

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77

УДК: 616.24-006:577.212.3

Для цитирования: *Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н.* Полиморфные варианты генов фолатного цикла у больных раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77.

For citation: *Bakanova M.L., Minina V.I., Savchenko Ya.A., Glushkov A.N.* Polymorphism of folate metabolism genes and risk of lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

М.Л. Баканова, В.И. Минина, Я.А. Савченко, А.Н. Глушков

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения

Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Россия, г. Кемерово, 650000, пр. Советский, 18. E-mail: mari-bakano@ya.ru

Аннотация

Рак легкого (РЛ) – распространенное онкологическое заболевание и ведущая причина смертности от рака во всем мире. Особенности метаболизма фолатов в организме могут влиять на процессы метилирования и репарации ДНК и играть важную роль в процессах канцерогенеза. **Целью исследования** стало обобщение имеющихся данных об ассоциации между полиморфными вариантами генов фолатного цикла (*MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)*) и риском РЛ у человека. **Материал и методы.** Поиск исследований проводился в базе данных PubMed, eLibrary.ru. В обзор включали оригинальные, рандомизированные исследования за период с 2003 по 2018 г. **Результаты.** Накоплено большое количество работ о роли гена *MTHFR C677T* у больных РЛ. Данные же по полиморфным вариантам *MTR A2756G* и *MTRR A66G* у больных РЛ весьма ограничены. Полиморфизмы *MTHFR C677T* и *MTRR A66G* значительно связаны с РЛ во многих исследованиях. Ассоциаций между геном *MTR A2756G* и РЛ пока получено не было, однако в злокачественной трансформации легкого зафиксирована значимость совместного действия *MTR 2756A > G* and *MTRR 66A > G*. Ряд факторов, таких как национальность, курение, пол, точный диагноз, могут оказывать влияние на результаты и выводы исследований о роли генов фолатного цикла у больных РЛ. **Заключение.** Дальнейшее изучение генетических полиморфизмов *MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)* с учетом ген-средовых и ген-генных взаимодействий может объяснить индивидуальные различия риска РЛ.

Ключевые слова: рак легкого, полиморфизм генов фолатного цикла, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, ДНК, метаболизм, онкогенез.

POLYMORPHISM OF FOLATE METABOLISM GENES AND RISK OF LUNG CANCER

M.L. Bakanova, V.I. Minina, Ya.A. Savchenko, A.N. Glushkov

Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch

of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia

18, Sovetsky pr., 650000-Kemerovo, Russia. E-mail: mari-bakano@ya.ru

Abstract

Lung cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer mortality worldwide. Folate metabolism plays an important role in carcinogenesis through its involvement in the process of DNA methylation and repair. **The aim of our study** was to evaluate the relationship between *MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)* gene polymorphisms and lung cancer risk.

Material and Methods. A systematic literature search was conducted in the electronic databases PubMed, elibrary.ru in the time period between 2003 and 2018. **Results.** The *MTHFR C677T* and *MTRR A66G* gene polymorphisms were found to be significantly associated with lung cancer. No significant association between the *MTR A2756G* polymorphism and lung cancer risk was found. The variant alleles of *MTR 2756A > G* and *MTRR 66A > G* polymorphisms may have a joint effect on lung cancer risk. A number of factors, such as nationality, smoking, gender, and an accurate diagnosis can influence the results of studies on the role of genes involved in folate cycle in patients with lung cancer. **Conclusion.** Future studies are needed to consider gene-gene and gene-environment interactions in lung cancer. Further investigations on *MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)* polymorphisms and lung cancer susceptibility may provide a theoretical basis for lung cancer prevention.

Key words: lung cancer, genetic polymorphism of folate metabolism genes *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, DNA, metabolism, oncogenesis.

Введение

Рак легкого (РЛ) – распространенное онкологическое заболевание и ведущая причина смертности от рака во всем мире [1]. Несмотря на то, что курение является ведущей причиной РЛ, только у 20 % курильщиков развивается данное онкологическое заболевание [2], некурящие с семейной историей рака также имеют повышенный риск РЛ [3].

Широко распространенный полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) представляет собой мощный инструмент для исследования генетических особенностей онкологических заболеваний. В течение последних десяти лет GWAS определил общие локусы восприимчивости к РЛ, такие как, например, 5p15,33 (*TERT / CLPTMIL*), 6p21.33 (*BAT3 / MSH5*), 15q25.1 (*CHRNA5 / CHRNA3 / CHRNB4*) [4–9].

Кроме того, по-прежнему активно используется «ген-кандидатный» подход для оценки вклада известных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в формирование риска РЛ. Исследования довольно многочисленны, противоречивы, своеобразны для каждой популяции. Обобщенные метаанализы подтверждают большое значение полиморфных вариантов генов, участвующих в системах репарации ДНК (*APEX1* rs1130409, rs1760944, *ATM* rs664677, *ERCC1* rs11615, *ERCC2* rs13181, *hOGG1* rs1052133), биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* rs4646903, *CYP2E1* rs6413432), осуществляющих контроль клеточного цикла и апоптоза (*FGFR4* rs351855, *TERT* rs2736098, *TP53* rs1042522) [10].

В настоящее время активно ведется поиск новых значимых генетических маркеров, потенциально способных (исходя из их биологических функций) модифицировать индивидуальный риск рака легкого. Ряд авторов полагают перспективным проведение изучения генов фолатного цикла [11–19].

Многие эпидемиологические исследования свидетельствуют, что высокое потребление овощей и фруктов связано со снижением риска РЛ [20–23]. Фолат – один из элементов этих продуктов, особенности метаболизма которого в организме могут влиять на процессы репарации ДНК [24] и тем самым способствовать канцерогенезу легкого [25].

Ключевую роль в метаболизме фолатов играет ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), локализованный на хромосоме 1p36.3. Хорошо изученный полиморфный вариант *MTHFR C677T (rs1801133)* вызывает замену аланина на валин (*Ala222Val*) и снижает активность фермента на 65 % в гомозиготном варианте гена (*T/T*) и на 30 % в гетерозиготном (*C/T*) [26].

Вовлеченность *MTHFR* в процессы канцерогенеза может быть вызвана его участием в двух путях клеточного метаболизма. Один связан с многочисленными процессами метилирования, зависящими от S-аденозилметионина (SAM), а другой – через тимидилатсинтазу (thymidylate synthase (TS)), осуществляя синтез ДНК (рис. 1).

Низкая ферментативная активность *MTHFR C677T* может приводить к снижению метилирования гомоцистеина в метионин и, в свою очередь, уровня SAM, вызывая гипометилирование ДНК [26]. Избыточное накопление гомоцистеина нарушает деятельность клетки [28], а aberrантное метилирование ДНК является важным эпигенетическим механизмом подавления экспрессии генов в широком спектре опухолей человека [29]. Другой путь влияния *MTHFR* на онкогенез осуществляется через нарушение процесса синтеза ДНК. Низкий уровень субстрата *MTHFR* снижает уровень TS, приводя к ошибочной встройки dUMP вместо dTMP. Этот процесс может приводить к разрывам ДНК, снижает процессы репарации и повышает частоту хромосомных aberrаций. В литературе имеются работы по оценке уровня хромосомных повреждений у здоровых индивидуумов, имеющих низкоактивные генотипы *MTHFR C677T*. Зафиксировано статистически значимое превышение уровня дицентрических хромосом, хроматидных разрывов в клетках крови индивидуумов с вариантом *MTHFR 677T* [30–31].

На этапе метилирования гомоцистеина в метионин большую роль играют ферменты генов метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*). Полиморфные варианты данных генов также потенциально способны вносить свой вклад в риск формирования рака. Полиморфный вариант гена *MTR A2756G (rs1805087)*, локализованного в хромосоме 1q43, вызывает замену

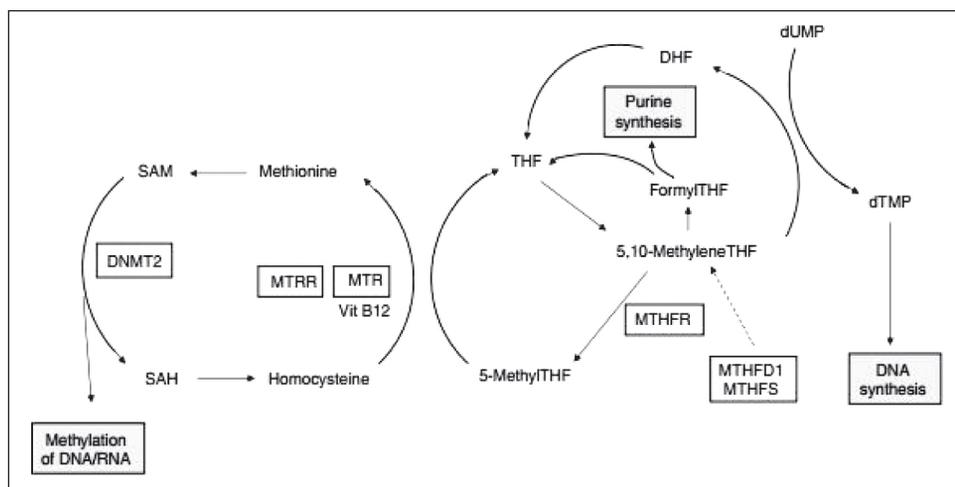


Рис. 1. Схематическое изображение одноуглеродного метаболизма [27]

аспарагиновой кислоты на глицин в 919 кодоне (*Asp919Gly*). Установлено, что аллель *2756G* повышает уровень метилирования ДНК и связан со снижением концентрации гомоцистеина в плазме [32]. Причем повышение уровня метилирования было установлено и для комбинации *MTR 2756GG/MTHFR 677CC* против *MTR 2756AA/MTHFR 677TT* ($p=0,0026$) [32]. Были обнаружены статистически значимые ассоциации между вариантами *MTR 2756A>G* и повышением риска колоректального рака [33], рака мочевого пузыря [34] и неходжкинской лимфомы [35]. Генетический полиморфизм гена *MTRR A66G (rs1801394)*, расположенного на хромосоме 5p15.2-15.3, связан с заменой изолейцина на метионин в 22 кодоне (*Ile22Met*). *MTRR 66G* способствует менее эффективному восстановлению активности *MTR* в процессах реметилиации гомоцистеина [36].

Таким образом, установлена значимая роль генов *MTRR*, *MTR* и *MTHFR* в процессах метилирования и синтеза ДНК, доказано их влияние на эффективность репарации ДНК и накопление повреждений хромосом, в связи с чем они потенциально способны модифицировать индивидуальную чувствительность организма человека к действию канцерогенов и увеличивать риск рака.

В связи с этим **целью исследования** явился анализ данных литературы, посвященных изучению роли генов фолатного цикла *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* в формировании и риске РЛ.

Материал и методы

В обзор включали оригинальные, рандомизированные исследования за период с 2003 по 2018 г., работы, в которых объектом исследования стали мужчины и женщины, больные РЛ различных форм, принадлежащие к различным популяциям и этносам мира, а также статьи, посвященные анализу следующих полиморфных маркеров: *C677T* – гена *MTHFR*, *A2756G* – гена *MTR*, *A66G* – гена *MTRR*.

Поиск исследований проводился в базе данных PubMed с использованием стратегии поиска, принятой в организации Кокрановского Сотрудничества с использованием запросов по темам: lung cancer, *MTHFR* and lung cancer, *MTR* and lung cancer, *MTRR* and lung cancer, polymorphism in folate metabolic genes and lung cancer. Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru.

В результате поиска по ключевым словам в базе данных было найдено 131 исследование, в базе данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru было найдено 153 исследования. Работы, которые не соответствовали критериям включения в обзор, исключались. Из обзора были также исключены зарубежные работы, полный текст которых был опубликован не на английском языке. После проведенного отбора в обзор были включены 35 работ: 24 экспериментальных (в том числе 22 зарубежных и 2 отечественных) и проанализировано 11 зарубежных обзоров.

Результаты и обсуждение

Взаимосвязь полиморфизма гена *MTHFR C677T* и риска РЛ широко изучается. Исследователи выявляют повышенный [11–12, 14–18] или пониженный [26, 37–40] риск развития РЛ у носителей минорных вариантов гена *MTHFR C677T*, есть работы, где ассоциации не обнаруживаются [41–47]. Проведенные метаанализы обобщили полученные ранее результаты и установили риски РЛ для низкоактивных генотипов независимо от популяции (таблица) [48–51]. Ряд авторов, отмечают риск для азиатов, но не для европеоидов [52–55]. В то же время X. Wang et al. не обнаружили ассоциации *MTHFR 677TT* и РЛ у жителей Северного Китая [57].

Интересно также то, что повышенный риск для генотипа *T/T* отмечен у больных РЛ из Центральной Европы моложе 50 лет ($OR=1,92$, 95 % $CI=1,12-3,29$) [14] и пониженный риск у больных жителей Китая моложе 60 лет ($OR=0,53$, 95 %

Таблица

Показатели риска (OR) РЛ для гомозиготной модели гена *MTHFR C677T* (T/T против C/C) в различных популяциях по результатам проведенных метаанализов

Автор, год	Популяция	Кол-во человек		OR (95 % CI), p
		РЛ	Контроль	
Mao, 2008	Все			1,16 (1,03–1,31), p=0,0009
	Asian	5 111	6 415	1,27 (1,02–1,58), p=0,005
	European			1,12 (0,96–1,29), p=0,01
Boccia et al., 2009	Все			1,22 (0,95–1,55), p=0,003
	Asian	5 274	7 435	1,26 (0,70–2,50), p=0,005
	European			1,15 (0,88–1,52), p=0,03
Hou et al., 2012	Все			1,12 (0,93–1,35), p=0,000
	Asian	10 453	10 843	1,10 (0,85–1,43), p=0,000
	European			1,16 (0,86–1,57), p=0,021
Zhang et al., 2012	Все			1,17 (0,97–1,42), p=0,000
	Asian	10 753	11 275	1,20 (0,92–1,57), p=0,000
	European			1,13 (0,83–1,55), p=0,030
Zhang et al., 2013	East Asian	7 409	6 331	1,44 (0,86–2,39), p=0,00001
Liu et al., 2013	Все			1,26 (1,05–1,50), p=0,011
	Asian	11 653	12 032	1,31 (1,01–1,71), p=0,045
	European			1,16 (0,91–1,49), p=0,224
Liu et al., 2014	North China	2 487	3 228	1,67 (1,33–2,10), p=0,000
Rai et al., 2014	Asian	9 468	9 078	1,25 (1,01–1,30), p=0,03
	Все			1,35 (0,99–1,83), p=0,002
	Han China			1,43 (0,77–2,67), p=0,004
Wang et al., 2015	South China	2 487	3 228	1,20 (0,77–1,89), p=0,007
	North China			1,67 (1,33–2,10), p=0,615
	Все			1,20 (1,04–1,39), p<0,001
Xie et al., 2015	Asian	150 086	200 699	1,14 (0,95–1,38), p=0,053
	European			1,518 (1,220–1,890), p<0,001
	Все			1,722 (1,271–2,334), p<0,001
Yang et al., 2016	Asian	12 324	12 522	1,170 (0,859–1,593), p=0,319
	European			

CI=0,28–1,00) [40]. При анализе РЛ с учетом гистологического типа опухоли легкого была найдена положительная ассоциация генотипа *T/T* с немелкоклеточным РЛ (НМРЛ) у обследованных из Турции (OR=3,00, 95 % CI=0,31–70,96; $\chi^2=4,001$) [17]; в метаанализе европеоидов и азиатов (OR=1,24, 95 % CI=1,09–1,41) [50], а в восточноазиатской популяции установлен риск генотипа *T/T* против *C/C+C/T* для плоскоклеточного РЛ (OR=1,53, 95 % CI=1,09–2,14, p=0,01) [58].

В литературе имеются несколько исследований, оценивающих связь *MTHFR C677T* и РЛ с учетом полового диморфизма. Выявили отрицательную ассоциацию *T/T* генотипа с риском РЛ у белых нелатиноамериканских (non-Hispanic Whites) женщин США (OR=0,60, 95 % CI=0,40–0,92) [59], у китайских женщин (OR=0,53, 95 % CI=0,30–0,94) [40]. S. Arslan et al. установили OR=3,05, 95 % CI=0,52–10,68 для этого же генотипа у турецких больных РЛ мужчин [17]. Y. Zhang et al., обобщив результаты, получили OR=0,63, 95 % CI=0,41–0,95; p=0,03 для *T/T* у европейских женщин, а у европейских мужчин значимых ассоциаций получено не было [51].

Курение является важным фактором риска РЛ, и некоторые работы по изучению взаимосвязи

MTHFR C677T и РЛ учитывают статус курения. Не было выявлено влияния курения на ассоциацию между вариантами *MTHFR C677T* и РЛ в метаанализе восточноазиатской популяции [58], у больных РЛ жителей Турции [43], Иордании [44]. Метаанализ, объединивший исследования больных РЛ Турции, Тайваня, Китая, белых США (non-Hispanic Whites), установил снижение риска РЛ для генотипа *T/T* у когда-либо куривших (OR=0,74, 95 % CI=0,55–0,99; p=0,04) [51]. Исследование S. Kiyohara et al. показало существование высоких рисков для генотипа *T/T* у курящих японцев, больных РЛ (OR=6,16, 95 % CI=3,48–10,9) [18].

Наиболее точно оценить взаимосвязь между активным курением у больных РЛ и *MTHFR C677T* поможет такой показатель, как индекс курения. Уже есть работы, где влияния *MTHFR C677T* у курящих оценивается с учетом индекса курения. Так, значительное снижение риска плоскоклеточной/мелкоклеточной карциномы легкого было обнаружено у курящих с индексом курения $40 \geq \text{pack-years}$ для аллеля *MTHFR 677T* (p=0,035), а у носителей *T/T* генотипа гена *MTHFR* (OR=0,50, 95 % CI=0,20–1,29, p=0,179) [38].

Употребление алкоголя – другая привычка, которая может оказывать влияние на риск РЛ. Об-

наружены ассоциации между *MTHFR 677TT* и РЛ у чрезмерно употребляющих алкоголь (OR=3,09, 95 % CI=1,64–5,81) [18]. По данным Т. Suzuki et al., *MTHFR 677TT* был связан с уменьшением риска плоскоклеточной/мелкоклеточной карциномы легкого среди чрезмерно употребляющих алкоголь (OR=0,17, 95 % CI=0,03–0,98, p=0,041) [38].

Известна возможность влияния нарушений фолатного цикла на структурную целостность хромосом и возрастание частоты aberrаций хромосом в условиях канцерогенных воздействий среды [30]. Нашими пилотными исследованиями было установлено, что у больных РЛ, обладающих *MTHFR T/T* и *MTHFR C/T* вариантами гена, регистрировалась наиболее высокая частота aberrаций хромосомного типа [31].

Исследования, проведенные ранее о связи между геном *MTR A2756G* и РЛ, немногочисленны и пока не показали статистически значимых ассоциаций [13, 14, 19, 26, 27, 38, 42, 45, 46, 47]. Исследования полиморфных вариантов генов *MTHFR 677C>T (Ala222Val)*; *MTR: 2756 A>G (Asp919Glu)*; *MTRR: 66 A>G (Ile22Met)* у больных РЛ из России не выявили различий в частоте встречаемости всех изученных генетических полиморфизмов [45]. Очень мало информации и о влиянии *MTRR A66G* на риск РЛ [13, 19, 38, 45, 46, 60]. Повышенный риск для *GG* генотипа против *AA* генотипа был установлен у больных РЛ белых США (OR=1,39, 95 % CI=1,08–1,78) [13] и у жителей Турции (OR=2,284, 95 % CI=1,013–5,151, p=0,042) [19]. Кроме того, риск РЛ выше среди бывших курильщиков с *MTRR66AG/GG*, чем с *MTRR66AA* генотип [13], и у курильщиков, несущих аллель *MTRR 66G* [17].

Поскольку гены *MTR* и *MTRR* участвуют в реметилизации гомоцистеина в тандеме, то можно предположить значимость совместного действия этих двух генов в злокачественной трансформации

легкого. В литературе есть работа, отмечающая возрастание риска РЛ при оценке взаимосвязи между полиморфизмами *MTR 2756A>G* и *MTRR 66A>G*. При комбинации генотипов *MTR 2756AG/MTRR 66AA* – OR=1,29 (0,98–1,69), а для *MTR 2756AG/MTRR 66AG* – OR=1,36 (1,04–1,77) [13].

Кроме того, ассоциации генов фолатного цикла с риском РЛ могут модулироваться потреблением фолатов, витаминов (B_6 и B_{12}). По данным Q. Shi et al., генотип *MTHFR 677TT* был связан с более высоким риском РЛ у женщин с низким содержанием витаминов B_6 , B_{12} . Аллель *MTRR 66G* увеличивал риск РЛ у лиц, с низким потреблением фолатов [13].

В целом необходимо отметить, что данные по полиморфным вариантам *MTR A2756G* и *MTRR A66G* у больных РЛ весьма ограничены. В России подобные исследования практически не проводились. Данная ситуация обуславливает необходимость дальнейшего изучения роли вариантов *MTR A2756G* и *MTRR A66G* в канцерогенезе легкого.

Заключение

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, полиморфный вариант *MTHFR C677T* связан с риском РЛ во многих исследованиях. Ряд факторов, таких как этническая принадлежность, размер выборки, привычки, пол и др., могут оказывать влияние на результаты и выводы таких работ. Важно отметить, что в таких исследованиях практически не изученной оказалась роль межгенных взаимодействий между локусами *MTHFR* и *MTR A2756G*, *MTRR A66G* на фоне известного потребления фолатов, витаминов (в первую очередь B_6 и B_{12}) с детальным учетом возможного влияния вредных привычек (статуса, индекса курения, употребления алкоголя). Изучение генетических полиморфизмов с учетом ген-средовых и ген-генных взаимодействий может объяснить индивидуальные различия риска рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): 359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004; 83: 166–167.
3. Brownson R.C., Alavanja M.C., Caporaso N., Berger E., Chang J.C. Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime non-smokers and long-term ex-smokers. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: 256–263.
4. Wang Y., Broderick P., Webb E., Wu X., Vijaykrishnan J., Matakidou A., Qureshi M., Dong Q., Gu X., Chen W.V., Spitz M.R., Eisen T., Amos C.I., Houlston R.S. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet*. 2008 Dec; 40 (12): 1407–9. doi: 10.1038/ng.273.
5. Broderick P., Wang Y., Vijaykrishnan J., Matakidou A., Spitz M.R., Eisen T., Amos C.I., Houlston R.S. Deciphering the impact of common genetic variation on lung cancer risk: a genome-wide association study. *Cancer Res*. 2009 Aug 15; 69 (16): 6633–41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0680.
6. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Chen C., Goodman G., Field J.K., Liloglou T., Xinarianos G., Cassidy A., McLaughlin J., Liu G., Narod S., Krokhan H.E., Skorpen F., Elvestad M.B., Hveem K., Vatten L.,

Linseisen J., Clavel-Chapelon F., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Lund E., Martinez C., Bingham S., Rasmuson T., Hainaut P., Riboli E., Ahrens W., Benhamou S., Lagiou P., Trichopoulos D., Holcátová I., Merletti F., Kjaerheim K., Agudo A., Macfarlane G., Talamini R., Simonato L., Lowry R., Conway D.I., Znaor A., Healy C., Zelenika D., Boland A., Delapine M., Foglio M., Lechner D., Matsuda F., Blanche H., Gut I., Heath S., Lathrop M., Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452: 633–637. doi: 10.1038/nature06885.

7. Wu C., Hu Z., Yu D., Huang L., Jin G., Liang J., Guo H., Tan W., Zhang M., Qian J., Lu D., Wu T., Lin D., Shen H. Genetic variants on chromosome 15q25 associated with lung cancer risk in Chinese populations. *Cancer Res*. 2009; 69: 5065–5072. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0081.
8. Shiraishi K., Kunitoh H., Daigo Y., Takahashi A., Goto K., Sakamoto H., Ohnami S., Shimada Y., Ashikawa K., Saito A., Watanabe S., Tsuta K., Kamatani N., Yoshida T., Nakamura Y., Yokota J., Kubo M., Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nat. Genet*. 2012; 44: 900–903. doi: 10.1038/ng.2353.
9. Yoon K.A., Park J.H., Han J., Park S., Lee G.K., Han J.Y., Zo J.I., Kim J., Lee J.E., Takahashi A., Kubo M., Nakamura Y., Lee J.S. A genome-wide association study reveals susceptibility variants for non-small cell lung cancer in the Korean population. *Hum Mol Genet*. 2010 Dec 15; 19 (24): 4948–54. doi: 10.1093/hmg/ddq421.

10. Wang M., Liu H., Liu Z., Yi X., Bickeboller H., Hung R.J., Brennan P., Landi M.T., Caporaso N., Christiani D.C., Doherty J.A., TRICL Research Team, Amos C.I., Wei Q. Genetic variant in DNA repair gene GTF2H4 is associated with lung cancer risk: a large-scale analysis of six published GWAS datasets in the TRICL consortium. *Carcinogenesis*. 2016 Sep; 37 (9): 888–896. doi: 10.1093/carcin/bgw070.
11. Siemianowicz K., Gminski J., Garczorz W., Slabiak N., Goss M., Machalski M., Magiera-Molendowska H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms in patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2003; 10 (5): 1341–4.
12. Shen M., Rothman N., Berndt S.I., He X., Yeager M., Welch R., Chanock S., Caporaso N., Lan Q. Polymorphisms in folate metabolic genes and lung cancer risk in Xuan Wei, China. *Lung Cancer*. 2005 Sep; 49 (3): 299–309. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.04.002.
13. Shi Q., Zhang Z., Li G., Pillow P.C., Hernandez L.M., Spitz M.R., Wei Q. Polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase and risk of lung cancer: a case-control analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Aug; 15 (8): 547–55.
14. Hung R.J., Hashibe M., McKay J., Gaborieau V., Szeszenia-Dabrowska N., Zaridze D., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates I., Foretova L., Janout V., Bencko V., Chabrier A., Moullan N., Canzian F., Hall J., Boffetta P., Brennan P. Folate-related genes and the risk of tobacco-related cancers in Central Europe. *Carcinogenesis*. 2007 Jun; 28 (6): 1334–1340. doi: 10.1093/carcin/bgm067.
15. Vineis P., Veglia F., Garte S., Malaveille C., Matullo G., Dunning A., Peluso M., Airolidi L., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Clavel-Chapelon F., Linseisen J.P., Kaaks R., Boeing H., Trichopoulos A., Palli D., Crosignani P., Tumino R., Panico S., Bueno-De-Mesquita H.B., Peeters P.H., Lund E., Gonzalez C.A., Martinez C., Dorrisonoro M., Barricarte A., Navarro C., Quiros J.R., Berglund G., Jarvholm B., Day N.E., Key T.J., Saracci R., Riboli E., Autrup H. Genetic susceptibility according to three metabolic pathways in cancers of the lung and bladder and in myeloid leukemias in nonsmokers. *Ann Oncol*. 2007 Jul; 18 (7): 1230–42. doi: 10.1093/annonc/mdm109.
16. Cheng Z., Wang W., Dai L.L., Kang Y. MTHFR C667T polymorphism association with lung cancer risk in Henan province: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13 (6): 2491–2494.
17. Arslan S., Karadayi S., Yildirim M.E., Ozdemir O., Akkurt I. The association between methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and lung cancer risk. *Mol Biol Rep*. 2011; 38 (2): 991–6. doi: 10.1007/s11033-010-0194-z.
18. Kiyohara C., Horiuchi T., Takayama K., Nakanishi Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and interaction with smoking and alcohol consumption in lung cancer risk: a case-control study in a Japanese population. *BMC Cancer*. 2011 Oct 25; 11: 459. doi: 10.1186/1471-2407-11-459.
19. Aksoy-Sagirlı P., Erdenay A., Kaytan-Saglam E., Kizir A. Association of Three Single Nucleotide Polymorphisms in MTR and MTRR Genes with Lung Cancer in a Turkish Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017; 21 (7): 428–432. doi: 10.1089/gtmb.2017.0062.
20. Goldbohm R.A., Voorrips L.E. Epidemiology of nutrition and lung cancer. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2000; 4: 23–35.
21. Brennan P., Fortes C., Butler J., Agudo A., Benhamou S., Darby S., Gerken M., Jökel K.H., Kreuzer M., Mallone S., Nyberg F., Pohlabein H., Ferro G., Boffetta P. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 49–58.
22. Männistö S., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Albanes D., Anderson K., van den Brandt P.A., Cerhan J.R., Colditz G., Feskanich D., Freudenheim J.L., Giovannucci E., Goldbohm R.A., Graham S., Miller A.B., Rohan T.E., Virtamo J., Willett W.C., Hunter D.J. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 40–48.
23. Darby S., Whitley E., Doll R., Key T., Silcocks P. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England. *Br J Cancer*. 2001; 84: 728–735. doi: 10.1054/bjoc.2000.1668.
24. Wei Q., Shen H., Wang L.E., Duphorne C.M., Pillow P.C., Guo Z., Qiao Y., Spitz M.R. Association between low dietary folate intake and suboptimal cellular DNA repair capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 963–969.
25. Wei Q., Cheng L., Amos C.I., Wang L.E., Guo Z., Hong W.K., Spitz M.R. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1764–1772.
26. Cui L.H., Shin M.H., Kim H.N., Song H.R., Piao J.M., Kweon S.S., Choi J.S., Yun W.J., Kim Y.C., Oh I.J., Kim K.S. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with lung cancer in a Korean population. *BMC Med Genet*. 2011; 12: 28. doi: 10.1186/1471-2350-12-28.
27. Matakidou A., El Galta R., Rudd M.F., Webb E.L., Bridle H., Eisen T., Houston R.S. Prognostic significance of folate metabolism polymorphisms for lung cancer. *Br J Cancer*. 2007; 97 (2): 247–252.
28. Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V., McMaster D., Yarnell J.W., Young I.S., Peng K., Shane B., Evans A.E., Whitehead A.S. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol*. 1999 Nov; 17 (4): 298–309.
29. Ma J., Stampfer M.J., Christensen B., Giovannucci E., Hunter D.J., Chen J., Willett W.C., Selhub J., Hennekens C.H., Gravel R., Rozen R. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Sep; 8 (9): 825–829.
30. Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Севостьянова Н.В., Фрейдін М.Б., Пузырев В.П., Коломиец С.А., Черемисина О.В., Неруш Е.В., Тен И.А. Изучение полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных раком легких. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004; 24 (1): 60–62. [Dmitrieva A.I., Novitski V.V., Sevostjanova N.V., Freidin M.B., Puzirev V.P., Kolomiets S.A., Cheremisina O.V., Nerush E.V., Ten I.A. Study of polymorphism of GSTT1 and GSTM1 genes in lung cancer patients. *Herald of Siberian Branch of Russian Academy Medical Sciences*. 2004; 24 (1): 60–62. (in Russian)].
31. Баканова М.Л., Соболева О.А., Минина В.И., Савченко Я.А., Рыжкова А.В., Тутов П.А., Тутов В.А., Боярских У.А., Воронина Е.Н., Глушкова А.Н. Вклад полиморфных вариантов генов фолатного цикла в цитогенетическую нестабильность клеток крови больных раком легкого. *Медицинская генетика*. 2017; 16 (3): 12–19. [Bakanova M.L., Soboleva O.A., Minina V.I., Savchenko Y.A., Ryzhkova A.V., Titov R.A., Titov V.A., Boyarskih U.A., Voronina E.N., Glushkov A.N. Association of polymorphism of folate metabolism genes and chromosomal aberrations in blood cells of lung cancer patients. *Medical Genetics*. 2017; 16 (3): 12–19. (in Russian)].
32. Weiner A.S., Boyarskikh U.A., Voronina E.N., Mishukova O.V., Filipenko M.L. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G polymorphisms influence on leukocyte genomic DNA methylation level. *Gene*. 2014 Jan 1; 533 (1): 168–72. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.098.
33. Henaö O.L., Piyathilake C.J., Waterbor J.W., Funkhouser E., Johanning G.L., Heimburger D.C., Partridge E.E. Women with polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase (MS) are less likely to have cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or 3. *Int J Cancer*. 2005; 113: 991–997. doi: 10.1002/ijc.20695.
34. Lin J., Spitz M.R., Wang Y., Schabath M.B., Gorlov I.P., Hernandez L.M., Pillow P.C., Grossman H.B., Wu X. Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study. *Carcinogenesis*. 2004; 25: 1639–47. doi: 10.1093/carcin/bgh175.
35. Skibola C.F., Forrest M.S., Coppédé F., Agana L., Hubbard A., Smith M.T., Bracci P.M., Holly E.A. Polymorphisms and haplotypes in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004; 104: 2155–2162. doi: 10.1182/blood-2004-02-0557.
36. Olteanu H., Munson T., Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry*. 2002; 41: 13378–85.
37. Jeng Y.L., Wu M.H., Huang H.B., Lin W.Y., You S.L., Chu T.Y., Chen C.J., Sun C.A. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism and lung cancer risk in a Chinese population. *Anticancer Res*. 2003 Nov-Dec; 23 (6D): 5149–5152.
38. Suzuki T., Matsuo K., Hiraki A., Saito T., Sato S., Yatabe Y., Mitsudomi T., Hida T., Ueda R., Tajima K. Impact of one-carbon metabolism-related gene polymorphisms on risk of lung cancer in Japan: a case control study. *Carcinogenesis*. 2007; 28 (8): 1718–1725. doi: 10.1093/carcin/bgm104.
39. Liu C.S., Tsai C.W., Hsia T.C., Wang R.F., Liu C.J., Hang L.W., Chiang S.Y., Wang C.H., Tsai R.Y., Lin C.C., Bau D.T. Interaction of methylenetetrahydrofolate reductase genotype and smoking habit in Taiwanese lung cancer patients. *Cancer Genom Proteom*. 2009; 6 (6): 325–329.
40. Ding H., Wang Y., Chen Y., Liu C., Qiu H., Kang M., Tang W. Methylenetetrahydrofolate reductase tagging polymorphisms are associated with risk of non-small cell lung cancer in eastern Chinese Han population. *Oncotarget*. 2017; 8 (66): 110326–110336. doi: 10.18632/oncotarget.22887.
41. Heijmans B.T., Boer J.M., Suchiman H.E., Cornelisse C.J., Westendorp R.G., Kromhout D., Feskens E.J., Slagboom P.E. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1p36) is associated with an increased risk of cancer. *Cancer Res*. 2003 Mar 15; 63 (6): 1249–1253.
42. Liu H., Jin G., Wang H., Wu W., Liu Y., Qian J., Fan W., Ma H., Miao R., Hu Z., Sun W., Wang Y., Jin L., Wei Q., Shen H., Huang W., Lu D. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population. *Lung Cancer*. 2008; 61 (1): 21–29. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.12.001.

43. Yilmaz M., Kacan T., Sari I., Kilickap S. Lack of association between the MTHFR C677T polymorphism and lung cancer in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (15): 6333–6337.
44. Al-Motassem Y., Shomaf M., Said I., Berger S., Ababneh N., Diab O., Obeidat N., Awidi A. Allele and Genotype Frequencies of the Polymorphic Methylene-tetrahydrofolate Reductase and Lung Cancer in the Jordanian Population: a Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (8): 3101–3109.
45. Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В., Шилова Ю.Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки. *Российский онкологический журнал.* 2017; 22 (4): 203–208. [Shilova A.N., Shkoda O.S., Lomivorotov V.V., Shilova J.N. Association of the folate metabolism genes with the risk for lung, prostate, breast and uterine cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2017; 22 (4): 203–208. (in Russian)]. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208.
46. Durda K., Kąkłęwski K., Gupta S., Szydłowski M., Baszuk P., Jaworska-Bieniek K., Sukiennicki G., Kaczmarski K., Waloszczyk P., Narod S., Lubiński J., Jakubowska A. Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS One.* 2017 May 11; 12 (5): e0177441. doi: 10.1371/journal.pone.0177441.
47. Pérez-Ramírez C., Cañadas-Garre M., Alnatsa A., Villar E., Delgado J.R., Calleja-Hernández M.A., Faus-Dáder M.J. Impact of DNA repair, folate and glutathione gene polymorphisms on risk of non small cell lung cancer. *Pathol Res Pract.* 2018 Jan; 214 (1): 44–52. doi: 10.1016/j.prp.2017.11.015.
48. Mao R., Fan Y., Jin Y., Bai J., Fu S. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and lung cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 2008; 53 (4): 340–348. doi: 10.1007/s10038-008-0262-6.
49. Boccia S., Boffetta P., Brennan P., Ricciardi G., Gianfagna F., Matsuo K., van Duyn C.M., Hung R.J. Meta-analyses of the methylene-tetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett.* 2009 Jan 8; 273 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.canlet.2008.07.026.
50. Hou X.H., Huang Y.M., Mi Y.Y. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and lung cancer: an updated meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 2025–2029.
51. Zhang Y., Chen G.Q., Ji Y., Huang B., Shen W.S., Deng L.C., Xi L., Cao X.M. Quantitative assessment of the effect of MTHFR polymorphisms on the risk of lung carcinoma. *Mol Biol Rep.* 2012 May; 39 (5): 6203–6211. doi: 10.1007/s11033-011-1439-1.
52. Liu Z.B., Wang L.P., Shu J., Jin C., Lou Z.X. Methylene-tetrahydrofolate reductase 677TT genotype might be associated with an increased lung cancer risk in Asians. *Gene.* 2013; 515 (1): 214–219. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.036.
53. Liu N.B., Li J., Qi J.F., Zhang Z.Z., Wu X., Zhang H. Methylene-tetrahydrofolate reductase 677TT genotype may be associated with an increased lung cancer risk in North China: an updated meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2014 Dec 29; 20: 2817–23. doi: 10.12659/MSM.892050.
54. Rai V. Folate pathway gene MTHFR C677T polymorphism and risk of lung cancer in Asian populations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (21): 9259–9264.
55. Yang Y., Yang L.J., Deng M.Z., Luo Y.Y., Wu S., Xiong L., Wang D., Liu Y., Liu H. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and risk of lung cancer: a comprehensive evaluation. *Genet Mol Res.* 2016; 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15027615.
56. Xie S.Z., Liu Z.Z., Yu J.H., Liu L., Wang W., Xie D.L., Qin J.B. Association between the MTHFR C677T polymorphism and risk of cancer: evidence from 446 case-control studies. *Tumour Biol.* 2015 Nov; 36 (11): 8953–72. doi: 10.1007/s13277-015-3648-z.
57. Wang X., Yue K., Hao L. Meta-analysis of methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism and lung cancer risk in Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jan 15; 8 (1): 1521–1525.
58. Zhang X.D., Li Y.T., Yang S.Y., Li W. Meta-analysis on MTHFR polymorphism and lung cancer susceptibility in East Asian populations. *Biomed Rep.* 2013; 1 (3): 440–446. doi: 10.3892/br.2013.68.
59. Shi Q., Zhang Z., Li G., Pillow P.C., Hernandez L.M., Spitz M.R., Wei Q. Sex differences in risk of lung cancer associated with methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (6): 1477–84. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0905.
60. Piskac-Collier A.L., Monroy C., Lopez M.S., Cortes A., Etzel C.J., Greisinger A.J., Spitz M.R., El-Zein R.A. Variants in folate pathway genes as modulators of genetic instability and lung cancer risk. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Jan; 50 (1): 1–12. doi: 10.1002/gcc.20826.

Поступила/Received 09.08.18
Принята в печать/Accepted 12.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Баканова Марина Леонидовна, младший научный сотрудник лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). E-mail: mari-bakano@ya.ru. SPIN-код: 3049-1531. Researcher ID (WOS): K4069-2017. Author ID (Scopus): 43661146700. ORCID: 0000-0002-1238-2427.

Минина Варвара Ивановна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5153-8594. Researcher ID (WOS): E-2147-2015. Author ID (Scopus): 6603279179. ORCID: 0000-0003-3485-9123.

Савченко Яна Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 3783-7268. Researcher ID (WOS): K-6233-2017. Author ID (Scopus): 57016525100. ORCID: 0000-0003-0754-306X.

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экологии человека, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 9536-8530. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. Author ID (Scopus): 7006323832.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № 0352-2016-001.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina L. Bakanova, Junior Researcher, Cytogenetic Laboratory, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). E-mail: mari-bakano@ya.ru. Researcher ID (WOS): K4069-2017. Author ID (Scopus): 43661146700. ORCID: 0000-0002-1238-2427.

Varvara I. Minina, DSc, Principal Researcher, Cytogenetic Laboratory, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-3485-9123. Researcher ID (WOS): E-2147-2015. Author ID (Scopus): 6603279179.

Yana A. Savchenko, PhD, Senior Researcher, Cytogenetic Laboratory, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): K-6233-2017. Author ID (Scopus): 57016525100. ORCID: 0000-0003-0754-306X.

Andrew N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Director of the Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. Author ID (Scopus): 7006323832.

Funding

The study was carried out in the framework of the State Program № 0352-2016-001.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.