



УДК 616.24-006.6-036.22

Ю. І. Бажора, д-р мед. наук,  
Л. Г. Засипка, канд. мед. наук,  
Ю. М. Ворохта, канд. мед. наук,  
Н. А. Левицька, канд. мед. наук,  
С. О. Ганикіна, канд. мед. наук

## МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.24-006.6-036.22

Ю. И. Бажора, Л. И. Засыпка, Ю. Н. Ворохта, Н. А. Левицкая, С. А. Ганыкина  
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЛЕГКИХ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Целью работы является оценка современных тенденций в исследовании молекулярной эпидемиологии рака легких. Проведен анализ источников литературы по проблеме генетической детерминации рака легких, определены основные патогенетически значимые закономерности функционирования генных сетей. Подчеркивается необходимость системного мультидисциплинарного подхода к проведению исследований молекулярной эпидемиологии рака с участием специалистов-онкологов, врачей первичного и вторичного звеньев медицинской помощи, специалистов по молекулярной биологии и эпидемиологов.

**Ключевые слова:** молекулярная эпидемиология, рак легких, оценка риска.

UDC 616.24-006.6-036.22

Yu. I. Bazhora, L. G. Zasyпка, Yu. M. Vorokhta, N. A. Levytska, S. O. Ganykina  
MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF LUNG CANCER

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The work was aimed to assess the modern trends in the research on molecular epidemiology of lung cancer. The references on the problem of lung cancer genetic determination were analysed and the principal pathogenetically significant processes of gene nets' functioning were determined. It is underlined a necessity of the systemic multidisciplinary approach for the researches on molecular epidemiology of lung cancer with the participation of oncologists, primary and secondary health providers, molecular biologists and epidemiologists.

**Key words:** molecular epidemiology, lung cancer, risk assessment.

Термін «соціально значущі захворювання» набув широкого застосування в 90-х рр. ХХ ст., коли на теренах СНД значно погіршилася соціально-економічна ситуація [1–3]. В умовах економічної кризи оптимізація системи надання медичної допомоги потребує диференціації підходів у розподілі наявних матеріально-технічних і кадрових ресурсів.

У зв'язку з цим в окремих країнах пострадянського простору на законодавчому рівні були затверджені списки соціально значущих захворювань. У Росії до них зараховані ВІЛ-інфекція, туберкульоз, захворювання із статевим шляхом передачі, вірусні гепатити та деякі соматичні захворювання (цукровий діабет, серцево-судинні та психічні захворювання, онкологічна патологія) [4]. Подібні списки створені також у Казахстані [5], причому до соціально значущої патології казахські фахівці зараховують більше нозоформ, ніж їхні російські колеги (у тому числі нецукровий діабет, системні колагенози, дитячий церебральний параліч, спадкові дегенеративні захворюван-

ня нервової системи і м'язів, демієлінізуючі захворювання нервової системи, наркологічні захворювання, хронічний гіпокортицизм і аддісонову хворобу, муковісцидоз, фенілкетонурію, псоріаз, мокру екзему, природжений іхтіоз, рахіт, залізодефіцитну анемію, бронхіальну астму та стани після операцій на життєво важливих органах). В Україні питання про соціально значущу патологію досі не урегульоване, проте, на думку вітчизняних спеціалістів, найбільші економічні та демографічні втрати зумовлюють онкологічна патологія та серцево-судинні захворювання [6].

Ще в 1999 р. Ф. Коллінз навів приклади 11 поширених захворювань, у відношенні яких створення генетичного профілю дозволило б розробити ефективні заходи профілактики, у тому числі раку простати, легень, товстого кишечника, хвороби Альцгеймера, ураження коронарних судин тощо [7]. Втім, і досі немає чіткої перспективи такої профілактики. Як правило, при виявленні поліморфізму, який підвищує ризик розвитку захворювання, дії лікарів обмежуються

напрацюванням рекомендацій, спрямованих на зменшення впливу зовнішніх факторів (способу життя), які потенціюють ризик, пов'язаний зі змінами у відповідному геномі.

Однією з найбільш соціально значущих патологій є рак легень. Метою огляду є оцінка сучасних тенденцій у дослідженнях молекулярної епідеміології раку легень.

Вплив спадкових факторів у формуванні ризику виникнення раку легень є багатоплановим. По-перше, вони визначають чутливість організму до середовищних тригерів, зокрема канцерогенів тютюнового диму, які піддаються в організмі складним метаболічним перетворенням [8]. Активація канцерогенів здійснюється ферментами сімейства цитохромів. Люди, що успадкували малоактивні варіанти цитохромів, можуть відрізнятися відносною резистентністю до канцерогенів тютюнового диму. Зокрема, отримані досить відтворювані дані про асоціації поліморфізму гена *CYP1A1* зі збільшеним ризиком раку легень [9; 10]. Інактивація поліциклічних вуглеводнів забезпечується сімейством глутатіонтрансфераз [11]. Індивідууми, в яких відсутній ген глутатіонтрансферази, характеризуються збільшеною схильністю до раку легень. Не дивно, що найбільш небезпечним є поєднання несприятливих генотипів *CYP1A1* і *GSTM1*; при подібній комбінації індивідуальний ризик раку легень збільшується більш ніж удвічі [12].

Роль генетичних факторів у формуванні ризику раку легень не обмежується особливостями ферментів метаболізму канцерогенів. Останнім часом велика увага приділяється спадковим особ-

ливостям систем репарації ДНК. Найбільш вивченими є поліморфізми генів *XPD/ERCC2*, *XRCC1*, *XRCC3*, *hOGG1*. Модифікуючий вплив на ризик раку легень поки що підтвердився тільки для гена *hOGG1*, тимчасом як дослідження інших поліморфних кандидатів не дозволило знайти асоціацій з даним захворюванням [13].

За даними епідеміологічних досліджень, 85 % усіх випадків раку легень виникають у курців або в осіб, що курили в минулому. R. Peto et al. [14] розрахували кумулятивний ризик виникнення раку легень у курців. Відповідно до їхніх розрахунків, рак у віці 75 років виникне у 16 % чоловіків і 9,5 % жінок, які вживають тютюн. У осіб, що мають підвищений ризик виникнення раку легень, доцільне проведення спеціальних заходів активного диспансерного спостереження і навіть превентивного лікування із застосуванням хіміотерапевтичних засобів [15].

M. Spitz et al. (2007) провели ризикометричну оцінку у 1851 хворого на рак легень та у 2001 здорової особи з використанням мультиваріантної регресійної моделі. Прогнозування виникнення раку легень проводили з урахуванням таких факторів ризику, як активне та/або пасивне куріння, наявність раку легень у близьких родичів, особливості професійного анамнезу (контакт із пилом і аерозолями на виробництві), перенесені захворювання респіраторної системи тощо. Розрахунок коефіцієнтів конкордантності дозволив встановити, що у курців відносний ризик виникнення раку легень становить 8,68 % [16].

Як видно з наведеної нижче табл. 1, куріння значно підсилювало силу впливу інших факторів

Таблиця 1

Ризик виникнення раку легень при обтяженому анамнезі [16]

Фактор ризику	Особи, які ніколи не курили (330 хворих / 379 здорових)	Особи, які кинули курити (784 хворих / 884 здорових)	Активні курці (737 хворих / 738 здорових)
Професійні шкідливості			
Пил	1,48 (1,0; 2,1)	1,64 (1,3; 2,0)	1,67 (1,4; 2,1)
Хімічні речовини	1,0 (0,7; 1,4)	1,25 (1,0; 1,5)	1,31 (1,1; 1,6)
Азбест	0,86 (0,4; 1,8)	1,25 (0,9; 1,7)	1,78 (1,3; 2,4)
Пестициди	1,52 (0,7; 3,3)	1,22 (0,8; 1,8)	1,0 (0,7; 1,4)
Сімейні випадки раку легень			
Немає	1,0	1,0	1,0
1 родич першого ступеня спорідненості	1,19 (0,8; 1,7)	1,18 (0,9; 1,5)	1,24 (1,0; 1,6)
2 і більше родичів першого ступеня спорідненості	1,96 (1,3; 2,9)	1,84 (1,4; 2,2)	1,69 (1,3; 2,2)
У т. ч. випадків раку, пов'язаного з курінням	1,17 (0,8; 1,7)	1,4 (1,1; 1,7)	1,58 (1,3; 2,0)
Вік, у якому почав курити	—	1,01 (0,99; 1,0)	0,97 (0,95; 1,0)
Вік, у якому кинув курити (до 39 років проти після 39 років)	—	1,57 (1,2; 2,0)	—
Вік початку нікотинзамісної терапії	—	1,03 (1,02; 1,04)	—
Термін застосування нікотинзамісної терапії, роки	—	1,03 (1,02; 1,04)	—
Кількість пачок сигарет, що викурював пацієнт	—	1,0 (1,0; 1,01)	1,01 (1,01; 1,02)
Фактор пасивного куріння	1,77 (1,2; 2,6)	2,07 (1,3; 3,2)	—

ризик, у тому числі професійних і спадкових. При цьому максимальні значення відношення шансів спостерігалися за наявності сімейних випадків раку, незалежно від ставлення до куріння. Це свідчить про доцільність урахування поряд із загальновідомими факторами ризику і молекулярно-генетичних маркерів.

Однак при зіставленні регресійних коефіцієнтів роль куріння у формуванні ризику виникнення раку легень стає очевидною. Так, у рівнянні регресії, розрахованому для осіб, які ніколи не курили, значення В-коефіцієнтів розподіляються так:

— для осіб, що ніколи не курили

$$Y = -0,88 + 0,59 \cdot ETS + 0,69 \cdot FH,$$

де ETS — пасивне куріння (environmental tobacco smoke), FH — сімейний анамнез (family history);

— для осіб, які кинули курити

$$Y = -0,76 + 0,97 \cdot emp + 0,47 \cdot DE + 0,46 \cdot FH + 0,37 \cdot HF + k,$$

де emp — емфізема, DE — професійний контакт з пилом (dust exposure), FH — обтяжений сімейний анамнез, HF — наявність полінозу (hay fever), k — коефіцієнт, який залежить від віку, коли людина кинула курити: у віці до 42 років k = 0, у віці 42–53 роки k = 0,21, у віці старше 54 років k = 0,41;

— для активних курців

$$Y = -0,71 + 0,76 \cdot emp + 0,37 \cdot DE + 0,41 \cdot AE + 0,39 \cdot FH + 0,40 \cdot HF + k,$$

де emp — емфізема, DE — професійний контакт з пилом, AE — професійний контакт з азбестом (asbestos exposure), FH — обтяжений сімейний анамнез, HF — наявність полінома, k — коефіцієнт, який залежить від кількості пачок сигарет, що курець вживає за рік: до 28 пачок на рік (до 10 сигарет за тиждень) — k = 0; 28–41 пачка на рік — k = 0,22; 42–57,4 пачки на рік — k = 0,37; більше 57,5 пачки (тобто більше 3 сигарет на день) — k = 0,62.

Наведені рівняння лягли в основу дендро-структури, яка використовується для прогнозування ризику виникнення раку легень (рис. 1) у осіб, які покинули курити. Відповідно до цієї структури центральним питанням прогностичного алгоритму є з'ясування факту наявності чи відсутності емфіземи легень. На другому етапі з'ясовується наявність професійного контакту з пилом, після чого уточнюється вік, в якому особа покинула курити, та особливості її сімейного/спадкового аналізу. Втім, очевидно, такий підхід є справедливим лише для окремих популяційних груп, тому що він не враховує існування інших еколого-гігієнічних факторів ризику. На думку багатьох сучасних дослідників, саме у площині взаємовідношень «ген-довкілля» знаходяться витoki формування епідеміологічних патернів для більшості соціально значущих захворювань. Однак

існування численних економічних і технологічних обмежень на сучасному етапі розвитку медицини не дозволяє широко впровадити підходи молекулярної епідеміології у клінічну практику.

Сьогодні відомо близько 600 генів-кандидатів, яких вважають відповідальними за збільшення ризику виникнення раку легень (рис. 2). До них належать як гени ензимів біотрансформації ксенобіотиків, так і гени специфічних білків trp53, металопротеїназ, остеопонтину, білка, зв'язуючого інсуліноподібний фактор росту, деяких генів-супресорів (S100A) тощо [17]. Особливий інтерес становлять результати досліджень поліморфізму генів ензимів біотрансформації ксенобіотиків (табл. 2). Це пов'язано з тим, що уповільнення біотрансформації сполук із канцерогенними властивостями веде до суттєвого збільшення ризику неоплазій. Так, метаболізм гетероциклічних сполук, нітрозамінів і неорганічних канцерогенних речовин, які містяться у тютюновому димі й у виробничому середовищі на багатьох шкідливих виробництвах, тісно пов'язаний з активністю ензимів системи цитохромів P450, мікросомальних епоксидгідролаз, пероксидаз, глутатіонтрансфераз, яка детермінується генетично. Однак існуючим дослідженням у галузі молекулярної епідеміології раку молочної залози бракує системності, їхні результати відрізняються супереч-

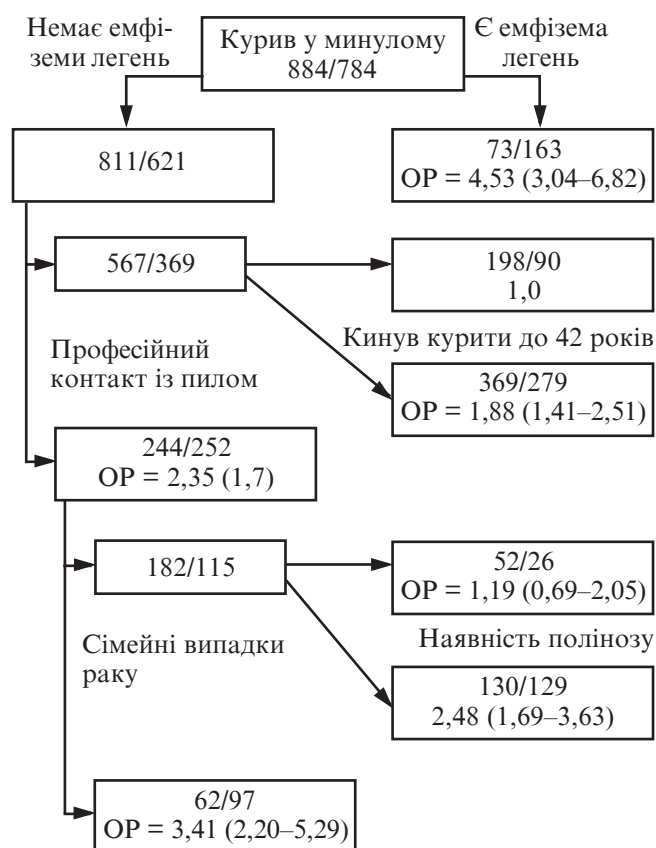


Рис. 1. Класифікаційна структура, рекомендована для прогнозування ризику розвитку раку легень у осіб, що кинули курити

лівістю та не можуть бути впроваджені у клінічну практику на сучасному етапі.

Проведений метааналіз не встановив суттєвого впливу наявності *Val* алелів гена *CYP1A1* на частоту виникнення раку легень. Це пояснюється

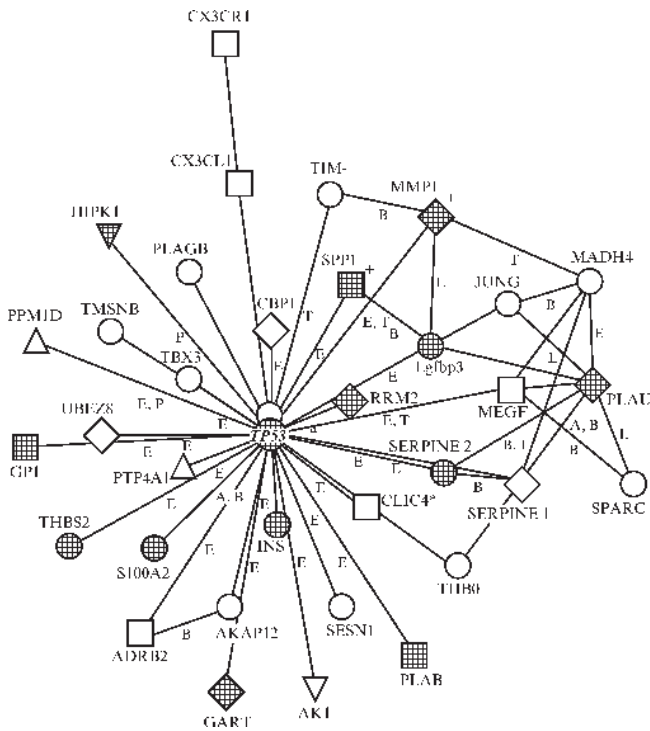


Рис. 2. Гени-кандидати, що визначають чутливість до виникнення раку легень: ген *TP53* — супресорна функція; *S100A* — супресор пухлин; *RRM2* — субодинаця М рибонуклеотидредуктази; *PLAU* — активатор плазміногену урокіназного типу; *IGFBP-3* — білок, що зв'яже інсуліноподібний фактор росту; *MMP1* — матрична металопротеїназа-1; *SPP1* — остеоопонтин — маркер пухлинної прогресії; *THBS-2* — тромбоспондин-2, інгібітор ангиогенезу

ся здебільшого значною гетерогенністю досліджень, які були включені у метааналіз. Втім, деякі опубліковані роботи містять дані про те, що у носіїв *MspI* алеля *CYP1A1* ризик раку легень є у 2,4 разу більшим, ніж у середньому у популяції, а в осіб, молодших 45 років, — у 4,7 разу більшим. Деякі автори наголошують на тому, що проведення генетичних досліджень на групах курців є некоректним, тому що такий потужний фактор, як куріння, може маскувати ефекти генетичних аномалій на інтенсивність канцерогенезу. У зв'язку з цим особливо цікавими є результати одного з досліджень, у якому вивчалася залежність виживання у хворих із раком легень, які мали різні варіанти гена *CYP1A1*. Як показали дослідження, наявність варіанта *MspI* суттєво погіршувала виживання [26].

Значний інтерес також викликає взаємозв'язок між варіабельністю систем апоптозу і ризиком онкологічних захворювань. Передбачається, що особи з субоптимальним функціонуванням систем програмованої клітинної загибелі можуть мати підвищену схильність до раку легень унаслідок неповноцінної елімінації клітин-мутантів. Однак вивчення поліморфних генів — учасників апоптозу залишається поки що на початковому етапі [8; 29].

Втім, своєчасне виявлення патологічно обтяженої мутації дозволяє почати цілу низку профілактичних заходів, спрямованих на запобігання захворюванню. З них головним є постійне диспансерне спостереження лікаря-онколога. Це спостереження дозволить діагностувати пухлину на ранніх стадіях її розвитку, коли сам пацієнт через безсимптомний перебіг захворювання не знає про його початок. Раннє виявлення та видалення пухлини запобігають утворенню метастазів, роблять операцію менш травматичною для хворого,

Таблиця 2

Дослідження ролі поліморфізму генів ензимів біотрансформації ксенобіотиків у формуванні ризику виникнення раку легень

Автори	Кількість досліджень (дослід/ контроль)	ВШ	95 % ДІ	Патологічно обтяжений генотип	Примітки
CYP1A1 MspI і CYP1A1 Pе462Val					
R. S. Houlston [17]	16 (усього 3473) 8 (усього 2290)	1,27 1,62	0,91–1,77 0,93–2,82	MspI Pе462Val	Без досліджень зв'язку з курінням або расовою належністю
P. Vineis et al. [18]	22 (2451/3358)	2,36	1,16–4,81	MspI	Білі, 30 хворих на рак та 24 здорових із патологічно обтяженим генотипом
E. Taioli et al. [19]	21 (261/1452)	4,7	1,2–19,0	MspI	Білі, до 45 років, 5 хворих на рак та 4 здорових з обтяженим генотипом
	21 (261/1452)	3,3	0,2–44,5	Pе462Val	Білі, до 45 років, 1 хворий на рак та 2 здорових з обтяженим генотипом
L. Le Marchand et al. [20]	11 (1950/2617)	1,28	0,94–1,75	Pе462Val	Білі
J. J. Hung et al. [21]	14 (302/1631)	2,99	1,51–5,91	Pе462Val	Особи, що не курять



Автори	Кількість досліджень (дослід/контроль)	ВШ	95 % ДІ	Патологічно обтяжений генотип	Примітки
<b>GSTM1</b>					
R. S. Houlston [22]	21 (3593/6131)	1,13	1,04–1,25	0	Тільки в двох дослідженнях був визначений ризик $\geq 1,5$ із силою $\geq 80$ %
E. Tsioli et al. [23]	22 (2361/1452)	1,1	0,9–1,3	0	Білі, до 45 років
S. Benhamon et al. [24]	43 (7463/10289)	1,17	1,07–1,27	0	Висока гетерогенність вибірки
Z. Ye et al. [25]	130 (23452/30397)	1,18	1,14–1,23	0	
J. J. Hung et al. [21]	14 (302/1631)	1,15	0,86–1,53	0	Особи, що не курять
<b>MPO (G463A)</b>					
C. Kiyohara et al. [28]	3 (741/846) 3 (499/959)	1,12 0,81	0,96–1,47 0,64–1,02	0 0	Білі Японці
<b>mEH Tyr113His (знижена активність) і His138Arg (підвищена активність)</b>					
W. J. Lee et al. [27]	7 (2078/3081)	1,54	0,77–3,07	His138Arg	
C. Kiyohara et al. [28]	8 (194/2670)	0,75	0,53–1,07	Tyr113His	

дозволяють почати ефективне лікування найсучаснішими препаратами. Так, наявність мутацій у гені *RRM2* потребує при виборі засобів хіміотерапії раку легень урахування високої ймовірності збільшення резистентності клітин пухлини до таких сучасних протипухлинних препаратів, як досетаксел (гемцитабін). Як показали результати досліджень J. Souglakos et al. (2008), субодиниці M1 та M2 рибонуклеотидредуктази (*RRM1* і *RRM2*) беруть участь у метаболізмі гемцитабіну (2',2'-дифтордеоксицитидин), який використовується для лікування аденокарциноми легень [30]. При цьому низький рівень мРНК *RRM2* асоціюється з добрим ефектом лікування, тимчасом як високий рівень мРНК *RRM1* і *RRM2* погіршує клінічний ефект, збільшує частоту рецидивування та погіршує загальний прогноз виживання.

Таким чином, генетичні детермінанти раку легень являють собою складну багатофункціональну систему, яка є недостатньо дослідженою. Молекулярно-епідеміологічні дослідження раку легень вимагають системного мультидисциплінарного підходу із залученням не лише фахівців-онкологів, але й лікарів первинної та вторинної ланки медичної допомоги, фахівців з молекулярної біології та епідеміологів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рыбалкин С. Б. Технология биометрической идентификации, обеспечивающая анонимность больных при ведении электронных историй социально значимых заболеваний / С. Б. Рыбалкин, А. И. Иванов // Современные технологии безопасности. — 2006. — № 3–4. — С. 55–57.
2. Асташко Г. А. Заболеваемость населения Республики Беларусь социально значимыми болезнями и социопатиями за 1995–2004 гг. / Г. А. Асташко, Л. С. Титовец, И. В. Суворова // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2006. — № 1. — С. 37–41.

3. Гражданская позиция: социально значимые заболевания в Украине : редакционная статья // Наука. Здоровье. Жизнь. — 2007. — № 1. — С. 8–11.

4. Постановление правительства РФ № 715 от 1 декабря 2004 г. «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.gosslujba-kons.ru/node/215>

5. Постановление Правительства Республики Казахстан от 4 декабря 2009 года № 2018 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих» // Казахстанская правда. — 15 декабря 2009. — № 294 (26038).

6. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні // Центр мед. статистики. — К. : МОЗ, 2008. — 396 с.

7. Collins F. S. The human genome project and the future of medicine / F. S. Collins // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 882. — P. 42–55.

8. Баранов В. С. Генетические основы предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. / В. С. Баранов // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 102–111.

9. *CYP1A1* m1 and m2 polymorphisms: genetic susceptibility to lung cancer / P. Mota, D. S. Moura, M. G. Vale [et al.] // Rev. Port. Pneumol. — 2010. — Vol. 16 (1). — P. 89–98.

10. *CYP1A1/2* haplotypes and lung cancer and assessment of confounding by population stratification / M. C. Aldrich, S. Selvin, H. M. Hansen [et al.] // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69 (6). — P. 2340–2348.

11. Investigation of glutathione S-transferase M1 and T1 deletions in lung cancer / J. Altinisik, Z. B. Balta, G. Aydin [et al.] // Mol. Biol. Rep. — 2010. — Vol. 37 (1). — P. 263–267.

12. Combined effect of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms on histological subtypes of lung cancer / R. C. Sobti, P. Kaur, S. Kaur [et al.] // Biomarkers. — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 282–295.

13. The *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis / H. Li, X. Hao, W. Zhang [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2008. — Vol. 17 (7). — P. 1739–1745.

14. *Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies* / R. Peto, S. Darby, H. Deo [et al.] // *BMJ*. — 2000, Aug 5. — Vol. 321 (7257). — P. 323-329.
15. *Lippman S. M. Cancer prevention: from 1727 to milestones of the past 100 years* / S. M. Lippman, E. T. Hawk // *Cancer Res*. — 2009, Jul 1. — Vol. 69 (13). — P. 5269-5284.
16. *Spitz M. R. The evolving discipline of molecular epidemiology of cancer* / M. R. Spitz, M. L. Bondy // *Carcinogenesis*. — 2010. — Vol. 31 (1). — P. 127-134.
17. *Houlston R. S. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis* / R. S. Houlston // *Pharmacogenetics*. — 2000. — Vol. 10 (2). — P. 105-114.
18. *Vineis P. The relationship between polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and susceptibility to cancer* / P. Vineis // *Toxicology*. — 2002. — Vol. 181-182. — P. 457-462.
19. *Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years* / E. Taioli, L. Gaspari, S. Benhamou [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 32 (1). — P. 60-63.
20. *Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens* / L. Le Marchand, L. Sivaraman, L. Pierce [et al.] // *Cancer Res*. — 1998. — Vol. 58 (21). — P. 4858-4863.
21. *Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis* / J. J. Hung, W. J. Jeng, W. H. Hsu [et al.] // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65 (3). — P. 241-245.
22. *Houlston R. S. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis* / R. S. Houlston // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* — 1999. — Vol. 8 (8). — P. 675-682.
23. *Taioli E. Pooled analysis on metabolic gene polymorphisms and lung cancer* / E. Taioli, P. Pedotti // *Exp. Lung Res*. — 2005. — Vol. 31 (2). — P. 217-222.
24. *Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk* / S. Benhamou, W. J. Lee, A. K. Alexandrie [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2002. — Vol. 23 (8). — P. 1343-1350.
25. *Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies.* / Z. Ye, H. Song, J. P. Higgins [et al.] // *PLoS Med.* — 2006. — Vol. 3 (4). — e91.
26. *Lung cancer susceptibility: are we on our way to identifying a high-risk group?* / C. Kiyohara, K. Yoshimasu, K. Takayama, Y. Nakanishi // *Future Oncol.* — 2007. — Vol. 3 (6). — P. 617-627.
27. *Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk: a quantitative review* / W. J. Lee, P. Brennan, P. Boffetta [et al.] // *Biomarkers*. — 2002. — Vol. 7 (3). — P. 230-241.
28. *Kiyohara C. Genetic polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer risk: a meta-analysis* / C. Kiyohara, K. Yoshimasu // *Int. J. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 4 (2). — P. 59-71.
29. *Aberrant DNA methylation links cancer susceptibility locus 15q25.1 to apoptotic regulation and lung cancer* / A. Paliwal, T. Vaissière, A. Kraus [et al.] // *Cancer Res*. — 2010. — Vol. 70 (7). — P. 2779-2788.
30. *Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/gemcitabine* / J. Souglakos, I. Boukovinas, M. Taron [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2008. — Vol. 98 (10). — P. 1710-1715.

*Передплатуйте  
і читайте  
журнал*

# ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається  
у будь-якому  
передплатному пункті**

**Передплатний індекс 08210**

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії