкого, возникает необходимость обследования других гистологических групп РЛ (крупноклеточный, мелкоклеточный и др.)

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего прогнозирования риска развития аденокарциномы легкого, рекомендуется проводить молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов *XPB rs13181*, *EGFR rs2227984*, *TP53 rs1042522* - у всех обследуемых; *XPB rs13181*, *EGFR rs2227984*, *TERT rs2736100* – у мужчин; *CYP1A1 rs4646903* – у женщин; *XPB rs13181*, *CYP1A1 rs4646903*, *TERT rs2736100*, *EGFR rs2227984* – у курящих; *XPB rs13181* – у обследуемых зрелого возраста; *GSTT1(del)* – у обследуемых пожилого возраста; *XPB rs13181*, *CYP1A1 rs4646903* – у обследуемых, имеющих контакт с генотоксикантами на производстве.
2. Оценка спонтанного уровня хромосомных aberrаций и измерение длины теломерных повторов в лимфоцитах крови может быть рекомендовано всем обследуемым, как фактор повышенной канцерогенной опасности.
3. Для определения риска хромосомных нарушений рекомендуется проводить исследование полиморфных локусов *XPB rs13181*, *CYP1A2 rs762551*, *GSTM1 (del)*, *GSTT1 (del)* - у всех обследуемых; *CYP1A2 rs762551* – у мужчин и курящих; *CYP1A2 rs762551*, *XPB rs13181* – у обследуемых, имеющих контакт с генотоксикантами на производстве; *TP53 rs1042522*– у обследуемых, не имеющих контакт с генотоксикантами на производстве.
4. При выявлении высокого риска развития аденокарциномы легкого по результатам обследования показано проведение регулярного углубленного медицинского обследования, желательно с применением полногеномного подхода.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АКЛ - аденокарцинома легкого

ГС - Группа сравнения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого

ПАУ – полициклические ароматические углеводороды

РЛ - рак легкого

ХА – хромосомные aberrации

*ADPRT (PARP1)* – adenosine diphosphate ribosyl transferase / Poly(ADP-ribose) polymerase 1/ (адениндифосфатрибозилтрансфераза / поли-АДФ-рибозил-полимераза)

*APEX1* – apurinic/apyrimidinic endodeoxyribonuclease 1  
(апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1)

BER - base excision repair (эксцизионная репарация оснований)

*CI* – доверительный интервал

*CYP* – номенклатурное обозначение цитохрома P-450

*CYP1A2, CYP1A1* – cytochrome p450 (гены цитохрома P-450 1A1 и P-450 1A2)

*EGFR* - epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

*GST* – номенклатурное обозначение глутатион-S-трансфераз

*GSTM1, GSTT1* – glutathione s-transferase M1, T1 (глутатион-S-трансферазы M1, T1)

GWAS – genome Wide Association Study (широкогеномные ассоциативные исследования)

*hOGG1*– human 8-Oxoguanine-DNA Glycosylase (оксогуанин гликозилаза человека 1)

NER - Nucleotide excision repair (эксцизионная репарация нуклеотидов)

OR - Odds Ratio (отношение шансов)

PY - Pack-Years (индекс курения, выраженный в пачках/лет)

RC - rogue cells (клетки со множественными повреждениями хромосом обменного типа)

SNP – single nucleotide polymorphism (однонуклеотидные полиморфные маркеры)

*TERT* - telomerase reverse transcriptase (теломеразная обратная транскриптаза)

Trp53 - tumor protein 53 (онкоген p53)

*XPD/ERCC2* – xeroderma pigmentosum group D/excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2 (комплементационная группа пигментной ксеродермы D)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бочков, Н.П. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека / Н.П. Бочков, А.Н. Чеботарев, Л.Д. Катосова, В.И. Платонова // Генетика. - 2001. - Т. 37(4). - С. 549-557.
2. Васильева, З.Ж. Связь полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 с количественным уровнем цитогенетических нарушений у рабочих уранового производства / З.Ж. Васильева, Р.И. Берсимбаев, Б.О. Бекманов, И.Е. Воробцова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50. – № 2. – С. 148-152.
3. Великов, В.А. Молекулярная биология / В.А. Великов. – Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2013. – 84 с.
4. Воробьева, Н.Ю. Исследование уровня повреждений ДНК в лимфоцитах периферической крови больных раком простаты / Н.Ю. Воробьева, М.М. Антошина, И.И. Пелевина и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2012. - № 12-4. - С. 24.
5. Головнова, К.А. SNP-мутации комплекса иммунорегуляторных молекул при раке головы и шеи разной локализации К.А. Головнова, Б.Ю. Гумилевский // Врач-аспирант. - 2015. - №1.2(68). - С.220-224.
6. Давыдов, М.И. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий // В сборнике - Новое в терапии рака легкого, под редакцией Н.И. Переводчиковой, М., 2003. – С. 41-53.
7. Закурдаева, К.А. Особенности цитогенетических эффектов при острых лейкозах и использование их в прогностических целях: автореф. дис. ... кан. мед. наук: 03.02.07 / Закурдаева Кристина Александровна – Москва, 2010. - 21с.
8. Имянитов, Е.Н. Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях лёгкого / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. - 2018. - Т. 19 (2). - С. 93-104.

9. Исламов, З.С. Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике ретинобластомы / З.С. Исламов, М.С. Гильдиева, Р.Х. Усманов // Практическая медицина. - 2015. - Т.1 — С. 137-139.

10. Какабаев, А.А. Генотоксикологическая оценка уровня хромосомных нарушений в лимфоцитах крови жителей Северного Казахстана, занятых на предприятиях уранодобывающей промышленности / А.А. Какабаев, Б.У. Утебаева, А.А. Алиева и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Приложение № 1. – С. 127.

11. Кoryтина, Г.Ф. Молекулярно-генетический анализ наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания: дисс... на соискание уч. ст. д. б. н: 03.02.07 / Кoryтина Гульназ Фаритовна. – Уфа, - 2012. – 399 с.

12. Кузнецова, И.А. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК XRCC1 C194T и XPD A751C при раке легкого / И.А. Кузнецова, А.И. Дмитриева, С.С. Ракитин, В.В. Новицкий // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - Приложение № 1. - С. 65-66.

13. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352с.

14. Ларин, С.А. Заболеваемость населения кемеровской области раком лёгкого и раком желудка с 1996 г. по 2015 г. /С.А. Ларин, С.А. Мун, В.В. Браиловский и др. // Медицина в Кузбассе. - 2017. - Т. 16 (2). - С. 14-19.

15. Логинов, В. И. Ассоциация полиморфных маркеров Arg72Pro гена онкосупрессора TP53 и T309G гена MDM2 с риском развития немелкоклеточного рака легкого у русских Московского региона /В. И. Логинов, М. В. Аткарская, А. М. Бурденный и др. // Молекулярная биология. - 2014. - Т. 48(1). - С. 62–68

16. Мансурова, Г.Н. Хромосомные aberrации и полиморфизм генов эксцизионной репарации у работников СХК с онкологическими заболеваниями / Г.Н. Мансурова, П.В. Иванина, Н.В. Литвяков и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 84-85.

17. Назаренко, С.А. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье / С.А. Назаренко, Н.А. Попова, Л.П. Назаренко, В.П. Пузырев. – Томск: «Печатная мануфактура», 2004. – 270 с.
18. Певницкий, Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями / Л.А. Певницкий // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 7. – С. 48-51.
19. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2019. - илл. - 250 с.
20. Поддубная, И.В. Онкология. Справочник практического врача / И.В. Поддубная. - Москва: МЕДпресс-информ, 2009. - 768с.
21. Полищук Л.З. Структурные аберрации хромосом в лимфоцитах периферической крови у больных предраком и раком эндометрия / Л.З.Полищук, И.П. Несина // Цитология и генетика. - 1995 – Т. 29. - № 3. – С.17-24.
22. Сапин, М.Р., Брыксина З.Г. Анатомия и физиология детей и подростков / М.Р. Сапин, З.Г. Брыксина. – М.: Академия, 2000. – 465 с.
23. Сорочинская, У.Б. Применение метода ДНК-комет для оценки повреждений днк, вызванных различными агентами окружающей среды/ У.Б. Сорочинская, В.М. Михайленко // Онкология — 2008. - Т. 10 (3). - С. 303-309.
24. Фрейдин М.Б. Частота и спектр хромосомных аберраций у работников Сибирского химического комбината / М.Б. Фрейдин, Е.О. Васильева, Е.В. Скобельская и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2005 - №2 - С. 75-82.
25. Ada, A.O. Cytogenetic damage in Turkish coke oven workeexposed to polycyclic aromatic hydrocarbons: Association with CYP1A1, CYP1B1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms / A.O. Ada, C. Demiroglu, M. Yilmazer et al. // Arh Hig Rada Toksikol. - 2013. – V. 64(3). - P. 359-369.
26. Adibhesami, G. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) Polymorphisms and Lung Cancer Risk among a Select Group of Iranian People / G. Adibhesami, G. R. Shahsavari, A. Amiri et al. // Asian Pac J Cancer Prev. – 2018. – V.19(10). – P. 2921 - 2927.

27. Ak, G. Lung cancer in individuals less than 50 yeaf age / G. Ak, M. Metintas, S. Metintas et al. // Lung. – 2007. – V. 185. – P. 279–286.
28. Akbaş, H. Role of p53 codon 72 polymorphism in chromosomal aberrations and mitotic index in patients with chronic hepatitis B / H. Akbaş, K. Yalcin, H. Isi et al. // Braz J Med Biol Res. – 2012. – V. 45(11). - P. 1011-1016.
29. Akimoto, T. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas / T. Akimoto, N.R. Hunter, L. Buchmiller et al. // Clin Cancer Res. - 1999. – V. 5. – P. 2884 –2890.
30. Allsopp, R.C. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts / R.C. Allsopp, H. Vaziri, C. Patterson et al. // Proc Nat Acad Sci. – 1992. – V. 89. – P. 10114–10118.
31. Almeida, K.H. A unified view of base excision repair: lesion-dependent protein complexes regulated by post-translational modification / K.H.Almeida, R.W. Sobol // DNA Repair (Amst.). – 2007. – V. 6(6). – P. 695–711.
32. Altay, A. Salvia fruticosa Modulates mRNA Expressions and Activity Levels of Xenobiotic Metabolizing CYP1A2, CYP2E1, NQO1, GPx, and GST Enzymes in Human Colorectal Adenocarcinoma HT-29 Cells / A. Altay, F. Bozoğlu // Nutr Cancer. – 2017. - V. 69(6). P. 892–903.
33. Ambroise, D. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding / D. Ambroise, P. Wild, J.J. Moulin // Scand J Work Environ Health. – 2006. – V. 32. - P. 22–31.
34. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. - Atlanta: American Cancer Society, - 2015. – 54 p.
35. Antoniali, G. Mammalian APE1 controls miRNA processing and its interactome is linked to cancer RNA metabolism / G. Antoniali, F. Serra, L. Lirussi et al. // Nat Commun. – 2017. – V. 8. – P. 797.
36. Aristei, C. Frequency of sister chromatid exchanges and micronuclei monitored over time in patients with early-stage breast cancer: results of an observational study / C. Aristei, F. Stracci, P. Guerrieri et al. // Cancer Genet Cytogenet. – 2009. - V.192(1). - P. 24-29.

37. Armanios, M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms / M. Armanios // *J Clin Invest.* – 2013. – V. 123. – P. 996–1002.
38. Artandi, S.E. A critical role for telomeres in suppressing and facilitating carcinogenesis / S.E. Artandi, R.A. DePinho // *Curr Opin Genet Dev.* - 2000. - Vol. 10. – P. 39–46.
39. Au, W.W. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays / W.W. Au, S.A. Salama, C.H. Sierra-Torres // *Environ Health Perspect.* – 2003. – V. 111. – P. 1843–1850.
40. Aviv, A. Mutations, Cancer and the Telomere Length Paradox / A. Aviv, J.J. Anderson, J.W. Shay // *Trends Cancer.* – 2017. – V. 3(4). – P. 253-258.
41. Awa, A.A. Cytogenetic ‘rogue’ cells: what is their frequency, origin, and evolutionary significance? / A.A. Awa, J.V. Neel // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1986. - V. 83. - P.1021–1025.
42. Azuma, K. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer / K. Azuma, K. Ota, A. Kawahara, et al. // *Ann Oncol.* – 2014. – V. 25. – P. 1935–1940.
43. Baik, C. S. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy / C. S. Baik, N. J. Myall, H. A. Wakelee // *Oncologist.* – 2017. - V.22 (7). – P. 786–796.
44. Banerjee, M. Polymorphism in the ERCC2 codon 751 is associated with arsenic-induced premalignant hyperkeratosis and significant chromosome aberrations / M. Banerjee, J. Sarkar, J.K. Das et al. // *Carcinogenesis.* - 2007. – V. 3. - P. 672–676.
45. Barker, F.G. EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme / F.G. Barker, M.L. Simmons, S.M. Chang et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. – V. 51. – P. 410–418.
46. Barlesi, F. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French

Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) / F.Barlesi, J. Mazieres, J.P. Merlio et al. // *Lancet*. - 2016. - V. 387. - P. 1415–1426.

47. Barth, P.J. Proliferation and number of Clara cell 10-kDa protein (CC10)-reactive epithelial cells and basal cells in normal, hyper-plastic and metaplastic / P.J. Barth, S. Koch, B. Muller et al. // *Virchows Arch*. - 2000. - V. 437(6). - P. 648-655.

48. Bean, J. MET amplification occur with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumor with acquired resistance to gefitinib or erlotinib / J. Bean, C. Brennan, J.Y. Shih et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2007. - V. 104. - P. 20932–20937.

49. Belinsky S. A., Role of Clara Cells and Type II Cells in the Development of Pulmonary Tumors in Rats and Mice Following Exposure to a Tobacco-Specific Nitrosamine / S. A. Belinsky, T. R. Devereux, C. M. White et al. // *Experimental Lung Research*. - 1991. - V. 17. - P. 263-278.

50. Bellini, M.F. Alterations of the TP53 gene in gastric and esophageal carcinogenesis / M.F. Bellini, A.C. Cadamuro, M. Succi // *J Biomed Biotechnol*. - 2012. - V. 2. - P. 891961.

51. Bennett, W.P. Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer / W.P. Bennett, S.P. Hussain, K.H. Vahakangas et al. // *J Pathol*. - 1999. - V. 187. - P. 8-18.

52. Bergethon, K. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancer / K. Bergethon, A.T. Shaw, S.H. Ou et al. // *J Clin Oncol*. - 2012. - V. 30. - P. 863-870.

53. Bieche, I. Poly(ADP-ribose) polymerase gene expression status and genomic instability in human breast cancer / I. Bieche, G. de Murcia, R. Lidereau // *Clin Cancer Res*. - 1996. - V. 2. - P. 1163–1167.

54. Blackburn, E.H. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging / E.H. Blackburn, C.W. Greider, J.W. Szostak // *Nat Med*. - 2006. - V. 12. - P. 1133–1138.

55. Blackburn, E.H. Switching and signaling at the telomere / E.H. Blackburn // *Cell*. - 2001. – V. 106. – P. 661–673.
56. Blasco, M.A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond / M.A. Blasco // *Nature reviews Genetics*. – 2005. – V. 6. – P.611–622.
57. Boffeta, P. Chromosomal Aberrations and Cancer Risk: Results of a Cohort Study from Central Europe / P. Boffeta, O. van der Hel, H. Norppa et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – V. 165(1). - P.36-43.
58. Bolognesi, C. Age-related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations and micronuclei in human lymphocytes / C. Bolognesi, A. Abbondandolo, R. Barale et al. // *Cancer Epidemiol. BiomarkePrev.* – 1997. - V.6. – P. 249–256.
59. Bonassi, S. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans / S. Bonassi, A. Znaor, M. Ceppi et al. // *Carcinogenesis*. – 2007. – V. 28. – P. 625–631.
60. Bonassi, S. Biomarkerin molecular epidemiology studies for health risk prediction / S. Bonassi, W. W. Au // *Mutat. Res.* – 2002. – V. 511. – P. 73–86.
61. Bonassi, S. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries / S. Bonassi, H. Norppa, M. Ceppi et al. // *Carcinogenesis*. - 2008 – V. 29(6). - P.1178-1183.
62. Bonassi, S. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies / S. Bonassi, R. El-Zein, C.Bolognesi, M. Fenech // *Mutagenesisvol.* – 2011. – V. 26(1). – P. 93-100.
63. Bonassi, S. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future prospects / S. Bonassi, D. Ugolini, M. Kirsch-Voldeet al. // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2005. – V.45. – P.258-270.
64. Bonassi, S. Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiologic perspective / S. Bonassi, A. Znaor, H. Norppa, L. Hagmar // *Cytogenet. Genome Res.* – 2004. – V. 104. – P. 376-382
65. Boveri, T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren / T. Boveri - Fischer: Jena, 1914.

66. Bu, Z.B. Four polymorphisms in the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and lung cancer risk: a meta-analysis / Z.B. Bu, M. Ye, Y. Cheng, W.Z. Wu // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – V. 15(14). – P. 5673-5679.
67. Bulus, H. Expression of CYP and GST in human normal and colon tumor tissues / H. Bulus, S. Oguztuzun, G. Güler Simsek et al. // *Biotech Histochem.* - 2019. – V. 94(1). – P. 1-9.
68. Burrell, R. A. Replication stress links structural and numerical cancer chromosomal instability / R. A. Burrell, S. E. McClelland, D. Endesfelder et al. // *Nature.* – 2013. – V. 494. – P. 492–496.
69. Cai, L. APE1 Asp148Glu polymorphism and lung cancer susceptibility / L. Cai, Y. Fu, Y. Zhang // *Tumour Biol.* – 2014. – V. 35(6). – P. 5237-5244.
70. Caldecott, K.W. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor' in vitro / K.W. Caldecott, S. Aoufouchi, P. Johnson, S. Shall // *Nucleic Acids Res.* – 1996. – V. 24. – P. 4387–4394.
71. Calles, A. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokeand never smokewith KRAS mutant lung cancer / A. Calles, X. Liao, L.M. Sholl et al. // *J Thorac Oncol.* – 2015. – V. 10. – P.1726–1735.
72. Camelo, R.M. Amifostine protection against mitomycin-induced chromosomal breakage in fanconi anaemia lymphocytes / R.M. Camelo, F.S. Kehdy, C.E. Salas, M.T.Lopes // *Molecules.* – 2008. - V. 13(8). – P. 1759-1772.
73. Campbell, J.D. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas / J.D. Campbell, A. Alexandrov, J. Kim et al. // *Nat Genet.* – 2016. – V. 48. – P. 607–616.
74. Cardarella, S. Clinical, pathologic, and biologic features associated with *BRAF* mutations in non-small cell lung cancer / S. Cardarella, A. Ogino, M. Nishino et al. // *Clin Cancer Res.* – 2013. – V. 19. - P. 4532-4540.
75. Carpenter, G. Receptofor epidermal growth factor and other polypeptide mitogens / G. Carpenter // *Annu Rev Biochem.* – 1987. – V. 56. – P. 881-914.

76. Catalán, J. Chromosomal aberrations in railroad transit workers: effect of genetic polymorphisms / J. Catalán, I. Heilimo, G.C. Falck et al. // *Environ Mol Mutagen.* – 2009. – V. 50(4). P. 304-316.
77. Cazier, J. B. General lessons from large-scale studies to identify human cancer predisposition genes / J. B. Cazier, I. J. Tomlinson // *Pathol.* – 2010. - V. 220. - P.255–262
78. Chabanon, R. M. PARP inhibition enhances tumor cell–intrinsic immunity in ERCC1-deficient non–small cell lung cancer / R. M. Chabanon, G. Muirhead, D. B. Krastev et al. // *J Clin Invest.* – 2019. - V. 129(3). – P. 1211–1228.
79. Chacko, P. Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome / P. Chacko, T. Joseph, B.S. Mathew // *Mutat Res.* - 2005. – V.581(1–2). – P.153–163.
80. Chang, P. Micronuclei levels in peripheral blood lymphocytes as a potential biomarker for pancreatic cancer risk / P.Chang, Y. Li, D. Li // *Carcinogenesis.* – 2010. – V. 32(2). - P.210–215.
81. Chapman, J.R. Playing the end game: DNA double-strand break repair pathway choice / J.R. Chapman, M.R. Taylor, S.J. Boulton // *Mol Cell.* - 2012. - V.47. - P. 497–510.
82. Chemnitz, J.M. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation / J.M. Chemnitz, R.V. Parry, K.E. Nichols et al. // *J. Immunol.*- 2004. – V.173. – P. 945-950.
83. Chen, F. Declining incidence rate of lung adenocarcinoma in the United States / F. Chen, W.F. Bina, P. Cole // *Chest.* - 2007. – V. 131. – P. 1000–1005.
84. Chen, K.Y. Distribution according to histologic type and outcome by gender and age group in Taiwanese patients with lung carcinoma / K.Y. Chen, C.H. Chang, C.J. Yu et al. // *Cancer .* – 2005. – V. 103. – P. 2566–2574.
85. Chen, Y. The expression, induction and pharmacological activity of CYP1A2 are post-transcriptionally regulated by microRNA hsa-miR-132-5p / Y. Chen,

L. Zeng, Y. Wang, W. H. Tolleson et al. // *Biochem Pharmacol.* – 2017. - V. 145. – P. 178–191.

86. Chen, Y.B. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study / Y.B. Chen, C.Y. Mu, J.A. Huang // *Tumori.* – 2012. – V. 98. – P. 751–755.

87. Chen, Y.Y. Relationship between programmed death-ligand 1 and clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer patients / Y.Y. Chen, L.B. Wang, H.L. Zhu et al. // *Chin Med Sci J.* – 2013. – V. 28. – P. 147–151.

88. Chirilă, D.N. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genetic variants in multiple urologic cancer/ D.N. Chirilă, R. Popp, Ș. Vesa et al. // *Chirurgia (Bucur).* – 2015. – V. 110(3). – P. 254-261.

89. Chou, T. Y. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer / T. Y. Chou, C.H. Chiu, L.H. Li et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11. – P. 3750–3757.

90. Christiansen, J.J. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis / J.J. Christiansen, A.K. Rajasekaran // *Cancer Res.* – 2006. - V. 66. – P. 8319–8326.

91. Collisson, E.A. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma / E.A. Collisson, J.D. Campbell, A.N. Brooks // *Nature.* – 2014. – V. 511(7511). – P. 543–550.

92. Cooper, W.A. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma / W.A. Cooper, T. Tran, R.E. Vilain et al. // *Lung Cancer.* – 2015. - V. 89. – P. 181–188.

93. Cosme-Blanco, W. Telomere dysfunction suppresses spontaneous tumorigenesis in vivo by initiating p53-dependent cellular senescence / W. Cosme-Blanco, M.F. Shen, A.J. Lazar et al. // *EMBO Rep.* – 2007. – V. 8. – P. 497–503.

94. Costa, G. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil / G. Costa, L.C. Thuler, C.G. Ferreira // *Lung Cancer.* – 2016. – V. 97. – P. 66–72.

95. Davies, R.L. Genetic analysis of epidermal growth factor action: Assignment of human epidermal growth factor receptor to chromosome 7 / R.L. Davies, V.A. Grosse, R. Kucherlapati et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 1980. – V. 77. –P. 4188–4192.
96. De Groot, P.M. The epidemiology of lung cancer / P.M. de Groot, C.C. Wu, B.W. Carter et al. // *Transl Lung Cancer Res.* – 2018. – V. 7(3). – P. 220-233.
97. De Pascalis, I. Sister chromatid exchange: possible approach to characterize familial breast cancer patients / I. De Pascalis, B. Pilato, A. Mazzotta et al. // *Oncol Rep.* – 2015. – V. 33(2). – P. 930-934.
98. De Ruyck, K. Polymorphisms in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk / K. De Ruyck, M. Szaumkessel, I. Rudder et al. // *Mutat Res.* – 2007. – V. 631. – P. 101–110.
99. De Sousa, V.M.L. Heterogeneity in Lung Cancer / V.M.L. De Sousa, L. Carvalho // *Pathobiology.* – 2018. – V. 85(1-2). - P. 96-107.
100. De Stefani, E. Occupational exposures and risk of adenocarcinoma of the lung in Uruguay / E. De Stefani, P. Boffetta, P. Brennan et al. // *Cancer Causes Control.* - 2005. – V. 16. – P. 851–856.
101. De Vivo, I. A prospective study of relative telomere length and postmenopausal breast cancer risk / I. De Vivo, J. Prescott, J.Y. Wong et al. // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* - 2009. – V. 18. – P. 1152–1156.
102. De Voer, R.M. Deleterious Germline BLM Mutations and the Risk for Early-onset Colorectal Cancer / R.M. De Voer, M.M. Hahn, A.R. Mensenkamp // *Sci Rep.* – 2015. – V. 5. – P.14060.
103. Devesa, S.S. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising / S.S. Devesa, F. Bray, A.P. Vizcaino, D.M. Parkin // *Int J Cancer.* – 2005. – V. 117. – P. 294–299.
104. Dhillon, A.S. MAP kinase signalling pathways in cancer / A.S. Dhillon, S. Hagan, O. Rath et al. // *Oncogene.* – 2007. – V. 26. – P. 3279–3290.

105. Di Fiore, P. P. Overexpression of the human EGF receptor confers EGF-dependent transformed phenotype to NIH 3T3 cells / P. P. Di Fiore, J. H. Pierce, T. P. Fleming // *Cell*. – 1987. – V. 51(6). – P. 1063–1070.
106. D'Incecco, A. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients / A. D'Incecco, M. Andreozzi, V. Ludovini et al. // *Br J Cancer*. – 2015. – Vol. 112. – P. 95–102.
107. Ding, L. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma / L. Ding, G. Getz, D.A. Wheeler et al. // *Nature*. – 2008. – Vol. 455(7216). – P. 1069–1075.
108. Ding, Z. Telomerase reactivation following telomere dysfunction yields murine prostate tumor with bone metastases / Z. Ding, C.J. Wu, M. Jaskelioff et al. // *Cell*. – 2012. – V. 148. – P. 896–907.
109. Dobrinas, M. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility / M. Dobrinas, J. Cornuz, B. Oneda // *Clin Pharmacol Ther*. – 2011. – V. 90(1). – P. 117-125.
110. Dogan, S. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: Higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancer / S. Dogan, R. Shen, D.C. Ang et al. // *Clin Cancer Res*. – 2012. – V. 18. – P. 6169–6177.
111. Donehower, L.A. Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas / L.A. Donehower, T. Soussi, A. Korkut, et al. // *Cell Rep*. – 2019. – V. 28(5). – P. 1370-1384.
112. Dračínská H. Induction of cytochromes P450 1A1 and 1A2 suppresses formation of DNA adducts by carcinogenic aristolochic acid I in rats in vivo / H. Dračínská, F. Bárta, K. Levová et al. // *Toxicology*. – 2016. – V. 17. – P. 344-346.
113. Druzhinin, V. Lymphocytes with multiple chromosomal damages in a large cohort of West Siberia residents: Results of long-term monitoring / V. Druzhinin, M. Bakanova, A. Fucic et al. // *Mutat Res*. – 2016. – V. 784. – P. 1-7.

114. Du, Y Association between genetic polymorphisms in XPD and XRCC1 genes and risks of non-small cell lung cancer in East Chinese Han population / Y. Du, Y. He, Z. Mei et al. // *Clin Respir J.* – 2016. – V.10(3). – P. 311-317.
115. Duesberg, P. Are centrosomes or aneuploidy the key to cancer? / P. Duesberg // *Science.* -1999. - V. 284(5423). - P. 2091-2092.
116. Dumont, P. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential / P. Dumont, J.I. Leu, P.A. Della et al. // *Nat Genet.* – 2003. – V. 33. – P. 357–365.
117. Eaton, D.L. Role of cytochrome P4501A2 in chemical carcinogenesis: implications for human variability in expression and enzyme activity / D.L. Eaton, E.P. Gallagher, T.K. Bammler, K.L. Kunze // *Pharmacogenetics.* - 1995. – V. 5(5). – P. 259–274.
118. El-Khamisy, S.F. A requirement for PARP-1 for the assembly or stability of XRCC1 nuclear foci at sites of oxidative DNA damage / S.F. El-Khamisy, M. Masutani, H. Suzuki, K.W. Caldecott // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – V. 31. – P. 5526–5533.
119. Engel, L.S. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review / L.S. Engel, E. Taioli, R. Pfeiffer et al. // *Am J Epidemiol.* – 2002. – V. 156(2). –P.95-109.
120. Fagerstrom, K.O. Effects of a nicotine-enriched cigarette on nicotine titration, daily cigarette consumption, and levels of carbon monoxide, cotinine, and nicotine / K.O. Fagerstrom // *Psychopharmacology (Berl).* – 1982. – V. 77(2). – P. 164–167.
121. Fenech, M. Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer / M. Fenech // *Drug Discov. Today.* – 2002. - V. 7(22). – P. 1128-1137.
122. Fenech, M. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells—past, present and future / M. Fenech, N. Holland, E. Zeiger et al. // *Mutagenesis.* – 2011. – V. 26(1). – P. 239–245.

123. Fenech, M. Important variables that influence base-line micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes—a biomarker for DNA damage in human populations / M. Fenech // *Mutat. Res.* – 1998. - V. 404. – P. 155–165.

124. Feng, Z. Association of ERCC2/XPD polymorphisms and interaction with tobacco smoking in lung cancer susceptibility: a systemic review and meta-analysis / Z. Feng, Y. Ni, W. Dong et al. // *Mol Biol Rep.* – 2012. – V. 39(1). – P. 57-69.

125. Ferlay, J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram et al. // *Int J Cancer.* - 2019. - V. 144(8). - P.1941-1953.

126. Francisco, G. Arg72Pro TP53 polymorphism and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis of 302 case–control studies / G. Francisco, P.R. Menezes, J. Eluf-Neto, R. Chammas // *Int J Cancer.* – 2011. – V. 129(4). – P.920–930.

127. Frova, C. Glutathione transferases in the genomics era: new insights and perspectives / C. Frova // *Biomol. Eng.* – 2006. – V. 23. – P. 149-169.

128. Futreal, P. A. A census of human cancer genes / P. A. Futreal, L. Coin, M. Marshall et al. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – V. 4. – P. 177–183.

129. Gainor, J. F. *ALK* Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in *EGFR* or *KRAS*: An Analysis of 1,683 Patients with Non–Small Cell Lung Cancer / J. F. Gainor, A. M. Varghese, S.-H. I. Ou et al. // *Clin Cancer Res.* – 2013. – V. 19(15). – P. 10.

130. Gao, Y.T. Lung cancer among Chinese women / Y.T. Gao, W.J. Blot, W. Zheng et al. // *Int J Cancer.* – 1987. – V.40. – P. 604–609.

131. Gerber, D.E. Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations / D.E. Gerber, L. Gandhi, D.B. Costa // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2014. - e353-65.

132. Ghotbi, R. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans / R. Ghotbi, M. Christensen, H.K. Roh et al. // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2007. – V. 63(6). – P.537–546.

133. Gillet, L.C. Molecular mechanisms of mammalian global nucleotide excision repair / L.C. Gillet, O.D. Schaerer // *Chem. Rev.* - 2006. – V. 106. – P. 253–276.
134. Girdhar, Y. Synergistic Association of CYP1A1 Polymorphisms with Increased Susceptibility to Squamous Cell Lung Cancer in North Indian Smoke/ Y. Girdhar, N. Singh, D. Behera, S. Sharma // *The International Journal of Biological Markers.* – 2016. – V. 31(4). – P. 402–412.
135. Go, H. Clinicopathologic analysis of ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer and proposal of a diagnostic algorithm / H. Go, D.W. Kim, D. Kim et al. // *J Thorac Oncol.* – 2013. – V. 8(11). – P. 1445-1450.
136. Gómez-Martín, A. GSTM1 gene expression and copy number variation in prostate cancer patients-Effect of chemical exposures and physical activity / A. Gómez-Martín, L.J. Martínez-Gonzalez, I. Puche-Sanz et al. // *Urol Oncol.* - 2019. - V. 290. - e9-290.e15
137. Gonlugur, U. The association between polymorphisms in glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) and lung cancer outcome / U. Gonlugur, H. Pinarbasi, T.E. Gonlugur, Y. Silig // *Cancer Invest.* – 2006. – V. 24. – P.497–501.
138. Gonzalez-Vallinas, M. Epigenetically regulated chromosome 14q32 mirna cluster induces metastasis and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma patients / M. González-Vallinas, M. Rodríguez-Paredes, M. Albrecht et al. // *Mol. Cancer Res.* – 2018. – V. 16. – P. 390–402.
139. Greenblatt, M.S. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular Pathogenesis / M.S. Greenblatt, W.P. Bennett, M. Hollstein, C.C. Harris // *Cancer Res.* - 1994. – V. 54. – P. 4855-4878.
140. Grochola, L.F. Single-nucleotide polymorphisms in the p53 signaling pathway / L.F. Grochola, J. Zeron-Medina, S. Meriaux, G.L. Bond // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2010. – V. 2(5). - a001032.
141. Grosu, H.B. PD-L1 detection in histology specimens and matched pleural fluid cell blocks of patients with NSCLC / H.B. Grosu, A. Arriola, J. Stewart et al.// *Respirology.* -\_2019. – V.24(12). – P.1198-1203.

142. Gu, D. The DNA repair gene APE1 T1349G polymorphism and risk of gastric cancer in a Chinese population / D. Gu, M. Wang, S. Wang et al. // *PLoS One*. – 2011. – V.6(12). - e28971.
143. Guengerich, F.P. Activation of procarcinogens by human cytochrome P450 enzymes / F.P. Guengerich, T. Shimada // *Mut Res-Fundam Mol Mech Mutagen*. – 1998. – V. 400. – P. 201–213.
144. Guengerich, F.P. Conjugation of carcinogens by theta class glutathione s-transferases: mechanisms and relevance to variations in human risk / F.P. Guengerich, R. Thier, M. Persmark et al. // *Pharmacogenetics*. – 1995. – V.5. – P. 103–107.
145. Gunes, A. Influence of genetic polymorphisms, smoking, gender and age on CYP1A2 activity in a Turkish population / A. Gunes, G. Ozbey, E.H. Vural et al. // *Pharmacogenomics*. – 2009. – V. 10(5). – P.769–778.
146. Hachiya, T. Expression patterns of type II pneumocyte apical surface glycoconjugates in lung adenocarcinoma cells / T. Hachiya, T. Honda, K. Kubo, M. Sekiguchi // *Virchows Arch*. – 1999. – V. 434(1). – P.63-69.
147. Hadi, M.Z. Functional characterization of Ape1 variants identified in the human population / M.Z. Hadi, M.A. Coleman, K. Fidelis et al. // *Nucleic Acids Res*. – 2000. – V. 28 (20). – P. 3871-3879.
148. Haeder, M. Epidermal growth factor receptor expression in human lung cancer cell lines / M.Haeder, M. Rotsch, G. Bepler et al. // *Cancer Res*. - 1988. – V.48. – P. 1132–1136.
149. Hagmar, L. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage / L. Hagmar, A. Brøgger, I.L. Hansteen et al. // *Cancer Res*. - 1994 – V.54(11). - P.2919-2922.
150. Hagmar, L. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts / L. Hagmar, U. Strömberg, S. Bonassi et al. // *Cancer Res*. – 2004. – V. 64 (6). – P. 2258-2263.

151. Hagmar, L. The usefulness of cytogenetic biomarkers intermediate endpoints in carcinogenesis / L. Hagmar, U. Strömberg, H. Tinnerberg, Z. Mikoczy // *Int J Hyg Environ Health.* – 2001. - V.204(1). – P. 43-47.
152. Hagmar, L. Epidemiological evaluation of cytogenetic biomarkers potential surrogate end-points for cancer / L. Hagmar, U. Strömberg, H. Tinnerberg, Z. Mikoczy // *IARC Sci Publ.* – 2004. – V. 157. – P.207-215.
153. Hahn, W.C. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer / W.C. Hahn // *J Clin Oncol.* – 2003. – V. 21. – P. 2034–2043. .
154. Hainaut, P. *p53* and human cancer: the first ten thousand mutations / P. Hainaut, M. Hollstein // *Adv Cancer Res.* - 2000. – V. 7. – P. 81-137.
155. Haley, J. The human EGF receptor gene: Structure of the 110 kb locus and identification of sequences regulating its transcription / J. Haley, N. Whittle, P. Bennet et al. // *Oncogene Res.* - 1987. – V.1. –P. 375–396
156. Han, S. W. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in nonsmall-cell lung cancer patients treated with gefitinib / S.W. Han, T.Y. Kim, P.G. Hwang et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23. – P. 2493–2501.
157. Harley, C.B. Telomerase, cell immortality, and cancer / C.B. Harley, N.W. Kim, K.R. Prowse et al. // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* – 1994. - V. – 59. – P. 307–315.
158. Harley, C.B. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts / C.B. Harley, A.B. Futcher, C.W. Greider // *Nature.* - 1990. – V. 345. – P. 458–460.
159. Harms, C. Poly-morphisms in DNA repair genes, chromosome aberrations, and lung cancer / C. Harms, S.A. Salama, C.H. Sierra-Torres et al. // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2004. – V.44. – P. 74–82.
160. Hecht, S.S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer / S.S. Hecht // *Nat. Rev. Cancer.* - 2003. – V. 3. – P. 733–744.
161. Hemminki, K. Cyclin D1 splice site variant triggers chromosomal aberrations in healthy humans / K. Hemminki, L. Musak, V. Vymetalkova et al. // *Leukemia.* – 2014.-V.28(3). – P.721-723.

162. Hemminki, K. Metabolic gene variants associated with chromosomal aberrations in healthy humans / K. Hemminki, C. Frank, A. Försti et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2015. - V. 54(4). – P. 260-266.

163. Hernandez-Sotomayor, S. M. Epidermal growth factor receptor: Elements of intracellular communication / S. M. Hernandez-Sotomayor, G. Carpenter // *The Journal of Membrane Biology*. – 1992. – V. 128(2). – P. 81-89.

164. Hoen P.W. Association between anxiety but not depressive disorder and leukocyte telomere length after 2 year follow-up in a population-based sample / P.W. Hoen, J.G. Rosmalen, R.A. Schoevers et al. // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43. – № 04. – P. 689-697.

165. Hoffman, P.C. Lung cancer / P.C. Hoffman, A.M. Mauer, E.E. Vokes // *Lancet*. – 2000. – V. 355. – P. 479–485.

166. Hoffmann, D. Dose-response study of the carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines in F344 rats / D. Hoffmann, A. Rivenson, S. Amin, S.S. Hecht // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 1984. V.108(1). – P.81–86.

167. Hoffmann, D. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung / D. Hoffmann, A. Rivenson, S.S. Hecht // *Toxicol*. – 1996. – V. 26(2). – P.199–211.

168. Holland, A.J. Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer / A.J. Holland, D.W. Cleveland // *EMBO Rep*. – 2012 – V.13(6). – P.501-514.

169. Hou, S.M. The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk / S.M.Hou, S. Fält, S. Angelini et al. // *Carcinogenesis*. – 2002. – V. 23. – P.599–603.

170. Hoyos-Giraldo, L.S. Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: Influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes / L.S. Hoyos-Giraldo, S. Carvajal, N. Cajas-Salazar et al. // *Mutat. Res*. – 2009. – V. 666 (1-2). – P. 8-15.

171. Hsieh, Y.Y. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are associated with higher susceptibility to endometriosis and

leiomyomas / Y.Y. Hsieh, C.C. Chang, F.J. Tsai et al. // *Fertil Steril.* – 2005. - V. 83(3). – P. 796-799.

172. Hu, J.J. Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity / J.J. Hu, T.R. Smith, M.S. Miller et al. // *Carcinogenesis.* – 2001. – V.22. – P.917–922.

173. Hu, Z. H. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and prostate cancer risk in Asians: a meta-analysis of 18 studies / Z.H. Hu, Y.W. Lin, X. Xu et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2013. – V.14. – P. 393–398.

174. Hung, R.J. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis / R.J. Hung, P. Boffetta, J. Brockmoller et al. // *Carcinogenesis.* – 2003. – V.24. – P. 875-882

175. Hung, R.J. International Lung Cancer Consortium: pooled analysis of sequence variants in DNA repair and cell cycle pathways / R.J. Hung, D.C. Christiani, A. Risch et al. // *Cancer Epidemiol BiomarkPrev.* – 2008. - V. 17(11). – P. 3081-3089.

176. Hungerford P.A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl / P.A. Hungerford // *Stain. Techn.* – 1965. – V 40. – P. 333-338

177. Hussein, A.G. CYP1A1 gene polymorphisms and smoking status as modifier factor for lung cancer risk / A.G. Hussein, H.F. Pasha, H.M. El-Shahat et al. // *Gene.* - 2014. – V. 541(1). – P. 26-30.

178. Hynes, N.E. ERBB receptor and cancer: The complexity of targeted inhibition / N.E. Hynes, H.A. Lane // *Nat Rev Cancer.* – 2005. – V. 5. – P. 341

179. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic chromium, nickel and welding. - Lyon: World Health Organization, 1990.

180. Iarmarcovai, G. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: a meta-analysis / G. Iarmarcovai, M. Ceppi, A. Botta et al. // *Mutat. Res.* – 2008. – V.659. – P. 274-283.

181. Imyanitov, E.N. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer / E.N. Imyanitov, I.A. Demidova, M.G. Gordiev et al. // *Mol Diagn Ther.* – 2016. - V. 20(4). – P. 401-406.
182. Islami, F. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence / F. Islami, L.A. Torre, A. Jemal // *Transl Lung Cancer Res.* – 2015. – V. 4(4). – P. 327-338.
183. Ivanisenko V.A. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology / V.A. Ivanisenko, O.V. Saik , N.V. Ivanisenko et al. // *BMC Systems Biology.* – 2015. – Vol. 9. – № Suppl 2. – P. S2.
184. Izumi, T. Requirement for human AP endonuclease 1 for repair of 3'-blocking damage at DNA single-strand breaks induced by reactive oxygen species / T. Izumi, T.K. Hazra, I. Boldogh et al. // *Carcinogenesis.* – 2000. – V. 21. – P. 1329–1334.
185. Jancova, P. Phase II drug metabolizing enzymes / P. Jancova, P. Anzenbacherb, E. Anzenbacherova // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2010. – V. 154(2). – P.103-116.
186. Jang, J.S. Telomere length and the risk of lung cancer / J.S. Jang, Y.Y. Choi, W.K. Lee et al. // *Cancer science.* – 2008. – V. 99. – P. 1385–1389.
187. Janne, P. A. Epidermal growth factor receptor mutations in nonsmall-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology / P. A. Janne, J. A. Engelman, B. E. Johnson // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - V. 23. - P. 3227–3234.
188. Ji, Y.N. CYP1A1 MspI polymorphisms and lung cancer risk: an updated meta-analysis involving 20,209 subjects / Y.N. Ji, Q. Wang, X.Q. Lin, L.J. Suo // *Cytokine.* - 2012. - V. 59(2). - P.324-334.
189. Jiang, X. Rising incidence of adenocarcinoma of the lung in Canada / X. Jiang, M. de Groh, S. Liu, H. Liang, H. Morrison // *Lung Cancer.* – 2012. – V. 78. – P. 16–22.
190. Jorge, S.E. Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data / S.E. Jorge, S.S. Kobayashi, D.B. Costa // *Braz J Med Biol Res.* – 2014. – V. 47(11). – P. 929-939.

191. Juronen, E. Purification, characterization and tissue distribution of human class theta glutathione S-transferase T1-1 / E. Juronen, G. Tasa, M. Uuskula et al. // *Biochem Mol Biol Int.* – 1996. – V. 39. – P. 21–29.

192. Kadioglu, E. Assessment of individual susceptibility to baseline DNA and cytogenetic damage in a healthy Turkish population: evaluation with lifestyle factors / E. Kadioglu, N.A. Kocabas, G.C. Demircigil, E. Coskun // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2012. – 16(10). – P. 1157-1164.

193. Karjalainen, A. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population / A. Karjalainen, S. Anttila, E. Vanhala, H. Vainio // *Scand J Work Environ Health.* – 1994. – V. 20. – P. 243–250.

194. Karnoub, A.E. Ras oncogenes: Split personalities / A.E. Karnoub, R.A. Weinberg // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2008. – V.9. – P. 517–531.

195. Kawajiri, K. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene / K. Kawajiri, K. Nakachi, K. Imai et al. // *FEBS Lett.* – 1990. – V. 263(1). – P. 131-3.

196. Kazimírová, A. Micronuclei and chromosomal aberrations, important markers of ageing: Possible association with XPC and XPD polymorphisms / A. Kazimírová, M. Barancoková, Z. Džupinková et al. // *Mutat Res.* – 2009. – V. 661(1-2). – P. 35-40.

197. Kelley, M.R. Elevated and altered expression of the multifunctional DNA base excision repair and redox enzyme Ape1/ref-1 in prostate cancer / M.R. Kelley, L. Cheng, R. Foster et al. // *Clin Cancer Res.* – 2001. – V. 7(4). – P. 824-830.

198. Kertat, K. The Gln/Gln genotype of XPD codon 751 as a genetic marker for melanoma risk and Lys/Gln as an important predictor for melanoma progression: A case control study in the Swedish population / K. Kertat, I. Rosdahl, X.F. Sun et al. // *Oncol Rep.* – 2008. – V. 20(1). – P.179-183.

199. Kharchenko, T. Cytogenetic investigation of occupationally irradiated persons a long time after exposure / T. Kharchenko, N. Slozina, E. Neronova, A. Nikiforov // *Appl. Radiat. Isot.* – 2000. – V. 52 (5). – P. 1161-1164.

200. Khoo, C. Molecular methods for somatic mutation testing in lung adenocarcinoma: *EGFR* and beyond / C. Khoo, T.M. Rogers, A. Fellowes et al. // *Transl Lung Cancer Res.* – 2015. – V. 4(2). – P. 126–141.
201. Khvostova, E.P. Genetic Polymorphism of Estrogen Metabolizing Enzymes in Siberian Women with Breast Cancer / E.P. Khvostova, V.O. Pustyl'nyak, L.F. Gulyaeva // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2012. – V. 16(3). – P. 167–173.
202. Kim N.W. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer / N.W. Kim, M.A. Piatyszek, K.R. Prowse et al. // *Science.* – 1994. – V. 266. – P. 2011–2015.
203. Kim, H.R. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma / H.R. Kim, S.M. Lim, H.J. Kim et al. // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24 (9). – P. 2364-2370
204. Kim, M.Y. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drive/ M.Y. Kim, J. Koh, S. Kim et al. // *Lung Cancer.* - 2015. – V. 88. – P. 24–33.
205. Kim, M.Y. Poly(ADP-ribosylation) by PARP-1: 'PAR-laying' NAD<sup>+</sup> into a nuclear signal / Kim M.Y., T. Zhang, W.L. Kraus // *Genes Dev.* - 2005. – V.19. – P. 1951–1967.
206. Kim, S. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length / S. Kim, C.G. Parks, L.A. DeRoo et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2009. – V. 18. – P. 816–820.
207. Kiuru, A. Influence of DNA repair gene polymorphisms on the yield of chromosomal aberrations / A. Kiuru, C. Lindholm, I. Heilimo et al. // *Environ Mol Mutagen.* – 2005. – V. 46(3). – P.198-205.
208. Klein, G. Multiple phenotypic consequences of the Ig/Myc translocation in B-cell-derived tumor/ G. Klein // *Genes Chromosomes Cancer.* - 1989. - V.1. - P.3-8.
209. Knudson, A.G. Mutation and cancer: A personal odyssey / A.G. Knudson // *Adv. Cancer. Res.* - 1995. - V.67. - P.1-23.

210. Koh, J. Clinicopathologic analysis of programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand 1 and 2 expressions in pulmonary adenocarcinoma: comparison with histology and driver oncogenic alteration status / J. Koh, H. Go, B. Keam et al. // *Mod Pathol.* – 2015. – V. 28(9). – P. 1154-66.
211. Kohno, T. Association of the OGG1-Ser326Cys polymorphism with lung adenocarcinoma risk / T. Kohno, H. Kunitoh, K. Toyama et al. // *Cancer Sci.* – 2006. – V. 97. – P.724–728.
212. Kohno, T. Genetic polymorphisms and alternative splicing on the hOGG1 gene that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA / T. Kohno, K. Shinmura, M. Tosaka et al. // *Oncogene.* – 1998. – V. 16. – P. 3219-3225
213. Kong-Beltran, M. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer / M. Kong-Beltran, S. Seshagiri, J. Zha et al. // *Cancer Res.* – 2006. – V. 66(1). – P. 283-289.
214. Koo, L.C. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmoke/ L.C. Koo, J.H. Ho // *Int J Epidemiol.* – 1990. – V. 19. – P.14–23.
215. Kosaka, T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications / T. Kosaka, Y. Yatabe, H. Endoh et al. // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64. – P. 8919–8923.
216. Kris, M.G. Using multiplexed assays of oncogenic drive in lung cancer to select targeted drugs / M.G. Kris, B.E. Johnson, L.D. Berry et al. // *JAMA.* - 2014. – V. 311. – P. 1998–2006.
217. Kumar, A. Effect of genetic polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genotypes on cytogenetic biomarkers among coal tar workers / A. Kumar, A. Yadav, S.K. Giri et al. // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2011. - V. 32(2). – P. 128-135.
218. Ladanyi, M. EWS-FLI1 and Ewing's sarcoma: recent molecular data and new insights / M. Ladanyi // *Cancer Biol. Ther.* – 2002. - V.1. - P. 330–336
219. Lan, Q. Longer telomere length in peripheral white blood cells is associated with risk of lung cancer and the rs2736100 (CLPTM1L-TERT) polymorphism in a prospective cohort study among women in China / Q. Lan, R. Cawthon, Y. Gao et al. // *PLoS One.* – 2013. – V. 8(3). - e59230.

220. Landi, M.T. Cytochrome P4501A2: enzyme induction and genetic control in determining 4-aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels / M.T. Landi, C. Zocchetti, I. Bernucci et al. // *Cancer Epidemiol BiomarkPrev.* – 1996. - V. 5(9). – P. 693-698.
221. Landi, M. T. Human cytochrome P4501A2 / Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., Kadlubar F.F. // *IARC Sci Publ.* - 1999. – V. 148. – P. 173–195.
222. Lansdorp, P.M. Heterogeneity in telomere length of human chromosomes / P.M. Lansdorp, N.P. Verwoerd, F.M van de Rijke et al. // *Hum Mol Genet.* – 1996. – V. 5(5). – P. 685–691.
223. Lantuejoul, S. Telomerase expression in lung preneoplasia and neoplasia / S. Lantuejoul, C. Salon, J.C. Soria, E. Brambilla // *Int J Cancer.* – 2007. – V. 120. – P. 1835–1841.
224. Laskin, J.J. Epidermal growth factor receptor: A promising target in solid tumou/ J.J. Laskin, A.B. Sandler // *Cancer Treat Rev.* - 2004. – V. 30. – P.1–17.
225. Latifovic, L. The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length / L. Latifovic, S.D. Peacock, T.E. Massey, W.D. King // *Cancer Epidemiol BiomarkPrev.* - 2016. – V. 25. – P.374–80.
226. Lawania, S. The multi-faceted high order polymorphic synergistic interactions among nucleotide excision repair genes increase the risk of lung cancer in North Indians / S. Lawania, A. Singh, S. Sharma et al. // *Mutat Res.* – 2019. – V.8. – P. 816-818
227. Lazutka, J.R. High titeof antibodies to two human polyomaviruses, JCV and BKV, correlate with increased frequency of chromosomal damage in human lymphocytes / J.R. Lazutka, J.V. Neel, E.O. Major et al. // *Cancer Lett.* – 1996. – V. 109. – P. 177–183.
228. Le Calvez, F. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancein relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smoke/ F. Le Calvez, A. Mukeria, J.D. Hunt et al. // *Cancer Res.* – 2005. – V.65. – P. 5076–5083.
229. Lee, J. PD-L1 expression in *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer: A study using simultaneous genotypic screening of *EGFR*, *ALK*, and *ROS1* / J. Lee, C.K. Park, H.K. Yoon et al. *Thorac Cancer.* – 2019. - V. 10(1). – P. 103–110.

230. Levy, M.Z. Telomere end-replication problem and cell aging / Levy M.Z., Allsopp R.C., Futcher A.B. et al. // *J Mol Biol.* - 1992. – V.225. – P. 951-960.
231. Li, H. Nicotine induces resistance to erlotinib via cross-talk between  $\alpha 1$  nAChR and EGFR in the non-small cell lung cancer xenograft model / H. Li, S. Wang, K. Takayama et al. // *Lung Cancer.* – 2015. V. 88(1). – P. 1-8.
232. Li, H. The TERT rs2736100 polymorphism increases cancer risk: A meta-analysis / H. Li, Y. Xu, H. Mei et al. // *Oncotarget.* – 2017. - V. 8(24). – P. 38693-38705.
233. Li, J. GSTM1 polymorphism contribute to colorectal cancer in Asian populations: a prospective meta-analysis / J. Li, W. Xu, F. Liu et al. // *Sci Rep.* – 2015. – V. 5. – P. 12514.
234. Li, S. The Association of CYP1A1 Gene With Cervical Cancer and Additional SNP-SNP Interaction in Chinese Women / S. Li, G. Li, F. Kong et al. // *J Clin Lab Anal.* 2016. – V. 30(6). – P. 1220-1225.
235. Li, Y. Clinical Significance of EML4-ALK Fusion Gene and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations in 208 Chinese Patients with Non-Small Cell Lung Cancer / Y. Li, Y. Li, T. Yang et al. // *PLoS One.* - 2013. – V. 8(1). - e52093.
236. Li, Y. Polymorphisms in genes of APE1, PARP1, and XRCC1: risk and prognosis of colorectal cancer in a northeast Chinese population / Y. Li, S. Li, Z. Wu et al. // *Med Oncol.* – 2013. – V. 30(2). – P. 505.
237. Li, Y. TP53 genetic polymorphisms, interactions with lifestyle factors and lung cancer risk: a case control study in a Chinese population / Y. Li, S.C. Chang, R. Niu et al. // *BMC Cancer.* – 2013. – V. 13. – P. 607.
238. Li, Y.W. Chromosomal and Genetic Analysis of a Human Lung Adenocarcinoma Cell Line OM / Y.W. Li, L. Bai, L.X. Dai et al. // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – V. 129(4). – P. 405–409.
239. Lin, C. Programmed Death-Ligand 1 expression predicts tyrosine kinase inhibitor response and better prognosis in a cohort of patients with epidermal growth factor receptor Mutation-Positive lung adenocarcinoma / C. Lin, X. Chen, M. Li et al. // *Clin Lung Cancer.* – 2015. – V. 16. – P. 25–35.

240. Lindeman, N.I. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology / N.I. Lindeman, P.T. Cagle, M.B. Beasley et al. // *J Mol Diagn.* – 2013. - V. 15(4). – P. 415-453.

241. Liou S.H. Increased chromosome type chromosome aberration frequencies as biomarker of cancer risk in a blackfoot endemic area / S. H. Liou, J.C. Lung, Y. H. Chen et al. // *Cancer Res.* – 1999. – V. 59(7). – P. 1481-1484.

242. Lira, M.E. A single-tube multiplexed assay for detecting ALK, ROS1, and RET fusions in lung cancer / M.E. Lira, Y.L. Choi, S.M. Lim et al. // *J Mol Diagn.* – 2014. – V. 16(2). – P. 229-243.

243. Litviakov, N.V. Association Between TP53 Gene ARG72PRO Polymorphism and Chromosome Aberrations in Human Cancer/ N.V. Litviakov, E.V. Denisov, R.M. Takhauov et al. // *Mol Carcinog.* – 2010. – V. 49(6). – P. 521-524.

244. Liu, C. Genetic polymorphisms and lung cancer risk: Evidence from meta-analyses and genome-wide association studies / C. Liu, H. Cui, D. Gu et al. // *Lung Cancer.* – 2017. – V. 113. – P. 18-29.

245. Liu, M. Association between GSTM1 polymorphism and DNA adduct concentration in the occupational workers exposed to PAHs: A meta-analysis / M. Liu, L. Chen, R. Zhou, J. Wang // *Gene.* – 2013. – V. 519 (1). – P. 71-76.

246. Liu, M. Clinical significance of age at diagnosis among young non-small cell lung cancer patients under 40 years old: a population-based study / M. Liu, X. Cai, W. Yu et al. // *Oncotarget.* – 2015. – V. 6(42). – P. 44963-44970.

247. Liu, T. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications / T. Liu, X. Yuan, D. Xu // *Genes (Basel).* - 2016. – V.7.

248. Lockett, K.L. The ADPRT V762A genetic variant contributes to prostate cancer susceptibility and deficient enzyme function / K.L. Lockett, M.C. Hall, J. Xu et al. // *Cancer Res.* – 2004. - V. 64(17). – P. 6344-6348.

249. Lorenzo-González, M. Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related / M. Lorenzo-González, A. Ruano-Ravina, M. Torres-Durán et al. // *Lung Cancer*. – 2019. - V.135. – P. 10-15.
250. Lou, J. Investigating the genetic instability in the peripheral lymphocytes of 36 untreated lung cancer patients with comet assay and micronucleus assay / J. Lou, J. He, W. Zheng et al. // *Mutat Res*. – 2007. - V. 617(1-2). – P. 104-110.
251. Lou, X.Y. A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence / X.Y. Lou, G.B. Chen, L. Yan et al. // *The Am. J. Hum. Gen.* – 2007. – V. 80. – P. 1125-1135.
252. Lu, G.S. APE1 stimulates EGFR-TKI resistance by activating Akt signaling through a redox-dependent mechanism in lung adenocarcinoma / G.S. Lu, M. Li, C.X. Xu, D. Wang // *Cell Death Dis.* – 2018. - V. 9(11). – P. 1111.
253. Ludes-Meyers, J. H. Transcriptional activation of the human epidermal growth factor receptor promoter by human p53 / J. H. Ludes-Meyers, M. A. Subler, C. V. Shivakumar et al. // *Molecular and cellular biology*. – 1996. – V. 16. – P. 6009–6019.
254. Lynch, T.J. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib / T.J. Lynch, D.W. Bell, R. Sordella et al. // *N Engl J Med*. - 2004. - V. 350. – P. 2129-2139.
255. Ma, H. Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis / H Ma., Z. Zhou, S. Wei et al. // *PloS one*. – 2011. – V. 6. - e20466.
256. Machiela, M.J. Genetic variants associated with longer telomere length are associated with increased lung cancer risk among never-smoking women in Asia: a report from the female lung cancer consortium in Asia / M.J. Machiela, C.A. Hsiung, X.O. Shu et al. // *Int. J. Cancer*. – 2015. – V. 137(2). – P. 311-319

257. Maffei, F. Micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes as a biomarker for the early detection of colorectal cancer risk / F. Maffei, J.M. Zolezzi Moraga, S. Angelini et al. // *Mutagenesis*. – 2014 – V. 29(3). – P. 221-225.

258. Manini, P. Biomarker of nucleic acid oxidation, polymorphism in, and expression of, hOGG1 gene in styrene-exposed workers / P. Manini, G. De Palma, R. Andreoli et al. // *Toxicol Lett*. – 2009. – V. 190(1). – P.41-47.

259. Marchetti, A. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring *BRAF* mutations / A. Marchetti, L. Felicioni, S. Malatesta et al. // *J Clin Oncol*. – 2011. - V. 29(26). – P. 3574-3579.

260. Marchetti, A. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment / A. Marchetti, C. Martella, L. Felicioni et al. // *Clin. Oncol*. 2005. – V. 23. – P. 857–865.

261. Martens, U.M. Short telomeres on human chromosome 17p. / U.M. Martens, J.M. Zijlmans, S.S. Poon et al. // *Nat Genet*. – 1998. – V. 18(1). – P. 76–80.

262. Martucci, C. P. P450 enzymes of estrogen metabolism / C. P., Martucci, J. Fishman // *Pharmacol. Ther.*, - 1993. – V. 57. – P. 237-257.

263. Masood, N. Association of *GSTM1* and *GSTT1* deletion with lung cancer development in Pakistani population / N. Masood, B. Taseer, A. Yasmin // *J Cancer Res Ther*. – 2016. - V. 12(2). – P. 731-734.

264. Masutani, M. Poly(ADP-ribosylation) in relation to cancer and autoimmune disease / M. Masutani, H. Nakagama, T. Sugimura // *Cell Mol Life Sci*. – 2005. – V. 62. – P. 769–783.

265. Mateuca, R.A. Cytogenetic methods in human biomonitoring: principles and uses / R.A. Mateuca, I. Decordier, M. Kirsch-Volde // *Methods Mol. Biol*. - 2012. - V. 817. - P. 305-339.

266. Mather, K.A. Is telomere length a biomarker of aging? A review / K.A. Mather, A.F. Jorm, R.A. Parslow, H. Christensen // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2011. – V. 66(2). – P. 202–213.

267. Matlashewski, G.J. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53 / G.J. Matlashewski, S. Tuck, D. Pim et al. // *Mol Cell Biol.* - 1987. – V. 7(2). – P. 961–963.
268. Matullo, G. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects / G. Matullo, D. Palli, M. Peluso et al. // *Carcinogenesis.* - 2001. - V. 22. – P.1437– 1445.
269. Maurya, P.K. Age-Dependent Changes in Glutathione-S-Transferase: Correlation with Total Plasma Antioxidant Potential and Red Cell Intracellular Glutathione / P.K. Maurya, S.I. Rizvi // *Indian J Clin Biochem.* - 2010. – V. 25(4). – P. 398–400.
270. Mavrogiannou, E. Real-time RT-PCR quantification of human telomerase reverse transcriptase splice variants in tumor cell lines and non-small cell lung cancer / E. Mavrogiannou, A. Strati, A. Stathopoulou et al. // *Clin Chem.* – 2007. – V. 53. – P. 53–61.
271. McGrath, M. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women / M. McGrath, J.Y. Wong, D. Michaud et al. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* – 2007. – V.16. – P.815–819.
272. McIlwain, C. C. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy / C. C. McIlwain, D. M. Townsend, K. D. Tew // *Oncogene.* – 2006. – V. 25. – P. 1639–1648.
273. McKay, J.D. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33 / J.D. McKay, R.J. Hung, V. Gaborieau et al. // *Nat Genet.* – 2008. – V. 40. – P. 1404–1406.
274. McNally, E.J. Long telomeres and cancer risk: the price of cellular immortality / McNally E.J., Luncsford P.J., Armanios M. // *J Clin Invest.* – 2019. – V.130. – P.3474-3481.
275. Mechanic, L.E. Polymorphisms in XPD and TP53 and mutation in human lung cancer / L.E. Mechanic, A.J. Marrogi, J.A. Welsh et al. // *Carcinogenesis.* - 2005. - V. 26(3). – P. 597-604.

276. Medenica, M. Changing Trends in Incidence of Lung Cancer by Histological Type in Montenegro / M. Medenica, O. Bojović, I. Soldatović, I. Durutović // *Srp Arh Celok Lek.* - 2014. - V. 142(1-2). - P. 23-28.
277. Merlino, G. T. Epidermal growth factor receptor regulation and function / G. T. Merlino // *Semin. Cancer Biol.* – 1990. – V. 277-284.
278. Mescam-Mancini, L. On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas / L. Mescam-Mancini, S. Lantuéjoul, D. Moro-Sibilot et al. // *Lung Cancer.* - 2014.- V.83(2). - P.168-173.
279. Meza, R. Lung Cancer Incidence Trends by Gender, Race and Histology in the United States, 1973–2010 / R. Meza, C. Meernik, J. Jeon, M. L. Cote // *PLoS One.* - 2015. - V. 10(3): e0121323.
280. Minina, V.I. Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, GSTP1 genes and chromosomal aberrations in lung cancer patients / V.I. Minina, A.N. Glushkov, E.N. Voronina et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* - 2017. - V.143(11). - P. 2235-2243.
281. Mino-Kenudson, M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? / M. Mino-Kenudson // *Cancer Biol Med.* - 2016. - V. 13(2). - P. 157–170.
282. Mitsudomi, T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence / T. Mitsudomi, T. Kosaka, H. Endoh et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23. – P. 2513–2520.
283. Mohan, A. Increasing incidence of adenocarcinoma lung in India: Following the global trend? / A. Mohan, A.N. Latifi, R. Guleria // *Indian J Cancer.* – 2016. - V. 53(1). – P. 92-95.
284. Mollo, F. Lung adenocarcinoma and indicator of asbestos exposure / F. Mollo, E. Pira, G. Piolatto et al. // *Int J Cancer.* - 1995. – V. 60. – P. 289–293.
285. Moore, J.H. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility / J.H. Moore, J.C. Gilbert, C.T. Tsai et al. // *J. Theor Biol.* – 2006. – V. 241 (2). – P. 252-261.

286. Morita T. A statistical study of lung cancer in the annual of pathological autopsy cases in Japan, from 1958 to 1997, with reference to time trends of lung cancer in the world / T. Morita // *Jpn J Cancer Res.* - 2002. - V. 93. - P.15–23.
287. Mu, C.Y. High expression of PD-L1 in lung cancer May contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation / C.Y. Mu, J.A. Huang, Y. Chen et al. // *Med Oncol.* - 2011. - V. 28. - P. 682–688.
288. Muezzinler, A. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults / A. Muezzinler, A.K. Zaineddin, H. Brenner // *Ageing Res Rev.* - 2013. - 12(2). - P. 509–519.
289. Musak, L. Chromosomal aberrations in tire plant worker and interaction with polymorphisms of biotransformation and DNA repair genes / L. Musak, P. Soucek, L. Vodickova et al. // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* - 2008. - V. 641(1-2). - P. 36–42.
290. Musak, L. Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde / L. Musak, Z. Smerhovsky, E. Halasova et al. // *Scand. J. Work. Environ. Health.* - 2013. - V. 39. - P. 618–630.
291. Naif, H.M. Association of Cytochrome *CYP1A1* Gene Polymorphisms and Tobacco Smoking With the Risk of Breast Cancer in Women From Iraq / H.M. Naif, M.A.I. Al-Obaide, H.H. Hassani et al. // *Front Public Health.* - 2018. - V. 11(6). - P. 96.
292. Nakamura, H. A worldwide trend of increasing primary adenocarcinoma of the lung / H. Nakamura, H. Saji // *Surg Today.* - 2014. - V. 44. - P. 1004–1012.
293. Narin, A. Relationship between Malignant Melanoma and Chromosome Damage in Human Peripheral Blood Lymphocytes / A. Narin, O. Tuncay // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* - 2012. - V. 13(10). - P. 5229-5232.
294. Nasr, A.S. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia / A.S. Nasr, R.M. Sami, N.Y. Ibrahim, D.O. Darwish // *Indian J Cancer.* - 2015. - V. 52(4). - P. 490-495.

295. Natarajan, A. T. Chromosomal aberrations / A. T. Natarajan, G. Obe, M. Hayashi // *Mutat. Res.* – 2008. – V. 657. – P. 1–2.
296. Natarajan, A.T. Chromosome aberrations: past, present and future / A.T. Natarajan // *Mutat. Res.* – 2002. – V. 504. - P. 3-16.
297. National Research Council. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). – Washington: DC: National Academy Press, 1999. - 516p.
298. Neel, J.V. Hypothesis: Rogue cell-type chromosomal damage in lymphocytes is associated with infection with the JC human polyoma virus and has implications for oncogenesis / J.V. Neel, E.O. Major, A.A. Awa et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* - 1996. – V.93. – P. 2690–2695.
299. Ng, D.P. CYP1A1 polymorphisms and risk of lung cancer in non-smoking Chinese women: influence of environmental tobacco smoke exposure and GSTM1/T1 genetic variation / D.P. Ng, K.W. Tan, B. Zhao, A. Seow // *Cancer Causes and Control* . – 2005. – V. 16. – P. 399–405.
300. Nicholson, R. I. EGFR and cancer prognosis / R. I. Nicholson, J. M. Gee, M. E. Harper // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – V. 37 (4). – P. 9–15.
301. Nie, W. TERT rs2736100 polymorphism contributes to lung cancer risk: a meta-analysis including 49,869 cases and 73,464 controls / W. Nie, Y. Zang, J. Chen, Q. Xiu // *Tumor Biol.* – 2014. – V.35. – P.5569–5574.
302. Norppa, H. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk / H. Norppa, S. Bonassi, I.L. Hansteen et al. // *Mutat. Res.* – 2006. – V. 600 (1-2). – P. 37-45.
303. Norppa, H. Cytogenetic biomarkers / H. Norppa // *Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology.* 2004. - P. 179-205.
304. Norppa, H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms / H. Norppa // *Toxicol Lett.* - 2004. – V. 149. – P. 309-334.
305. O’Callaghan N.J. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length / N.J. O’Callaghan, M. Fenech // *Biological Procedures Online.* – 2011. – Vol. 13(1) – P. 3.

306. Obe, G. Chromosomal aberrations in heavy smoke/ G. Obe, J. Herha // *Hum. Genet.* – 1978. – V. 41 (3). – P. 259-263.
307. Ohsaki, Y. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression / Y. Ohsaki, S. Tanno, Y. Fujita et al. // *Oncol. Rep.* - 2000. – V.7. – P. 603–607.
308. Olayioye, M.A. The ErbB signalling network: Receptor heterodimerization in development and cancer / M.A. Olayioye, R.M. Neve, H.A. Lane, N.E. Hynes // *EMBO J.* - 2000. – V. 19 – P. 3159–3167.
309. Olivier, M. TP53 mutation spectra and load: a tool for generating hypotheses on the etiology of cancer / M. Olivier, S.P. Hussain, C. Caron de Fromentel et al. // *IARC Sci Publ.* – 2004. – V. 157. – P. 247–270.
310. Ooka, M. Cytotoxic and genotoxic profiles of benzo[a]pyrene and N-nitrosodimethylamine demonstrated using DNA repair deficient DT40 cells with metabolic activation / M. Ooka, H. Takazawa, S. Takeda, K. Hirota // *Chemosphere.* – 2016. – V.144. – P. 1901-1907.
311. Oyama T. Cytochrome P450 expression (CYP) in non-small cell lung cancer / T. Oyama, K. Sugio, H. Uramoto et al. // *Front Biosci.* – 2007. – V. 12. – P. 2299-2308.
312. Paez J.G. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy / J.G. Paez, P.A. Janne, J.C. Lee et al. // *Science.* – 2004. – V. 4. – P. 1497-1500.
313. Paik, P.K. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations / P.K. Paik, M.E. Arcila, M. Fara et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – V. 29. – P. 2046–2051.
314. Palli, D. DNA adduct levels and DNA repair polymorphisms in traffic-exposed workers and a general population sample / D. Palli, A. Russo, G. Masala et al. // *Int J Cancer.* - 2001. – V. 94. – P. 121–127.
315. Paris, C. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study / C. Paris, C. Clement-Duchene, J.M. Vignaud et al. // *Lung Cancer.* – 2010. – V. 68(2). – P.146-153.

316. Parsels, L.A. PARP1 Trapping and DNA Replication Stress Enhance Radio-sensitization with Combined WEE1 and PARP Inhibitor / L.A. Parsels, D. Karnak, J.D. Parsels et al. // *Mol Cancer Res.* – 2018. – V. 16(2). – P. 222-232.

317. Pavanello, S. Influence of the genetic polymorphism in the 5'-noncoding region of the CYP1A2 gene on CYP1A2 phenotype and urinary mutagenicity in smoke / S. Pavanello, A. Pulliero, S. Lupi et al. // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* – 2005. – V. 587(1-2). – P. 59–66.

318. Pearson, W.R. Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13 / W.R. Pearson, W.R. Vorachek, S.J. Xu et al. // *Am J Hum Genet.* – 2003. – V. 53. – P. 220–233.

319. Peddireddy, V. Genetic instability in peripheral lymphocytes as biological marker for non-small cell lung cancer patients in the South Indian state of Andhra Pradesh / V. Peddireddy, S.P. Badabagni, S.D. Gundimeda et al. // *Int J Biol Markers.* – 2014. – V. 29(4). – e345-353.

320. Pemble, S. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism / S. Pemble, K.R. Schroeder, S.R. Spencer et al. // *Biochem J.* – 1994. – V. 300(Pt 1). – P. 271–276.

321. Phukan, R.K. Role of household exposure, dietary habits and glutathione S-transferases M1, T1 polymorphisms in susceptibility to lung cancer among women in Mizoram India / R.K. Phukan, B.J. Saikia, P.K. Borah et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – V. 15. – P. 3253–3260.

322. Pilgrim, J.L. Characterization of single nucleotide polymorphisms of cytochrome p450 in an Australian deceased sample / J.L. Pilgrim, Y. Ruiz, A. Gesteira et al. // *Curr Drug Metab.* – 2012. – V. 13(5). – P. 679-692.

323. Pim, D. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression / D. Pim, L. Banks // *Int J Cancer.* – 2004. – V. 108(2). – P. 196-199.

324. Pooley, K.A. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies / K.A. Pooley, M.S. Sandhu, J. Tyrer et al. // *Cancer Res.* – V. 2010. – V. 70. – P. 3170–3176.

325. Qiao, Y. Rapid assessment of repair of ultraviolet DNA damage with a modified host-cell reactivation assay using a luciferase reporter gene and correlation with polymorphisms of DNA repair genes in normal human lymphocytes / Y. Qiao, M.R. Spitz, Z. Guo et al. // *Mutat Res.* – 2002. – V. 509. – P. 165–74.
326. Qin, Q. PARP-1 Val762Ala polymorphism and risk of cancer: a meta-analysis based on 39 case-control studies / Q. Qin, J. Lu, H. Zhu et al. // *PLoS One.* – 2014. – V. 9(5). - e98022.
327. Radzikowska, E. Lung cancer in patients under 50 yeold / E. Radzikowska, K. Roszkowski, P. Glaz // *Lung Cancer.* - 2001. – V. 33. – P. 203–211.
328. Raffn, E. Incidence of lung cancer by histological type among asbestos cement workein Denmark // E. Raffn, E. Lynge, B. Korsgaard // *Br J Ind Med.* - 1993. – V. 50. – P. 85–89.
329. Raimondi, S. Metabolic gene polymorphisms and lung cancer risk in non-smokers. An update of the GSEC study / S. Raimondi, P. Boffetta, S. Anttila et al. // *Mutat Res.* – 2005. – V. 592. – P. 45–57.
330. Rajagopalan, H. Aneuploidy and cancer / H. Rajagopalan, C. Lengauer // *Nature.* – 2004. – V. 432. – P. 338–341.
331. Ramalingam, S. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database / S. Ramalingam, K. Pawlish, S. Gadgeel et al. // *J Clin Oncol.* – 1998. – V. 16. – P. 651–657.
332. Ren, Y.W. P53 Arg72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms cooperate to increase lung adenocarcinoma risk in Chinese female non-smokers: a case control study / Y.W. Ren, Z.H. Yin, Y. Wan et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2013. – V. 14(9). – P. 5415-5420.
333. Rihs, H.P. Modulation of oxidative DNA damage by repair enzymes XRCC1 and hOGG1 / H.P. Rihs, B. Marczyński, A. Lotz et al. // *J Toxicol Environ Health A.* - 2012. – V.75. – P.588-596.
334. Rikova, K. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer / K. Rikova, A. Guo, Q. Zeng et al. // *Cell.* - 2007. – V. 131. – P. 1190–1203.

335. Rinck-Junior, J.A. Influence of functional variants Asp312Asn and Lys751Gln of Xeroderma Pigmentosum Group D (XPD) and Glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1) and Theta 1 (GSTT1) genes on cutaneous melanoma susceptibility and prognosis / J.A. Rinck-Junior, C. Torricelli, G.V.B. Gomez et al. // *Exp Dermatol.* – 2019. – V. 28(5). – P. 631-635.
336. Ritchie, M.D. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer / M.D. Ritchie, L.W. Hahn, N. Roodi et al. // *Am J HumGenet.* – 2001. – V. 69. – P. 138-147.
337. Roco, A. The role of phase I and II genetic polymorphisms, smoking, alcohol and cancer family history, in the risk of developing testicular cancer / A. Roco, A. Lavanderos, J.P. Cayún et al. // *Pharmacogenet Genomics.* -2019. – V. 29(7). – P.159-166.
338. Rodriguez-Canales, J. Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer / J. Rodriguez-Canales, E. Parra-Cuentas, I.I. Wistuba // *Cancer Treat Res.* - 2016. – V. 170. – P. 25-46.
339. Rosenquist, T.A. Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase / T.A. Rosenquist, D.O. Zharkov, A.P. Grollman // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1997. – V. 94. – P. 7429-7434
340. Rossi, A. M. Association between frequency of chromosomal aberrations and cancer risk is not influenced by genetic polymorphisms in GSTM1 and GSTT1 /A.M. Rossi, I.L. Hansteen, C.F. Skjelbred et al. // *Environ. Health Perspect.* – 2009. – V. 117. – P. 203–208.
341. Rossner, P. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer / P. Rossner, P. Boffetta, M. Ceppi et al. // *Environ. Health. Perspect.* – 2005. – V. 113 (5). – P. 517-520.
342. Roszak, A. Involvement of PARP-1 Val762Ala polymorphism in the onset of cervical cancer in caucasian women / A. Roszak, M. Lianeri, A. Sowinska, P.P. Jagodzinski // *Mol Diagn Ther.* – 2013. – V. 17. – P. 239–245.
343. Rowley J.D. The Philadelphia chromosome translocation. A paradigm for understanding leukemia / J.D. Rowley // *Cancer.* - 1990. - V.65. - P.2178-2184.

344. Ruano-Ravina, A. Lung cancer survival and deletion of GSTM1 and GSTT1 genes. A case-series from Spain / A. Ruano-Ravina, A.L. Garcia-Basteiro, M. Perez-Rios et al. // *Tumori*. – 2013. – V. 99. – P. 445–451.

345. Sachse, C. Functional significance of a C->A polymorphism in intron of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine / C. Sachse, J. Brockmöller, S. Bauer, I. Roots // *Br J Clin Pharmacol*. – 1999. – V. 47(4). – P. 445-449.

346. Saffiotti, U. Alveolar type II cells at the crossroad of inflammation, fibrogenesis, and neoplasia / U. Saffiotti // *Am J Pathol*. - 1996. – V. 149(5). – P. 1423–1426.

347. Sagerup, C.M. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases / C.M. Sagerup, M. Smastuen, T.B. Johannesen et al. // *Thorax*. – 2011. – V. 66. – P. 301–307.

348. Saigi, M. Genetic screening and molecular characterization of MET alterations in non-small cell lung cancer / M. Saigi, A. McLeer-Florin, E. Pros et al. // *Clin Transl Oncol*. – 2018. – V. 20. – P. 881–888.

349. Saito, M. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy / M. Saito, H. Suzuki, K. Kono et al. // *Surg Today*. – 2018. – V. 48(1). – P. 1-8.

350. Samson, M. XPD Lys751Gln increases the risk of breast cancer / M. Samson, S.S. Singh, R. Rama et al. // *Oncol Lett*. - 2011. – V.2. – P. 155-159.

351. Sanchez-Espiridion, B. Telomere length in peripheral blood leukocytes and lung cancer risk: a large case-control study in Caucasians / B. Sanchez-Espiridion, M. Chen, J.Y. Chang et al. // *Cancer Res*. – 2014. – V.74(9). – P.2476-2486.

352. Savina, N. The Involvement of ERCC2/XPD and ERCC6/CSB Wild Type Alleles in Protection against Aging and Cancer / N. Savina, N. Nikitchenko, T. Kuzhir et al. // *Curr Aging Sci*. – 2018. – V. 11(1). – P. 45-54.

353. Scagliotti G.V. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer / G.V. Scagliotti, G. Selvaggi, S. Novello, F.R. Hirsch // *Clin Cancer Res*. – 2004. – V. 10. – P.4227–4232.

354. Schaeffer, L. The ERCC2/DNA repair protein is associated with the class II BTF2/TFIIH transcription factor / L. Schaeffer, V. Moncollin, R. Roy et al. // *EMBO J.* – 1994. – V. 13. – P. 2388-2392.
355. Schoenberg, J.B. Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women / J.B. Schoenberg, J.B. Klotz, H.B. Wilcox et al. // *Cancer Res.* – 1990. - V. 50. – P. 6520–6524.
356. Schwartz, A.G. Epidemiology of Lung Cancer / A.G. Schwartz, M.L. Cote // *Adv Exp Med Biol.* – 2016. – V. 893. – P.21-41.
357. Sengupta, D. Association of 12 polymorphic variants conferring genetic risk to lung cancer in Indian population: An extensive meta-analysis / D. Sengupta, U. Guha, S. Bhattacharjee, M. Sengupta // *Environ Mol Mutagen.* – 2017. – V. 58(9). – P. 688-700.
358. Shah, I.A. CYP1A2\*1F Gene Variant, Alkaline Salt Tea Intake and Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma / I.A. Shah, P. Mehta, M.M. Lone et al. // *Nutr Cancer.* – 2018. – V. 70(1). – P.146-152.
359. Sharma, N. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes and risk of lung cancer in a North Indian population / N. Sharma, A. Singh, N. Singh et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – V. 39(6). – P. 947-955.
360. Sheikh, M.S. Identification of an additional p53-responsive site in the human epidermal growth factor receptor gene promoter / M.S. Sheikh, F. Carrier, A.C. Johnson et al. // *Oncogene.* – 1997. – V. 15(9). – P. 1095-1101.
361. Shen, M. A prospective study of telomere length measured by monochrome multiplex quantitative PCR and risk of lung cancer / M. Shen, R. Cawthon, N. Rothman et al. // *Lung Cancer.* – 2011. – V. 73. – P. 133–137.
362. Shepelev, M. V. Xenobiotic Response Elements (XREs) from Human *CYP1A1* Gene Enhance the hTERT Promoter Activity / M. V. Shepelev, S. V. Kalinichenko, E. K. Saakian, I. V. Korobko // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2019. – V. 485(1). – P. 150-152.

363. Sheridan, M.T. Potential indicators of radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck / M.T. Sheridan, T. O'Dwyer, C.B. Seymour, C.E. Mothersill // *Investig.* - 1997. - V. 5. - P. 180-186.
364. Shi, X. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: a meta-analysis / X. Shi, S. Zhou, Z. Wang et al. // *Lung Cancer.* - 2008. - V. 59. - P. 155-163.
365. Shigematsu, H. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancer / H. Shigematsu, L. Lin, T. Takahashi et al. // *J. Natl Cancer Inst.* - 2005. - V. 97. - P. 339-346.
366. Shintani, S. Intragenic mutation analysis of the human epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in malignant human oral keratinocytes / S. Shintani, K. Matsuo, C.C. Crohin et al. // *Cancer Res.* - 1999. - V. 59(16). - P. 4142-4147.
367. Shiokawa, M. Genetic alteration of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in human germ cell tumor / M. Shiokawa, M. Masutani, H. Fujihara et al. // *Jpn J Clin Oncol.* - 2005. - V. 35. - P. 97-102.
368. Sholl L.M. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience / L.M. Sholl, D.L. Aisner, M. Varella-Garcia et al. // *J Thorac Oncol.* - 2015. - V. 10(5). - P. 768-777.
369. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* - 2015. - V. 65(1). - P. 5-29.
370. Singh, A.P. Polymorphism in cytochrome P450 1A2 and their interaction with risk factors determining risk of squamous cell lung carcinoma in men / A.P. Singh, M.C. Pant, M. Ruwali et al. // *Cancer Biomark.* - 2010. - V. 8(6). - P. 351-359.
371. Sivakumar, S. Genomic landscape of allelic imbalance in premalignant atypical adenomatous hyperplasias of the lung / S. Sivakumar, F.A. San Lucas, Y.A. Jakubek et al. // *EBioMedicine.* - 2019. - V. 42. - P. 296-303.
372. Skarin, A.T. Lung cancer in patients under age 40 / A.T. Skarin, R.S. Herbst, T.L. Leong et al. // *Lung Cancer.* - 2001. - V. 32. - P. 255-264.

373. Skjelbred C. F. Influence of GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT1, NAT2, EPHX1, MTR and MTHFR polymorphism on chromosomal aberration frequencies in human lymphocytes / C.F. Skjelbred, M. Svendsen, V. Haugan et al. // *Carcinogenesis*. – 2011. – V. 32. – P. 399–405.

374. Smerhovsky Z. Increased risk of cancer in radon–exposed minewith elevated frequency of chromosomal aberrations / Z. Smerhovsky, K. Landa, P. Rossner et al. // *Mutat. Res. (Genetic toxicology and environmental mutagenesis)*. – 2002. – V. 514. – No. 1-2. – P. 165-176.

375. Smyslov, A. A. Radon in earth crust and risc of dangerous from radon / A. A. Smyslov, V. A. Maksimovskiy, M. G. Harlamov // *Razvedka I ohrana nedr.* – 1995. – V. 5. – P. 45-53.

376. Snetselaar, R. Telomerase Reverse Transcriptase Polymorphism rs2736100: A Balancing Act between Cancer and Non-Cancer Disease, a Meta-Analysis / R. Snetselaar, M.F.M. van Oosterhout, J.C. Grutters, C.H.M. van Moorsel // *Front Med (Lausanne)*. - 2018. – V. 5. – P. 41.

377. Soda, M. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer / M. Soda, Y.L. Choi, M. Enomoto et al. // *Nature*. – 2007. – V.448(7153). – P. 561–566.

378. Song, M.A. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma / M.A. Song, N.L. Benowitz, M. Berman et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2017. – V. 109(12).

379. Sophonnithiprasert, T. GSTM1 and GSTT1 copy number variants and the risk to Thai females of hepatocellular carcinoma / T. Sophonnithiprasert, P. Saelee, T. Pongtheerat // *J Gastrointest Oncol.* – 2019. – V. 10(2). – P.324-329.

380. Sos, M.L. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer / M.L. Sos, R.K. Thomas // *Oncogene*. – 2012. – V. 31. – P. 4811–4814.

381. Spitz, M.R. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk / M.R. Spitz, C.M. Duphorne, M.A. Detry et al. // *Cancer Epidemiol BiomarkPrev.* – 2000. – V. 9(10). – P. 1017-1020.

382. Spitz, M.R. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients / M.R. Spitz, X. Wu, Y. Wang et al. // *Cancer Res.* - 2001. – V. 61. – P. 1354–1357.
383. Spitz, M.R. Role of selected genetic variants in lung cancer risk in African Americans / M.R. Spitz, C.I. Amos, S. Land et al. // *J Thorac Oncol.* – 2013. – V. 8(4). – P.391-397.
384. Sreeja L., Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 polymorphisms: susceptibility and outcome in lung cancer patients / L. Sreeja, V. Syamala, S. Hariharan et al. // *J Exp Ther Oncol.* – 2008. – V. 7(1). – P. 73-85.
385. Stanbridge E.J. Functional evidence for human tumour suppressor genes: Chromosome and molecular genetic studies / E.J. Stanbridge // *Cancer Surv.* – 1992 - V.12. - P.5-24.
386. Stanley, S. E. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine / S.E. Stanley, M. Armanios // *Curr Opin Genet Dev.* – 2015. – V. 33. – P. 1–9.
387. Su, Y. DNA Repair Gene Polymorphisms in Relation to Non-Small Cell Lung Cancer Survival / Y. Su, H. Zhang, F. Xu et al. // *Cell Physiol Biochem.* – 2015. – V. - 36(4). – P.1419-1429.
388. Subramanian, J. Lung cancer in never smokers: a review / J. Subramanian, R. Govindan // *J Clin Oncol.* -2007. – V. 25. – P. 561–570.
389. Sun, W.X. Association between the CYP1A2 polymorphisms and risk of cancer: a meta-analysis / W.X. Sun, Y.H. Chen, Z.Z. Liu et al. // *Mol Genet Genomics.* - 2015. – V. 290(2). – P. 709-725.
390. Sureshkumar, S. Estimation of cytogenetic risk among coke oven workeexposed to polycyclic aromatic hydrocarbons / S. Sureshkumar, V. Balachandar, S.M. Devi et al. // *Acta Biochim. Pol.* – 2013. – V. 60 (3). – P. 375-379.
391. Sutherland, K.D. Cell of origin of lung cancer / K.D. Sutherland, A. Berns // *Mol Oncol.* – 2010. – V. 4(5). – P.397–403.
392. Tang, Y. The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with

EGFR-TKIs / Y.Tang, W. Fang, Y. Zhang et al. // *Oncotarget*. - 2015. - V. 6. - P.14209–14219.

393. Tefre, T. Human CYP1A1 (cytochrome P 1450) gene: lack of association between the Msp I restriction fragment length polymorphism and incidence of lung cancer in a Norwegian population / T. Tefre, D. Ryberg, A. Haugen et al. // *Pharmacogenet Genomics*. - 1991. - V.1. - P.1

394. Tell, G. The many functions of APE1/Ref-1: not only a DNA repair enzyme / G. Tell, F. Quadrioglio, C. Tiribelli. M. R. Kelley // *Antioxid. Redox Signal*. - 2009. - V. 11. - P.601–620.

395. Tempka, D. Downregulation of PARP1 transcription by CDK4/6 inhibitor sensitizes human lung cancer cells to anticancer drug-induced death by impairing OGG1-dependent base excision repair / D. Tempka, P. Tokarz, K. Chmielewska et al. // *Redox Biol*. - 2018. - V.15. - P.316–326.

396. The Health Consequences of Smoking—50 Year of Progress, 2014 US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Year of Progress. - Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

397. The Telomeres Mendelian Randomization Collaboration. Association Between Telomere Length and Risk of Cancer and Non-Neoplastic Diseases: A Mendelian Randomization Study / Telomeres Mendelian Randomization Collaboration et al. // *JAMA Oncol*. – 2017. – V. 3(5). – P. 636-651.

398. Thomas, M. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically / M. Thomas, A. Kalita, S. Labrecque et al. // *Mol Cell Biol*. - 1999. - V.19. - P. 1092–1100.

399. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon (FR): IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. - № 83. – 1438 p.

400. Tomasini, P. Targeting the KRAS Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer / P. Tomasini, P. Walia, C. Labbe et al. // *Oncologist*. - 2016. - V. 21(12). - P.1450–1460.

401. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – V. 65(2). – P. 87-108.
402. Torre, L.A. Lung Cancer Statistics / L.A. Torre, R.L. Siegel, A. Jemal // *Adv Exp Med Biol.* - 2016. - V. 893. - V.1-19.
403. Travis, W.D. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification / W.D. Travis, E. Brambilla, A.G. Nicholson et al. // *J Thorac Oncol.* - 2015. - V. 10(9). - P.1243-1260.
404. Travis, W.D. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke et al. - 4th ed. - Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015.
405. Tronov, V.A. Sensitivity of human lymphocytes to genotoxic effect of n-methyl-n-nitrosourea: possible relation to gynecological cancer / V.A. Tronov, I.I. Kramarenko, A.D. Kozlova et al. // *Exp Oncol.* - 2006. - V. 28 (4). - P. 314–318.
406. Tsuchiya, Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human / Y. Tsuchiya, M. Nakajima, T. Yokoi // *Cancer Lett.* - 2005. - V.227. - P. 115–124.
407. Tsutahara, S. Lung adenocarcinoma with type II pneumocyte characteristics / S. Tsutahara, N. Shijubo, M. Hirasawa et al. // *Eur Respir J.* - 1993. - V. 6(1). - P.135–137.
408. Tyczynski, J.E. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection / J.E. Tyczynski, F. Bray, D.M. Parkin // *Lancet Oncol.* - 2003. - V. 4(1). - P.45-55.
409. Veale, D. Epidermal growth factor receptor non-small cell lung cancer / D. Veale, T. Ashcroft, C. Marsh et al. // *Br. J. Cancer.* - 1987. - V. 55. - P. 513–516.
410. Velcheti, V. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer / V. Velcheti, K.A. Schalper, D.E. Carvajal et al. // *Lab Invest.* - 2014. - V. 94. - V.107–116.

411. Velu T. J. Epidermal-growth-factor-dependent transformation by a human EGF receptor proto-oncogene / T.J. Velu, L. Beguinot, W.C. Vass et al. // *Science*. - 1987. - V. 238. - P.1408–1410.
412. Venkatachalam P. Higher frequency of dicentrics and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients / P. Venkatachalam, S. F. Paul, M.N. Mohankumar et al. // *Mutat Res*. - 1999. - V. 425(1). – P.1-8.
413. Vigil, D. Ras superfamily GEFs and GAPs: Validated and tractable targets for cancer therapy? / D. Vigil, J. Cherfils, K.L. Rossman, C.J. Der // *Nat Rev Cancer*. - 2010. - V.10. - P. 842–857.
414. Vineis, P. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls / P. Vineis, F. Veglia, S. Benhamou et al. // *Int J Cancer*. - 2003. - Vol. 1; 104(5). - P. 650-657.
415. Vodenkova S. Structural chromosomal aberrations as potential risk marker in incident cancer patients / S. Vodenkova, Z. Polivkova, L. Musak et al. // *Mutagenesis*. – 2015. - V. 30(4). - P. 557-563.
416. Vodicka P Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects / P. Vodicka, R. Stetina, V. Polakova et al. // *Carcinogenesis*. - 2007. - V. 28 (3). - P. 657–664.
417. Vodicka, P. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls / P. Vodicka, Z. Polivkova, S. Sytarova et al. // *Carcinogenesis*. – 2010. – V. 31 (7). – P. 1238-1241.
418. Vodicka, P. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and possible links with DNA repair rates, chromosomal aberrations and single-strand breaks in DNA / P. Vodicka, R. Kumar, R. Stetina et al. // *Carcinogenesis*. - 2004. - V. 25(5). - P. 757-763.
419. Vodicka, P. Interactions of DNA repair gene variants modulate chromosomal aberrations in healthy subjects / P. Vodicka, L. Musak, C. Frank et al. // *Carcinogenesis*. – 2015. –P. 1–8.

420. Vodicka, P. Markers of individual susceptibility and DNA repair rate in workers exposed to xenobiotics in a tire plant / P. Vodicka, R. Kumar, R. Stetina et al. // *Environ Mol Mutagen.* – 2004. – V. 44(4). – P. 283-292.
421. Vogelstein, B. Surfing the p53 network / B. Vogelstein, D. Lane, A.J. Levine // *Nature.* - 2000. - V. 408. - P. 307-310.
422. Von Zglinicki, T. Oxidative stress shortens telomeres / T. von Zglinicki // *Trends Biochem Sci.* – 2002. – V. 27. – P. 339–344.
423. Vousden, K.H. Live or let die: the cell's response to p53 / K.H. Vousden, X Lu. // *Nat Rev. Cancer.* - 2002. - V.2. - P. 594–604.
424. Vyskočilová, E. Age-Related Changes in Hepatic Activity and Expression of Detoxification Enzymes in Male Rats / E. Vyskočilová, B. Szotáková, L. Skálová et al. // *Biomed Res Int.* - 2013. - V. 2013. - P. 408573.
425. Wang, H.M. TERT genetic polymorphism rs2736100 was associated with lung cancer: a meta-analysis based on 14,492 subjects / H.M. Wang, X.Y. Zhang, B. Jin // *Genet Test Mol Biomarkers.* - 2013. - V. 17. - P. 937–941.
426. Wang, J. Correlation analysis of mRNA expression and prognosis of hOGG1 gene polymorphism in patients with non-small cell lung cancer / J. Wang, P. Wu // *Oncol Lett.* – 2019. – V. 18(3). – P.2310-2315.
427. Wang, J. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies / J. Wang, Q. Liu, S. Yuan et al. // *Sci Rep.* – 2017. – V. 7(1). – P.8371.
428. Wang, L. Gene polymorphism of DNA repair gene X-ray repair cross complementing group 1 and xeroderma pigmentosum group D and environment interaction in non-small-cell lung cancer for Chinese nonsmoking female patients / L. Wang, L.L. Wang, D. Shang et al. // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2019. V. 35(1). – P. 39-48.
429. Wang, S. Nicotine induces resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor by alpha 1 nicotinic acetylcholine receptor-mediated activation in PC9 cells / S. Wang, K. Takayama, K. Tanaka et al. // *J Thorac Oncol.* – 2013. – V. 8. - P. 719-725.

430. Wang, X. CYP1A1 MspI polymorphism and susceptibility to lung cancer in the Chinese population: an updated meta-analysis and review / X. Wang, K. Yue, L. Hao R. // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – V. 8(8), - P. 11905–11912.
431. Wang, Y. The association of GSTT1 deletion polymorphism with lung cancer risk among Chinese population: evidence based on a cumulative meta-analysis / Y. Wang, H. Yang, H. Wang // *Onco Targets Ther.* – 2015. - V. 8. – P. 2875-2882.
432. Wei, R. Genetic Polymorphism, Telomere Biology and Non-Small Lung Cancer Risk / R. Wei, F.T. DeVilbiss, W. Liu // *J Genet Genomics.* – 2015. – V. 42(10). – P.549-561.
433. Wei, R. TERT Polymorphism rs2736100-C Is Associated with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer / R. Wei, L. Cao, H. Pu et al. // *Clin Cancer Res.* – 2015. – V. 21(22). – P. 5173-5180.
434. Weischer, M. Short telomere length, cancer survival, and cancer risk in 47102 individuals / M. Weischer, B.G. Nordestgaard, R.M. Cawthon et al. / *J Natl Cancer Inst.* – 2013. – V. 105. – P.459–468.
435. Wennerberg, K. The Ras superfamily at a glance / K. Wennerberg, K.L. Rossman, C.J. Der. // *J Cell Sci.* – 2005. – V. 118. – P. 843–846.
436. Wentzensen, I.M. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis / I.M. Wentzensen, L. Mirabello, R.M. Pfeiffer, S.A. Savage // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* – 2011. – V. 20. – P. 1238–1250.
437. Willeit, P. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality / P. Willeit, J. Willeit, A. Mayr et al. // *JAMA: the journal of the American Medical Association.* – 2010. – V.304. – P. 69–75.
438. Wistuba, I.I. Lung cancer preneoplasia / I.I. Wistuba, A.F. Gazdar // *Annu Rev Pathol.* – 2006. – V. 1. – P. 331-348.
439. Wolfe, K.J. Single nucleotide polymorphisms of the DNA repair gene XPD/ERCC2 alter mRNA expression / K.J. Wolfe, J.K. Wickliffe, C.E. Hill et al. // *Pharmacogenet Genomics.* – 2007. – V. 17(11). – P.897-905.

440. Wu, B. MspI and Ile462Val polymorphisms in CYP1A1 and overall cancer risk: a meta-analysis / B. Wu, K. Liu, H. Huang et al. // PLoS ONE. - 2013. – V. 8. - e85166.
441. Wu, H. Quantitative assessment of common genetic variants on chromosome 5p15 and lung cancer risk / H. Wu, R. Zhu // Tumour Biol. – 2014. – V. 35(6). – P. 6055-6063.
442. Wu, H.Y. Comprehensive assessment of the association between XPD rs13181 polymorphism and lung cancer risk / H.Y. Wu, L.Y. Ding // Tumour Biol. – 2014 – V. 35(8). – P. 8125-8132.
443. Wu, K.G. Association between the XPD/ERCC2 Lys751Gln polymorphism and risk of cancer: evidence from 224 case-control studies / K.G. Wu, X.F. He, Y.H. Li et al. // Tumour Biol. - 2014. - V. 35(11). – P. 11243-11259.
444. Wu, M.F. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD / M.F. Wu, Z.H. Jian, J.Y. Huang et al. // BMC Cancer. – 2016. – V. 16(1). – P. 778.
445. Wu, S. Clinicopathological characteristics and outcomes of ROS1-rearranged patients with lung adenocarcinoma without EGFR, KRAS mutations and ALK rearrangements / S. Wu, J. Wang, L. Zhou et al. // Thorac Cancer. - 2015. – V. 6(4). – P. 413-420.
446. Wu, S.G. Driver mutations of young lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion / S.G. Wu, Y.N. Liu, C.J. Yu et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 2018. – V. 57(10). – P. 513-521.
447. Wu, X. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor / X.Wu, C.I. Amos, Y. Zhu et al. // J Natl Cancer Inst. – 2003. – V. 95. – P. 1211–1218.
448. Wynder, E. Smoking and lung cancer: challenges and opportunities / E. Wynder, D. Hoffman // Cancer. Res. – 1997. – Vol. 54. – P. 1580-1586
449. Xiao, S. The ERCC2/XPD Lys751Gln polymorphism affects DNA repair of benzo[a]pyrene induced damage, tested in an in vitro model / S. Xiao, S. Cui, X. Lu et al. // Toxicol In Vitro. – 2016. – V.34. – P. 300-308.

450. Xing, Y.L. Case-Control Study on Impact of the Telomerase Reverse Transcriptase Gene Polymorphism and Additional Single Nucleotide Polymorphism (SNP)- SNP Interaction on Non-Small Cell Lung Cancer Risk in Chinese Han Population / Y.L. Xing, F. Liu, J.F. Li et al. // *J Clin Lab Anal.* – 2016. – V. 30(6). – P. 1071-1077.

451. Xu X. MiRNA signature predicts the response of patients with advanced lung adenocarcinoma to platinum-based treatment / X. Xu, S. Yu, W. Sun et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2018. – V. 144. – P. 431–438.

452. Xu, L. The role of telomere biology in cancer / L. Xu, S. Li, B.A. Stohr // *Annu Rev Pathol.* – 2013. – V. 8. – P. 49–78.

453. Xue, H. The effect of CYP1A1 and CYP1A2 polymorphisms on gastric cancer risk among different ethnicities: a systematic review and meta-analysis / H. Xue, Y. Lu, Z. Xue et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – V. 35(5). – P. 4741-4756.

454. Xue, X. The joint effect of hOGG1, APE1, and ADPRT polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females / X. Xue, Z. Yin, Y. Lu et al. // *PLoS One.* - 2013 – V. 8(8). - e71157.

455. Yamane, A. Differential ability of polymorphic OGG1 proteins to suppress mutagenesis induced by 8-hydroxyguanine in human cell in vivo / A. Yamane, T. Kohno, K. Ito et al. // *Carcinogenesis.* – 2004. – V. 25(9). – P.1689-1694.

456. Yan, L. TP53 Arg72Pro polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis / L. Yan, D. Zhang, C. Chen et al. // *Int J Cancer.* – 2009. – V. 125(12). – P. 2903–2911.

457. Yang, C.Y. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes / C.Y. Yang, M.W. Lin, Y.L. Chang et al. // *Eur J Cancer.* – 2014. – V. 50. – P. 1361–1369.

458. Yang, Y. The association between the GSTP1 A313G and GSTM1 null/present polymorphisms and the treatment response of the platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a meta-analysis / Y. Yang, L. Xian // *Tumour Biol.* - 2014. – V. 35. – P. 6791–6799.

459. Yarden, Y. Untangling the ErbB signaling network / Y. Yarden, M.X. Sliwkowski // *Nat Rev Mol Cell Biol* – 2001. – V. 2. – P. 127-137.
460. Yin, Z. Genetic polymorphisms of TERT and CLPTM1L, cooking oil fume exposure, and risk of lung cancer: a case-control study in a Chinese non-smoking female population / Z. Yin, Z. Cui, Y. Ren et al. // *Med Oncol.* – 2014. - V. 31(8). – P.114.
461. Yu, S.W. Mediation of poly(ADP-ribose) polymerase-1-dependent cell death by apoptosis-inducing factor / S.W. Yu, H. Wang, M.F. Poitras et al. // *Science.* – 2002. – V. 297. – P. 259–263.
462. Yuan, Y. Association Between TERT rs2736100 Polymorphism and Lung Cancer Susceptibility: Evidence From 22 Case-Control Studies / Y. Yuan, C. Lu, L. Xue, et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – V. 35(5). – P. 4435-4442.
463. Yuan, J.M. Leukocyte telomere length in relation to risk of lung adenocarcinoma incidence: Findings from the Singapore Chinese Health Study / J.M. Yuan, K.B. Beckman, R. Wang et al. // *Int J Cancer.* – 2018. –V. 142(11). - 2234-2243.
464. Yuan, L. XPD Lys751Gln polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis involving 2288 cases and 4096 controls / L. Yuan, D. Cui, E.J. Zhao et al. // *World J Gastroenterol.* – 2011. - V. 17(18). – P.2343-2348.
465. Zafeer, M. Increased expression of ERCC2 gene in head and neck cancer is associated with aggressive tumors: a systematic review and case-control study / M. Zafeer, I. Mahjabeen, M.A. Kayani // *Int J Biol Markers.* – 2016. - V.31(1). – P. e17-25.
466. Zakiullah Genetic susceptibility to oral cancer due to combined effects of GSTT1, GSTM1 and CYP1A1 gene variants in tobacco addicted patients of Pashtun ethnicity of Khyber Pakhtunkhwa province of Pakistan / Zakiullah, Ahmadullah, M. Khisroon et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – V. 16(3). – P. 1145-1150.
467. Zaremba, T. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 polymorphisms, expression and activity in selected human tumour cell lines / T. Zaremba, P. Ketzer, M. Cole, et al. // *Br J Cancer.* – 2009. - V. 101(2). – P.256-262.

468. Zeng, Y. Methylated +322-327 CpG site decreases hOGG1 mRNA expression in non-small cell lung cancer / Y. Zeng, J. Zhu, H. Qin et al. // *Oncol Rep.* – 2017. – V. 38(1). – P.529-537.
469. Zhan, P. ERCC2/XPD Lys751Gln and Asp312Asn gene polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis involving 22 case-control studies / P. Zhan, Q. Wang, S.Z. Wei et al. // *J Thorac Oncol.* – 2010. – V. 5(9). – P. 1337-1345.
470. Zhang, A. Frequent amplification of the telomerase reverse transcriptase gene in human tumor / A. Zhang, C. Zheng, C. Lindvall et al. // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60. – P.6230–6235.
471. Zhang, C. Genetic determinants of telomere length and risk of common cancers: a Mendelian randomization study / C. Zhang, J.A. Doherty, S. Burgess et al. // *Hum Mol Genet.* – 2015. - V. 24(18). – P. 5356-5366.
472. Zhang, G. ERCC2/XPD Lys751Gln alter DNA repair efficiency of platinum-induced DNA damage through P53 pathway / G. Zhang, Y. Guan, Y. Zhao et al. // *Chem Biol Interact.* – 2017. – V. 263. – P. 55-65.
473. Zhang, J. Association among polymorphisms in EGFR gene exons, lifestyle and risk of gastric cancer with gender differences in Chinese Han subjects / J. Zhang, Z. Zhan, J. Wu et al. // *PLoS One.* – 2013. – V. 8(3). - e59254.
474. Zhang, L.P. The interaction between smoking and CYP1A1 MspI polymorphism on lung cancer: a meta-analysis in the Chinese population / L.P. Zhang, C.P. Wang, L.H. Li et al. // *Eur J Cancer Care (Engl).* - 2017. - V. 26(5).
475. Zhang, X. The Association of Telomere Length in Peripheral Blood Cells with Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies / X. Zhang, Q. Zhao, W. Zhu et al. // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* – 2017. - V. 26(9). – P.1381-1390.
476. Zhang, Y. Comprehensive epigenetic analysis of the signature genes in lung adenocarcinoma / Y. Zhang, W. Zhao, J. Zhang // *Epigenomics.* – 2017. - V. 9(9). – P. 1161-1173.

477. Zhang, Y. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma / Y. Zhang, L. Wang, Y. Li et al. // *Onco Targets Ther.* – 2014. – V. 7. – P. 567-573.

478. Zhao, Y. Glutathione S-transferase  $\theta 1$  polymorphism contributes to lung cancer susceptibility: A meta-analysis of 26 case-control studies / Y. Zhao, B. Wang, K. Hu et al. // *Oncol Lett.* – 2015. - V. 9(4). – P.1947-1953.

479. Zheng, H. Age-related changes in hepatic expression and activity of drug metabolizing enzymes in male wild-type and breast cancer resistance protein knockout mice / H. Zheng, L. Wang, S. Zeng et al. // *Biopharm Drug Dispos.* – 2018. – V. 39(7). – P.344-353.

480. Zhou, M. Genetic polymorphisms of XPD and CDA and lung cancer risk / M. Zhou, H.Y. Wan, B.L. Gao et al. // *Oncol Lett.*- 2012. – V. 4. – P. 247–251.

481. Zhou, P.T. A systematic review and meta-analysis of the association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and cancer/ P.T. Zhou, B. Li, J. Ji et al. // *Med Oncol.* – 2015. – V. 32. – P. 472.

482. Zhu, C.Q. Amplification of telomerase (hTERT) gene is a poor prognostic marker in non-small-cell lung cancer / C.Q. Zhu, J.C. Cutz, N. Liu et al. // *Br J Cancer.* – 2006. – V. 94. – P. 1452–1459.

483. Zielen, S. Workshop report: European workshop on ataxia-telangiectasia, Frankfurt, 2011 / S. Zielen, R. Schubert // *J Neurogenet.* – 2011. - V. 25(3). – P. 78-81.

484. Zou, X.N. Histological subtypes of lung cancer in Chinese males from 2000 to 2012 / X.N. Zou, D.M. Lin, X. Wan et al. // *Biomed Environ Sci.* – 2014. – V. 27(1). – P. 3-9.

485. Zweig, M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry.* – 1993. – V. 39. – P. 561-577.

#### **Электронные источники информации**

486. База данных «LUNG CANCER EXPLORER» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://qbrc.swmed.edu/lce/>.

487. База данных вариантов, найденных при геномном секвенировании индивидумов из 26 популяций [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org).

488. Каталог результатов полногеномных анализов ассоциаций (GWAS) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies).

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого стратифицированных по стадиям заболевания

Локусы	Генотипы и аллели	I-II, %	III-IV, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G rs1130409	<i>TT</i>	30.9	25.7	2.39	0.12226
	<i>TG</i>	47.5	44.6		
	<i>GG</i>	21.6	29.7		
	<i>T</i>	54.7	48	2.58	0.10834
	<i>G</i>	45.3	52		
<i>hOGG1</i> 977 C>G rs1052133	<i>CC</i>	48.9	45.3	0.16	0.68838
	<i>CG</i>	36	39.9		
	<i>GG</i>	15.1	14.9		
	<i>C</i>	66.9	65.2	0.19	0.66667
	<i>G</i>	33.1	34.8		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C rs1136410	<i>TT</i>	55.4	52	0.45	0.50043
	<i>TC</i>	38.1	39.9		
	<i>CC</i>	6.5	8.1		
	<i>T</i>	74.5	72	0.46	0.49914
	<i>C</i>	25.5	28		
<i>XPD</i> 2251 T>G rs13181	<i>TT</i>	30.2	27.7	3.03	0.08159
	<i>TG</i>	57.5	48.6		
	<i>GG</i>	12.2	23.7		
	<i>T</i>	59	52	2.82	0.09337
	<i>G</i>	41	48		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C rs4646903	<i>TT</i>	90.7	91.2	0.04	0.83563
	<i>TC</i>	9.3	7.4		
	<i>CC</i>	0	1.4		
	<i>T</i>	95.3	95	0.05	0.82782
	<i>C</i>	4.7	5		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	9.3	6.1	0.38	0.54018
	<i>CA</i>	44.6	46.6		
	<i>AA</i>	46	47.3		
	<i>C</i>	31.7	29.4	0.35	0.55618
	<i>A</i>	68.3	70.6		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	49.6	45.9	0.2585	0.6115
	<i>+</i>	50.4	54.1		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	38.1	35.1	0.1634	0.6865
	<i>+</i>	61.9	64.9		

<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	49.6	46.6	1.10	0.29414
	<i>GC</i>	41.1	38.5		
	<i>CC</i>	9.3	14.9		
	<i>G</i>	70.1	65.9	1.20	0.27380
	<i>C</i>	29.9	34.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	22.3	23	0.09	0.75942
	<i>AT</i>	45.3	46.6		
	<i>TT</i>	32.4	30.4		
	<i>A</i>	45	46.3	0.10	0.75106
	<i>T</i>	55	53.7		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>Rs2736100</i>	<i>GG</i>	31.6	27.7	0.00	0.95483
	<i>GT</i>	39.6	48		
	<i>TT</i>	28.8	24.3		
	<i>G</i>	51.4	51.7	0.00	0.95217
	<i>T</i>	48.6	48.3		

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого стратифицированных по наличию метастазов

Локусы	Генотипы и аллели	Метастазы имеются, %	Метастазы отсутствуют, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	27.1	32.3	1.74	0.18675
	<i>TG</i>	44.6	45.7		
	<i>GG</i>	28.2	22.1		
	<i>T</i>	49.4	55.1	1.91	0.16662
	<i>G</i>	50.6	44.9		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	44.1	51.2	0.67	0.41208
	<i>CG</i>	41.2	33.9		
	<i>GG</i>	14.7	15		
	<i>C</i>	64.7	68.1	0.77	0.37942
	<i>G</i>	35.3	31.9		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	52	57.5	2.15	0.14290
	<i>TC</i>	39	38.6		
	<i>CC</i>	9	3.9		
	<i>T</i>	71.5	76.8	2.14	0.14307
	<i>C</i>	28.5	23.2		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	32.2	26	0.16	0.68463
	<i>TG</i>	45.8	61.4		
	<i>GG</i>	22	12.6		
	<i>T</i>	55.1	56.7	0.16	0.69376
	<i>G</i>	44.9	43.3		

<i>CYP1A1</i> 3801 T>C rs4646903	<i>TT</i>	92.7	89.8	0.74	0.38937
	<i>TC</i>	6.8	9.4		
	<i>CC</i>	0.6	0.8		
	<i>T</i>	96	94.5	0.82	0.36633
	<i>C</i>	4	5.5		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	6.8	9.4	1.79	0.18036
	<i>CA</i>	45.2	49.6		
	<i>AA</i>	48	40.9		
	<i>C</i>	29.4	34.3	1.63	0.20167
	<i>A</i>	70.6	65.7		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	44.6	46.5	0.0397	0.8436
	<i>+</i>	55.4	53.5		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	35.6	35.4	0.0005	1.0005
	<i>+</i>	64.4	64.6		
<i>Tp53</i> 215 G>C rs1042522	<i>GG</i>	49.1	48.8	0.04	0.83834
	<i>GC</i>	37.9	40.2		
	<i>CC</i>	13	11		
	<i>G</i>	68.1	68.9	0.05	0.83043
	<i>C</i>	31.9	31.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	22.6	22.1	0.11	0.73634
	<i>AT</i>	44.1	48		
	<i>TT</i>	33.3	29.9		
	<i>A</i>	44.6	46.1	0.12	0.72675
	<i>T</i>	55.4	53.9		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T rs2736100	<i>GG</i>	23.7	28.4	0.06	0.80635
	<i>GT</i>	49.1	37.8		
	<i>TT</i>	27.1	33.9		
	<i>G</i>	48.3	47.2	0.07	0.79618
	<i>T</i>	51.7	52.8		

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфизмов у больных аденокарциномой легкого стратифицированных по локализации опухоли

Локусы	Генотипы и аллели	Периферический, %	Центральный, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G rs1130409	<i>TT</i>	29.2	35.3	0.11	0.73652
	<i>TG</i>	45.9	38.2		
	<i>GG</i>	24.9	26.5		

	<i>T</i>	52.1	54.4	0.12	0.72447
	<i>G</i>	47.9	45.6		
<i>hOGG1</i> 977 <i>C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	46.7	44.1	0.01	0.92567
	<i>CG</i>	37.7	44.1		
	<i>GG</i>	15.6	11.8		
	<i>C</i>	65.6	66.2	0.01	0.92042
	<i>G</i>	34.4	33.8		
<i>ADPRT</i> 2285 <i>T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	55.6	44.1	0.92	0.33745
	<i>TC</i>	37.7	50		
	<i>CC</i>	6.6	5.9		
	<i>T</i>	74.5	69.1	0.91	0.34113
	<i>C</i>	25.5	30.9		
<i>XPD</i> 2251 <i>T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	30.7	23.5	0.63	0.42754
	<i>TG</i>	51.4	55.9		
	<i>GG</i>	17.9	20.6		
	<i>T</i>	56.4	51.5	0.60	0.43986
	<i>G</i>	43.6	48.5		
<i>CYP1A1</i> 3801 <i>T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	91.4	94.1	0.33	0.56522
	<i>TC</i>	8.2	5.9		
	<i>CC</i>	0.4	0		
	<i>T</i>	95.5	97.1	0.34	0.77142
	<i>C</i>	4.5	2.9		
<i>CYP1A2</i> -163 <i>C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	7.4	8.8	0.30	0.58656
	<i>CA</i>	46.7	50		
	<i>AA</i>	45.9	41.2		
	<i>C</i>	30.7	33.8	0.27	0.60562
	<i>A</i>	69.3	66.2		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	45.9	35.3	0.9747	0.3245
	<i>+</i>	63.0	64.7		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	37	26.5	1.0197	0.3136
	<i>+</i>	63.0	73.5		
<i>Tp53</i> 215 <i>G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	47.5	61.8	1.29	0.25525
	<i>GC</i>	40.9	26.5		
	<i>CC</i>	11.7	11.8		
	<i>G</i>	67.9	75	1.41	0.23522
	<i>C</i>	32.1	25		
<i>EGFR</i> 2073 <i>A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	22.2	23.5	0.03	0.85559
	<i>AT</i>	46.3	41.2		
	<i>TT</i>	31.5	35.3		
	<i>A</i>	45.3	44.1	0.04	0.85018
	<i>T</i>	54.7	55.9		
<i>TERT</i> 1574-3777 <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	30	29.4	0.73	0.39221
	<i>GT</i>	43.2	55.9		
	<i>TT</i>	26.9	14.7		
	<i>G</i>	51.6	57.4	0.81	0.36849
	<i>T</i>	48.4	42.6		

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого стратифицированных по локализации опухоли в долях легкого

Локусы	Генотипы и аллели	АКЛ в верхней доле, %	АКЛ в средней или нижней доле, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	31.8	26.1	1.96	0.16156
	<i>TG</i>	45.2	44.1		
	<i>GG</i>	22.9	29.7		
	<i>T</i>	54.5	48.2	2.16	0.14172
	<i>G</i>	45.5	51.8		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	44.7	49.5	0.13	0.71600
	<i>CG</i>	40.8	34.2		
	<i>GG</i>	14.5	16.2		
	<i>C</i>	65.1	66.7	0.15	0.69632
	<i>G</i>	34.9	33.3		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	53.1	58.6	0.44	0.50770
	<i>TC</i>	40.2	34.2		
	<i>CC</i>	6.7	7.2		
	<i>T</i>	73.2	75.7	0.44	0.50540
	<i>C</i>	26.8	24.3		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	29.1	29.7	0.14	0.70618
	<i>TG</i>	51.4	53.1		
	<i>GG</i>	19.6	17.1		
	<i>T</i>	54.7	56.3	0.13	0.71378
	<i>G</i>	45.3	43.7		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	92.7	89.2	0.69	0.40555
	<i>TC</i>	6.7	10.8		
	<i>CC</i>	0.6	0		
	<i>T</i>	96.1	94.6	0.72	0.39777
	<i>C</i>	3.9	5.4		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	8.9	5.4	1.68	0.19484
	<i>CA</i>	48.6	46		
	<i>AA</i>	42.5	48.6		
	<i>C</i>	33.2	28.4	1.50	0.22002
	<i>A</i>	66.8	71.6		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	40.2	52.2	3.5371	0.0600
	<i>+</i>	59.8	47.8		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	35.8	34.2	0.0192	0.8919
	<i>+</i>	64.2	65.8		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	45.8	55.9	1.34	0.24790
	<i>GC</i>	43	32.4		
	<i>CC</i>	11.2	11.7		

	<i>G</i>	67.3	72.1	1.45	0.22834
	<i>C</i>	32.7	27.9		
<i>EGFR</i> 2073 <i>A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	25.1	16.2	3.78	0.05174
	<i>AT</i>	45.3	45.9		
	<i>TT</i>	29.6	37.9		
	<i>A</i>	47.8	39.2	4.08	0.04337
	<i>T</i>	52.2	60.8		
<i>TERT</i> 1574-3777 <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	29.6	31.5	0.13	0.71354
	<i>GT</i>	44.7	44.1		
	<i>TT</i>	25.7	24.3		
	<i>G</i>	52	53.6	0.15	0.69919
<i>T</i>	48	46.4			

Таблица 5. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого в зависимости от локализации опухоли в пораженном легком

Локусы	Генотипы и аллели	АКЛ в правом легком, %	АКЛ в левом легком, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 <i>T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	28.1	32.0	0.01	0.58
	<i>TG</i>	47.8	41.0		
	<i>GG</i>	24.2	27.0		
	<i>T</i>	52.0	52.5	0.00	0.9717
	<i>G</i>	48.0	47.5		
<i>hOGG1</i> 977 <i>C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	45.5	48.4	0.30	0.78
	<i>CG</i>	38.8	37.7		
	<i>GG</i>	15.7	13.9		
	<i>C</i>	64.9	46.1	0.25	0.6154
	<i>G</i>	35.1	32.9		
<i>ADPRT</i> 2285 <i>T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	56.7	51.6	1.34	0.48
	<i>TC</i>	37.6	39.3		
	<i>CC</i>	5.6	9		
	<i>T</i>	75.6	71.3	1.14	0.2851
	<i>C</i>	24.4	28.7		
<i>XPD</i> 2251 <i>T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	26.4	33.6	2.00	0.37
	<i>TG</i>	53.9	50.8		
	<i>GG</i>	19.7	15.6		
	<i>T</i>	53.4	59.0	1.65	0.1992
	<i>G</i>	46.6	41.0		
<i>CYP1A1</i> 3801 <i>T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	91.0	92.6	0.40	0.56
	<i>TC</i>	8.4	7.4		
	<i>CC</i>	0.6	0		

	<i>T</i>	95.2	96.3	0.19	0.6613
	<i>C</i>	4.8	3.7		
<i>CYP1A2</i> -163 <i>C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9	4.9	1.15	0.49
	<i>CA</i>	47.2	47.5		
	<i>AA</i>	43.8	47.5		
	<i>C</i>	32.5	28.7	0.85	0.3557
	<i>A</i>	67.5	71.3		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	44.4	45.9	0.02	0.84
	<i>+</i>	55.6	54.1		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	35.4	35.2	0.01	0.81
	<i>+</i>	64.6	64.8		
<i>Tp53</i> 215 <i>G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	46.1	54.1	1.91	0.36
	<i>GC</i>	41.0	36.1		
	<i>CC</i>	12.9	9.8		
	<i>G</i>	66.6	72.1	1.83	0.1757
	<i>C</i>	33.4	27.9		
<i>EGFR</i> 2073 <i>A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	24.7	18.0	0.30	0.33
	<i>AT</i>	42.1	50.8		
	<i>TT</i>	33.1	31.1		
	<i>A</i>	45.8	43.4	0.23	0.6287
	<i>T</i>	54.2	56.6		
<i>TERT</i> 1574-3777 <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	32.6	25.4	0.87	0.32
	<i>GT</i>	42.1	48.4		
	<i>TT</i>	25.3	26.2		
	<i>G</i>	53.7	49.6	0.80	0.3708
	<i>T</i>	46.3	50.4		

Таблица 6. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого, дифференцированных по наличию или отсутствию хронических заболеваний дыхательной системы

Локусы	Генотипы и аллели	Есть хронические заболевания дыхательной системы, %	Нет хронических заболеваний дыхательной системы, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 <i>T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	28.9	29.6	0.02	0.89354
	<i>TG</i>	46.5	43.8		
	<i>GG</i>	24.6	26.5		
	<i>T</i>	52.1	51.5	0.02	0.88850
	<i>G</i>	47.9	48.5		

<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	CC	45.8	48.1	0.02	0.90098
	CG	40.1	36.4		
	GG	14.1	15.4		
	C	65.8	66.4	0.02	0.89394
	G	34.2	33.6		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	TT	53.5	54.9	0.10	0.74839
	TC	41.5	36.4		
	CC	4.9	8.6		
	T	74.3	73.1	0.10	0.74850
	C	25.7	26.9		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	TT	33.1	26.5	0.38	0.53764
	TG	47.9	56.2		
	GG	19.0	17.3		
	T	57.0	54.6	0.36	0.55012
	G	43.0	45.4		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	TT	88.0	94.4	2.10	0.14736
	TC	12.0	4.3		
	CC	0.0	1.2		
	T	94.0	96.6	2.31	0.12834
	C	6.0	3.4		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	CC	9.9	6.2	6.41	0.01133
	CA	52.8	42.0		
	AA	37.3	51.9		
	C	63.7	72.8	5.83	0.01579
	A	36.3	27.2		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	0/0	43.0	47.5	0.47	0.4943
	+	57.0	52.5		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	0/0	37.3	34.0	0.24	0.6220
	+	62.7	66.0		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	GG	46.5	51.2	0.31	0.58066
	GC	41.5	36.4		
	CC	12.0	12.3		
	G	67.3	69.4	0.34	0.56202
	C	32.7	30.6		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	AA	28.9	34.6	1.06	0.30296
	AT	47.2	44.4		
	TT	23.9	21.0		
	A	52.5	56.8	1.14	0.28503
	T	47.5	43.2		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	GG	35.9	24.7	1.90	0.16798
	GT	38.7	49.4		
	TT	25.4	25.9		
	G	55.3	49.4	2.11	0.14630
	T	44.7	50.6		

Таблица 7. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого мужчин и женщин

Локусы	Генотипы и аллели	Мужчины, %	Женщины, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	30.5	26.4	1.97	0.16065
	<i>TG</i>	46.5	41.8		
	<i>GG</i>	23.0	31.8		
	<i>T</i>	53.8	42.3	2.16	0.14165
	<i>G</i>	46.2	52.7		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	50.2	39.6	5.42	0.01989
	<i>CG</i>	38.0	38.5		
	<i>GG</i>	11.7	22.0		
	<i>C</i>	69.2	58.8	6.23	0.01259
	<i>G</i>	30.8	41.2		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	54.5	53.9	0.05	0.82403
	<i>TC</i>	39.0	38.5		
	<i>CC</i>	6.6	7.7		
	<i>T</i>	73.9	73.1	0.05	0.82410
	<i>C</i>	26.1	26.9		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	31.9	24.2	1.42	0.23359
	<i>TG</i>	50.7	56.0		
	<i>GG</i>	17.4	19.8		
	<i>T</i>	57.3	52.2	1.33	0.24817
	<i>G</i>	42.7	47.8		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	90.1	94.5	0.92	0.33769
	<i>TC</i>	9.4	4.4		
	<i>CC</i>	0.5	1.1		
	<i>T</i>	94.8	96.7	1.01	0.31432
	<i>C</i>	5.2	3.3		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	8.9	5.5	5.00	0.02530
	<i>CA</i>	50.2	39.6		
	<i>AA</i>	40.9	55.0		
	<i>C</i>	34.0	25.3	4.54	0.03302
	<i>A</i>	66.0	74.7		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	42.7	51.6	1.70	0.1917
	<i>+</i>	57.3	48.4		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	33.3	40.7	1.19	0.2751
	<i>+</i>	66.7	59.3		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	51.6	42.9	0.67	0.41135
	<i>GC</i>	35.7	46.1		
	<i>CC</i>	12.7	11.0		

	<i>G</i>	69.5	65.9	0.74	0.38852
	<i>C</i>	30.5	34.1		
<i>EGFR</i> 2073 <i>A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	24.9	16.5	0.83	0.36184
	<i>AT</i>	43.2	51.6		
	<i>TT</i>	31.9	31.9		
	<i>A</i>	46.5	42.3	0.90	0.34396
	<i>T</i>	53.5	57.7		
<i>TERT</i> 1574-3777 <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	27.7	25.3	0.85	0.35576
	<i>GT</i>	40.4	53.9		
	<i>TT</i>	31.9	20.9		
	<i>G</i>	47.9	52.2	0.95	0.33023
<i>T</i>	52.1	47.8			

Таблица 8. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого в зависимости от статуса курения

Локусы	Генотипы и аллели	Курящие, %	Некурящие, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 <i>T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	29.0	29.7	0.46	0.49727
	<i>TG</i>	47.9	40.7		
	<i>GG</i>	23.1	29.7		
	<i>T</i>	53.0	50.0	0.51	0.47701
	<i>G</i>	47.0	50.0		
<i>hOGG1</i> 977 <i>C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	48.4	44.9	2.20	0.13803
	<i>CG</i>	40.3	34.8		
	<i>GG</i>	11.3	20.3		
	<i>C</i>	68.5	62.3	2.53	0.11198
	<i>G</i>	31.5	37.7		
<i>ADPRT</i> 2285 <i>T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	53.8	55.1	0.03	0.86566
	<i>TC</i>	40.3	36.4		
	<i>CC</i>	5.9	8.5		
	<i>T</i>	73.9	73.3	0.03	0.86572
	<i>C</i>	26.1	26.7		
<i>XPD</i> 2251 <i>T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	30.6	28.0	0.08	0.78407
	<i>TG</i>	51.1	54.2		
	<i>GG</i>	18.3	17.8		
	<i>T</i>	56.2	55.1	0.07	0.79050
	<i>G</i>	43.8	44.9		
<i>CYP1A1</i> 3801 <i>T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	91.4	91.5	0.00	0.96030
	<i>TC</i>	8.1	7.6		
	<i>CC</i>	0.5	0.8		
	<i>T</i>	95.4	95.3	0.00	0.95834
	<i>C</i>	4.	4.7		

<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	CC	10.2	4.2	2.95	0.08562
	CA	47.3	46.6		
	AA	42.5	49.1		
	C	33.9	27.5	2.68	0.10135
	A	66.1	72.5		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	0/0	42.5	50.0	1.36	0.2435
	+	57.5	50.0		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	0/0	32.3	40.7	1.88	0.1701
	+	67.7	59.3		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	GG	50.5	46.6	0.18	0.67308
	GC	37.1	41.5		
	CC	12.4	11.9		
	G	69.1	67.4	0.20	0.65786
	C	30.9	32.6		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	AA	26.9	15.2	3.58	0.05850
	AT	43.0	50.0		
	TT	30.1	34.8		
	A	48.4	40.3	3.86	0.04959
	T	51.6	59.7		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	GG	31.7	22.9	0.95	0.33049
	GT	40.9	50.0		
	TT	27.4	27.1		
	G	52.2	47.9	1.05	0.30486
	T	47.8	52.1		

Таблица 9. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ, имеющие контакт с геноток. на пр-ве, %	Больные АКЛ без контакта с геноток. на пр-ве, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	TT	31.9	26.1	0.60	0.43714
	TG	42.8	47.8		
	GG	25.3	26.1		
	T	53.3	50.0	0.66	0.41563
	G	46.7	50.0		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	CC	51.2	42.0	4.02	0.04492
	CG	37.4	39.1		
	GG	11.4	18.8		

	<i>C</i>	69.9	61.6	4.62	0.03163
	<i>G</i>	30.1	38.4		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	52.4	56.5	0.00	0.94564
	<i>TC</i>	42.8	34.1		
	<i>CC</i>	4.8	9.4		
	<i>T</i>	73.8	73.6	0.00	0.94566
	<i>C</i>	26.2	26.4		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	30.1	29.0	0.02	0.88057
	<i>TG</i>	51.8	52.9		
	<i>GG</i>	18.1	18.1		
	<i>T</i>	56.0	55.4	0.02	0.88419
	<i>G</i>	44.0	44.6		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	90.4	92.8	1.01	0.31552
	<i>TC</i>	8.4	7.2		
	<i>CC</i>	1.2	0.0		
	<i>T</i>	94.6	96.4	1.11	0.29216
	<i>C</i>	5.4	3.6		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9.0	6.5	0.75	0.38643
	<i>CA</i>	47.6	46.4		
	<i>AA</i>	43.4	47.1		
	<i>C</i>	32.8	29.7	0.68	0.40910
	<i>A</i>	67.2	70.3		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	41.6	50.0	1.84	0.1755
	<i>+</i>	58.4	50.0		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	36.7	34.1	0.13	0.7133
	<i>+</i>	63.3	65.9		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	52.4	44.9	1.30	0.25333
	<i>GC</i>	36.1	42.0		
	<i>CC</i>	11.4	13.0		
	<i>G</i>	70.5	65.9	1.44	0.23052
	<i>C</i>	29.5	34.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	25.3	18.8	2.41	0.12091
	<i>AT</i>	45.8	45.6		
	<i>TT</i>	28.9	35.5		
	<i>A</i>	48.2	41.7	2.59	0.10747
	<i>T</i>	51.8	58.3		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	26.5	34.1	1.21	0.27195
	<i>GT</i>	47.0	41.3		
	<i>TT</i>	26.5	24.6		
	<i>G</i>	50.0	54.7	1.34	0.24705
	<i>T</i>	50.0	45.3		

Таблица 10. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого в разных возрастных группах

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ зрелого возраста, %	Больные АКЛ пожилого возраста, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	31.6	27.0	3.18	0.07476
	<i>TG</i>	48.0	42.1		
	<i>GG</i>	20.4	30.9		
	<i>T</i>	55.6	48.0	3.48	0.06193
	<i>G</i>	44.4	52.0		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	47.4	46.7	0.23	0.63140
	<i>CG</i>	39.5	36.8		
	<i>GG</i>	13.2	16.4		
	<i>C</i>	67.1	65.1	0.26	0.60717
	<i>G</i>	32.9	34.9		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	54.6	54.0	0.00	1.00000
	<i>TC</i>	38.2	39.5		
	<i>CC</i>	7.2	6.6		
	<i>T</i>	73.7	73.7	0.00	1.00000
	<i>C</i>	26.3	26.3		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	31.6	27.6	0.18	0.67367
	<i>TG</i>	50.0	54.6		
	<i>GG</i>	18.4	17.8		
	<i>T</i>	56.6	54.9	0.17	0.68308
	<i>G</i>	43.4	45.1		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	91.5	91.5	6.21	0.01268
	<i>TC</i>	7.2	8.6		
	<i>CC</i>	1.3	0.0		
	<i>T</i>	95.1	95.7	7.44	0.00638
	<i>C</i>	4.9	4.3		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	10.5	5.3	4.45	0.03499
	<i>CA</i>	49.3	44.7		
	<i>AA</i>	40.1	50.0		
	<i>C</i>	35.2	27.6	4.04	0.04448
	<i>A</i>	64.8	72.4		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	45.4	45.4	0.01	0.9083
	<i>+</i>	54.6	54.6		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	25.0	46.0	13.80	0.0002
	<i>+</i>	75.0	54.0		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	46.7	51.3	0.25	0.61797
	<i>GC</i>	41.5	36.2		
	<i>CC</i>	11.8	12.5		
	<i>G</i>	67.4	69.4	0.27	0.60064
	<i>C</i>	32.6	30.6		

<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	32.2	31.6	0.30	0.58261
	<i>AT</i>	42.8	48.7		
	<i>TT</i>	25.0	19.7		
	<i>A</i>	53.6	55.9	0.33	0.56842
	<i>T</i>	46.4	44.1		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T rs2736100	<i>GG</i>	30.3	31.6	1.01	0.31560
	<i>GT</i>	41.5	47.4		
	<i>TT</i>	28.3	21.1		
	<i>G</i>	47.9	55.3	1.12	0.29074
	<i>T</i>	52.1	44.7		

Таблица 11. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у здоровых мужчин и женщин

Локусы	Генотипы и аллели	Мужчины, %	Женщины, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G rs1130409	<i>TT</i>	31.9	35.2	0.65	0.41908
	<i>TG</i>	48.5	49.3		
	<i>GG</i>	19.7	15.5		
	<i>T</i>	56.1	59.9	0.66	0.41703
	<i>G</i>	43.9	40.1		
<i>hOGG1</i> 977 C>G rs1052133	<i>CC</i>	55.9	67.6	4.00	0.04553
	<i>CG</i>	36.6	29.6		
	<i>GG</i>	7.5	2.8		
	<i>C</i>	74.2	82.4	4.15	0.04154
	<i>G</i>	25.8	17.6		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C rs1136410	<i>TT</i>	61.0	69.0	1.19	0.27468
	<i>TC</i>	32.5	25.4		
	<i>CC</i>	6.4	5.6		
	<i>T</i>	77.3	81.7	1.30	0.25449
	<i>C</i>	22.7	18.3		
<i>XPD</i> 2251 T>G rs13181	<i>TT</i>	50.5	33.8	5.84	0.01568
	<i>TG</i>	38.0	49.3		
	<i>GG</i>	11.5	16.9		
	<i>T</i>	69.5	58.5	6.34	0.01177
	<i>G</i>	30.5	41.5		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C rs4646903	<i>TT</i>	85.8	76.1	2.75	0.09722
	<i>TC</i>	13.2	23.9		
	<i>CC</i>	1.0	0.0		
	<i>T</i>	92.4	88.0	2.79	0.09504
	<i>C</i>	7.6	12.0		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	6.4	5.6	2.02	0.15536
	<i>CA</i>	46.4	36.6		
	<i>AA</i>	47.1	57.8		

	<i>C</i>	29.7	23.9	1.83	0.17566
	<i>A</i>	70.3	76.1		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	45.1	47.9	0.09	0.2751
	<i>+</i>	54.9	52.1		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	22.4	23.9	0.02	0.8998
	<i>+</i>	77.6	76.1		
<i>Tp53</i> <i>215 G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	57.3	43.7	2.86	0.09087
	<i>GC</i>	35.9	49.3		
	<i>CC</i>	6.8	7.0		
	<i>G</i>	75.3	68.3	2.86	0.09069
	<i>C</i>	24.7	31.7		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	12.9	22.5	0.73	0.39410
	<i>AT</i>	52.5	40.9		
	<i>TT</i>	34.6	36.6		
	<i>A</i>	39.2	43.0	0.69	0.40577
	<i>T</i>	60.8	57.0		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	28.5	26.8	0.08	0.78037
	<i>GT</i>	47.5	53.5		
	<i>TT</i>	24.1	19.7		
	<i>G</i>	52.2	53.5	0.08	0.77772
	<i>T</i>	47.8	46.5		

Таблица 12. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у здоровых доноров в зависимости от статуса курения

Локусы	Генотипы и аллели	Курящие, %	Некурящие, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> <i>444 T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	30.6	34.0	0.27	0.60474
	<i>TG</i>	50.3	47.4		
	<i>GG</i>	19.1	18.6		
	<i>T</i>	55.7	57.7	0.27	0.60315
	<i>G</i>	44.3	42.3		
<i>hOGG1</i> <i>977 C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	63.1	54.5	2.33	0.12663
	<i>CG</i>	31.2	38.3		
	<i>GG</i>	5.7	7.2		
	<i>C</i>	78.7	73.7	2.42	0.11950
	<i>G</i>	21.3	26.3		
<i>ADPRT</i> <i>2285 T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	61.1	63.6	0.57	0.44947
	<i>TC</i>	31.2	31.1		
	<i>CC</i>	7.6	5.3		
	<i>T</i>	76.8	79.2	0.62	0.43014
	<i>C</i>	23.2	20.8		

<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	47.1	47.4	0.05	0.82135
	<i>TG</i>	39.5	40.7		
	<i>GG</i>	13.4	12.0		
	<i>T</i>	66.9	67.7	0.06	0.81390
	<i>G</i>	33.1	32.3		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	82.2	85.2	0.14	0.70825
	<i>TC</i>	17.8	13.4		
	<i>CC</i>	0.0	1.4		
	<i>T</i>	91.1	91.9	0.14	0.70642
	<i>C</i>	8.9	8.1		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	6.4	6.2	0.21	0.64535
	<i>CA</i>	42.7	45.9		
	<i>AA</i>	51.0	47.9		
	<i>C</i>	27.7	29.2	0.19	0.66091
	<i>A</i>	72.3	70.8		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	43.3	47.4	0.44	0.5060
	<i>+</i>	56.7	52.6		
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	22.3	23.0	0.00	0.9791
	<i>+</i>	77.7	77.0		
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	58.0	52.1	1.02	0.31338
	<i>GC</i>	35.7	40.7		
	<i>CC</i>	6.3	7.2		
	<i>G</i>	75.8	72.5	1.02	0.31310
	<i>C</i>	24.2	27.5		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	12.1	16.8	0.12	0.72423
	<i>AT</i>	54.1	47.4		
	<i>TT</i>	33.8	35.9		
	<i>A</i>	39.2	40.4	0.12	0.73071
	<i>T</i>	60.8	59.6		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	27.4	27.8	0.20	0.65739
	<i>GT</i>	47.1	49.8		
	<i>TT</i>	25.5	22.5		
	<i>G</i>	51.0	52.6	0.20	0.65327
	<i>T</i>	49.0	47.4		

Таблица 13. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у здоровых доноров в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

Локусы	Генотипы и аллели	Здоровые доноры имеющ. контакт с геноток. на пр-ве, %	Здоровые доноры без контакта с геноток.на пр-ве, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	29.5	34.2	0.76	0.38187
	<i>TG</i>	50.4	47.7		
	<i>GG</i>	20.2	18.1		
	<i>T</i>	54.7	58.0	0.77	0.37978
	<i>G</i>	45.3	42.0		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	62.8	55.7	0.36	0.54840
	<i>CG</i>	28.7	38.8		
	<i>GG</i>	8.5	5.5		
	<i>C</i>	77.1	75.1	0.37	0.54075
	<i>G</i>	22.9	24.9		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	61.2	63.3	0.22	0.63996
	<i>TC</i>	31.8	30.8		
	<i>CC</i>	7.0	5.9		
	<i>T</i>	77.1	78.7	0.24	0.62558
	<i>C</i>	22.9	21.3		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	48.1	46.8	0.97	0.32355
	<i>TG</i>	43.4	38.4		
	<i>GG</i>	8.5	14.8		
	<i>T</i>	69.8	66.0	1.06	0.30342
	<i>G</i>	30.2	34.0		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	74.4	89.0	11.24	0.00080
	<i>TC</i>	24.8	10.1		
	<i>CC</i>	0.8	0.8		
	<i>T</i>	86.8	94.1	11.39	0.00074
	<i>C</i>	13.2	5.9		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9.3	4.6	1.74	0.18736
	<i>CA</i>	44.2	44.7		
	<i>AA</i>	46.5	50.6		
	<i>C</i>	31.4	27.0	1.58	0.20889
	<i>A</i>	68.6	73.0		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	43.4	46.8	0.27	0.6041
	+	56.6	53.2		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	24.0	21.9	0.11	0.7448
	+	76.0	78.1		

<i>TP53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	46.5	59.1	2.91	0.08829
	<i>GC</i>	47.3	33.8		
	<i>CC</i>	6.2	7.2		
	<i>G</i>	70.2	75.9	2.91	0.08811
	<i>C</i>	29.8	24.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	13.2	15.6	0.40	0.52572
	<i>AT</i>	50.4	50.2		
	<i>TT</i>	36.4	34.2		
	<i>A</i>	38.4	40.7	0.38	0.53589
	<i>T</i>	61.6	59.3		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	25.6	24.1	0.54	0.46165
	<i>GT</i>	50.4	47.7		
	<i>TT</i>	24.0	28.3		
	<i>G</i>	50.8	47.9	0.56	0.45570
	<i>T</i>	49.2	52.1		

Таблица 14. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у здоровых доноров в разных возрастных группах

Локусы	Генотипы и аллели	Здоровые доноры зрелого возраста, %	Здоровые доноры пожилого возраста, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	33.2	28.0	0.06	0.80029
	<i>TG</i>	46.8	60.0		
	<i>GG</i>	19.9	12.0		
	<i>T</i>	56.6	58.0	0.06	0.79943
	<i>G</i>	43.4	42.0		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	57.3	64.0	1.06	0.30257
	<i>CG</i>	35.8	32.0		
	<i>GG</i>	7.0	4.0		
	<i>C</i>	75.2	80.0	1.10	0.29339
	<i>G</i>	24.8	20.0		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	63.3	58.0	0.29	0.59284
	<i>TC</i>	30.4	36.0		
	<i>CC</i>	6.3	6.0		
	<i>T</i>	78.5	76.0	0.31	0.57698
	<i>C</i>	21.5	24.0		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	48.4	40.0	0.09	0.76636
	<i>TG</i>	38.3	52.0		
	<i>GG</i>	13.3	8.0		

	<i>T</i>	67.6	66.0	0.10	0.75674
	<i>G</i>	32.4	34.0		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C rs4646903	<i>TT</i>	84.5	80.0	0.94	0.33128
	<i>TC</i>	14.9	18.0		
	<i>CC</i>	0.6	2.0		
	<i>T</i>	91.9	89.0	0.96	0.32811
	<i>C</i>	8.1	11.0		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	7.0	2.0	1.93	0.16515
	<i>CA</i>	44.9	42.0		
	<i>AA</i>	48.1	56.0		
	<i>C</i>	29.4	23.0	1.75	0.18587
	<i>A</i>	70.6	77.0		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	44.9	50.0	0.27	0.6065
	<i>+</i>	55.1	50.0		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	23.7	16.0	1.06	0.3022
	<i>+</i>	76.3	84.0		
<i>Tp53</i> 215 G>C rs1042522	<i>GG</i>	55.1	52.0	0.00	0.98185
	<i>GC</i>	37.7	44.0		
	<i>CC</i>	7.2	4.0		
	<i>G</i>	73.9	74.0	0.00	0.98184
	<i>C</i>	26.1	26.0		
<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	35.0	33.3	0.06	0.80707
	<i>AT</i>	46.9	52.6		
	<i>TT</i>	18.1	14.0		
	<i>A</i>	58.4	59.6	0.06	0.80571
	<i>T</i>	41.6	40.4		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T rs2736100	<i>GG</i>	27.6	29.0	0.06	0.80165
	<i>GT</i>	48.7	48.4		
	<i>TT</i>	23.7	22.6		
	<i>G</i>	52.0	53.2	0.06	0.79919
	<i>T</i>	48.03	46.8		

Таблица 15. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров мужчин и женщин Кемеровской области

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ мужчины, %	Здоровые мужчины, %	$\chi^2$	p	Больные АКЛ женщины, %	Здоровые женщины, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	30.5	31.9	0.53	0.46636	26.4	35.2	4.64	0.03122
	<i>TG</i>	46.5	48.5			41.8	49.3		
	<i>GG</i>	23.0	19.7			31.8	15.5		
	<i>T</i>	53.8	56.1	0.55	0.45820	42.3	59.9	5.09	0.02412
	<i>G</i>	46.2	43.9			52.7	40.1		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	50.2	55.9	2.85	0.09129	39.6	67.6	17.50	0.00003
	<i>CG</i>	38.0	36.6			38.5	29.6		
	<i>GG</i>	11.7	7.5			22.0	2.8		
	<i>C</i>	69.2	74.2	3.06	0.08008	58.8	82.4	20.83	0.0000005031
	<i>G</i>	30.8	25.8			41.2	17.6		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	54.5	61.0	1.46	0.22727	53.9	69.0	3.08	0.07933
	<i>TC</i>	39.0	32.5			38.5	25.4		
	<i>CC</i>	6.5	6.4			7.7	5.6		
	<i>T</i>	73.9	77.3	1.51	0.21881	73.1	81.7	3.33	0.06818
	<i>C</i>	26.1	22.7			26.9	18.3		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	31.9	50.5	15.24	0.00009	24.2	33.8	1.36	0.24392
	<i>TG</i>	50.7	38.0			56.0	49.3		
	<i>GG</i>	17.4	11.5			19.8	16.9		
	<i>T</i>	57.3	69.5	16.09	0.00006	52.2	58.5	1.26	0.26169
	<i>G</i>	42.7	30.5			47.8	41.5		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	90.1	85.8	2.30	0.12903	94.5	76.1	8.95	0.00278
	<i>TC</i>	9.4	13.2			4.4	23.9		
	<i>CC</i>	0.5	1.0			1.1	0.0		

	<i>T</i>	94.8	92.4	2.44	0.11858	96.7	88.0	9.10	0.00255
	<i>C</i>	5.2	7.6			3.3	12.0		
<i>CYP1A2</i> <i>-163 C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	8.9	6.4	2.48	0.11559	5.5	5.6	0.08	0.77964
	<i>CA</i>	50.2	46.4			39.6	36.6		
	<i>AA</i>	40.9	47.1			55.0	57.8		
	<i>C</i>	34.0	29.7	2.20	0.13836	25.3	23.9	0.08	0.78279
	<i>A</i>	66.0	70.3			74.7	76.1		
<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	42.7	45.1	0.1927	0.6610	51.6	47.9	0.1007	0.7518
	<i>+</i>	57.3	54.9			48.4	52.1		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	33.3	22.4	6.9987	0.0090	40.7	23.9	4.2912	0.0385
	<i>+</i>	66.7	77.6			59.3	76.1		
<i>Tp53</i> <i>215 G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	51.6	57.3	3.80	0.05114	42.9	43.7	0.22	0.63909
	<i>GC</i>	35.7	35.9			46.1	49.3		
	<i>CC</i>	12.7	6.8			11.0	7.0		
	<i>G</i>	69.5	75.3	4.16	0.04130	65.9	68.3	0.20	0.65187
	<i>C</i>	30.5	24.7			34.1	31.7		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	24.9	12.9	5.42	0.01986	16.5	22.5	0.01	0.90837
	<i>AT</i>	43.2	52.5			51.6	40.9		
	<i>TT</i>	31.9	34.6			31.9	36.6		
	<i>A</i>	46.5	39.2	5.44	0.01965	42.3	43.0	0.01	0.90653
	<i>T</i>	53.5	60.8			57.7	57.0		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	27.7	28.5	1.66	0.19754	25.3	26.8	0.06	0.80532
	<i>GT</i>	40.4	47.5			53.9	53.5		
	<i>TT</i>	31.9	24.1			20.9	19.7		
	<i>G</i>	47.9	52.2	1.84	0.17455	52.2	53.5	0.06	0.81286
	<i>T</i>	52.1	47.8			47.8	46.5		

Таблица 16. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров в зависимости от статуса курения

Локусы	Генотипы и аллели	Курящие больные АКЛ, %	Курящие здоровые доноры, %	$\chi^2$	р	Некурящие больные АКЛ, %	Некурящие здоровые доноры, %	$\chi^2$	р
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	29.0	30.6	0.52	0.47021	29.7	34.0	3.27	0.07061
	<i>TG</i>	47.9	50.3			40.7	47.4		
	<i>GG</i>	23.1	19.1			29.7	18.6		
	<i>T</i>	53.0	55.7	0.53	0.46726	50.0	57.7	3.57	0.05882
	<i>G</i>	47.0	44.3			50.0	42.3		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	48.4	63.1	8.22	0.00413	44.9	54.5	8.22	0.00415
	<i>CG</i>	40.3	31.2			34.8	38.3		
	<i>GG</i>	11.3	5.7			20.3	7.2		
	<i>C</i>	68.5	78.7	8.87	0.00289	62.3	73.7	9.25	0.00235
	<i>G</i>	31.5	21.3			37.7	26.3		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	53.8	61.1	0.71	0.39994	55.1	63.6	2.77	0.09605
	<i>TC</i>	40.3	31.2			36.4	31.1		
	<i>CC</i>	5.9	7.6			8.5	5.3		
	<i>T</i>	73.9	76.8	0.73	0.39289	73.3	79.2	2.95	0.08577
	<i>C</i>	26.1	23.2			26.7	20.8		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	30.6	47.1	7.90	0.00494	28.0	47.4	10.11	0.00148
	<i>TG</i>	51.1	39.5			54.2	40.7		
	<i>GG</i>	18.3	13.4			17.8	12.0		
	<i>T</i>	56.2	66.9	8.19	0.00420	55.1	67.7	10.32	0.00132
	<i>G</i>	43.8	33.1			44.9	32.3		

<i>CYP1A1</i> 3801 T>C rs4646903	<i>TT</i>	91.4	82.2	5.37	0.02047	91.5	85.2	2.54	0.11086
	<i>TC</i>	8.1	17.8			7.6	13.4		
	<i>CC</i>	0.5	0.0			0.8	1.4		
	<i>T</i>	95.4	91.1	5.25	0.02195	95.3	91.9	2.84	0.09198
	<i>C</i>	4.6	8.9			4.7	8.1		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	10.2	6.4	3.20	0.07368	49.1	6.2	0.23	0.63168
	<i>CA</i>	47.3	42.7			46.6	45.9		
	<i>AA</i>	42.5	51.0			4.2	47.9		
	<i>C</i>	33.9	27.7	3.02	0.08215	27.5	29.2	0.20	0.65494
	<i>A</i>	66.1	72.3			72.5	70.8		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	42.5	43.3	0.0027	0.9634	50.0	47.4	0.1175	0.7325
	<i>+</i>	57.5	56.7			50.0	52.6		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	32.3	22.3	3.7392	0.0532	40.7	23.0	10.5702	0.0020
	<i>+</i>	67.7	77.7			59.3	77.0		
<i>Tp53</i> 215 G>C rs1042522	<i>GG</i>	50.5	58.0	3.49	0.06169	46.6	52.1	1.88	0.17029
	<i>GC</i>	37.1	35.7			41.5	40.7		
	<i>CC</i>	12.4	6.3			11.9	7.2		
	<i>G</i>	69.1	75.8	3.82	0.05076	67.4	72.5	1.90	0.16774
	<i>C</i>	30.9	24.2			32.6	27.5		
<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	26.9	12.1	5.72	0.01675	15.2	16.8	2.07	0.15031
	<i>AT</i>	43.0	54.1			50.0	47.4		
	<i>TT</i>	30.1	33.8			34.8	35.9		
	<i>A</i>	48.4	39.2	5.86	0.01546	40.3	40.4	1.96	0.16150
	<i>T</i>	51.6	60.8			59.7	59.6		

<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	31.7	27.4	0.09	0.76854	22.9	27.8	1.36	0.24385
	<i>GT</i>	40.9	47.1			50.0	49.8		
	<i>TT</i>	27.4	25.5			27.1	22.5		
	<i>G</i>	52.2	51.0	0.10	0.75499	47.9	52.6	1.36	0.24321
	<i>T</i>	47.8	49.0			52.1	47.4		

Таблица 17. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров Кемеровской области в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ, имеющие конт.с ген.на пр-ве, %	Здоровые доноры имеющ. контакт с ген.на пр-ве, %	$\chi^2$	p	Больные АКЛ, без контакта с генот., %	Здоровые доноры без контакта с геноток.на пр-ве, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> <i>444 T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	31.9	29.5	0.10	0.75481	26.1	34.2	4.38	0.03645
	<i>TG</i>	42.8	50.4			47.8	47.7		
	<i>GG</i>	25.3	20.2			26.1	18.1		
	<i>T</i>	53.3	54.7	0.10	0.74640	50.0	58.0	4.53	0.03329
	<i>G</i>	46.7	45.3			50.0	42.0		
<i>hOGG1</i> <i>977 C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	51.2	62.8	3.38	0.06601	42.0	55.7	14.20	0.00016
	<i>CG</i>	37.4	28.7			39.1	38.8		
	<i>GG</i>	11.4	8.5			18.8	5.5		
	<i>C</i>	69.9	77.1	3.88	0.04890	61.6	75.1	15.20	0.00010
	<i>G</i>	30.1	22.9			38.4	24.9		

<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	52.4	61.2	0.89	0.34682	56.5	63.3	2.35	0.12543
	<i>TC</i>	42.8	31.8			34.1	30.8		
	<i>CC</i>	4.8	7.0			9.4	5.9		
	<i>T</i>	73.8	77.1	0.87	0.35153	73.6	78.7	2.59	0.10770
	<i>C</i>	26.2	22.9			26.4	21.3		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	30.1	48.1	11.90	0.00056	29.0	46.8	7.78	0.00528
	<i>TG</i>	51.8	43.4			52.9	38.4		
	<i>GG</i>	18.1	8.5			18.1	14.8		
	<i>T</i>	56.0	69.8	11.64	0.00064	55.4	66.0	8.33	0.00390
	<i>G</i>	44.0	30.2			44.6	34.0		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	90.4	74.4	10.55	0.00116	92.8	89.0	1.79	0.18106
	<i>TC</i>	8.4	24.8			7.2	10.1		
	<i>CC</i>	1.2	0.8			0.0	0.8		
	<i>T</i>	94.6	86.8	10.87	0.00098	96.4	94.1	1.89	0.16900
	<i>C</i>	5.4	13.2			3.6	5.9		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9.0	9.3	0.15	0.70315	6.5	4.6	0.72	0.39500
	<i>CA</i>	47.6	44.2			46.4	44.7		
	<i>AA</i>	43.4	46.5			47.1	50.6		
	<i>C</i>	32.8	31.4	0.14	0.71116	29.7	27.0	0.63	0.42606
	<i>A</i>	67.2	68.6			70.3	73.0		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	41.6	43.4	0.0402	0.8428	50.0	46.8	0.2351	0.6281
	<i>+</i>	58.4	56.6			50.0	53.2		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	36.7	24.0	4.8933	0.0273	34.1	21.9	5.9819	0.0151
	<i>+</i>	63.3	76.0			65.9	78.1		

<i>TP53</i> 215 G>C rs1042522	<i>GG</i>	52.4	46.5	0.01	0.93186	44.9	59.1	8.06	0.00454
	<i>GC</i>	36.1	47.3			42.0	33.8		
	<i>CC</i>	11.4	6.2			13.0	7.2		
	<i>G</i>	70.5	70.2	0.01	0.93128	65.9	75.9	8.72	0.00315
	<i>C</i>	29.5	29.8			34.1	24.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	25.3	13.2	5.52	0.01878	18.8	15.6	0.07	0.79856
	<i>AT</i>	45.8	50.4			45.6	50.2		
	<i>TT</i>	28.9	36.4			35.5	34.2		
	<i>A</i>	48.2	38.4	5.69	0.01711	41.7	40.7	0.06	0.79882
	<i>T</i>	51.8	61.6			58.3	59.3		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T rs2736100	<i>GG</i>	26.5	25.6	0.03	0.85530	34.1	24.1	2.97	0.08490
	<i>GT</i>	47.0	50.4			41.3	47.7		
	<i>TT</i>	26.5	24.0			24.6	28.3		
	<i>G</i>	50.0	50.8	0.03	0.85239	54.7	47.9	3.25	0.07163
	<i>T</i>	50.0	49.2			45.3	52.1		

Таблица 18. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров в разных возрастных группах

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ зрелого возраста, %	Здоровые доноры зрелого возраста, %	$\chi^2$	p	Больные АКЛ пожилого возраста, %	Здоровые доноры пожилого возраста, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G rs1130409	<i>TT</i>	31.6	33.2	0.09	0.76545	27.0	28.0	2.80	0.09423
	<i>TG</i>	48.0	46.8			42.1	60.0		
	<i>GG</i>	20.4	19.9			30.9	12.0		

	<i>T</i>	55.6	56.6	0.09	0.76091	48.0	58.0	2.99	0.08355
	<i>G</i>	44.4	43.4			52.0	42.0		
<i>hOGG1</i> <i>977 C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	47.4	57.3	6.23	0.01253	46.7	64.0	6.63	0.01004
	<i>CG</i>	39.5	35.8			36.8	32.0		
	<i>GG</i>	13.2	7.0			16.4	4.0		
	<i>C</i>	67.1	75.2	6.68	0.00973	65.1	80.0	7.75	0.00537
	<i>G</i>	32.9	24.8			34.9	20.0		
<i>ADPRT</i> <i>2285 T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	54.6	63.3	2.48	0.11536	54.0	58.0	0.21	0.64424
	<i>TC</i>	38.2	30.4			39.5	36.0		
	<i>CC</i>	7.2	6.3			6.6	6.0		
	<i>T</i>	73.7	78.5	2.66	0.10286	73.7	76.0	0.21	0.64590
	<i>C</i>	26.3	21.5			26.3	24.0		
<i>XPD</i> <i>2251 T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	31.6	48.4	9.89	0.00166	27.6	40.0	4.22	0.03998
	<i>TG</i>	50.0	38.3			54.6	52.0		
	<i>GG</i>	18.4	13.3			17.8	8.0		
	<i>T</i>	56.6	67.6	10.75	0.00104	54.9	66.0	3.77	0.05204
	<i>G</i>	43.4	32.4			45.1	34.0		
<i>CYP1A1</i> <i>3801 T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	91.5	84.5	2.92	0.08751	91.5	80.0	5.94	0.01483
	<i>TC</i>	7.2	14.9			8.6	18.0		
	<i>CC</i>	1.3	0.6			0.0	2.0		
	<i>T</i>	95.1	91.9	3.08	0.07932	95.7	89.0	6.09	0.01361
	<i>C</i>	4.9	8.1			4.3	11.0		
<i>CYP1A2</i> <i>-163 C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	10.5	7.0	3.44	0.06350	5.3	2.0	0.95	0.32858
	<i>CA</i>	49.3	44.9			44.7	42.0		
	<i>AA</i>	40.1	48.1			50.0	56.0		
	<i>C</i>	35.2	29.4	3.17	0.07479	27.6	23.0	0.83	0.36255
	<i>A</i>	64.8	70.6			72.4	77.0		
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	45.4	44.9	0.00	0.9953	45.4	50.0	0.16	0.6870
	<i>+</i>	54.6	55.1			54.6	50.0		

<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	25.0	23.7	0.03	0.8538	46.0	16.0	19.66	0.0001
	<i>+</i>	75.0	76.3			54.0	84.0		
<i>Tp53</i> <i>215 G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	46.7	55.1	4.07	0.04375	51.3	52.0	0.71	0.40102
	<i>GC</i>	41.5	37.7			36.2	44.0		
	<i>CC</i>	11.8	7.3			12.5	4.0		
	<i>G</i>	67.4	73.9	4.23	0.03977	69.4	74.0	0.76	0.38219
	<i>C</i>	32.6	26.1			30.6	26.0		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	32.2	35.0	1.78	0.18182	31.6	33.3	0.48	0.48978
	<i>AT</i>	42.8	46.9			48.7	52.6		
	<i>TT</i>	25.0	18.1			19.7	14.0		
	<i>A</i>	53.6	58.4	1.91	0.16693	55.9	59.6	0.47	0.49300
	<i>T</i>	46.4	41.6			44.1	40.4		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	30.3	27.6	0.07	0.78614	31.6	29.0	0.14	0.70623
	<i>GT</i>	41.5	48.7			47.4	48.4		
	<i>TT</i>	28.3	23.7			21.1	22.6		
	<i>G</i>	47.9	52.0	0.08	0.77861	55.3	53.2	0.15	0.70092
	<i>T</i>	52.1	48.0			44.7	46.8		

Таблица 19. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных АКЛ дифференцированных по стадиям заболевания и здоровых доноров

Локусы	Генотипы и аллели	АКЛ I-II стадия, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p	АКЛ III-IV стадия, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> <i>444 T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	30.9	32.5	0.37	0.54132	25.7	32.5	6.39	0.01151
	<i>TG</i>	47.5	48.6			44.6	48.6		
	<i>GG</i>	21.6	18.9			29.7	18.9		

	<i>T</i>	54.7	56.8	0.38	0.53763	48.0	56.8	6.66	0.00984
	<i>G</i>	45.3	43.2			52.0	43.2		
<i>hOGG1</i> <i>977 C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	48.9	58.2	7.49	0.00619	45.3	58.2	11.13	0.00085
	<i>CG</i>	36.0	35.2			39.9	35.2		
	<i>GG</i>	15.1	6.6			14.9	6.6		
	<i>C</i>	66.9	75.8	8.19	0.00421	65.2	75.8	11.99	0.00054
	<i>G</i>	33.1	24.2			34.8	24.2		
<i>ADPRT</i> <i>2285 T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	55.4	62.6	1.46	0.22743	52.0	62.6	4.18	0.04089
	<i>TC</i>	38.1	31.1			39.9	31.1		
	<i>CC</i>	6.5	6.3			8.1	6.3		
	<i>T</i>	74.5	78.1	1.55	0.21341	72.0	78.1	4.46	0.03463
	<i>C</i>	25.5	21.9			28.0	21.9		
<i>XPD</i> <i>2251 T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	30.2	47.3	6.12	0.01337	27.7	47.3	19.52	0.00001
	<i>TG</i>	57.5	40.2			48.6	40.2		
	<i>GG</i>	12.2	12.6			23.7	12.6		
	<i>T</i>	59.0	67.3	6.19	0.01285	52.0	67.3	21.21	0.000004
	<i>G</i>	41	32.7			48.0	32.7		
<i>CYP1A1</i> <i>3801 T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	90.7	83.9	4.19	0.04061	91.2	83.9	3.32	0.06829
	<i>TC</i>	9.3	15.3			7.4	15.3		
	<i>CC</i>	0	0.8			1.4	0.8		
	<i>T</i>	95.3	91.5	4.22	0.03999	95.0	91.5	3.52	0.06059
	<i>C</i>	4.7	8.5			5.0	8.5		
<i>CYP1A2</i> <i>-163 C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9.3	6.3	1.01	0.31535	6.1	6.3	0.08	0.77641
	<i>CA</i>	44.6	44.5			46.6	44.5		
	<i>AA</i>	46.0	49.2			47.3	49.2		
	<i>C</i>	31.7	28.6	0.93	0.33372	29.4	28.6	0.07	0.78769
	<i>A</i>	68.3	71.4			70.6	71.4		

<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	49.6	45.6	0.65	0.4196	45.9	45.6	0.00	0.9478
	+	50.4	54.4			54.1	54.4		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	38.1	22.7	11.45	0.0007	35.1	22.7	7.81	0.0052
	+	61.9	77.3			64.9	77.3		
<i>TP53</i> <i>215 C&gt;G</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	49.6	54.6	1.43	0.23154	46.6	54.6	6.35	0.01177
	<i>GC</i>	41.1	38.5			38.5	38.5		
	<i>CC</i>	9.3	6.8			14.9	6.8		
	<i>G</i>	70.1	73.9	1.44	0.22960	65.9	73.9	6.68	0.00975
	<i>C</i>	29.9	26.1			34.1	26.1		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	22.3	14.8	2.16	0.14179	23.0	14.8	3.59	0.05826
	<i>AT</i>	45.3	50.2			46.6	50.2		
	<i>TT</i>	32.4	35.0			30.4	35.0		
	<i>A</i>	45.0	39.9	2.14	0.14357	46.3	39.9	3.54	0.0598
	<i>T</i>	55.0	60.1			53.7	60.1		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	31.6	26.8	0.48	0.48860	27.7	26.8	0.63	0.42630
	<i>GT</i>	39.6	48.6			48.0	48.6		
	<i>TT</i>	28.8	24.6			24.3	24.6		
	<i>G</i>	51.4	51.1	0.52	0.47229	51.7	51.1	0.65	0.41920
	<i>T</i>	48.6	48.9			48.3	48.9		

Таблица 20. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого дифференцированных по наличию метастазов и здоровых доноров

Локусы	Генотипы и аллели	Метастазы имеются, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p	Метастазы отсутствуют, %	<u>Здоровые доноры,</u> %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	27.1	32.5	5.03	0.02491	32.3	32.5	0.22	0.63979
	<i>TG</i>	44.6	48.6			45.7	48.6		
	<i>GG</i>	28.2	18.9			22.1	18.9		
	<i>T</i>	49.4	56.8	5.26	0.02180	55.1	56.8	0.22	0.63535
	<i>G</i>	50.6	43.2			44.9	43.2		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	44.1	58.2	13.72	0.00021	51.2	58.2	5.29	0.02147
	<i>CG</i>	41.2	35.2			33.9	35.2		
	<i>GG</i>	14.7	6.6			15.0	6.6		
	<i>C</i>	64.7	75.8	14.72	0.00012	68.1	75.8	5.80	0.01602
	<i>G</i>	35.3	24.2			31.9	24.2		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	52.0	62.6	5.40	0.02010	57.5	62.6	0.20	0.65757
	<i>TC</i>	39.0	31.1			38.6	31.1		
	<i>CC</i>	9.0	6.3			3.9	6.3		
	<i>T</i>	71.5	78.1	5.82	0.01585	76.8	78.1	0.20	0.65074
	<i>C</i>	28.5	21.9			23.2	21.9		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	32.2	47.3	14.11	0.00017	26.0	47.3	9.35	0.00224
	<i>TG</i>	45.8	40.2			61.4	40.2		
	<i>GG</i>	22.0	12.6			12.6	12.6		
	<i>T</i>	55.1	67.3	15.46	0.00008	56.7	67.3	9.37	0.00221
	<i>G</i>	44.9	32.7			43.3	32.7		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	92.7	83.9	7.20	0.00729	89.8	83.9	2.25	0.13354
	<i>TC</i>	6.8	15.3			9.4	15.3		
	<i>CC</i>	0.6	0.8			0.8	0.8		

	<i>T</i>	96.0	91.5	7.47	0.00626	94.5	91.5	2.32	0.12776
	<i>C</i>	4.0	8.5			5.5	8.5		
<i>CYP1A2</i> <i>-163 C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	6.8	6.3	0.09	0.76750	9.4	6.3	3.21	0.07326
	<i>CA</i>	45.2	44.5			49.6	44.5		
	<i>AA</i>	48.0	49.2			40.9	49.2		
	<i>C</i>	29.4	28.6	0.08	0.77801	34.3	71.4	2.92	0.08769
	<i>A</i>	70.6	71.4			65.7	28.6		
<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	44.6	45.6	0.02	0.8995	46.5	45.6	0.00	0.9537
	<i>+</i>	55.4	54.4			53.5	54.4		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	35.6	22.7	9.48	0.0021	35.4	22.7	7.33	0.0068
	<i>+</i>	64.4	77.3			64.6	77.3		
<i>Tp53</i> <i>215 G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	49.1	54.6	3.83	0.05034	48.8	54.6	2.33	0.12679
	<i>GC</i>	37.9	38.5			40.2	38.5		
	<i>CC</i>	13.0	6.8			11.0	6.8		
	<i>G</i>	68.1	73.9	4.02	0.04494	68.9	73.9	2.38	0.12292
	<i>C</i>	31.9	26.1			31.1	26.1		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	22.6	14.8	2.20	0.13816	22.1	14.8	3.03	0.08168
	<i>AT</i>	44.1	50.2			48	50.2		
	<i>TT</i>	33.3	35.0			29.9	35.0		
	<i>A</i>	44.6	39.9	2.21	0.13702	46.1	39.9	2.96	0.08538
	<i>T</i>	55.4	60.1			53.9	60.1		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	23.7	26.8	0.72	0.39469	28.4	26.8	1.03	0.30980
	<i>GT</i>	49.1	48.6			37.8	48.6		
	<i>TT</i>	27.1	24.6			33.9	24.6		
	<i>G</i>	48.3	51.1	0.74	0.38909	47.2	51.1	1.12	0.29049
	<i>T</i>	51.7	48.9			52.8	48.9		

Таблица 21. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого дифференцированных по локализации опухоли и здоровых доноров

Локусы	Генотипы и аллели	Периферический, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p	Центральный, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G rs1130409	<i>TT</i>	29.2	32.5	2.58	0.10832	35.3	32.5	0.14	0.70415
	<i>TG</i>	45.9	48.6			38.2	48.6		
	<i>GG</i>	24.9	18.9			26.5	18.9		
	<i>T</i>	52.1	56.8	2.68	0.10142	54.4	56.8	0.15	0.70025
	<i>G</i>	47.9	43.2			45.6	43.2		
<i>hOGG1</i> 977 C>G rs1052133	<i>CC</i>	46.7	58.2	14.09	0.00017	44.1	58.2	2.97	0.08497
	<i>CG</i>	37.7	35.2			44.1	35.2		
	<i>GG</i>	15.6	6.6			11.8	6.6		
	<i>C</i>	65.6	75.8	15.61	0.00008	66.2	75.8	3.09	0.07898
	<i>G</i>	34.4	24.2			33.8	24.2		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C rs1136410	<i>TT</i>	55.6	62.6	2.11	0.14660	44.1	62.6	2.72	0.09917
	<i>TC</i>	37.7	31.1			50.0	31.1		
	<i>CC</i>	6.6	6.3			5.9	6.3		
	<i>T</i>	74.5	78.1	2.22	0.13615	69.1	78.1	2.89	0.08888
	<i>C</i>	25.5	21.9			30.9	21.9		
<i>XPD</i> 2251 T>G rs13181	<i>TT</i>	30.7	47.3	14.84	0.00012	23.5	47.3	6.50	0.01078
	<i>TG</i>	51.4	40.2			55.9	40.2		
	<i>GG</i>	17.9	12.6			20.6	12.6		
	<i>T</i>	56.4	67.3	15.45	0.00008	51.5	67.3	6.99	0.00819
	<i>G</i>	43.6	32.7			48.5	32.7		

<i>CYP1A1</i> 3801 T>C rs4646903	<i>TT</i>	91.4	83.9	7.38	0.00660	94.1	83.9	2.55	0.11057
	<i>TC</i>	8.2	15.3			5.9	15.3		
	<i>CC</i>	0.4	0.8			0	0.8		
	<i>T</i>	95.5	91.5	7.58	0.00589	97.1	91.5	2.58	0.10794
	<i>C</i>	4.5	8.5			2.9	8.5		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	7.4	6.3	0.77	0.38124	8.8	6.3	0.93	0.33600
	<i>CA</i>	46.7	44.5			50.0	44.5		
	<i>AA</i>	45.9	49.2			41.2	49.2		
	<i>C</i>	30.7	28.6	0.70	0.40436	33.8	28.6	0.84	0.35946
	<i>A</i>	69.3	71.4			66.2	71.4		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	42.1	45.6	0.00	0.9911	35.3	45.6	0.96	0.3276
	<i>+</i>	57.9	54.4			64.7	54.4		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	37.0	22.7	14.41	0.0001	26.5	22.7	0.08	0.7720
	<i>+</i>	63.0	77.3			73.5	77.3		
<i>Tp53</i> 215 G>C rs1042522	<i>GG</i>	47.5	54.6	5.17	0.02294	61.8	54.6	0.04	0.84611
	<i>GC</i>	40.9	38.5			26.5	38.5		
	<i>CC</i>	11.7	6.8			11.8	6.8		
	<i>G</i>	67.9	73.9	5.34	0.02083	75.0	73.9	0.04	0.84419
	<i>C</i>	32.1	26.1			25.0	26.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	22.2	14.8	3.66	0.05588	23.5	14.8	0.48	0.49018
	<i>AT</i>	46.3	50.2			41.2	50.2		
	<i>TT</i>	31.5	35.0			35.3	35.0		
	<i>A</i>	45.3	39.9	3.67	0.05556	44.1	39.9	0.46	0.49657
	<i>T</i>	54.7	60.1			55.9	60.1		

<i>TERT</i> 1574-3777 <i>G&gt;T</i> rs2736100	<i>GG</i>	30.0	26.8	0.02	0.87629	29.4	26.8	0.96	0.32646
	<i>GT</i>	43.2	48.6			55.9	48.6		
	<i>TT</i>	26.9	24.6			14.7	24.6		
	<i>G</i>	51.6	51.1	0.03	0.87198	57.4	51.1	0.98	0.32310
	<i>T</i>	48.4	48.9			42.6	48.9		

Таблица 22. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого дифференцированных по локализации опухоли в долях легкого и здоровых доноров

Локусы	Генотипы и аллели	АКЛ в верхней доле, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p	АКЛ в средней или нижней доле, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 <i>T&gt;G</i> rs1130409	<i>TT</i>	31.8	32.5	0.53	0.46847	26.1	32.5	4.93	0.02637
	<i>TG</i>	45.2	48.6			44.1	48.6		
	<i>GG</i>	22.9	18.9			29.7	18.9		
	<i>T</i>	54.5	56.8	0.54	0.46070	48.2	56.8	5.13	0.02358
	<i>G</i>	45.5	43.2			51.8	43.2		
<i>hOGG1</i> 977 <i>C&gt;G</i> rs1052133	<i>CC</i>	44.7	58.2	12.87	0.00033	49.5	58.2	6.71	0.00959
	<i>CG</i>	40.8	35.2			34.2	35.2		
	<i>GG</i>	14.5	6.6			16.2	6.6		
	<i>C</i>	65.1	75.8	13.83	0.00020	66.7	75.8	7.36	0.00667
	<i>G</i>	34.9	24.2			33.3	24.2		

<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	53.1	62.6	3.13	0.07684	58.6	62.6	0.55	0.45864
	<i>TC</i>	40.2	31.1			34.2	31.1		
	<i>CC</i>	6.7	6.3			7.2	6.3		
	<i>T</i>	73.2	78.1	3.29	0.06977	75.7	78.1	0.60	0.44029
	<i>C</i>	26.8	21.9			24.3	21.9		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	29.1	47.3	15.53	0.00008	29.7	173 (47.3)	8.64	0.00328
	<i>TG</i>	51.4	40.2			53.1	147 (40.2)		
	<i>GG</i>	19.6	12.6			17.1	46 (12.6)		
	<i>T</i>	54.7	67.3	16.42	0.00005	56.3	493(67.3)	9.11	0.00255
	<i>G</i>	45.3	32.7			43.7	239(32.7)		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	92.7	83.9	7.42	0.00645	89.2	83.9	2.23	0.13559
	<i>TC</i>	6.7	15.3			10.8	15.3		
	<i>CC</i>	0.6	0.8			0	0.8		
	<i>T</i>	96.1	91.5	7.70	0.00551	94.6	91.5	2.24	0.13485
	<i>C</i>	3.9	8.5			5.4	8.5		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	8.9	6.3	2.76	0.09657	5.4	6.3	0.00	0.95781
	<i>CA</i>	48.6	44.5			46.0	44.5		
	<i>AA</i>	42.5	49.2			48.6	49.2		
	<i>C</i>	33.2	28.6	2.51	0.11298	28.4	28.6	0.00	0.95999
	<i>A</i>	66.8	71.4			71.6	71.4		
<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	40.2	45.6	1.22	0.2703	52.2	45.6	1.25	0.2644
	<i>+</i>	59.8	54.4			47.8	54.4		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	35.8	22.7	9.78	0.0018	34.2	22.7	5.41	0.0200
	<i>+</i>	64.2	77.3			65.8	77.3		

<i>TP53</i> 215 C>G <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	45.8	54.6	5.08	0.02420	55.9	54.6	0.28	0.59612
	<i>GC</i>	43	38.5			32.4	38.5		
	<i>CC</i>	11.2	6.8			11.7	6.8		
	<i>G</i>	67.3	73.9	5.15	0.02327	72.1	73.9	0.29	0.58745
	<i>C</i>	32.7	26.1			27.9	26.1		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	25.1	14.8	6.07	0.01374	16.2	14.8	0.04	0.84942
	<i>AT</i>	45.3	50.2			45.9	50.2		
	<i>TT</i>	29.6	35.0			37.9	35.0		
	<i>A</i>	47.8	39.9	6.10	0.01351	39.2	39.9	0.04	0.85158
	<i>T</i>	52.2	60.1			60.8	60.1		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	29.6	26.8	0.07	0.79426	31.5	26.8	0.41	0.52165
	<i>GT</i>	44.7	48.6			44.1	48.6		
	<i>TT</i>	25.7	24.6			24.3	24.6		
	<i>G</i>	52.0	51.1	0.07	0.78905	53.6	51.1	0.43	0.51199
	<i>T</i>	48.0	48.9			46.4	48.9		

Таблица 23. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов у больных аденокарциномой легкого дифференцированных в зависимости от локализации опухоли в пораженном легком и здоровых доноров

Локусы	Генотипы и аллели	АКЛ в правом легком, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p	АКЛ в левом легком, %	Здоровые доноры, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	28.1	32.5	2.24	0.67	32.0	32.5	1.35	0.18
	<i>TG</i>	47.8	48.6			41.0	48.6		
	<i>GG</i>	24.2	18.9			27.0	18.9		

	<i>T</i>	52.0	56.8	2.10	0.1474	52.5	56.8	1.25	0.2643
	<i>G</i>	48.0	43.2			47.5	43.2		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	45.5	58.2	13.07	0.0002	48.4	58.2	6.50	0.026
	<i>CG</i>	38.8	35.2			37.7	35.2		
	<i>GG</i>	15.7	6.6			13.9	6.6		
	<i>C</i>	64.9	75.8	13.73	0.0002	46.1	75.8	6.55	0.0105
	<i>G</i>	35.1	24.2			32.9	24.2		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	56.7	62.6	0.86	0.45	51.6	62.6	4.40	0.039
	<i>TC</i>	37.6	31.1			39.3	31.1		
	<i>CC</i>	5.6	6.3			9	6.3		
	<i>T</i>	75.6	78.1	0.77	0.3810	71.3	78.1	4.37	0.0366
	<i>C</i>	24.4	21.9			28.7	21.9		
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	26.4	47.3	19.18	0.0046	33.6	47.3	5.31	0.02
	<i>TG</i>	53.9	40.2			50.8	40.2		
	<i>GG</i>	19.7	12.6			15.6	12.6		
	<i>T</i>	53.4	67.3	19.44	0.000001	59.0	67.3	5.24	0.0220
	<i>G</i>	46.6	32.7			41.0	32.7		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	91.0	83.9	4.71	0.02999	92.6	83.9	6.12	0.01333
	<i>TC</i>	8.4	15.3			7.4	15.3		
	<i>CC</i>	0.6	0.8			0	0.8		
	<i>T</i>	95.2	91.5	4.32	0.0376	96.3	91.5	5.51	0.0189
	<i>C</i>	4.8	8.5			3.7	8.5		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9	6.3	2.03	0.11	4.9	6.3	0.00	0.68
	<i>CA</i>	47.2	44.5			47.5	44.5		
	<i>AA</i>	43.8	49.2			47.5	49.2		
	<i>C</i>	32.5	28.6	1.67	0.1961	28.7	28.6	0.00	0.9674
	<i>A</i>	67.5	71.4			71.3	71.4		

<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	44.4	45.6	1.39	0.76	45.9	45.6	2.30	0.52
	+	55.6	54.4			54.1	54.4		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	35.4	22.7	9.22	0.06	35.2	22.7	6.90	0.042
	+	64.6	77.3			64.8	77.3		
<i>Tp53</i> <i>215 C&gt;G</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	46.1	54.6	6.11	0.051	54.1	54.6	0.29	0.18
	<i>GC</i>	41.0	38.5			36.1	38.5		
	<i>CC</i>	12.9	6.8			9.8	6.8		
	<i>G</i>	66.6	73.9	5.97	0.0146	72.1	73.9	0.21	0.6452
	<i>C</i>	33.4	26.1			27.9	26.1		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	24.7	14.8	3.35	0.055	18.0	14.8	1.00	0.89
	<i>AT</i>	42.1	50.2			50.8	50.2		
	<i>TT</i>	33.1	35.0			31.1	35.0		
	<i>A</i>	45.8	39.9	3.18	0.0744	43.4	39.9	0.81	0.3668
	<i>T</i>	54.2	60.1			56.6	60.1		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	32.6	26.8	2.02	0.59	25.4	26.8	0.03	0.8
	<i>GT</i>	42.1	48.6			48.4	48.6		
	<i>TT</i>	25.3	24.6			26.2	24.6		
	<i>G</i>	53.7	51.1	0.53	0.4667	49.6	51.1	0.11	0.7394
	<i>T</i>	46.3	48.9			50.4	48.9		

Таблица 24. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров мужчин Кемеровской области в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ мужчины, имеющие конт.с ген.на пр-ве, %	Здоровые мужчины, имеющ. контакт с ген.на пр-ве, %	$\chi^2$	p	Больные АКЛ мужчины, без контакта с генот., %	Здоровые мужчины, без контакта с геноток.на пр-ве, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G rs1130409	<i>TT</i>	31.2	28.1	0.01	0.92157	29.2	33.3	0.42	0.51826
	<i>TG</i>	44.7	50.0			50.0	47.9		
	<i>GG</i>	24.1	21.9			20.8	18.8		
	<i>T</i>	53.5	53.0	0.01	0.91914	54.2	57.3	0.42	0.51515
	<i>G</i>	46.5	47.0			45.8	42.7		
<i>hOGG1</i> 977 C>G rs1052133	<i>CC</i>	51.8	54.9	0.00	0.96803	47.2	56.3	4.94	0.02629
	<i>CG</i>	38.3	31.7			37.5	38.5		
	<i>GG</i>	9.9	13.4			15.3	5.2		
	<i>C</i>	70.9	70.7	0.00	0.96599	66.0	75.6	5.07	0.02440
	<i>G</i>	29.1	29.3			34.0	24.4		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C rs1136410	<i>TT</i>	53.9	57.3	0.18	0.67056	55.6	62.4	1.17	0.27910
	<i>TC</i>	40.4	35.4			36.1	31.5		
	<i>CC</i>	5.7	7.3			8.3	6.1		
	<i>T</i>	74.1	75.0	0.18	0.67057	73.6	78.2	1.26	0.26106
	<i>C</i>	25.9	25.0			26.4	21.8		
<i>XPD</i> 2251 T>G rs13181	<i>TT</i>	30.5	54.9	13.76	0.00021	34.7	48.8	2.90	0.08877
	<i>TG</i>	51.1	37.8			50.0	38.0		
	<i>GG</i>	18.4	7.3			15.3	13.2		

	<i>T</i>	56.0	73.8	13.95	0.00019	59.7	67.8	3.15	0.07586
	<i>G</i>	44.0	26.2			40.3	32.2		
<i>CYP1A1</i> 3801 <i>T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	89.4	79.3	3.96	0.04655	91.7	88.3	0.87	0.35048
	<i>TC</i>	9.9	19.5			8.3	10.8		
	<i>CC</i>	0.7	1.2			0.0	0.9		
	<i>T</i>	94.3	89.0	4.14	0.04190	95.8	93.7	0.93	0.33479
	<i>C</i>	5.7	11.0			4.2	6.3		
<i>CYP1A2</i> -163 <i>C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	9.2	9.8	0.17	0.67976	8.3	5.2	1.07	0.30127
	<i>CA</i>	51.1	46.3			48.6	46.5		
	<i>AA</i>	39.7	43.9			43.1	48.4		
	<i>C</i>	34.8	32.9	0.15	0.69500	32.6	28.4	0.93	0.33522
	<i>A</i>	65.2	67.1			67.4	71.6		
<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	39.7	41.5	0.01	0.9085	48.6	46.5	0.03	0.8597
	<i>+</i>	60.3	58.5			51.4	53.5		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	36.9	21.9	4.69	0.0303	26.4	22.5	0.26	0.6129
	<i>+</i>	63.1	78.1			73.6	77.5		
<i>Tp53</i> 215 <i>G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	53.2	51.2	0.41	0.52162	48.6	59.6	3.24	0.07180
	<i>GC</i>	34	43.9			38.9	32.9		
	<i>CC</i>	12.8	4.9			12.5	7.5		
	<i>G</i>	70.2	73.2	0.44	0.50550	68.1	76.1	3.58	0.05835
	<i>C</i>	29.8	26.8			31.9	23.9		
<i>EGFR</i> 2073 <i>A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	29.8	33.3	4.08	0.04347	36.1	35.4	0.69	0.40595
	<i>AT</i>	44.0	54.7			41.7	51.1		
	<i>TT</i>	26.2	12.0			22.2	13.5		

	<i>A</i>	51.8	60.7	4.12	0.04245	56.9	61.0	0.69	0.40752
	<i>T</i>	48.2	39.3			43.1	39.0		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i>	<i>GG</i>	28.4	24.8	0.08	0.77319	45.8	24.2	5.83	0.01574
	<i>GT</i>	46.8	51.4			27.8	45.2		
	<i>TT</i>	24.8	23.9			26.4	30.6		
<i>rs2736100</i>	<i>G</i>	51.8	50.5	0.09	0.77062	59.7	46.8	6.96	0.00832
	<i>T</i>	48.2	49.5			40.3	53.2		

Таблица 25. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров женщин Кемеровской области в зависимости от контакта с генотоксикантами на производстве

Локусы	Генотипы и аллели	Больные АКЛ женщины, имеющие конт.с ген.на пр-ве, %	Здоровые женщины, имеющ. контакт с ген.на пр-ве, %	$\chi^2$	p	Больные АКЛ женщины, без контакта с генот., %	Здоровые женщины, без контакта с геноток.на пр-ве, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> <i>444 T&gt;G</i> <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	36.0	31.9	0.36	0.55045	22.7	41.7	4.73	0.02960
	<i>TG</i>	32.0	51.1			45.5	45.8		
	<i>GG</i>	32.0	17.0			31.8	12.5		
	<i>T</i>	52.0	57.4	0.39	0.53116	45.5	64.6	5.15	0.02321
	<i>G</i>	48.0	42.6			54.5	35.4		
<i>hOGG1</i> <i>977 C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	48.0	76.6	10.16	0.00144	36.4	50.0	2.54	0.11096
	<i>CG</i>	32.0	23.4			40.9	41.7		
	<i>GG</i>	20.0	0.0			22.7	8.3		

	<i>C</i>	64.0	88.3	11.98	0.00054	56.8	70.8	2.89	0.08887
	<i>G</i>	32.0	11.7			43.2	29.2		
<i>ADPRT</i> <i>2285 T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	44.0	68.1	1.55	0.21335	57.6	70.8	1.60	0.20618
	<i>TC</i>	56.0	25.5			31.8	25.0		
	<i>CC</i>	0.0	6.4			10.6	4.2		
	<i>T</i>	72.0	80.9	1.48	0.22387	73.5	83.3	1.88	0.17059
	<i>C</i>	28.0	19.1			26.5	16.7		
<i>XPD</i> <i>2251 T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	28.0	36.2	0.72	0.39608	22.7	29.2	0.01	0.92672
	<i>TG</i>	56.0	53.2			56.1	41.7		
	<i>GG</i>	16.0	10.6			21.2	29.2		
	<i>T</i>	56.0	62.8	0.62	0.42928	50.8	50.0	0.01	0.92837
	<i>G</i>	44.0	37.2			49.2	50.0		
<i>CYP1A1</i> <i>3801 T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	96.0	66.0	5.14	0.02336	93.9	95.8	0.12	0.72869
	<i>TC</i>	0.0	34.0			6.1	4.2		
	<i>CC</i>	4.0	0.0			0.0	0.0		
	<i>T</i>	96.0	83.0	5.06	0.02449	97.0	97.9	0.12	1.13534
	<i>C</i>	4.0	17.0			3.0	2.1		
<i>CYP1A2</i> <i>-163 C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	8.0	8.5	0.71	0.39961	4.5	0.0	3.18	0.07472
	<i>CA</i>	28.0	40.4			43.9	29.2		
	<i>AA</i>	64.0	51.1			51.5	70.8		
	<i>C</i>	22.0	28.7	0.76	0.38347	26.5	14.6	2.80	0.09418
	<i>A</i>	78.0	71.3			73.5	85.4		
<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	52.0	46.8	0.03	0.8635	51.5	50.0	0.01	0.9114
	<i>+</i>	48.0	53.2			48.5	50.0		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	36.0	27.7	0.21	0.6435	42.4	16.7	4.03	0.0446
	<i>+</i>	64.0	72.3			57.6	83.3		

<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	48.0	38.3	0.90	0.34230	40.9	54.2	2.05	0.15266
	<i>GC</i>	48.0	53.2			45.5	41.7		
	<i>CC</i>	4.0	8.5			13.6	4.2		
	<i>G</i>	72.0	64.9	0.75	0.38657	63.6	75.0	2.05	0.15266
	<i>C</i>	28.0	35.1			36.4	25.0		
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	20.0	25.0	2.02	0.15481	34.9	30.5	0.80	0.37151
	<i>AT</i>	56.0	8.3			50.0	47.5		
	<i>TT</i>	24.0	66.7			15.2	22.0		
	<i>A</i>	48.0	29.2	2.36	0.12425	59.8	54.2	0.80	0.37071
	<i>T</i>	52.0	70.8			40.2	45.8		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	36.0	31.2	0.11	0.73607	21.2	25.4	0.33	0.56758
	<i>GT</i>	48.0	50.0			56.1	54.5		
	<i>TT</i>	16.0	18.8			22.7	20.0		
	<i>G</i>	60.0	56.3	0.11	0.73670	49.2	52.7	0.29	0.58924
	<i>T</i>	40.0	43.7			50.8	47.3		

Таблица 26. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых доноров мужчин Кемеровской области в зависимости от статуса курения

Локусы	Генотипы и аллели	Курящие мужчины больные АКЛ, %	Курящие здоровые мужчины, %	$\chi^2$	p	Некурящие мужчины больные АКЛ %	Некурящие здоровые мужчины, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	29.9	29.9	0.19	0.66027	33.3	33.8	0.08	0.77904
	<i>TG</i>	47.1	50.7			43.6	46.4		
	<i>GG</i>	23	19.4			23.1	19.9		

	<i>T</i>	53.4	55.2	0.20	0.65741	55.1	57.0	0.08	0.77184
	<i>G</i>	46.6	44.8			44.9	43.0		
<i>hOGG1</i> <i>977 C&gt;G</i> <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	48.9	61.8	5.77	0.01633	56.4	50.3	0.00	0.95356
	<i>CG</i>	40.2	31.9			28.2	41.1		
	<i>GG</i>	10.9	6.2			15.4	8.6		
	<i>C</i>	69.0	77.8	6.20	0.01276	70.5	70.9	0.00	0.95194
	<i>G</i>	31.0	22.2			29.5	29.1		
<i>ADPRT</i> <i>2285 T&gt;C</i> <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	54.0	60.4	0.38	0.53579	56.4	61.6	0.60	0.43995
	<i>TC</i>	39.7	31.2			35.9	33.8		
	<i>CC</i>	6.3	8.3			7.7	4.6		
	<i>T</i>	73.9	76.0	0.40	0.52615	74.4	78.5	0.61	0.43656
	<i>C</i>	26.1	24.0			25.6	21.5		
<i>XPD</i> <i>2251 T&gt;G</i> <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	31.0	50.0	11.91	0.00056	35.9	51.0	0.81	0.36907
	<i>TG</i>	49.4	38.9			56.4	37.1		
	<i>GG</i>	19.5	11.1			7.7	11.9		
	<i>T</i>	55.7	69.4	12.54	0.00040	64.1	69.5	0.85	0.35737
	<i>G</i>	44.3	30.6			35.9	30.5		
<i>CYP1A1</i> <i>3801 T&gt;C</i> <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	90.8	83.3	3.16	0.07547	87.2	88.1	0.02	0.87573
	<i>TC</i>	8.6	16.7			12.8	9.9		
	<i>CC</i>	0.6	0.0			0.0	2.0		
	<i>T</i>	95.1	91.7	3.11	0.07796	93.6	93.0	0.03	0.86544
	<i>C</i>	4.9	8.3			6.4	7.0		
<i>CYP1A2</i> <i>-163 C&gt;A</i> <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	10.3	6.2	3.17	0.07518	2.6	6.6	0.03	0.86169
	<i>CA</i>	48.3	43.8			59.0	49		
	<i>AA</i>	41.4	50.0			38.5	44.4		
	<i>C</i>	34.5	28.1	2.95	0.08605	32.1	31.1	0.02	0.87516
	<i>A</i>	65.5	71.9			67.9	68.9		

<i>GSTM1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	42.0	44.4	0.11	0.7394	46.1	45.7	0.025	0.8972
	+	58.0	55.6			53.9	54.3		
<i>GSTT1</i> <i>large</i> <i>deletion</i>	<i>0/0</i>	33.3	23.6	3.16	0.0753	33.3	21.2	1.90	0.1680
	+	66.7	76.4			66.7	78.8		
<i>Tp53</i> <i>215 G&gt;C</i> <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	51.1	60.4	4.18	0.04085	53.9	54.3	0.13	0.71744
	<i>GC</i>	35.6	32.6			35.9	39.1		
	<i>CC</i>	13.2	6.9			10.3	6.6		
	<i>G</i>	69.0	76.7	4.77	0.02895	71.8	73.8	0.13	0.71534
	<i>C</i>	31.0	23.3			28.2	26.2		
<i>EGFR</i> <i>2073 A&gt;T</i> <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	27.0	12.5	4.02	0.04499	15.4	13.2	0.05	0.82466
	<i>AT</i>	42.0	54.9			48.7	50.3		
	<i>TT</i>	31.0	32.6			35.9	36.4		
	<i>A</i>	48.0	39.9	4.15	0.04173	39.7	38.4	0.05	0.82938
	<i>T</i>	52.0	60.1			60.3	61.6		
<i>TERT</i> <i>1574-3777</i> <i>G&gt;T</i> <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	31.0	27.1	0.01	0.91448	23.1	31.1	3.00	0.08302
	<i>GT</i>	40.2	47.2			41.0	47.7		
	<i>TT</i>	28.7	25.7			35.9	21.2		
	<i>G</i>	51.1	50.7			43.6	55.0	3.22	0.07281
	<i>T</i>	48.9	49.3			56.4	45.0		

Таблица 27. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов у больных аденокарциномой легкого и здоровых женщин Кемеровской области в зависимости от статуса курения

Локусы	Генотипы и аллели	Курящие женщины больные АКЛ, %	Курящие здоровые Женщины, %	$\chi^2$	p	Некурящие женщины больные АКЛ, %	Некурящие здоровые женщины, %	$\chi^2$	p
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	16.7	38.5	1.30	0.25423	27.9	34.5	3.45	0.06318
	<i>TG</i>	58.3	46.1			39.2	50.0		
	<i>GG</i>	25.0	15.4			32.9	15.5		
	<i>T</i>	45.8	61.5	1.24	0.26562	47.5	59.5	3.87	0.04909
	<i>G</i>	54.2	38.5			52.5	40.5		
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	41.7	76.9	4.11	0.04270	39.2	65.5	13.34	0.00026
	<i>CG</i>	41.7	23.1			38.0	31.0		
	<i>GG</i>	16.7	0.0			22.8	3.5		
	<i>C</i>	62.5	88.5	4.61	0.03176	58.2	81.0	15.96	0.00006
	<i>G</i>	37.5	11.5			41.8	19.0		
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	50.0	69.2	0.96	0.32680	54.4	69.0	2.22	0.13614
	<i>TC</i>	50.0	30.8			36.7	24.1		
	<i>CC</i>	0.0	0.0			8.9	6.9		
	<i>T</i>	75.0	84.6	0.72	0.48967	72.8	81.0	2.52	0.11271
	<i>C</i>	25.0	15.4			27.2	19.0		
<i>XPB</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	0.0	38.5	3.61	0.05758	24.1	37.9	4.32	0.03761
	<i>TG</i>	75.0	46.1			53.2	50.0		
	<i>GG</i>	25.0	15.4			22.8	12.1		
	<i>T</i>	37.5	61.5	2.88	0.08943	50.6	62.9	4.10	0.04282
	<i>G</i>	62.5	38.5			49.4	37.1		
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	100.0	69.2	4.40	0.03603	93.7	77.6	5.48	0.01925
	<i>TC</i>	0.0	30.8			5.1	22.4		
	<i>CC</i>	0.0	0.0			1.3	0.0		

	<i>T</i>	100.0	84.6	4.01	0.11874	96.2	88.8	5.69	0.01706
	<i>C</i>	0.0	15.4			3.8	11.2		
<i>CYP1A2</i> -163 C>A rs762551	<i>CC</i>	8.3	7.7	0.02	0.88067	5.1	5.2	0.05	0.81833
	<i>CA</i>	33.3	30.8			40.5	37.9		
	<i>AA</i>	58.3	61.5			54.4	56.9		
	<i>C</i>	25.0	23.1	0.03	0.87361	25.3	24.1	0.05	0.82342
	<i>A</i>	75.0	76.9			74.7	75.9		
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	50.0	30.8	0.33	0.5673	51.9	51.7	0.02	0.8785
	<i>+</i>	50.0	69.2			48.1	48.3		
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	16.7	7.7	0.01	0.9411	44.3	27.6	3.32	0.0686
	<i>+</i>	83.3	92.3			55.7	72.4		
<i>Tp53</i> 215 G>C rs1042522	<i>GG</i>	41.7	30.8	0.32	0.57063	43.0	46.5	0.43	0.51127
	<i>GC</i>	58.3	69.2			44.3	44.8		
	<i>CC</i>	0.0	0.0			12.7	8.6		
	<i>G</i>	70.8	65.4	0.17	0.67987	65.2	69.0	0.43	0.51204
	<i>C</i>	29.2	34.6			34.8	31.0		
<i>EGFR</i> 2073 A>T rs2227984	<i>AA</i>	25.0	7.7	3.01	0.08290	15.2	25.9	0.69	0.40523
	<i>AT</i>	58.3	46.1			50.6	39.7		
	<i>TT</i>	16.7	46.1			34.2	34.5		
	<i>A</i>	54.2	30.8	2.80	0.09399	40.5	45.7	0.73	0.39143
	<i>T</i>	45.8	69.2			59.5	54.3		
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T rs2736100	<i>GG</i>	41.7	30.8	0.85	0.35523	22.8	25.9	0.35	0.55289
	<i>GT</i>	50.0	46.1			54.4	55.2		
	<i>TT</i>	8.3	23.1			22.8	19.0		
	<i>G</i>	66.7	53.8	0.85	0.35523	50.0	53.4	0.32	0.57256
	<i>T</i>	33.3	46.2			50.0	46.6		

Таблица 28. Частота встречаемости хромосомных нарушений (%) в сравниваемых группах

Характеристика обследованных		Цитогенетические показатели	Хромосомные aberrации, %	Aberrаций хроматидного типа, %	Aberrаций хромосомного типа, %
Мужчины	АКЛ	Mean ± St.err	3.14±0.20 <sup>1</sup>	1.97±0.14 <sup>1</sup>	1.23±0.14 <sup>1</sup>
		Median	2.90	1.50	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.00
	Группа сравнения	Mean ± St.err	1.50±0.08	1.09±0.07	0.44±0.04
		Median	1.30	1.00	0.00
		Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-4.00
Женщины	АКЛ	Mean ± St.err	3.11±0.49 <sup>2</sup>	1.77±0.44 <sup>3</sup>	1.49±0.55
		Median	2.68	1.00	1.00
		Min-Max	0.00-9.00	0.00-7.00	0.00-12.50
	Группа сравнения	Mean ± St.err	1.25±0.19	0.52±0.13	1.15±0.34
		Median	1.00	0.25	0.50
		Min-Max	0.00-4.00	0.00-2.00	0.00-6.00
Группа имеющих контакт с генотоксикантами на производстве	АКЛ	Mean ± St.err	3.20±0.23 <sup>1</sup>	2.03±0.15 <sup>4</sup>	1.32±0.18 <sup>5</sup>
		Median	3.00	2.00	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-5.50	0.00-12.00
	Группа сравнения	Mean ± St.err	1.58±0.13	1.12±0.12	0.56±0.09
		Median	1.25	1.00	0.28
		Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-5.50
Группа не имеющих контактов с генотоксикантами на производстве	АКЛ	Mean ± St.err	3.03±0.31 <sup>1</sup>	1.81±0.23 <sup>6</sup>	1.29±0.24 <sup>7</sup>
		Median	2.50	1.00	1.00
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-7.00	0.00-12.50
	Группа сравнения	Mean ± St.err	1.41±0.08	0.99±0.07	0.48±0.06
		Median	1.25	1.00	0.00
		Min-Max	0.00-7.00	0.00-3.50	0.00-6.00
Группа курящих	АКЛ	Mean ± St.err	3.31±0.22 <sup>1</sup>	2.05±0.15 <sup>1</sup>	1.38±0.16 <sup>1</sup>
		Median	3.00	1.50	1.00

	Группа сравнения	Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.00
		Mean ± St.err	1.48±0.11	1.02±0.09	0.50±0.06
		Median	1.25	1.00	0.50
Группа некурящих	АКЛ	Min-Max	0.00-7.00	0.00-5.00	0.00-4.00
		Mean ± St.err	2.67±0.33 <sup>8</sup>	1.66±0.28	1.11±0.31 <sup>9</sup>
		Median	2.00	1.00	1.00
	Группа сравнения	Min-Max	0.00-9.00	0.00-7.00	0.00-6.00
		Mean ± St.err	1.47±0.10	1.05±0.08	0.53±0.08
		Median	1.48	1.00	0.00
		Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-6.00

Отличается от аналогичного показателя в контрольной группе

1-p=0.000011; 2-p=0.032244; 3-p=0.000108; 4-p=0.000001; 5-p=0.00791; 6-p=0.001006; 7-p=0.000060; 8-p=0.038302; 9-p=0.000889

Таблица 29. Характеристика основных цитогенетических показателей у больных АКЛ дифференцированных по стадиям, наличию метастазов и здоровых доноров

Характеристика обследованных		Цитогенетические показатели	Хромосомные aberrации, %	Аберраций хроматидного типа, %	Аберраций хромосомного типа, %
Стадии	I-II	Mean ± St.err	2.76±0.22 <sup>1</sup>	1.82±0.18 <sup>2</sup>	0.96±0.11 <sup>3</sup>
		Median	2.50	1.00	1.00
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-6.02	0.00-3.50
	III- IV	Mean ± St.err	3.54±0.30 <sup>4</sup>	2.07±0.20 <sup>5</sup>	1.68±0.26 <sup>4</sup>
		Median	3.00	1.90	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.50
Метастазы	есть	Mean ± St.err	3.41±0.26 <sup>4</sup>	2.00±0.18 <sup>6</sup>	1.68±0.26 <sup>4</sup>
		Median	3.00	1.50	1.00

	нет	Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.50
		Mean ± St.err	2.76±0.24 <sup>7</sup>	1.86±0.20 <sup>8</sup>	0.93±0.12 <sup>9</sup>
		Median	2.35	1.50	0.96
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-6.02	0.00-3.50
Здоровые доноры		Mean ± St.err	1.47±0.07	1.04±0.06	0.51±0.05
		Median	1.25	1.00	0.13
		Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-6.00

Отличается от аналогичного показателя в контрольной группе

1-p=0.000011; 2-p=0.032244; 3-p=0.000108; 4-p=0.000001; 5-p=0.00791; 6-p=0.001006; 7-p=0.000060; 8-p=0.038302; 9-p=0.000889

Таблица 30. Характеристика основных цитогенетических показателей у пациентов с различной локализацией опухоли и здоровых доноров

Характеристика обследованных		Цитогенетические показатели	Хромосомные aberrации, %	Аберраций хроматидного типа, %	Аберраций хромосомного типа, %
Пораженное легкое	Правое	Mean ± St.err	3.48±0.26 <sup>1</sup>	2.02±0.18 <sup>1</sup>	1.61±0.22 <sup>1</sup>
		Median	3.00	1.50	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.50
	Левое	Mean ± St.err	2.67±0.26 <sup>2</sup>	1.83±0.21 <sup>3</sup>	0.88±0.13 <sup>4</sup>
		Median	2.50	1.02	0.70
		Min-Max	0.00-8.00	0.00-7.00	0.00-4.00
Расположение опухоли	Периферический	Mean ± St.err	2.96±0.18 <sup>1</sup>	1.95±0.15 <sup>1</sup>	1.07±0.09 <sup>1</sup>
		Median	2.50	1.50	1.00
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-7.00	0.00-5.00
	Центральный	Mean ± St.err	4.92±0.72 <sup>1</sup>	2.15±0.41 <sup>5</sup>	3.23±0.83 <sup>1</sup>

		Median	4.10	1.50	2.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-12.50	0.00-12.50
Пораженная доля легкого	Верхняя	Mean ± St.err	3.02±0.22 <sup>1</sup>	1.94±0.18 <sup>6</sup>	1.16±0.16 <sup>1</sup>
		Median	2.68	1.50	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.00
	Нижняя	Mean ± St.err	2.89±0.32 <sup>1</sup>	1.77±0.22 <sup>7</sup>	1.90±0.19 <sup>8</sup>
		Median	2.50	1.00	1.00
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-6.02	0.00-5.00
	Средняя	Mean ± St.err	4.52±0.81 <sup>9</sup>	2.23±0.55	2.65±0.82 <sup>10</sup>
		Median	4.50	1.25	1.85
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-5.50	0.00-12.50
Здоровые доноры	Mean ± St.err	1.47±0.07	1.04±0.06	0.51±0.05	
	Median	1.25	1.00	0.13	
	Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-6.00	

Отличается от аналогичного показателя в контрольной группе

1-p=0.000001; 2-p=0.000004; 3-p=0.000416; 4-p=0.0003746; 5-p=0.009561; 6-p=0.000002; 7-p=0.001502; 8-p=0.000208; 9-p=0.000075; 10-p=0.00021

Таблица 31. Характеристика основных цитогенетических показателей у пациентов, отличающихся по размеру первичной опухоли и здоровых доноров

Характеристика обследованных/ цитогенетические показатели		Хромосомные аберрации, %	Аберраций хроматидного типа, %	Аберраций хромосомного типа, %
T1	Mean ± St.err	2.54±0.30 <sup>1</sup>	1.72±0.26 <sup>2</sup>	0.82±0.16 <sup>3</sup>
	Median	2.20	1.00	1.00

	Min-Max	0.00-6.00	0.00-5.00	0.00-3.00
T2	Mean ± St.err	3.27±0.25 <sup>4</sup>	1.97±0.18 <sup>5</sup>	1.48±0.22 <sup>4</sup>
	Median	2.86	1.50	1.00
	Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.50
T3	Mean ± St.err	3.09±0.42 <sup>6</sup>	2.09±1.69 <sup>7</sup>	1.04±0.22 <sup>8</sup>
	Median	3.00	1.95	0.95
	Min-Max	0.00-6.30	0.00-5.50	0.00-4.00
T4	Mean ± St.err	3.59±0.88 <sup>9</sup>	2.03±0.52 <sup>10</sup>	1.67±0.51 <sup>11</sup>
	Median	3.00	1.25	1.00
	Min-Max	0.00	0.00-7.00	0.00-7.00
Здоровые доноры	Mean ± St.err	1.47±0.07	1.04±0.06	0.51±0.05
	Median	1.25	1.00	0.13
	Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-6.00

Отличается от аналогичного показателя в контрольной группе

1-p=0.000210; 2-p=0.016118; 3-p=0.043338; 4-p=0.000001; 5-p=0.000003; 6-p=0.000104; 7-p=0.003914; 8-p=0.003188; 9-p=0.006369; 10-p=0.037444; 11-p=0.002876

Таблица 32. Характеристика основных цитогенетических показателей у пациентов, отличающихся поражению лимфатических узлов наличием метастазов в отдаленных органах и здоровых доноров

Характеристика обследованных		Цитогенетические показатели	Хромосомные aberrации, %	Аберраций хроматидного типа, %	Аберраций хромосомного типа, %
Поражение лимфатических узлов	N0	Mean ± St.err	2.86±0.25 <sup>1</sup>	1.91±0.21 <sup>2</sup>	0.98±0.12 <sup>3</sup>
		Median	2.50	1.50	1.00
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-7.00	0.00-3.50
	N1	Mean ± St.err	2.60±0.37 <sup>4</sup>	1.72±0.32 <sup>5</sup>	0.97±0.18 <sup>6</sup>

		Median	2.25	1.00	0.69
		Min-Max	0.50-7.00	0.00-5.00	0.00-2.10
		Mean ± St.err	3.71±0.35 <sup>1</sup>	2.28±0.25 <sup>1</sup>	1.54±0.25 <sup>7</sup>
	N2	Median	3.00	2.04	1.25
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-7.00
		Mean ± St.err	3.49±0.68 <sup>8</sup>	1.67±0.37	2.23±0.73 <sup>9</sup>
	N3	Median	3.00	1.02	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.50
		Mean ± St.err	3.09±0.18 <sup>1</sup>	2.03±0.15 <sup>1</sup>	1.13±0.10 <sup>1</sup>
Наличие метастазов в отдаленных органах	M0	Median	2.94	1.50	1.00
		Min-Max	0.00-9.80	0.00-7.00	0.00-5.00
		Mean ± St.err	3.33±0.60 <sup>10</sup>	1.59±0.31	2.07±0.60 <sup>11</sup>
	M1	Median	2.50	1.00	1.00
		Min-Max	0.00-11.00	0.00-7.00	0.00-12.50
		Mean ± St.err	1.47±0.07	1.04±0.06	0.51±0.05
Здоровые доноры	Median	1.25	1.00	0.13	
	Min-Max	0.00-7.50	0.00-5.50	0.00-6.00	

Отличается от аналогичного показателя в контрольной группе

1-p=0.000001; 2-p=0.000218; 3-p=0.000029; 4-p=0.001067; 5-p=0.028002; 6-p=0.005219; 7-p=0.000005; 8-p=0.002413; 9-p=0.000593; 10-p=0.001424; 11-p=0.000254

Таблица 33. Характеристика основных цитогенетических показателей у больных аденокарциномой легкого с различными генотипами изученных локусов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	<i>TG</i>	1.32	0.00-7.00	1.00	0.00-1.20
	<i>GG</i>	2.00	0.00-5.50	0.89	0.00-12.00
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	<i>CG</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	2.00	0.00-4.00	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.20	0.00-7.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TC</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>CC</i>	3.00	1.00-7.00	0.75	0.00-7.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	0.50	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	1.90	0.00-5.00	1.50	0.00-7.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TC</i>	1.25	0.50-3.50	1.00	0.00-5.00
	<i>CC</i>	2.86	2.86	0.95	0.95
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.83	0.50-5.00	0.69	0.00-7.00
	<i>CA</i>	1.25	0.00-7.00	0.72	0.00-3.50
	<i>AA</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	<i>+</i>	1.90	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-5.00
	<i>+</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>TP53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.95	0.00-5.20	2.00	0.00-4.00
	<i>GC</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>CC</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-3.00
	<i>AT</i>	1.25	0.00-5.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TT</i>	2.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.95	0.00-7.00	1.00	0.00-3.50
	<i>GT</i>	1.75	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TT</i>	1.25	0.00-5.50	0.50	0.00-4.20

Таблица 34. Характеристика основных цитогенетических показателей у доноров из группы сравнения с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.88	0.00-3.00	0.50	0.00-2.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>CG</i>	1.00	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.50	0.00-2.50	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TC</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-3.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-4.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TG</i>	0.88	0.00-5.00	0.50	0.00-2.50
	<i>GG</i>	1.25	0.00-2.50	0.25	0.00-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TC</i>	0.50	0.00-2.00	0.25	0.00-2.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	0.75	0.00-5.50	0.50	0.00-1.12
	<i>CA</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
	<i>AA</i>	1.00	0.00-5.00	0.25	0.00-3.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-5.00	0.38	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.00	0.00-5.00	0.38	0.00-1.12
	<i>GC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-2.50
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-3.00	0.25	0.00-6.00
	<i>AT</i>	1.00	0.00-5.50	0.25	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-4.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.18	0.00-2.75	0.25	0.00-5.50
	<i>GT</i>	1.00	0.00-5.50	0.50	0.00-6.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	0.25	0.00-2.00

Таблица 35. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у больных аденокарциномой легкого мужчин

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-11.00	3.07±0.38
	<i>TG</i>	1.32	0.00-7.00	3.06±0.28
	<i>GG</i>	3.00	0.00-11.00	3.38±0.43
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	3.00	0.00-11.00	3.11±0.30
	<i>CG</i>	2.97	0.00-11.00	3.33±0.31
	<i>GG</i>	2.50	0.00-4.50	2.50±0.36
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.80	3.07±0.27
	<i>TC</i>	2.72	0.00-11.00	2.90±0.29
	<i>CC</i>	3.25	1.00-11.00	4.48±0.85
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-8.00	2.79±0.33
	<i>TG</i>	2.68	0.00-11.00	3.12±0.27
	<i>GG</i>	3.00	0.00-11.00	3.83±0.55
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.17±0.21
	<i>TC</i>	2.25	0.50-7.50	2.74±0.80
	<i>CC</i>	2.86	2.86	2.86
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.83	1.00-11.00	4.42±1.05
	<i>CA</i>	2.14	0.00-8.00	2.52±0.22
	<i>AA</i>	3.00	0.00-11.00	3.62±0.32
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.50	0.00-11.00	3.08±0.31
	<i>+</i>	3.00	0.00-11.00	3.18±0.26
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	3.00	0.00-8.00	3.28±0.32
	<i>+</i>	2.50	0.00-11.00	3.07±0.25
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	3.70	1.00-9.80	3.86±0.61
	<i>GC</i>	2.50	0.00-8.50	2.99±0.33
	<i>CC</i>	2.68	0.00-11.00	3.09±0.28
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.50	0.00-7.00	2.74±0.27
	<i>AT</i>	3.00	0.00-8.50	2.94±0.30
	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.64±0.40
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	2.83	0.00-8.00	3.21±0.30
	<i>GT</i>	3.00	0.00-11.00	3.23±0.36
	<i>TT</i>	2.29	0.00-9.80	3.00±0.38

Таблица 36. Характеристика основных цитогенетических показателей у больных аденокарциномой легкого мужчин с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	<i>TG</i>	1.32	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	2.00	0.00-5.50	0.89	0.00-12.00
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.50	0.00-7.50	1.00	0.00-7.00
	<i>CG</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	2.00	0.00-4.00	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TC</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>CC</i>	3.00	1.00-7.00	0.75	0.00-7.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	0.50	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	1.90	0.00-5.00	1.50	0.00-7.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TC</i>	1.25	0.50-3.50	1.00	0.00-5.00
	<i>CC</i>	2.86	2.86	0.95	0.95
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.83	0.50-5.00	0.69	0.00-7.00
	<i>CA</i>	1.25	0.00-7.00	0.72	0.00-3.50
	<i>AA</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	+	1.90	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-5.00
	+	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.95	0.00-5.20	2.00	0.00-4.00
	<i>GC</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>CC</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-3.00
	<i>AT</i>	1.25	0.00-5.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TT</i>	2.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.95	0.00-7.00	1.00	0.00-3.50
	<i>GT</i>	1.75	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TT</i>	1.25	0.00-5.50	0.50	0.00-4.20

Таблица 37. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у больных аденокарциномой легкого женщин

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.93	1.00-9.00	3.39±1.17
	<i>TG</i>	2.75	1.00-6.02	2.95±0.48
	<i>GG</i>	2.25	0.00-9.00	3.08±1.25
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	2.86	0.00-5.00	2.46±0.29
	<i>CG</i>	2.50	1.00-9.00	4.25±1.52
	<i>GG</i>	6.02	6.02	6.02
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.00	3.08±0.59
	<i>TC</i>	3.00	2.00-5.00	3.25±0.63
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-3.00	1.88±0.36
	<i>TG</i>	3.00	1.00-9.00	3.65±0.76
	<i>GG</i>	2.93	2.00-9.00	4.22±1.61
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.00	2.82±0.44
	<i>TC</i>	9.00	9.00	9.00
	<i>CC</i>	3.00	3.00	3.00
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	3.00	3.00	3.00±0.00
	<i>CA</i>	2.00	1.00-9.00	3.00±0.84
	<i>AA</i>	3.00	0.00-9.00	3.21±0.73
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	3.00	0.00-9.00	3.23±0.72
	<i>+</i>	2.50	1.00-9.00	2.99±0.69
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.50	0.00-9.00	3.70±1.67
	<i>+</i>	2.86	1.00-9.00	2.93±0.44
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.75	1.50-2.00	1.75±0.25
	<i>GC</i>	3.00	2.00-9.00	4.69±1.03
	<i>CC</i>	2.50	0.00-5.00	2.28±0.37
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.75	1.00-9.00	3.06±0.89
	<i>AT</i>	3.00	2.00-5.00	3.17±0.49
	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.00	3.11±0.92
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	9.00	2.50-9.00	6.83±2.17
	<i>GT</i>	2.50	1.00-5.00	2.57±0.27
	<i>TT</i>	2.25	0.00-6.02	2.42±0.86

Таблица 38. Характеристика основных цитогенетических показателей у больных аденокарциномой легкого женщин с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.24	0.50-7.00	0.65	0.00-2.00
	<i>TG</i>	1.00	0.50-6.02	1.00	0.00-2.00
	<i>GG</i>	0.50	0.00-2.00	1.25	0.00-12.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.00	1.00	0.00-2.00
	<i>CG</i>	0.75	0.00-7.00	1.75	0.00-12.50
	<i>GG</i>	6.02	6.02	0	-
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>TC</i>	2.25	1.50-5.00	0.50	0.00-1.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-1.50
	<i>TG</i>	1.00	0.00-6.02	1.25	0.00-12.50
	<i>GG</i>	1.99	0.00-7.00	1.50	0.79-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-2.00
	<i>TC</i>	0	0	12.50	12.50
	<i>CC</i>	2.00	2.00	1.00	1.00
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.50	2.00-3.00	0.50	0.00-1.00
	<i>CA</i>	0.50	0.00-5.00	1.00	0.00-12.50
	<i>AA</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-2.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-6.020	1.00	0.00-12.50
	+	1.50	0.00-7.00	0.50	0.00-2.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-6.02	0.50	0.00-12.50
	+	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-2.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	0.75	0.50-1.00	1.00	1.00
	<i>GC</i>	1.25	0.00-7.00	1.75	0.00-12.50
	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.00	0.90	0.00-2.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.00	0.00-2.00	1.25	0.00-12.50
	<i>AT</i>	2.50	1.50-5.00	0.50	0.00-0.79
	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-2.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.00	0.00-7.00	2.00	1.50-12.50
	<i>GT</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-2.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-6.02	0.50	0.00-2.00

Таблица 39. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у больных аденокарциномой легкого, имеющих стаж работы на вредном производстве

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.53±0.42
	<i>TG</i>	2.50	0.00-7.50	2.93±0.29
	<i>GG</i>	3.00	0.00-11.00	2.36±0.32
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	3.00	0.00-11.00	2.94±0.28
	<i>CG</i>	3.50	0.81-11.00	3.84±0.39
	<i>GG</i>	2.25	0.00-3.00	1.38±0.69
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	3.00	0.00-7.50	3.18±0.28
	<i>TC</i>	2.72	0.00-11.00	2.94±0.37
	<i>CC</i>	3.25	1.00-11.00	4.50±1.09
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-7.00	2.43±0.33
	<i>TG</i>	3.00	0.00-11.00	3.27±0.30
	<i>GG</i>	3.90	0.00-11.00	4.47±0.68
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.19±0.24
	<i>TC</i>	3.00	0.79-7.50	3.48±1.14
	<i>CC</i>	2.93	2.86-3.00	2.93±0.07
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	3.00	1.00-11.00	4.33±1.15
	<i>CA</i>	2.00	0.00-6.30	2.48±0.27
	<i>AA</i>	3.00	0.00-11.00	3.67±0.33
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	3.00	0.00-11.00	3.31±0.37
	+	3.00	0.00-11.00	3.13±0.28
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	3.00	0.00-7.50	3.19±0.38
	+	3.00	0.00-11.00	3.21±0.28
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	3.70	1.00-6.50	3.61±0.47
	<i>GC</i>	2.25	0.00-7.50	2.49±0.35
	<i>CC</i>	3.00	0.00-11.00	3.53±0.32
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.50	0.00-7.00	2.73±0.30
	<i>AT</i>	3.00	0.00-7.50	3.21±0.35
	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.62±0.48
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	3.25	0.00-7.00	3.48±0.36
	<i>GT</i>	3.00	0.00-11.00	3.38±0.38
	<i>TT</i>	2.50	0.00-7.50	2.67±0.39

Таблица 40. Характеристика основных цитогенетических показателей у больных аденокарциномой легкого, имеющих стаж работы на вредном производстве, с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-5.00	1.00	0.00-7.00
	<i>TG</i>	1.50	0.00-5.00	1.16	0.00-4.00
	<i>GG</i>	2.65	0.00-5.50	0.50	0.00-12.00
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.97	0.00-5.00	1.00	0.00-7.00
	<i>CG</i>	2.04	0.50-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	1.25	0.00-3.00	0.00	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-5.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TC</i>	1.34	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>CC</i>	3.00	1.00-5.00	0.50	0.00-7.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-7.00	0.50	0.00-5.00
	<i>TG</i>	2.00	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	2.65	0.00-5.00	2.00	0.00-7.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.98	0.00-5.50	1.00	0.00-12.50
	<i>TC</i>	2.00	0.79-3.50	1.00	0.00-5.00
	<i>CC</i>	2.43	2.00-2.86	0.98	0.95-1.00
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.83	0.50-5.00	0.94	0.00-7.00
	<i>CA</i>	1.50	0.00-5.00	0.00	0.00-3.50
	<i>AA</i>	1.99	0.00-5.50	1.50	0.00-12.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-7.00
	<i>+</i>	2.00	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.04	0.00-5.00	1.00	0.00-5.00
	<i>+</i>	1.90	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.95	0.00-4.00	2.00	0.00-4.00
	<i>GC</i>	1.02	0.00-5.50	0.50	0.00-4.00
	<i>CC</i>	2.00	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-3.00
	<i>AT</i>	1.94	0.00-5.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TT</i>	2.65	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.95	0.00-5.00	1.50	0.00-3.50
	<i>GT</i>	2.00	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.50	0.00-4.00

Таблица 41. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у больных аденокарциномой легкого, которые не имели стажа работы на вредном производстве

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-9.00	2.42±0.62
	<i>TG</i>	2.50	0.00-9.80	3.21±0.45
	<i>GG</i>	2.50	0.50-9.00	3.41±0.62
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	2.50	0.0-9.80	3.10±0.50
	<i>CG</i>	2.35	0.00-9.00	2.88±0.51
	<i>GG</i>	2.75	1.97-6.02	3.25±0.52
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-9.80	2.94±0.44
	<i>TC</i>	3.00	0.00-5.00	2.91±0.30
	<i>CC</i>	4.10	1.50-8.00	4.43±1.55
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.75	0.00-8.00	2.97±0.51
	<i>TG</i>	2.50	0.00-9.80	3.06±0.46
	<i>GG</i>	2.25	0.92-9.00	3.02±0.73
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.80	3.00±0.31
	<i>TC</i>	2.00	0.50-9.00	3.38±1.92
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.50	2.00-8.50	3.88±1.56
	<i>CA</i>	2.35	0.00-9.00	2.71±0.36
	<i>AA</i>	2.50	0.00-9.80	3.33±0.58
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	2.35	0.00-9.00	2.82±0.43
	+	2.50	0.00-9.80	3.22±0.46
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	3.00	0.00-9.00	3.60±0.65
	+	2.00	0.00-9.80	2.83±0.36
<i>Tp53</i> 215 C>G <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	2.10	1.00-9.80	3.58±1.37
	<i>GC</i>	3.00	0.50-9.00	4.19±0.53
	<i>CC</i>	2.00	0.00-6.00	1.96±0.27
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.35	1.00-9.00	2.94±0.57
	<i>AT</i>	3.00	0.00-8.50	2.59±0.46
	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.80	3.47±0.58
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	2.50	0.00-9.00	3.39±0.56
	<i>GT</i>	2.50	0.00-5.00	2.35±0.31
	<i>TT</i>	2.00	0.00-9.80	3.20±0.65

Таблица 42. Характеристика основных цитогенетических показателей у больных аденокарциномой легкого, которые не имели стажа работы на вредном производстве, с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	0.50	0.00-7.00	1.00	0.00-2.50
	<i>TG</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>GG</i>	1.00	0.00-5.00	1.50	0.00-12.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>CG</i>	1.00	0.00-7.50	1.00	0.00-12.50
	<i>GG</i>	2.00	1.00-6.02	0.58	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>TC</i>	1.75	0.00-5.00	0.75	0.00-2.50
	<i>CC</i>	3.60	1.00-7.00	0.75	0.00-1.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>GG</i>	0.95	0.00-7.50	1.25	0.50-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>TC</i>	0.50	0.00-1.00	1.25	0.00-12.50
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.50	1.50-4.90	0.25	0.00-4.20
	<i>CA</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>AA</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-7.00	0.95	0.00-12.50
	<i>+</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-7.00	1.50	0.00-12.50
	<i>+</i>	1.00	0.00-7.00	0.96	0.00-4.20
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.00	0.50-5.20	1.00	0.00-4.00
	<i>GC</i>	1.75	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>CC</i>	0.90	0.00-5.00	0.90	0.00-2.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.00	0.00-3.50	1.00	0.00-12.50
	<i>AT</i>	1.00	0.00-5.00	0.50	0.00-4.20
	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-4.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>GT</i>	1.00	0.00-5.00	1.50	0.00-3.50
	<i>TT</i>	1.00	0.00-6.02	0.65	0.00-4.20

Таблица 43. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у курящих больных аденокарциномой легкого

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean $\pm$ St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.39 $\pm$ 0.43
	<i>TG</i>	3.00	0.00-9.80	3.21 $\pm$ 0.30
	<i>GG</i>	2.97	0.00-11.00	3.42 $\pm$ 0.46
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	3.00	0.00-11.00	3.44 $\pm$ 0.33
	<i>CG</i>	2.97	0.00-11.00	3.36 $\pm$ 0.34
	<i>GG</i>	2.25	0.00-4.50	2.35 $\pm$ 0.36
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.86	0.00-9.80	3.28 $\pm$ 0.29
	<i>TC</i>	2.97	0.00-11.00	3.01 $\pm$ 0.32
	<i>CC</i>	3.25	1.50-11.00	4.67 $\pm$ 0.95
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	2.50	0.00-8.00	2.94 $\pm$ 0.34
	<i>TG</i>	2.94	0.00-11.00	3.27 $\pm$ 0.31
	<i>GG</i>	3.00	0.00-11.00	4.05 $\pm$ 0.59
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.34 $\pm$ 0.23
	<i>TC</i>	2.25	0.79-7.50	2.88 $\pm$ 0.98
	<i>CC</i>	2.86	2.86	2.86
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.83	1.00-11.00	4.42 $\pm$ 1.05
	<i>CA</i>	2.35	0.00-8.00	2.50 $\pm$ 0.24
	<i>AA</i>	3.00	0.00-11.00	3.88 $\pm$ 0.33
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.58	0.00-11.00	3.21 $\pm$ 0.34
	+	3.00	0.00-11.00	3.37 $\pm$ 0.28
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	3.00	0.00-8.00	3.47 $\pm$ 0.35
	+	2.97	0.00-11.00	3.24 $\pm$ 0.28
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	3.90	1.00-9.80	3.97 $\pm$ 0.65
	<i>GC</i>	3.00	0.00-8.50	3.27 $\pm$ 0.36
	<i>CC</i>	3.19	0.00-11.00	3.19 $\pm$ 0.30
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.50	0.00-7.00	2.83 $\pm$ 0.28
	<i>AT</i>	3.00	0.00-8.50	3.20 $\pm$ 0.35
	<i>TT</i>	3.00	0.00-11.00	3.80 $\pm$ 0.45
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	3.00	0.00-8.00	3.33 $\pm$ 0.31
	<i>GT</i>	3.00	0.00-11.00	3.43 $\pm$ 0.40
	<i>TT</i>	2.50	0.00-9.80	3.14 $\pm$ 0.43

Таблица 44. Характеристика основных цитогенетических показателей у курящих больных аденокарциномой легкого с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	<i>TG</i>	1.41	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>GG</i>	2.33	0.00-5.50	0.89	0.00-12.00
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-7.00
	<i>CG</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	1.75	0.00-3.50	0.58	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	1.40-0.16
	<i>TC</i>	1.50	0.00-5.50	1.00	0.00-12.00
	<i>CC</i>	3.00	1.00-7.00	0.75	0.00-7.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	0.60	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>GG</i>	2.50	0.00-5.00	2.00	0.00-7.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.70	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TC</i>	1.25	0.50-3.50	1.00	0.00-5.00
	<i>CC</i>	2.86	2.86	0.95	0.95
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.83	0.50-5.00	0.69	0.00-7.00
	<i>CA</i>	1.25	0.00-7.00	0.72	0.00-3.50
	<i>AA</i>	2.00	0.00-7.00	1.50	0.00-12.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.50	0.00-0.70	1.00	0.00-7.00
	+	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-5.00
	+	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	2.00	0.50-5.20	2.00	0.00-4.00
	<i>GC</i>	1.50	0.00-7.00	1.00	0.00-4.20
	<i>CC</i>	1.75	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-3.00
	<i>AT</i>	1.50	0.00-5.00	1.00	0.00-5.00
	<i>TT</i>	2.25	0.00-7.00	1.00	0.00-12.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	2.00	0.00-7.00	1.00	0.00-3.50
	<i>GT</i>	2.00	0.00-5.00	1.00	0.00-12.00
	<i>TT</i>	1.25	0.00-5.50	0.79	0.00-4.20

Таблица 45. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у некурящих больных аденокарциномой легкого

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean $\pm$ St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-9.00	2.50 $\pm$ 0.61
	<i>TG</i>	2.00	0.00-6.02	2.55 $\pm$ 0.41
	<i>GG</i>	2.50	0.00-9.00	3.10 $\pm$ 0.87
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	2.00	0.00-5.30	2.05 $\pm$ 0.28
	<i>CG</i>	2.50	1.00-9.00	3.67 $\pm$ 0.85
	<i>GG</i>	5.01	4.00-6.02	5.01 $\pm$ 1.01
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-9.00	2.61 $\pm$ 0.45
	<i>TC</i>	2.50	0.00-5.30	2.65 $\pm$ 0.48
	<i>CC</i>	3.50	1.00-6.00	3.50 $\pm$ 2.50
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.75	0.00-4.50	1.75 $\pm$ 0.38
	<i>TG</i>	2.50	0.00-9.00	2.95 $\pm$ 0.47
	<i>GG</i>	2.43	1.50-9.00	3.39 $\pm$ 1.15
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-9.00	2.51 $\pm$ 0.32
	<i>TC</i>	4.10	0.50-9.00	4.53 $\pm$ 2.46
	<i>CC</i>	3.00	3.00	3.00
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	3.00	3.00	3.00 $\pm$ 0.00
	<i>CA</i>	2.00	0.00-9.00	2.76 $\pm$ 0.45
	<i>AA</i>	2.25	0.00-9.00	2.50 $\pm$ 0.57
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	2.50	0.00-9.00	2.85 $\pm$ 0.50
	+	2.00	0.00-9.00	2.49 $\pm$ 0.46
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	2.25	0.00-9.00	2.90 $\pm$ 0.81
	+	2.00	0.00-9.00	2.57 $\pm$ 0.34
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	2.00	1.50-2.50	2.00 $\pm$ 0.29
	<i>GC</i>	2.50	0.00-9.00	3.19 $\pm$ 0.69
	<i>CC</i>	2.25	0.00-6.00	2.38 $\pm$ 0.36
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.00	1.00-9.00	2.70 $\pm$ 0.75
	<i>AT</i>	2.50	0.00-5.00	2.36 $\pm$ 0.41
	<i>TT</i>	2.00	0.00-9.00	2.93 $\pm$ 0.63
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	3.00	0.00-9.00	3.83 $\pm$ 1.07
	<i>GT</i>	2.50	0.50-5.00	2.36 $\pm$ 0.26
	<i>TT</i>	1.75	0.00-6.02	2.18 $\pm$ 0.54

Таблица 46. Характеристика основных цитогенетических показателей у некурящих больных аденокарциномой легкого с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.25	0.00-7.00	0.65	0.00-2.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-6.02	0.50	0.00-2.50
	<i>GG</i>	0.75	0.00-5.00	1.00	0.00-12.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	0.50	0.00-5.00	0.79	0.00-2.50
	<i>CG</i>	1.02	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>GG</i>	5.01	4.00-6.02	0	0
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	0.79	0.00-12.50
	<i>TC</i>	1.27	0.00-5.00	1.00	0.00-2.50
	<i>CC</i>	3.00	1.00-5.00	0.50	0.00-1.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	0.25	0.00-2.50
	<i>TG</i>	1.00	0.00-6.02	1.00	0.00-12.50
	<i>GG</i>	1.24	0.00-7.00	1.25	0.79-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	0.79	0.00-2.50
	<i>TC</i>	0.50	0.00-2.60	1.50	0.00-12.50
	<i>CC</i>	2.00	2.00	1.00	1.00
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.50	2.00-3.00	0.50	0.00-1.00
	<i>CA</i>	0.50	0.00-5.00	1.00	0.00-12.50
	<i>AA</i>	1.00	0.00-7.00	0.65	0.00-2.50
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.75	0.00-6.02	1.00	0.00-12.50
	+	1.04	0.00-7.00	0.50	0.00-2.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-6.02	1.00	0.00-12.50
	+	1.04	0.00-7.00	1.00	0.00-2.50
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	0.50	0.00-1.00	1.00	1.00-2.50
	<i>GC</i>	1.02	0.00-7.00	0.50	0.00-12.50
	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.00	0.90	0.00-2.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-2.00	1.00	0.00-12.50
	<i>AT</i>	1.50	0.00-5.00	0.00	0.00-2.50
	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.00	0.00-2.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	0.75	0.00-7.00	1.00	0.00-12.50
	<i>GT</i>	1.04	0.00-5.00	1.00	0.00-2.50
	<i>TT</i>	1.00	0.00-6.02	0.00	0.00-2.50

Таблица 47. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у мужчин из группы сравнения

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean $\pm$ St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.48 $\pm$ 0.17
	<i>TG</i>	1.25	0.00-7.50	1.52 $\pm$ 0.10
	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.47 $\pm$ 0.15
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.12	0.00-7.50	1.51 $\pm$ 0.11
	<i>CG</i>	1.50	0.50-5.00	1.49 $\pm$ 0.11
	<i>GG</i>	1.00	0.50-4.00	1.43 $\pm$ 0.23
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.19	0.00-5.00	1.47 $\pm$ 0.09
	<i>TC</i>	1.50	0.00-7.50	1.43 $\pm$ 0.14
	<i>CC</i>	1.50	0.00-7.00	1.90 $\pm$ 0.34
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.50	1.46 $\pm$ 0.11
	<i>TG</i>	1.00	0.00-5.50	1.37 $\pm$ 0.13
	<i>GG</i>	1.50	0.00-4.00	1.51 $\pm$ 0.18
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.49	0.00-7.50	1.54 $\pm$ 0.08
	<i>TC</i>	1.00	0.00-3.00	1.13 $\pm$ 0.21
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	1.06	0.00-5.00	1.73 $\pm$ 0.33
	<i>CA</i>	1.25	0.00-7.00	1.44 $\pm$ 0.11
	<i>AA</i>	1.50	0.00-7.50	1.54 $\pm$ 0.12
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.25	0.00-4.00	1.44 $\pm$ 0.09
	<i>+</i>	1.50	0.00-7.50	1.57 $\pm$ 0.12
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.00	0.00-5.50	1.23 $\pm$ 0.21
	<i>+</i>	1.50	0.00-7.50	1.55 $\pm$ 0.08
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.38	0.00-4.00	1.48 $\pm$ 0.09
	<i>GC</i>	1.48	0.00-7.50	1.52 $\pm$ 0.14
	<i>CC</i>	1.19	0.00-5.50	1.54 $\pm$ 0.25
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.00	0.00-3.00	1.19 $\pm$ 0.21
	<i>AT</i>	1.50	0.00-5.00	1.52 $\pm$ 0.09
	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.50	1.56 $\pm$ 0.16
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.73 $\pm$ 0.18
	<i>GT</i>	1.50	0.00-7.50	1.97 $\pm$ 0.26
	<i>TT</i>	1.50	0.00-3.50	1.53 $\pm$ 0.15

Таблица 48. Характеристика основных цитогенетических показателей у мужчин из группы сравнения с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.88	0.00-3.00	0.50	0.00-2.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>CG</i>	1.00	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.50	0.00-2.50	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-3.00
	<i>TC</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-3.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-4.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TG</i>	0.75	0.00-5.00	0.50	0.00-2.50
	<i>GG</i>	1.25	0.00-2.50	0.25	0.00-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TC</i>	0.50	0.00-2.00	0.25	0.00-2.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	0.75	0.00-5.50	0.50	0.00-1.12
	<i>CA</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
	<i>AA</i>	1.00	0.00-5.00	0.27	0.00-3.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-5.00	0.50	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-2.50
	<i>GC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-4.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.00	0.38	0.00-1.12
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-3.00	0.00	0.00-2.50
	<i>AT</i>	1.00	0.00-5.50	0.25	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-4.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	0.00-2.75	0.50	0.00-2.00
	<i>GT</i>	1.00	0.00-5.50	0.50	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	0.25	0.00-2.00

Таблица 49. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у женщин из группы сравнения

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean $\pm$ St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	1.00	1.00
	<i>TG</i>	2.00	2.00	2.00
	<i>GG</i>	-	-	-
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	-	-	-
	<i>CG</i>	-	-	-
	<i>GG</i>	1.50	1.00-2.00	1.50 $\pm$ 0.50
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	-	-	-
	<i>TC</i>	-	-	-
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	1.00	1.00
	<i>TG</i>	2.00	2.00	2.00
	<i>GG</i>	-	-	-
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.50	1.00-2.00	1.50 $\pm$ 0.50
	<i>TC</i>	-	-	-
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	-	-	-
	<i>CA</i>	-	-	-
	<i>AA</i>	1.50	1.00-2.00	1.50 $\pm$ 0.50
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.00	2.00	2.00
	<i>+</i>	1.00	1.00	1.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.50	1.00-2.00	1.50 $\pm$ 0.50
	<i>+</i>	-	-	-
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	-	-	-
	<i>GC</i>	1.00	1.00	1.00
	<i>CC</i>	2.00	2.00	2.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	2.00	1.50-4.00	2.50 $\pm$ 0.76
	<i>AT</i>	0.75	0.00-3.00	0.96 $\pm$ 0.25
	<i>TT</i>	1.00	0.00-2.50	1.28 $\pm$ 0.24
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	0.50	0.00-1.50	0.60 $\pm$ 0.29
	<i>GT</i>	1.50	0.50-4.00	1.68 $\pm$ 0.25
	<i>TT</i>	0.00	0.00-0.50	0.17 $\pm$ 0.17

Таблица 50. Характеристика основных цитогенетических показателей у женщин из группы сравнения с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	1.00	0.00	0.00
	<i>TG</i>	2.00	2.00	0.00	0.00
	<i>GG</i>	-	-	-	-
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.50	1.00-2.00	0.00	0.00
	<i>CG</i>	-	-	-	-
	<i>GG</i>	-	-	-	-
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.50	1.00-2.00	0.00	0.00
	<i>TC</i>	-	-	-	-
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	1.00	0.00	0.00
	<i>TG</i>	2.00	2.00	0.00	0.00
	<i>GG</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.50	1.00-2.00	0.00	0.00
	<i>TC</i>	-	-	-	-
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	-	-	-	-
	<i>CA</i>	-	-	-	-
	<i>AA</i>	1.50	1.00-2.00	0.00	0.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	2.00	2.00	0.00	0.00
	<i>+</i>	1.00	1.00	0.00	0.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.50	1.00-2.00	0.00	0.00
	<i>+</i>	-	-	-	-
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	-	-	-	-
	<i>GC</i>	1.00	1.00	0.00	0.00
	<i>CC</i>	2.00	2.00	0.00	0.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-2.00	5.50	0.50-6.00
	<i>AT</i>	0.00	0.00-2.00	0.25	0.00-3.00
	<i>TT</i>	0.50	0.00-2.00	0.00	0.00-3.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	0.50	0.00-0.50	0.00	0.00-5.50
	<i>GT</i>	0.50	0.00-2.00	0.75	0.00-6.00
	<i>TT</i>	0.00	0.00	0.00	0.00-0.50

Таблица 51. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у лиц из группы сравнения, имеющих стаж работы на вредном производстве

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	1.41±0.24
	<i>TG</i>	1.49	0.00-7.50	1.75±0.19
	<i>GG</i>	1.00	0.00-2.50	1.05±0.23
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-7.50	1.61±0.20
	<i>CG</i>	1.49	0.00-5.00	1.53±0.20
	<i>GG</i>	1.50	0.50-4.00	1.56±0.34
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	1.53±0.15
	<i>TC</i>	1.00	0.00-7.50	1.56±0.35
	<i>CC</i>	1.75	0.50-4.00	2.00±0.40
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.50	1.70±0.20
	<i>TG</i>	1.00	0.00-5.50	1.26±0.23
	<i>GG</i>	1.74	1.00-4.00	1.92±0.24
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.48	0.00-7.50	1.64±0.15
	<i>TC</i>	1.00	0.00-2.00	0.96±0.28
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	1.00	1.00-5.00	2.40±0.87
	<i>CA</i>	1.50	0.00-4.00	1.47±0.15
	<i>AA</i>	1.00	0.00-7.50	1.64±0.24
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.00	0.00-4.00	1.42±0.16
	+	1.00	0.00-5.50	1.72±0.21
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.00	0.50-5.50	1.65±0.54
	+	1.48	0.00-7.50	1.59±0.14
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.38	0.00-4.00	1.52±0.15
	<i>GC</i>	1.06	0.00-7.50	1.63±0.24
	<i>CC</i>	1.25	0.00-5.50	1.71±0.42
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.81	0.00-2.50	1.08±0.32
	<i>AT</i>	1.00	0.00-5.00	1.49±0.15
	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.50	1.85±0.27
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	0.50-2.50	1.56±0.20
	<i>GT</i>	2.50	0.50-7.50	2.97±0.48
	<i>TT</i>	2.25	0.50-3.50	2.00±0.32

Таблица 52. Характеристика основных цитогенетических показателей у лиц из группы сравнения, имеющих стаж работы на вредном производстве, с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	2.00	0.00-5.50	0.00	0.00-1.50
	<i>TG</i>	1.00	0.00-5.00	0.39	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.00	0.00-1.50	0.75	0.00-1.00
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.50	0.39	0.00-3.00
	<i>CG</i>	1.00	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	1.00	0.00-2.50	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TC</i>	1.00	0.00-5.00	0.25	0.00-3.00
	<i>CC</i>	1.25	0.00-3.50	0.50	0.00-1.50
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TG</i>	0.50	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	1.50	0.00-2.50	0.50	0.00-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TC</i>	0.38	0.00-0.50	0.50	0.00-2.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.50	0.50	0.00-1.00
	<i>CA</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-3.00
	<i>AA</i>	1.00	0.00-5.00	0.50	0.00-3.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-3.50	0.25	0.00-1.50
	<i>+</i>	1.00	0.00-5.50	0.50	0.00-3.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-5.00	0.50	0.00-2.00
	<i>+</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
<i>TP53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.00	0.00-3.00	0.39	0.00-2.00
	<i>GC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>CC</i>	0.75	0.00-5.00	0.00	0.00-5.50
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-2.50	0.00	0.00-5.50
	<i>AT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	0.50	0.00-3.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.25	0.50-2.00	0.25	0.00-5.50
	<i>GT</i>	2.00	0.00-5.50	0.75	0.00-3.00
	<i>TT</i>	2.00	0.00-3.00	0.38	0.00-1.50

Таблица 53. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у лиц из группы сравнения, которые не имели стажа работы на вредном производстве

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.25	0.00-7.00	1.52±0.24
	<i>TG</i>	1.19	0.00-3.00	1.34±0.10
	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.63±0.19
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.25	0.00-7.00	1.45±0.13
	<i>CG</i>	1.50	0.00-3.00	1.46±0.12
	<i>GG</i>	1.00	1.50-2.50	1.25±0.28
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.25	0.00-3.00	1.41±0.10
	<i>TC</i>	1.50	0.00-3.00	1.37±0.13
	<i>CC</i>	1.25	0.00-7.00	1.85±0.48
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.43	0.00-7.00	1.50±0.12
	<i>TG</i>	1.50	0.00-3.00	1.48±0.14
	<i>GG</i>	1.00	0.00-3.00	1.25±0.24
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.00	1.47±0.09
	<i>TC</i>	1.00	0.00-3.00	1.21±0.29
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	1.12	0.00-3.00	1.42±0.28
	<i>CA</i>	1.13	0.00-7.00	1.41±0.16
	<i>AA</i>	1.50	0.00-3.00	1.47±0.11
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.38	0.00-3.00	1.46±0.11
	+	1.50	0.00-7.00	1.42±0.14
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.00	0.00-3.00	1.08±0.18
	+	1.50	0.00-7.00	1.52±0.10
<i>Tp53</i> 215 C>G <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.19	0.00-3.00	1.34±0.24
	<i>GC</i>	1.50	0.00-7.00	1.44±0.16
	<i>CC</i>	1.50	0.00-3.00	1.46±0.11
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.50	0.00-4.00	1.45±0.27
	<i>AT</i>	1.50	0.00-3.00	1.45±0.10
	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.00	1.33±0.15
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.53±0.23
	<i>GT</i>	1.38	0.00-4.00	1.45±0.16
	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	1.26±0.17

Таблица 54. Характеристика основных цитогенетических показателей у лиц из группы сравнения, которые не имели стажа работы на вредном производстве, с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-2.75	0.00	0.00-2.00
	<i>GG</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-2.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.50	1.00	0.00-4.00
	<i>CG</i>	1.00	0.00-3.00	0.00	0.00-2.50
	<i>GG</i>	0.50	0.25-1.50	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	0.00	0.00-2.50
	<i>TC</i>	1.00	0.00-2.50	0.00	0.00-2.50
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-4.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-2.75	0.25	0.00-2.50
	<i>GG</i>	1.00	0.00-2.50	0.00	0.00-4.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
	<i>TC</i>	0.75	0.00-2.00	0.00	0.00-1.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	0.50	0.00-2.50	0.50	0.00-1.12
	<i>CA</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
	<i>AA</i>	1.00	0.00-3.00	0.00	0.00-2.50
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-2.75	0.50	0.00-2.00
	<i>+</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.63	0.00-2.50	0.00	0.00-2.00
	<i>+</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
<i>TP53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.00	0.00-2.50	0.00	0.00-1.12
	<i>GC</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-2.50
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-3.00	0.50	0.00-6.00
	<i>AT</i>	1.00	0.00-2.50	0.25	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-4.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.18	0.00-2.75	0.25	0.00-2.00
	<i>GT</i>	0.75	0.00-2.50	0.50	0.00-6.00
	<i>TT</i>	0.63	0.00-2.50	0.13	0.00-2.00

Таблица 55. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у курящих из группы сравнения

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean ± St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.13	0.00-7.00	1.46±0.26
	<i>TG</i>	1.25	0.00-5.50	1.51±0.14
	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.45±0.20
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.25	0.00-7.00	1.52±0.16
	<i>CG</i>	1.38	0.00-5.00	1.46±0.15
	<i>GG</i>	1.25	0.50-2.50	1.38±0.43
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	1.40±0.13
	<i>TC</i>	1.50	0.00-5.50	1.46±0.18
	<i>CC</i>	1.50	0.00-7.00	2.04±0.51
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.25	0.00-7.00	1.48±0.15
	<i>TG</i>	1.37	0.00-5.50	1.53±0.20
	<i>GG</i>	1.25	0.00-3.00	1.43±0.25
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.35	0.00-7.00	1.53±0.12
	<i>TC</i>	1.00	0.00-2.50	1.19±0.25
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	1.00	0.50-3.00	1.20±0.27
	<i>CA</i>	1.30	0.00-7.00	1.48±0.17
	<i>AA</i>	1.50	0.00-5.50	1.56±0.15
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.25	0.00-3.50	1.46±0.12
	<i>+</i>	1.35	0.00-7.00	1.54±0.18
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.00	0.00-5.50	1.40±0.36
	<i>+</i>	1.49	0.00-7.00	1.52±0.11
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.25	0.00-3.50	1.46±0.12
	<i>GC</i>	1.49	0.00-7.00	1.58±0.19
	<i>CC</i>	1.06	0.00-5.50	1.38±0.37
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.82	0.00-3.00	1.15±0.31
	<i>AT</i>	1.42	0.00-5.00	1.51±0.12
	<i>TT</i>	1.12	0.00-7.00	1.54±0.23
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	1.00-3.00	1.80±0.22
	<i>GT</i>	1.94	0.00-5.50	2.01±0.29
	<i>TT</i>	1.25	0.00-3.50	1.36±0.25

Таблица 56. Характеристика основных цитогенетических показателей у курящих из группы сравнения с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	0.63	0.00-3.50	0.50	0.00-4.00
	<i>TG</i>	1.00	0.00-5.00	0.13	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.88	0.00-3.00	0.50	0.00-1.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.00	0.50	0.00-4.00
	<i>CG</i>	1.00	0.00-4.00	0.13	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.50	0.25-1.50	0.38	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	0.75	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
	<i>TC</i>	1.00	0.00-5.00	0.25	0.00-2.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.50	0.50	0.00-4.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.50	0.25	0.00-4.00
	<i>TG</i>	0.88	0.00-5.00	0.50	0.00-2.20
	<i>GG</i>	1.00	0.00-2.50	0.14	0.00-1.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	0.25	0.00-4.00
	<i>TC</i>	0.50	0.00-2.00	0.50	0.00-2.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	0.25	0.00-2.50	0.50	0.00-1.12
	<i>CA</i>	1.00	0.00-3.50	0.25	0.00-4.00
	<i>AA</i>	1.00	0.00-5.00	0.25	0.00-2.20
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-5.00	0.00	0.00-4.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-5.00	0.25	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-4.00	0.50	0.00-4.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	0.75	0.00-5.00	0.38	0.00-1.12
	<i>GC</i>	1.00	0.00-4.00	0.38	0.00-4.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-3.00	0.50	0.00-2.00
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-3.00	0.00	0.00-1.50
	<i>AT</i>	1.00	0.00-4.00	0.50	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	0.50	0.00-4.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.43	0.50-2.75	0.50	0.00-1.00
	<i>GT</i>	1.50	0.00-5.00	0.50	0.00-3.00
	<i>TT</i>	0.88	0.00-2.50	0.13	0.00-1.50

Таблица 57. Взаимосвязь между частотой хромосомных aberrаций и полиморфными вариантами изученных генов у некурящих из группы сравнения

Локусы	Генотипы	Me	Мин-Макс	Mean $\pm$ St.err
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	1.48 $\pm$ 0.22
	<i>TG</i>	1.49	0.00-7.50	1.53 $\pm$ 0.15
	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.48 $\pm$ 0.24
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-7.50	1.51 $\pm$ 0.16
	<i>CG</i>	1.50	0.00-3.00	1.53 $\pm$ 0.14
	<i>GG</i>	1.00	0.50-4.00	1.45 $\pm$ 0.28
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-5.00	1.55 $\pm$ 0.13
	<i>TC</i>	1.50	0.00-7.50	1.41 $\pm$ 0.20
	<i>CC</i>	1.13	0.00-4.00	1.73 $\pm$ 0.44
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.50	1.64 $\pm$ 0.16
	<i>TG</i>	1.00	0.00-3.00	1.22 $\pm$ 0.15
	<i>GG</i>	1.50	0.00-4.00	1.57 $\pm$ 0.26
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.50	0.00-7.50	1.55 $\pm$ 0.11
	<i>TC</i>	0.50	0.00-3.00	1.06 $\pm$ 0.36
	<i>CC</i>	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.00	0.00-5.00	2.25 $\pm$ 0.57
	<i>CA</i>	1.25	0.00-4.00	1.41 $\pm$ 0.14
	<i>AA</i>	1.48	0.00-7.50	1.51 $\pm$ 0.17
<i>GSTM1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.25	0.00-4.00	1.43 $\pm$ 0.14
	+	1.50	0.00-7.50	1.58 $\pm$ 0.17
<i>GSTT1</i> large deletion	<i>0/0</i>	1.00	0.00-4.00	1.13 $\pm$ 0.23
	+	1.50	0.00-7.50	1.58 $\pm$ 0.12
<i>Trp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.38	0.00-4.00	1.73 $\pm$ 0.34
	<i>GC</i>	1.30	0.00-7.50	1.46 $\pm$ 0.19
	<i>CC</i>	1.50	0.00-4.00	1.51 $\pm$ 0.13
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	1.50	0.00-4.00	1.48 $\pm$ 0.29
	<i>AT</i>	1.50	0.00-5.00	1.42 $\pm$ 0.12
	<i>TT</i>	1.00	0.00-7.50	1.53 $\pm$ 0.19
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	1.50	0.00-3.00	1.36 $\pm$ 0.25
	<i>GT</i>	1.50	0.00-7.50	1.81 $\pm$ 0.30
	<i>TT</i>	1.25	0.00-3.00	1.48 $\pm$ 0.20

Таблица 58. Характеристика основных цитогенетических показателей у некурящих из группы сравнения с различными генотипами изученных генов

Локусы	Генотипы	Аберрации хроматидного типа, %		Аберрации хромосомного типа, %	
		Ме	Мин-Макс	Ме	Мин-Макс
<i>APEX1</i> 444 T>G <i>rs1130409</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.00	1.00	0.00-5.50
	<i>TG</i>	1.00	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
	<i>GG</i>	0.75	0.00-2.50	0.50	0.00-2.50
<i>hOGG1</i> 977 C>G <i>rs1052133</i>	<i>CC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>CG</i>	1.00	0.00-3.00	0.00	0.00-2.50
	<i>GG</i>	1.00	0.00-2.50	0.50	0.00-2.00
<i>ADPRT</i> 2285 T>C <i>rs1136410</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-2.50
	<i>TC</i>	1.00	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
	<i>CC</i>	0.88	0.00-3.50	0.50	0.00-1.00
<i>XPD</i> 2251 T>G <i>rs13181</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TG</i>	0.88	0.00-2.50	0.00	0.00-2.50
	<i>GG</i>	1.50	0.00-2.50	0.25	0.00-2.00
<i>CYP1A1</i> 3801 T>C <i>rs4646903</i>	<i>TT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TC</i>	0.50	0.00-2.00	0.00	0.00-1.00
	<i>CC</i>	-	-	-	-
<i>CYP1A2</i> -163 C>A <i>rs762551</i>	<i>CC</i>	2.00	0.00-5.50	0.00	0.00-1.00
	<i>CA</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-2.50
	<i>AA</i>	1.00	0.00-4.00	0.50	0.00-3.00
<i>GSTM1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	1.00	0.00-3.50	0.00	0.00-1.50
	+	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
<i>GSTT1</i> <i>large deletion</i>	<i>0/0</i>	0.50	0.00-3.50	0.50	0.00-2.00
	+	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
<i>Tp53</i> 215 G>C <i>rs1042522</i>	<i>GG</i>	1.38	0.00-3.50	0.38	0.00-1.00
	<i>GC</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>CC</i>	1.00	0.00-2.50	0.25	0.00-2.50
<i>EGFR</i> 2073 A>T <i>rs2227984</i>	<i>AA</i>	0.50	0.00-2.50	0.50	0.00-6.00
	<i>AT</i>	1.00	0.00-5.50	0.00	0.00-3.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-4.00	0.00	0.00-3.00
<i>TERT</i> 1574-3777 G>T <i>rs2736100</i>	<i>GG</i>	0.75	0.00-2.50	0.00	0.00-5.50
	<i>GT</i>	0.75	0.00-5.50	0.50	0.00-6.00
	<i>TT</i>	1.00	0.00-3.00	0.38	0.00-2.00