

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Алыева Мая Ходжамурадовна

**КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК В ПЕРМСКОМ КРАЕ: НЕКОТОРЫЕ
ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И СРЕДОВЫЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

14.02.02 – эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Фельдблюм Ирина Викторовна
доктор медицинских наук,
Зверев Сергей Яковлевич

Пермь – 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Проявления заболеваемости и смертности от колоректального рака	10
1.2 Молекулярная эпидемиология колоректального рака: факторы риска, ассоциированные с генетическими детерминантами.....	16
1.3 Медико-социальные и средовые факторы риска развития колоректального рака	23
1.4 Профилактика колоректального рака	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Материалы	40
2.2 Методы.....	42
Глава 3 ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕРМСКОМ КРАЕ	54
3.1 Проявления заболеваемости колоректальным раком населения Пермского края в 2002-2014 гг.	54
3.2 Проявления смертности от колоректального рака среди населения Пермского края в 2002-2014 гг.	67
Глава 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	73
Глава 5 ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время вклад основных неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, травмы и хронические респираторные болезни) в общую смертность составляет 68.5 %. При этом, если смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за 2002 – 2014 гг. снизилась на 30 %, от травм – на 48 %, от хронических респираторных болезней – на 18 %, то смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) остается стабильной [27].

Сложившаяся эпидемическая ситуация по ЗНО, сопровождающаяся неуклонным ростом заболеваемости, характерна для большинства экономически развитых стран мира [70].

Одной из приоритетных нозологических форм среди ЗНО как по уровню заболеваемости, так и по уровню смертности, на современном этапе является колоректальный рак (КРР), включающий рак ободочной кишки (С18 по МКБ-10), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (С19 – С21 по МКБ-10). Примерно 60 % всех случаев КРР регистрируются в экономически развитых странах, таких как Япония, США и страны Европы. Российская Федерация характеризуется средним уровнем заболеваемости КРР по отношению к мировой статистике ($24.5^{0/0000}$) с умеренной тенденцией к росту [6, 18].

На долю КРР с известной наследственной причиной, наиболее распространенными формами из которых являются семейный аденоматоз толстой кишки и наследственный не полипозный рак толстой кишки, приходится только 4 - 7 % заболеваемости. Основная доля заболеваемости принадлежит спорадическому КРР (без выявленных доказательств наследственной предрасположенности), который составляет 93 – 96 % всех

злокачественных новообразований толстой кишки [9]. Поэтому, одновременно с поиском этиологического фактора ведутся эпидемиологические исследования, направленные на выявление факторов риска развития КРР (биологических, природных и социальных). Целенаправленное воздействие на факторы риска обеспечивает первичную профилактику развития патологических состояний в молодом возрасте и, следовательно, снижение бремени неинфекционной многофакторной патологии в старших возрастных группах.

Цель исследования

Изучить проявления заболеваемости колоректальным раком в Пермском крае и влияние генотипических, медико-социальных и средовых факторов на вероятность развития данной патологии.

Задачи исследования

1. Изучить основные проявления заболеваемости и смертности от колоректального рака на территории Пермского края (интенсивность, многолетнюю динамику, структуру) за 2002-2014 гг.;
2. Выявить распространенность среди населения Пермского края пяти полиморфизмов генов системы апоптоза (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A, и rs2279744 гена MDM2) и их влияние на вероятность развития колоректального рака;
3. Изучить влияние на вероятность развития колоректального рака некоторых медико-социальных и средовых факторов риска;
4. Выявить наиболее значимые медико-социальные и средовые факторы развития колоректального рака при их сочетанном воздействии.

Научная новизна работы

Определены интенсивность, тенденции в многолетней динамике, гендерные особенности проявлений заболеваемости и смертности от КРР в Пермском крае. Установлена значимость изменения численности и постарения населения в формировании заболеваемости КРР.

Получены данные по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов апоптоза (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A, и rs2279744 гена MDM2) и их ассоциации с вероятностью развития КРР в российской популяции (на модели Пермского края).

Установлены наиболее значимые региональные медико-социальные и средовые факторы, ассоциированные с заболеваемостью КРР при сочетанном их воздействии.

Теоретическая и практическая значимость

Получены новые знания о значении полиморфизмов генов системы апоптоза (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A, и rs2279744 гена MDM2) в формировании предрасположенности к развитию КРР.

Определены региональные медико-социальные и средовые факторы, влияющие на вероятность развития КРР, в том числе, выявлена обусловленность риска развития КРР от количества потребления красного мяса, продуктов из переработанного мяса и молочных продуктов. Установлена неравнозначность факторов, ассоциированных с вероятностью развития КРР среди мужчин и женщин.

Полученные результаты могут служить платформой для разработки региональных и персонифицированных программ профилактики, а также организации поискового скрининга для прогнозирования развития КРР.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой совокупность эпидемиологических (описательно-оценочных и аналитических исследований (типа «случай-контроль»)), социологических (метод формализованного интервью), молекулярно-генетических (выявление однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNPs, single nucleotide polymorphisms)) и статистических методов. Основными методологическими характеристиками работы являются целостность, комплексность, системность, объективность и валидность.

В работе обобщен большой объем данных, полученных за многолетний период с 2002 г. по 2014 гг.

Положения, выносимые на защиту:

1. Профилактика КРР является одним из приоритетных направлений деятельности в здравоохранении. Заболеваемость раком ободочной кишки обусловлена преимущественно наличием на изучаемой территории риска заболеть, заболеваемость раком прямой кишки – демографическим компонентом (изменение численности и половозрастной структуры населения). Для слежения за заболеваемостью КРР в рамках социально-гигиенического мониторинга целесообразно использовать как интенсивные, так и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости для выявления территорий риска, характеризующихся интенсификацией действующих или появлением новых факторов риска.
2. Частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов TP53 (rs1800371, rs1042522), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) в российской популяции (на модели Пермского края) достоверно отличается от таковых в других географических популяциях (Африка, Америка, Восточная Азия, Европа и Южная Азия) и составляет 0.7 %, 69.6 %, 9.2 %, 6.2 %, 17.3 % соответственно. Установлена достоверно меньшая вероятность развития КРР при носительстве гетерозиготного генотипа (G/T) полиморфизма rs2279744 гена MDM2.
3. Приоритетными медико-социальными и средовыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью развития КРР являются наличие полипоза толстой кишки, употребление острой пищи, нерегулярное прохождение профилактических медицинских осмотров, длительность запоров, отягощенный семейный онкологический анамнез, возраст, употребление продуктов из переработанного мяса и красного мяса. Заболеваемость КРР в популяции в целом на 56.4%

детерминируется изученными факторами риска. Выявлены различия в приоритетности факторов риска среди мужчин и женщин.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены комплексным подходом, большим количеством и разнообразием изученных материалов, накопленных за длительный период наблюдения, и применением адекватных современных эпидемиологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на заседаниях Пермского Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2014 г., 2015 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Профилактическая медицина-2015» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (г. Пермь, 2016 г.), 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (г. Курск, 2016 г.), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы эпидемиологии от истории к современности» (к 85 летнему юбилею кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)» (г. Москва, 2016 г.).

Всего по материалам диссертации сделано 6 докладов, в том числе 4 – на всероссийских научных конференциях.

Внедрение результатов исследования

Методы оценки заболеваемости и смертности с использованием как интенсивных, так и стандартизованных по возрасту показателей внедрены в работу органов и учреждений Роспотребнадзора по Пермскому краю для слежения за проявлениями заболеваемости КРР в раках социально-

гигиенического мониторинга. По итогам работы подготовлены региональные методические рекомендации по профилактике КРР для врачей эпидемиологов, онкологов и врачей медицинских центров профилактики. Материалы исследования внедрены в практику работы ГБУЗ ПК "Центр медицинской профилактики", а также используются в учебном процессе на кафедрах эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО, онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии и общественного здоровья и здравоохранения Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (г. Пермь) при чтении лекций и проведения практических занятий со студентами медико-профилактического, лечебного и педиатрического факультетов, а также ординаторами и слушателями факультета дополнительного профессионального образования.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №7 от 22.10.2014 г.).

По материалам диссертации опубликованы 12 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Автором запланированы, организованы и проведены исследования, сформированы цели и задачи, определены объемы и методы исследований, проведены эпидемиологические и лабораторные исследования, созданы электронные базы данных, проведена статистическая обработка, выполнен анализ, обобщение и обсуждение результатов, подготовлены публикации и

методические рекомендации по теме диссертации. Доля участия в сборе материала составляет 70%, в обобщении материалов – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 37 источников отечественных и 125 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 52 таблицами.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 115030310051.

Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Проявления заболеваемости и смертности от колоректального рака

Неинфекционные заболевания (НИЗ) являются одной из основных проблем в области здравоохранения на современном этапе. Общеизвестно их разрушительное воздействие на общество, экономику и общественное здравоохранение. Снижение бремени НИЗ является приоритетной задачей и необходимым условием для устойчивого развития всех стран. В период с 1990 по 2013 год, доля случаев смерти от НИЗ в мире существенно возросла (с 57 % в 1990 году до 70 % в 2013 году) [6, 18].

Одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире являются ЗНО. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от ЗНО в мире в 2012 г. составили 182 и 102 на 100 000 населения соответственно, что соответствует свыше 14 миллионам новых случаев заболеваний и 8 миллионам случаев смерти, ассоциированных со ЗНО [70]. Увеличение стандартизованного показателя заболеваемости ЗНО в период с 1990 по 2013 г. характерно для абсолютного большинства стран мира (153 из 188 стран), в некоторых странах Северной Африки, на Ближнем Востоке, Африке к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии и Океании заболеваемость увеличилась более чем на 20 %. Стандартизированный уровень смертности от ЗНО за этот же период, наоборот, снизился в 126 из 188 стран [71].

ЗНО преимущественно являются возраст-ассоциированными заболеваниями. В возрастной группе 60 лет и старше диагностируются 68.6 % случаев заболевания среди мужчин и 64.1 % среди женщин [11]. Вероятность развития ЗНО в течение жизни чрезвычайно высока: у одного из трех мужчин (29.9 %) и у одной из пяти женщин (20.1 %) развивается ЗНО в период от рождения до достижения возраста 79 лет [71].

Глобальные демографические процессы, происходившие в обществе в XX веке, уже привели к резкому росту численности и пропорции пожилых людей [5, 76]. Такая тенденция сохраняется и является справедливой и для России. В 2014 г. доля населения России в возрасте 60 лет и старше составила 19.4 %, прогнозируется, что число пожилых людей будет неуклонно расти и к 2050 г. составит около 28 % [76].

По прогнозам Международного агентства по изучению рака, за период с 2012 г. по 2035 г. число ежегодно регистрируемых новых случаев рака в мире увеличится с более чем 14 миллионов до 23 миллионов только за счет роста численности населения и его старения, и до 29.4 миллионов за счет совместного влияния демографических изменений и увеличения риска заболеть [91].

Экономические потери от ЗНО складываются из двух компонентов: прямые затраты на профилактику, лечение и реабилитацию, страхование и социальное обеспечение больных, а также на научные исследования и медицинское обследование. Косвенные издержки измеряются произведенным национальным доходом в связи с потерей трудоспособности или преждевременной смертью больного в трудоспособном или детском возрасте [1]. Самые высокие финансовые затраты на медицинское обслуживание характерны для начального периода после диагностики ЗНО у пациента, а также в конце жизни пациентов, умирающих от ЗНО, минимальные затраты – в промежуточный период [158]. Колоссальное бремя экономических затрат, обусловленное ЗНО, в 2010 году

составило стоимость эквивалентную более чем 2 % от общего объема мирового ВВП (приблизительно 1.16 триллионов долларов США) [140].

Одной из приоритетных нозологических форм среди ЗНО как по уровню заболеваемости, так и по уровню смертности, на современном этапе является колоректальный рак (КРР), который включает следующие нозологические формы: рак ободочной кишки (С18 по МКБ-10), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (С19 – С21 по МКБ-10). По данным Международного агентства по изучению рака (2012 г.) в высокоэкономически развитых странах КРР занимает четвертое ранговое место по уровню заболеваемости (уступая раку молочной железы, предстательной железы и легкого) и третье по уровню смертности (после рака легкого и молочной железы). В странах с низким уровнем экономического развития КРР входит в десятку наиболее значимых форм ЗНО по уровню заболеваемости и смертности, занимая 8 и 9 ранговые места соответственно. Общий уровень заболеваемости КРР в странах с очень высоким уровнем экономического развития в 6.2 раза превышает уровень заболеваемости в странах с низким уровнем (стандартизованный показатель заболеваемости в 2012 г. составил 30.6 и 4.9 на 100 000 населения соответственно). Разрыв между данными экономическими категориями стран по уровню смертности менее выражен и составляет 2.8 раза (стандартизованный показатель смертности в 2012 г. составил 11.0 и 3.9 на 100 000 населения соответственно).

В 2013 году количество лиц в мире, у которых был впервые выявлен КРР, увеличилось почти в два раза (на 92.2 %) по сравнению с 1990 годом (1 572 59 и 818 440 случаев в год соответственно). Установлено, что КРР относится к формам ЗНО, эпидемиологическая значимость которых обусловлена интенсификацией воздействия факторов риска, улучшением выявления и достоверности учета, а также изменением возрастного состава населения [35]. Большая часть отмеченного роста заболеваемости КРР объясняется постарением (41.5 %) и общим увеличением количества

населения (35.0 %), однако даже при неизменной численности и структуре населения, заболеваемость увеличилась бы на 16 % в связи интенсификацией влияния других факторов [71].

Стандартизованные показатели заболеваемости КРР в России в соответствии с данными ракового регистра GLOBOCAN составили 24.5 на 100 000 населения, в сравнении с другими странами мира, эти показатели наиболее близки к Пуэрто-Рико, Кипру, США и Республике Беларусь [70].

Среднемноголетний стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) и раком прямой кишки (РПК) в России за 10 лет (2005-2015 гг.) составил 13.1 и 10.4 на 100 000 населения соответственно. Показатель заболеваемости РОК колебался от 17.7 на 100 000 населения в Северо-Западном Федеральном округе (ФО) до 11.4 – в Северо-Кавказском ФО. Уровень заболеваемости РПК также характеризовался неоднородностью в пределах территории России, наибольший – в Уральском ФО (13.1 на 100 000 населения), наименьший – в Северо-Кавказском ФО (8.2 на 100 000 населения). Многолетняя динамика заболеваемости РОК характеризовалась умеренной тенденцией к росту (среднегодовой темп прироста - 1.2 %), РПК – стабилизацией (среднегодовой темп прироста – 0.8 %) [11].

Выраженная неравномерность распределения заболеваемости КРР не только в глобальном масштабе, но и на отдельных территориях Российской Федерации является следствием, как неоднородного распространения факторов риска, так и наличием специфических региональных факторов.

Отмечается, что заболеваемость КРР среди мужчин выше, чем среди женщин вне зависимости от уровня экономического развития государства. В структуре заболеваемости всеми ЗНО у мужчин в 2012 г. КРР повсеместно занимал третье место, уступая раку легкого и предстательной железы. Среди женщин КРР являлся третьим наиболее распространенным ЗНО в России после рака молочной железы и кожи, в мире в целом и Европейском регионе ВОЗ - имел второе ранговое место.

Показатель заболеваемости КРР увеличивается в каждую последующую декаду жизни индивида и достигает наибольшего уровня в пожилом и старческом возрасте. В России среди детей (до 15 лет) ежегодно регистрируются единичные случаи заболеваний (менее 0.1 на 100 000 населения). Самый высокий уровень заболеваемости РОК и РПК в 2015 г. отмечался в возрастной группе 75-79 лет (146.2 и 91.1 на 100 000 населения соответственно), в то время как общий уровень заболеваемости РОК составил 26.7, РПК – 19.8 на 100 000 населения [11]. За период 2003-2013 гг. в России наблюдается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости, как РОК, так и РПК в возрастной группе 15-59 лет, прирост составил 24.3 % и 32.0 % соответственно. В старших возрастных группах (старше 60 лет) отмечается менее выраженный прирост заболеваемости РОК и стабилизация заболеваемости РПК [24].

В структуре причин смерти среди всех форм ЗНО в мире в 2012 г. КРР занимает четвертое и третье место среди мужчин и женщин соответственно. Наибольший стандартизованный показатель смертности от КРР отмечался в странах Европейского региона ВОЗ (12.2 на 100 000 населения), в состав которого входит Россия. Следует заметить, что КРР относится к группе наиболее перспективных ЗНО, поддающихся лечению при выявлении на ранних стадиях заболевания. За 10 лет (2005-2015 гг.) в России отмечалась благоприятная тенденция к умеренному снижению смертности от РПК (среднегодовой темп снижения 1.1 %), при этом, смертность от РОК остается стабильной на протяжении данного периода времени (среднегодовой темп снижения 0.3 %).

Продолжительность жизни больных КРР непосредственно связана со степенью распространенности опухолевого процесса. Одной из основных причин высокой смертности от КРР является позднее диагностирование заболевания. Так, при выявлении КРР в I – II стадиях уровень пятилетней выживаемости больных составляет 80 – 90 %, а при III – IV (вовлечении в патологический процесс регионарных лимфатических узлов и наличие

отдаленных метастазов) — не превышает 50 % [20]. В России в 2013 г. показатели ранней диагностики рака значительно улучшились по сравнению с 1993 г., доля больных РОК, выявленных на I - II стадиях увеличилась с 16.6 до 41.9 %, доля больных РПК – с 29.4 до 48.2 % [135].

Кумулятивный риск развития КРР в российской популяции, т. е. риск развития КРР, которому подвергся бы индивид в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти, составил 3 % (41 место из 183 стран мира), в тоже время кумулятивный риск умереть от КРР в возрасте 0 – 74 лет составил 1.8 % (9 место из 183 стран мира) [11, 71].

В свете вышеизложенного динамическое наблюдение за показателями заболеваемости ЗНО в целом и КРР в частности, является чрезвычайно актуальным для прогнозирования онкоэпидемической ситуации, проведения оценки риска и планирования профилактических мероприятий. В настоящее время слежение за заболеваемостью и смертностью осуществляется на практике в рамках социально-гигиенического мониторинга. Следует заметить, что такое слежение проводится на основании интенсивных, а не стандартизованных показателей, что не позволяет дифференцировать демографические факторы риска от средовых и, следовательно, ведет к снижению эффективности профилактических мероприятий.

Между тем, Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. определяет переход от дорогостоящей реактивной модели обеспечения здравоохранения к профилактической, в том числе на основе «мониторинга общественного здоровья и факторов риска развития заболеваний, формирования профилактической среды» [30].

Таким образом, выраженная неравномерность распределения заболеваемости КРР по территории требует организации и проведения региональных исследований по определению факторов риска, действующих на конкретной территории с последующей разработкой профилактических программ.

1.2 Молекулярная эпидемиология колоректального рака: факторы риска, ассоциированные с генетическими детерминантами

Многочисленные исследования последних лет указывают, на значительную роль генетических детерминант в развитии заболеваемости ЗНО в целом и КРР в частности. Оценка ассоциации генетических факторов с риском развития ЗНО является одной из задач специального направления эпидемиологии как науки – молекулярной эпидемиологии.

Понятие «молекулярная эпидемиология» стало известно научному сообществу в 1973 г. благодаря статье E.D. Kilbourne «Молекулярная эпидемиология гриппа» [94]. Это новое направление в эпидемиологии предусматривает вовлечение молекулярных, клеточных и других биологических измерений в эпидемиологические исследования (P.A. Schulte, 1993 г.) [135]. В отечественной научной литературе определение данного термина впервые было представлено в 1989 г. В.Д. Беляковым и Р.Х. Яфаевым, которые обозначили молекулярную эпидемиологию как «раздел эпидемиологии, изучающий молекулярные механизмы эпидемического распространения возбудителей, их сохранения в межэпидемический период и разрабатывающий методы слежения за этими взаимосвязанными процессами» [2]. Развитие молекулярной эпидемиологии началось с определения генетической характеристики возбудителей инфекционных заболеваний (от идентификации единичных генов до полногеномного секвенирования), а также их взаимодействия с белковыми продуктами (рецепторами) генов восприимчивости человека [7]. За короткое время эти подходы вышли за рамки инфекционной патологии и стали применяться для выявления, описания и измерения молекулярных изменений, связанных с канцерогенезом, с наследственным генетическим полиморфизмом, относящимся к метаболической восприимчивости, и с

«раковыми» генами [13]. Понятие «молекулярной эпидемиологии рака» впервые было сформулировано в начале 1980-х годов F.P. Perera и I.V. Weinstein, эта область знаний продолжает стремительно развиваться в настоящее время [119]. Молекулярная эпидемиология рака изучает особенности распространения на популяционном уровне молекулярных изменений, приводящих к развитию ЗНО [12].

До недавнего времени большинство эпидемиологических исследований ЗНО (традиционный эпидемиологический аналитический подход) были ограничены лишь оценкой возможных ассоциаций между воздействием потенциальных причинных факторов окружающей среды и исходом (заболеваемость или смертность). При этом события, занимающие промежуточное положение между ними, оставались недоступными для изучения [56]. Молекулярная эпидемиология рака привносит как новые возможности для понимания патогенеза заболевания путем выявления определенных генов и их вариаций, влияющих на риск развития ЗНО, так и позволяет определять их частоту встречаемости в отдельных популяциях. Следовательно, молекулярная эпидемиология имеет значительный потенциал в первичной профилактике рака путем выявления приоритетных генетических маркеров в разрезе отдельных территорий и формирования групп риска на основании анализа генетических признаков у отдельного индивида с последующей разработкой персонализированной профилактики [12, 120].

Среди всех случаев КРР известную наследственную причину имеют только 4 - 7 % [9]. К ним относятся синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, MUTYH-ассоциированный полипоз, ювенильный полипоз, наследственный смешанный полипоз и синдром Пейтца-Йегерса, первые два из которых являются наиболее частыми формами КРР, обусловленными наследственной предрасположенностью (Таблица 1). Риск развития данных синдромов у людей с врожденными

мутациями чрезвычайно велик и может достигать 100 %, наличие средовых факторов на риск развития этих опухолей практически не влияет [100].

Таблица 1 - наследственные синдромы колоректального рака

Синдром	Мутации в генах	Модель наследования
Синдром Линча	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	аутосомно-доминантная
Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки	<i>APC</i>	аутосомно-доминантная
MUTYH-ассоциированный полипоз	<i>MUTYH (MYH)</i>	аутосомно-рецессивная
Синдром Пейтца-Йегерса	<i>LKB1 (STK11)</i>	аутосомно-доминантная
Ювенильный полипоз	<i>SMAD4 (~30%) BMPRIA (~20%)</i>	аутосомно-доминантная
Наследственный смешанный полипоз	<i>GREM1</i>	аутосомно-доминантная

При этом основная доля заболеваемости (93 - 96 %) принадлежит КРР без выявленных доказательств наследственной предрасположенности, который, согласно данным зарубежной и отечественной литературы, определяется как «спорадический» [31, 54].

Спорадический КРР считается многофакторным заболеванием. Факторы, которые его обуславливают, можно условно разделить на 2 типа: корректируемые (медико-социальные и средовые) и не корректируемые (генотипические). Не смотря на значительное влияние в этиологии КРР средовых факторов, индивидуальный риск развития спорадического рака определяется генетической предрасположенностью, в том числе вариациями генома (генетическими полиморфизмами).

В современных условиях D. Hanahan и R. Weinberg выделили следующие генные системы, участвующие в развитии ЗНО: системы генов апоптоза, контроля клеточного цикла, репарации ДНК, иммунного ответа,

инвазии и метастазирования, трансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты [81].

Предполагается, что основой канцерогенеза, независимо от локализации опухоли являются именно генетические нарушения, приводящие к дисбалансу управления процессом деления клеток. В норме количество клеток регулируется посредством динамического равновесия между двумя противоположными процессами: клеточного деления и элиминации. Одним из главных признаков новообразования является прибавление клеточной массы, опережающее клеточную гибель, которое обусловлено активацией процессов пролиферации или апоптоза (программируемой клеточной гибели), а чаще всего – за счёт сочетанного нарушения обоих этих процессов [10].

Роль апоптоза чрезвычайно велика на всех этапах индивидуального развития организма человека от тканеобразовательных процессов эмбриогенеза до удаления потенциально опасных клеток (опухолевых, инфицированных вирусом и пр.). У взрослого человека благодаря апоптозу осуществляется поддержание клеточного гомеостаза. При этом, нарушения в регуляции механизмов программированной клеточной гибели лежат в основе патогенеза многих заболеваний: ингибирование приводит к развитию ЗНО, наоборот, неадекватная активация - к нейродегенеративным заболеваниям, иммунодефициту и бесплодию [3, 16, 65].

Апоптоз - это сложный многоступенчатый процесс, который является эффективной мерой профилактики злокачественной трансформации ткани, ввиду элиминации потенциально измененных клеток [141]. Ключевую роль в механизме апоптоза играют каспазы, представляющие собой ферменты семейства протеаз, которые в процессе апоптоза последовательно активируют друг друга. Результатом данных реакций является гибель клетки и расщепление ДНК. Существует два основных пути запуска каспазного каскада: внешний (рецепторный) и внутренний (митохондриальный).

Внешний путь запуска апоптоза активируется от воздействия внешнего сигнала на один из рецепторов на поверхности клетки и его взаимодействия с соответствующими внеклеточными лигандами.

Внутренний путь запуска апоптоза реализуется при повреждении ДНК под действием радиации, вирусов, бактерий, оксидативного стресса и других неблагоприятных факторов. В результате этого изменяется состояние мембраны митохондрий, через образовавшиеся в них поры в цитоплазму клетки выходят реактивные белки, например, цитохром-С, которые являются стимуляторами активации каспазного каскада. Ключевую роль в регуляции данного пути апоптоза осуществляет ген-супрессор опухолевого роста TP53, а также гены MDM2 и CDKN2A, белковые продукты которых обеспечивают сбалансированную функциональную активность TP53.

Повреждение клетки является сигналом для увеличения содержания и активности белка p53, продуцируемого геном TP53, в ядре. Белок p53 повышает проницаемость митохондриальных мембран клетки путем воздействия на гены, кодирующие белки семейств Bcl, Bax, открывающих и закрывающих каналы мембран. При нарушении функции белка p53 клетки с поврежденной ДНК делятся, накапливают мутации и не подвергаются апоптотической элиминации [16, 34]. Кроме того, p53 обладает способностью ограничения клеточного роста за счет активации генов, белковые продукты которых воздействуют на клеточное окружение путем ингибирования ангиогенеза и пролиферации соседних клеток [139].

Биологической функцией белка mdm2, кодируемого одноименным геном, является поддержание низкой концентрации p53 в нормальных клетках (без повреждения ДНК) [109]. Взаимодействие данных белков осуществляется по принципу обратной связи: белок mdm2 ингибирует активность p53 путем соединения с ним и выхода из ядра в цитоплазму, где происходит деградация p53, при этом, активация гена MDM2 осуществляется белком p53 (Рисунок 2). Нарушение функции mdm2, обусловленное изменением нуклеотидной последовательности в гене, также может привести

к снижению концентрации и активности p53 и, следовательно, угнетению его онкосупрессорной функции.

Ген ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (CDKN 2A) относится к семейству генов-супрессоров опухолевого роста. CDKN 2A кодирует несколько белков, наиболее изученными из которых являются p16 (ink4A) и p14 (arf) [107]. P16 участвует в регуляции клеточного цикла, контролирует рост и деление клеток. Другой белок, p14, связываясь с p53, препятствует его распаду, тем самым предотвращая рост опухолевых клеток (Рисунок 2).

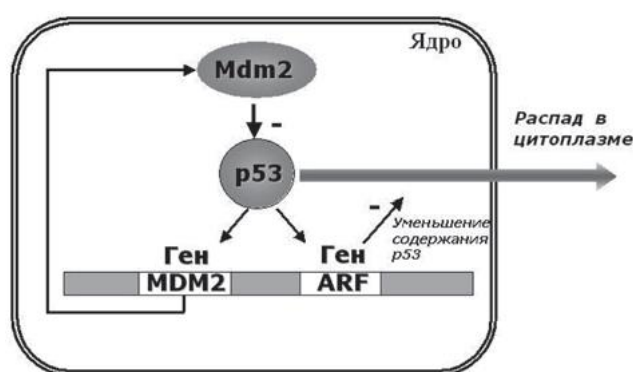


Рисунок 2 - регуляция содержания белка p53 и генов MDM2, CDKN 2A в нормально функционирующих клетках человека (Майборода А.А.)

Ген ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (CDKN 2A) относится к семейству генов-супрессоров опухолевого роста. CDKN 2A кодирует несколько белков, наиболее изученными из которых являются p16 (ink4A) и p14 (arf). Белок P16 (ink4A) участвует в регуляции клеточного цикла, контролирует рост и деление клеток. Другой белок, p14 (arf), связываясь с p53, препятствует его распаду, тем самым предотвращая рост опухолевых клеток (Рисунок 2) [127].

Экспериментальные подходы к установлению роли отдельных генов или значения отдельных полиморфизмов генов состоят в анализе их сцепления или ассоциации со ЗНО. Неуклонно растёт банк данных, свидетельствующих о наличии индивидуальной вариабельности по предрасположенности к ЗНО, включая КРР, обусловленной однонуклеотидными полиморфизмами генов (SNPs, single nucleotide

polymorphisms). Они представляют собой единичные изменения в нуклеотидной последовательности ДНК, происходящие с частотой приблизительно 1 на 1000 пар оснований [52].

Для выявления приоритетных SNPs с целью последующего включения в ассоциативные исследования учитывают их функциональное значение. Большинство генетических полиморфизмов являются синонимичными, т. е. замена нуклеотида не сопровождается изменением кодируемой аминокислоты. Наиболее важными с клинической точки зрения являются не синонимичные SNPs, которые приводят к вариации аминокислот в белковых продуктах генов. Наличие такой замены может вызвать изменение структуры или функции кодируемого белка, в том числе стабильности связывания с субстратом и промежуточными метаболитами и, следовательно, способствовать развитию заболевания [126].

Ввиду вышесказанного, для изучения индивидуального и популяционного риска развития КРР нами были исследованы полиморфизмы генов системы апоптоза TP53, MDM2 и CDKN 2A.

Однонуклеотидные полиморфизмы генов не являются непосредственной причиной развития КРР, однако их наличие может увеличивать риск развития заболевания в комплексе со средовыми факторами. Индивидуальное выявление полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития КРР, позволит в перспективе разработать персонифицированные профилактические рекомендации, а информация об их распространенности в отдельных популяциях – региональные программы профилактики.

1.3 Медико-социальные и средовые факторы риска развития колоректального рака

В ряду средовых факторов риска развития КРР наибольшим разнообразием и территориальными особенностями характеризуются питание и потребление питьевой воды. Это обусловлено климатическими, географическими, экономическими особенностями регионов и исторически сложившимися национальными традициями. Среди основных факторов, определяющих высокий риск развития КРР, рассматриваются такие черты «западного» образа жизни как гиподинамия и ожирение, избыточное потребление жиров и рафинированных углеводов, низкое содержание в пищевом рационе растительной клетчатки [92]. По данным ряда авторов риск развития КРР на 50 - 90 % определен особенностями питания [121]. Однако, несмотря на значительное количество популяционных исследований, роль большинства средовых факторов риска остается неоднозначной на сегодняшний день. Важно отметить, что результаты исследований представлены преимущественно зарубежными авторами, данные литературы об изучении ассоциации питания и водопотребления с риском развития КРР в российской популяции весьма ограничены и представлены результатами исследования популяции Юго-Восточной Сибири [160].

Одним из факторов питания, имеющим высокие уровни доказательности с риском развития КРР, является **употребление красного и переработанного мяса**. В 2015 году экспертами Международного агентства по изучению рака, после тщательного анализа всех имеющихся научных данных, сделано заключение о канцерогенном эффекте этих продуктов. Наличие такой ассоциации наиболее характерно для КРР, а также ряда других форм ЗНО (рак поджелудочной и предстательной желез). В соответствии с классификацией факторов и веществ по уровню

канцерогенности для человека, продукты из переработанного мяса отнесены к 1 классу (имеют достаточные доказательства канцерогенности для человека) наряду с формальдегидом, бенз(а)пиреном, ионизирующим излучением и другими. Установлено, что при ежедневном употреблении свыше 50 г таких продуктов риск развития КРР увеличивается на 18 %. Красное мясо по уровню канцерогенности для человека отнесено к классу 2А (вероятно канцерогенный агент, но доказательства канцерогенности для человека не являются окончательными) [51].

Приготовление мясных продуктов при высокой температуре или при непосредственном контакте с пламенем способствует образованию полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов, которые известны своими канцерогенными свойствами в исследованиях на животных моделях [89]. Кроме того, канцерогенное действие оказывают эндогенные (образуются при поступлении в организм железа животного происхождения) и экзогенные (поступают при употреблении продуктов из переработанного мяса с добавлением нитратов и нитритов) N-нитрозосоединения [62]. Еще одним возможным механизмом канцерогенеза служит избыточная секреция инсулина в ответ на употребление красного и переработанного мяса, последующая активация рецепторов инсулина может привести к увеличению пролиферации клеток и угнетению апоптоза [75].

Употребление рыбы является альтернативным источником белка, поступающем с пищей. Как свидетельствуют результаты исследований на животных, содержащиеся в рыбе полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 и омега-6 оказывают протективное действие на риск развития ЗНО [129]. Между тем, результаты мета-анализа обсервационных эпидемиологических исследований в популяции людей не демонстрируют убедительных доказательств снижения риска развития КРР при высоком потреблении рыбы (ОР = 0.88, 95 % ДИ: 0.78 – 1.00) [74]. Потенциальный механизм защитного действия ПНЖК заключается в их способности снижать

образование свободных радикалов и активных форм кислорода, а так же уменьшать пролиферацию и увеличивать апоптотический потенциал опухолевых клеток, кроме того, они обладают противовоспалительным эффектом [99, 129].

Рацион питания, включающий большое количество насыщенных жирных кислот (НЖК), которые содержатся преимущественно в продуктах животного происхождения (жирное мясо, сыр, сливочное масло, пальмовое масло, масло какао и другие), увеличивает риск развития КРР [80, 132]. Высокое потребление НЖК приводит к увеличению объема желчных кислот в толстой кишке. Желчные кислоты подвергаются распаду под действием кишечной микрофлоры, в результате их метаболизма образуются вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая кислота), которые обладают канцерогенными свойствами [49]. Однако ряд когортных проспективных исследований не подтверждает неблагоприятное влияние употребления НЖК на риск развития КРР, так по результатам мета-анализов не выявлено достоверной связи между потреблением животных жиров и риском развития КРР [40, 155].

Одним из ключевых компонентов здорового питания является достаточное **потребление свежих фруктов (ягод) и овощей**. Установлено, что потребление фруктов и овощей в соответствии с современными рекомендациями способствует снижению риска смерти от всех причин на 10 – 30 % [38]. При этом, по результатам многоцентрового популяционного исследования, 41.9 % взрослого населения России употребляют недостаточное количество фруктов и овощей [22].

Результаты мета-анализа проспективных когортных исследований демонстрируют, что высокий уровень потребления фруктов и овощей по сравнению с низким уровнем способствует снижению риска развития КРР на 10 % [43]. Однако, роль фруктов и овощей в формировании заболеваемости КРР не получила однозначной оценки в результатах разных авторов. В другом метаанализе, обобщившем результаты 22 аналитических

исследований, показан значительный защитный эффект при употреблении фруктов, в то же время, данная ассоциация не была выявлена для овощей [46]. Это может быть обусловлено отсутствием дифференциального подхода к виду овощей. Особое внимание заслуживает семейство крестоцветных (капустные), высокое потребление которых, по результатам мета-анализа, снижает риск развития КРР на 18 % [157]. Большое количество глюкозинолатов и индольных соединений, содержащихся в данных овощах, способствует детоксикации канцерогенов [26, 145]. Фрукты и некрахмальные овощи богаты содержанием других биологически активных соединений, микроэлементов, антиоксидантов, витаминов, фолиевой кислоты, флавоноидов, а также пищевых волокон, которые могут снизить риск развития КРР [96].

Роль **нерастворимых пищевых волокон**, преимущественно содержащиеся во фруктах, не крахмальных овощах и ржаном хлебе, в профилактике развития КРР остается полностью не установленной. Результаты аналитических эпидемиологических исследований носят противоречивый характер, с одной стороны, мета-анализ, включающий 13 проспективных когортных исследований показал отсутствие связи пищевых волокон со снижением риска развития КРР [118], с другой стороны - результаты мета-анализа, выполненного позднее утверждают, что употребление 10 г в день пищевых волокон имеет обратную связь с риском развития КРР [42].

Нерастворимые пищевые волокна благоприятно влияют на экскреторную функцию толстого кишечника за счет увеличения объема фекальных масс и сокращения времени их транзита по пищеварительному тракту, это способствует снижению концентрации желчных кислот и ферментов, которые агрессивно влияют на эпителиальную стенку толстой кишки [78]. Кроме того, в результате ферментации пищевых волокон бактериями толстой кишки образуются короткоцепочечные жирные кислоты,

которые активируют различные ферменты, участвующие в метаболизме химических соединений [133].

Продукты с высоким содержанием кальция (молоко, молочные продукты, рыба и морепродукты) могут иметь обратную связь с риском развития КРР. Витамин D является одним из жирорастворимых витаминов, основная часть которого синтезируется эндогенно (свыше 90 %) под действием ультрафиолетовых лучей на кожу, оставшаяся часть поступает с продуктами питания [84]. Основной функцией витамина D является поддержание гомеостаза кальция в организме.

Эпидемиологические исследования показывают, что употребление кальция связано со снижением риска развития КРР, однако суточная норма, обуславливающая защитный эффект существенно колебалась в разных исследованиях от 300 мг/сутки до 800 мг/сутки [59, 93]. Результаты мета-анализа девяти проспективных когортных исследований демонстрируют, что увеличение уровня содержания в крови 25-гидроксикальциферола (транспортная форма витамина D) на 10 нг / мл уменьшает риска развития КРР на 26 % [102]. Кроме того, высокий уровень 25-гидроксикальциферола в крови положительно влияет на выживаемость больных КРР [69]. Предполагается, что одной из причин более высокой смертности от КРР в северных регионах, характеризующихся малым количеством солнечных дней в году, по сравнению с южными, является низкие уровни содержания витамина D [143].

Кальций и витамин D, являясь синергистами, связывают провоспалительные желчные кислоты и насыщенные жирные кислоты в просвете толстой кишки, превращая их в нерастворимые соединения, что позволяет уменьшить их воспалительное действие на слизистую оболочку кишки [68]. Другой защитный механизм действия кальция и витамина D заключается в снижении пролиферации клеток, подавлении ангиогенеза и регуляции процессов апоптоза и дифференцировки клеток [98]. Кроме того, молочные и кисломолочные продукты содержат другие потенциальные

химические соединения, оказывающие профилактическое действие, такие как масляная кислота, конъюгированная линолевая кислота и сфинголипиды. В исследованиях на животных показано, что некоторые штаммы лактобактерий способны связывать гетероциклические амины, поступающие с пищей [162].

Не смотря на значительное число публикаций об ассоциации факторов питания с риском развития КРР, их оценка в разрезе отдельных территорий сохраняет свою актуальность. Следует отметить также, что отдельные пищевые вещества не попадают в организм изолированно, а являются частью рациона питания, не смотря на это, имеется очень ограниченное число публикаций в мировой литературе о комплексном подходе в изучении факторов питания, в России имеются единичные исследования.

Избыточный вес и ожирение являются важнейшими факторами риска развития таких неинфекционных заболеваний как сердечно-сосудистые, нарушения опорно-двигательной системы, более 20 форм ЗНО, включая КРР [23]. Кроме того, ожирение может значительно увеличивать тяжесть течения и смертность при гриппе и других инфекционных заболеваниях [14, 17]. По данным всемирной организации здравоохранения в 2014 году в мире более 1.9 миллиарда взрослых старше 18 лет (39 %) имели избыточный вес, из них свыше 600 миллионов (13 %) страдали ожирением. Эти состояния обусловлены энергетическим дисбалансом, при котором калорийность рациона превышает расход энергии организмом [23].

Мета-анализ тридцати когортных исследований показал наличие связи между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и раком всех локализаций толстой кишки, при этом наибольшая ассоциация установлена для дистального отдела ободочной кишки (ОР = 1.59, 95 % ДИ: 1.34-1.89) [128]. Установлено, что положительная ассоциация ожирения и КРР выражена сильнее у мужчин, чем у женщин. (ОР = 1,24, 95 % ДИ: 1.20–1.28 для мужчин и ОР = 1.09, 95 % ДИ: 1.04–1.12 для женщин) [82]. Относительный риск

развития КРР у мужчин с ожирением в 1.5 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела [140].

Увеличение смертности от рака имеет прямую зависимость с ИМТ, уровень смертности от ЗНО среди пациентов страдающих высокой степенью ожирения на 70 % выше по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [140]. Уровень физической активности существенно влияет на выживаемость пациентов с диагнозом КРР. Физическая нагрузка 150 мин/неделю умеренной интенсивности способствовала снижению общего риска смертности на 28 % (95 % ДИ: 20 - 35 %) у больных КРР [134].

Основная причина влияния ожирения на патогенез КРР заключается в том, что жировая ткань в организме, особенно висцеральный жир, могут выполнять функции эндокринных желез, активно синтезирующих адипокины, провоспалительные цитокины (интерлейкины-8, 6, 2), ферменты (лактатдегидрогеназы), фактор некроза опухоли- α [47, 64, 108, 128]. Продуцируемые молекулы влияют на течение иммунологических, метаболических и эндокринных процессов, вызывая хроническое системное воспаление, которое оказывает влияние на процессы инициации и прогрессии опухоли. Кроме системного действия, жировая ткань обладает способностью выступать проонкогенной средой, способствующей развитию опухоли в условиях гипоксии [159]. Важно отметить, что дисбаланс производства жировой тканью адипокинов приводит к развитию гиперинсулинемии и инсулинрезистентности, что оказывает благоприятное воздействие на микроокружение опухолевых клеток, увеличивая их выживаемость и пролиферацию. Кроме того, в результате окислительного стресса образуются метаболиты перекисного окисления липидов, которые обладают высокой токсичностью и мутагенным эффектом [106].

Качество **питьевой воды** оказывает существенное влияние на уровень заболеваемости ЗНО. В большинстве крупных городов России потребности в хозяйственно-питьевых водах обеспечиваются за счет поверхностных вод. При этом качество питьевой воды обусловлено следующими компонентами:

качество воды водоисточника, эффективность барьерной функции водопроводной станции и состояния водораспределительной сети [36]. Основным способом обеззараживания питьевой воды является хлорирование, что обусловлено рядом преимуществ данного метода: низкая стоимость, быстрота взаимодействия и сохранение эффекта в течение длительного времени [28]. Как свидетельствуют данные литературы, в водопроводной некипяченой воде, подвергшейся обработке хлором, сохраняются галогенированные и негалогенированные побочные продукты хлорирования, к которым относятся тригалометан, хлороформ и четыреххлористый углерод, которые проявляли свои канцерогенные свойства в опытах на животных [83].

Данные об ассоциации риска развития КРР и питьевой воды, содержащей побочные продукты хлорирования, остаются противоречивыми. Результаты мета-анализа, опубликованного в 1992 г. [110], свидетельствуют о положительной связи, при этом, по результатам другого мета-анализа, опубликованного позже (2010 г.), установлена положительная связь при общей оценке исследований типа «случай-контроль», но отсутствие связи у когортных [125]. Стоит отметить, крупное многоцентровое исследование типа «случай-контроль», проведенное среди жителей Испании и Италии, не установило связи между длительностью употребления воды, содержащей тригалометан и риском развития КРР [148].

Доля использования подземных вод в водоснабжении населения России в настоящее время составляет 46 % [37]. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году» в целом в стране не отвечали санитарным нормам и правилам 15.3 % подземных источников питьевого водоснабжения. Причинно-следственные связи между риском развития ЗНО, включая КРР, и подземными водами могут быть обусловлены как природными особенностями химического состава, так и антропогенным загрязнением питьевой воды.

Результаты когортного проспективного исследования, проведенного в одной из провинций Китая, демонстрируют, что потребление воды из подземных источников в течение длительного периода увеличивают риск развития КРР [55]. Выявленные закономерности, по мнению ряда авторов, связаны с высокой минерализацией подземных вод и содержанием в них радиоактивных веществ (мышьяк, хром, селен и др.) [58, 149]. Международным агентством по изучению рака трехвалентный мышьяк и шестивалентный хром классифицированы как канцерогены I группы (факторы, для которых существуют достоверные сведения о канцерогенности для человека). Хроническое воздействие этих металлов вызывает ЗНО толстой кишки и некоторых других органов (кожа, мочевого пузыря, легкие, печень, предстательная железа и центральная нервная система) [152].

Результаты исследования, полученные при изучении популяции Юго-Восточной Сибири, демонстрируют, что наличие децентрализованного водоснабжения и употребление бутилированной воды относятся к числу факторов, снижающих риск развития КРР [8].

Чрезмерное употребление алкоголя является одним из важнейших предотвратимых факторов риска возникновения неинфекционных заболеваний, включая целый ряд форм ЗНО (рак ротовой полости, гортани, глотки, пищевода, печени, молочной железы и КРР) [50].

По результатам проспективного когортного исследования среди жителей восьми западноевропейских стран, которое оценивало влияние употребления алкоголя на риск развития рака установлено, что около 10% всех случаев заболеваний среди мужчин и 3 % среди женщин ассоциированы с чрезмерным употреблением алкоголя. При этом, причинно-следственная связь между употреблением алкоголя и развитием КРР выявлена в 4 % случаев для обоих полов [136]. Положительная связь между потреблением алкоголя и увеличением риска развития КРР также подтверждается результатами ряда мета-анализов [44, 90, 161], однако некоторые исследования демонстрируют ассоциации только с риском развития рака

ободочной кишки, но не с раком прямой кишки [45]. Увеличение ежедневной дозы употребления алкоголя имеет положительную линейную связь с риском развития КРР. По результатам мета-анализа, включающего 61 аналитическое исследование, установлено, что относительный риск развития КРР составил 1.07 (95 % ДИ: 1.04-1.10), 1.38 (95 % ДИ: 1.28-1.50) и 1.82 (95 % ДИ: 1.41-2.35) при употреблении 10, 50 и 100 г/сутки алкоголя соответственно [67]. Кроме того, отмечается более сильная положительная ассоциация употребления алкоголя с риском развития КРР в исследованиях среди населения азиатских стран по сравнению с западными странами [67].

Точные механизмы, обуславливающие канцерогенное действие спиртосодержащих напитков остаются неизвестными, предполагается несколько путей развития КРР под влиянием употребления алкоголя. Одним из ведущих механизмов канцерогенеза является угнетение всасывания в кишечнике профилактических компонентов питания, прежде всего фолиевой кислоты. Другие предполагаемые механизмы канцерогенеза этанола и его метаболита ацетальдегида включают повреждение слизистой оболочки кишки и ее хроническое воспаление [116].

Табакокурение является самым значительным фактором риска развития ЗНО, который обуславливает почти 22 % всех случаев смерти от ЗНО в мире [73]. По данным ВОЗ (2015 г.) Российская Федерация относится к числу стран с высоким уровнем распространения табакокурения: 59.0 % российских мужчин и 22.8 % женщин в возрасте старше 15 лет курят [154]. Между тем, Международное агентство по изучению рака, на основании эпидемиологических данных, сделало заключение о канцерогенном влиянии табакокурения на развитие КРР [87].

На основании результатов мета-анализа 24 проспективных когортных исследований установлено, что не только курящие индивиды, но и бросившие курить имеют более высокий риск развития КРР по сравнению с лицами, которые никогда не курили [57]. Табакокурение является дозозависимым фактором риска, увеличение количества выкуриваемых

сигарет в день и стажа курения прямолинейно повышает риск развития КРР [146]. При этом результаты мета-анализов указывают, что ассоциация курения с риском развития рака прямой кишки более сильная, чем с раком ободочной кишки [61, 66].

Кроме того, по результатам мета-анализа 16 исследований установлена связь табакокурения с неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом КРР. Риск смертности от всех причин смерти среди куривших пациентов был выше в 1.26 раза (95 % ДИ: 1.15-1.37) по сравнению с пациентами которые никогда не курили [150].

Никотин, поступающий в организм при употреблении табачных изделий, способствует канцерогенезу. Канцерогенный эффект никотина обусловлен нарушением процессов клеточного метаболизма посредством активации ацетилхолиновых рецепторов, которые обуславливают активацию про-опухолевых сигнальных путей в клетке (образование онкогенов и инактивация генов-супрессоров) [77]. Никотин увеличивает выживаемость раковых клеток, способствует их пролиферации и миграции, повышая метастатический потенциал опухолевых клеток. В исследованиях на животных моделях с ксенотрансплантатами клеток КРР было обнаружено, что никотин усиливает васкуляризацию опухоли. Вследствие патологического ангиогенеза увеличивается выживаемость и темпы роста опухоли [131].

Влияние **хронических запоров** на риск развития КРР до настоящего времени остается предметом научных дискуссий. Между тем, данный клинический симптом является одним из наиболее часто встречающихся в гастроэнтерологии, его распространенность в мире среди взрослого населения составляет около 14 %, у лиц старше 60 лет - 30–60 % [32, 142]. Предполагаемая причинно-следственная связь между запорами и риском развития КРР обусловлена увеличением концентрации канцерогенных веществ в каловых массах и длительностью контакта этих веществ с

эпителием толстой кишки, повреждением слизистой оболочки и развитием ее воспаления [53].

Масштабное когортное исследование, включавшее 28 854 индивидов с синдромом хронического запора и 86 562 без данной патологии, выявило прямую связь с риском развития как доброкачественных, так и злокачественных новообразований толстой кишки среди лиц, страдающих хроническим запором [79]. Между тем, результаты опубликованного ранее мета-анализа указывали на наличие прямой связи с риском развития КРР в исследованиях типа «случай-контроль» (17 исследований), но отсутствие ассоциации в когортных [123]. Ряд других когортных исследований также сообщали об отсутствии связи между запором и КРР [115, 117], иные выявили положительную связь [95, 153].

Таким образом, как показал анализ зарубежных исследований, средовые факторы оказывают значительное влияние на риск развития КРР. Однако в доступной отечественной литературе практически нет работ по изучению ассоциации средовых факторов с риском развития КРР и их распространенности в российской популяции. При этом изучение ассоциации факторов риска развития КРР и выбор наиболее значимых факторов для отдельных территорий должен рассматриваться с позиции строго доказанных научных фактов, включающий различные уровни доказательности (от экспериментальных исследований на животных моделях и клеточных культурах до мета-анализов). Данный принцип является основополагающим для наиболее эффективного распределения ресурсов для профилактики КРР.

Все большее количество исследований свидетельствует, что ЗНО, в том числе КРР являются не исключительно генетическими или экологическими (зависящими от факторов окружающей среды) заболеваниями. Уже в 1968 г. В. MacMahon предложил, что факторы окружающей среды могут индуцировать развитие ЗНО через механизм генетических мутаций, в то время как генетические мутации могут изменять степень воздействия факторов окружающей среды [103]. Не смотря на усилия мирового научного

сообщества, не удастся найти высокопенетрантные гены, ответственные за развитие спорадического КРР. Ввиду этого большинство исследований в настоящее время сосредоточены на поиске общих генетических изменений, которые самостоятельно не могут существенно влиять на риск развития рака, но при совместном воздействии с факторами окружающей среды могут привести к развитию рака [111]. Однако к настоящему времени взаимодействия ген-среда изучены лишь для небольшого количества полиморфизмов генов [137].

Основными генами-кандидатами для исследования взаимодействий с факторами окружающей среды являются те гены, которые кодируют ферменты, участвующие в метаболизме установленных экологических факторов риска развития рака.

Таким образом, знания о взаимодействиях генетических и средовых факторов позволят в будущем проводить индивидуализированные профилактические консультации до выявления КРР у пациента, а так же проведение персонифицированного лечения после установления диагноза [86].

1.4 Профилактика колоректального рака

Первостепенными задачами для современного здравоохранения являются, усиление профилактической направленности за счет формирования единой профилактической среды и ориентация на сохранение здоровья человека, которые отражены в государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства РФ №294 от 15.04.2014 г. Программа включает 11 подпрограмм, первой из которых обозначена «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи». Одним из результатов реализации данной программы должно стать снижение показателя смертности от новообразований (в том числе злокачественных) до 190 на 100 000 населения [25].

Профилактика ЗНО, включая КРР, представляет собой систему, включающую первичную (доклиническую), вторичную (клиническую) и третичную (противорецидивную) профилактику [21].

Первичная профилактика играет ведущую роль в снижении заболеваемости ЗНО. Мероприятия данной группы с одной стороны, направлены на выявление и нейтрализацию неблагоприятных медико-социальных и средовых факторов, с другой - на учет и коррекцию биологических особенностей самого организма (наследственная и приобретенная предрасположенность к возникновению ЗНО, возрастные особенности) [21].

По данным ВОЗ более трети всех случаев ЗНО можно предотвратить путем эффективного контроля и оптимизации действующих на организм факторов внешней среды [140]. Предполагается, что от 66 % до 75 % случаев спорадического КРР можно было бы предотвратить за счет соблюдения

здорового образа жизни [121]. Профилактика же может быть эффективной только при комплексном рассмотрении факторов и условий, способствующих возникновению заболевания. Знание факторов риска является важной основой для выработки научно обоснованного эпидемиологического подхода к первичной профилактике КРР.

Комплексное изучение генома, протеома и метаболома человека явились основанием для возникновения в структуре здравоохранения качественно нового направления – предиктивно-превентивной медицины. Данное направление, в отличие от лечебной медицины, предполагает активное воздействие на организм потенциального пациента с целью своевременной коррекции потенциально возможного патологического процесса на доклиническом этапе развития. Соответственно, любые диагностические и медикаментозные мероприятия должны подбираться строго индивидуально, учитывая особенности генома индивидуума [4].

Вторичная профилактика - раннее выявление и лечение начальных стадий КРР и предраковых состояний - осуществляется путем проведения периодических обследований индивидуумов из группы риска (мужчины и женщины старше пятидесяти лет). Современные скрининговые тесты для выявления КРР включают анализ кала на скрытую кровь (гваяковый и иммунохимический тесты), сигмоскопию, ирригоскопию, фиброколоноскопию, а так же виртуальную колоноскопию (инновационное исследование с помощью компьютерного томографа). Имеющиеся на сегодняшний день профилактические обследования отличаются друг от друга стоимостью, трудоёмкостью, чувствительностью и степенью инвазивности.

В настоящее время наиболее высокочувствительным (95 %) и высокоспецифичным (95 %) тестом в диагностике заболеваний толстой кишки является фиброколоноскопия [60]. Однако данный метод не может использоваться в профилактических целях для массовых обследований

населения ввиду неудобства для пациента, риска развития осложнений, высокой себестоимости [104].

Широко распространенными неинвазивными методами скрининга КРР являются анализы кала на скрытую кровь. По результатам крупного проспективного рандомизированного исследования установлено, что ежегодное проведение анализа кала на скрытую кровь позволило снизить смертность от КРР на 33 % [105]. Не смотря на доказанную эффективность этих методов, они обладают низкой чувствительностью и специфичностью. В зависимости от модификации теста и кратности применения, чувствительность колебалась от 37 до 79 % [41].

Наличие недостатков в существующих скрининговых тестах обусловили поиски новых оптимальных неинвазивных методов ранней диагностики КРР. Наиболее перспективным является обнаружение специфических фекальных онкомаркеров КРР (ДНК-маркеры в колоноцитах) [15]. Предпосылками разработки данных тестов явилось интенсивное изучение молекулярных механизмов канцерогенеза КРР. Наиболее перспективными высокоспецифичными ДНК-маркерами являются мутации в генах, участвующих в разных стадиях канцерогенеза КРР. К ним относятся мутации генов K-ras, BRAF, APC, TP53 и некоторые другие. Недостаточные чувствительность и специфичность определения мутаций в одном гене привели к разработке диагностических панелей, позволяющих исследовать набор из нескольких ДНК-маркеров. Не смотря на то, что диагностические панели требуют совершенствования и дифференциального подхода к набору ДНК-маркеров для каждой стадии развития новообразования толстой кишки (от аденом до аденокарцином), они уже сейчас демонстрируют более высокие уровни чувствительности и специфичности по сравнению с анализом кала на скрытую кровь [88].

Третичная профилактика ЗНО, включая КРР, обеспечиваемая, главным образом, медицинскими организациями, включает комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов и метастазов, а

также возникновение первичных множественных локализаций ЗНО у ранее излеченных пациентов.

Таким образом, анализ данных литературы по эпидемиологии КРР показал, что, несмотря на большое количество публикаций по данному направлению в зарубежной литературе, результаты большинства исследований противоречивы и требуют дополнительных исследований. В отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению факторов риска развития КРР и распространенности однонуклеотидных полиморфизмов генов как потенциальных маркеров первичной персонифицированной профилактики КРР.

Неизученными остаются такие вопросы как:

- Эпидемиологические проявления заболеваемости КРР на отдельных территориях;
- Распространенность и ассоциации полиморфизмов генов системы апоптоза с вероятностью развития КРР;
- Выявление приоритетных региональных медико-социальных и средовых факторов риска;
- Комплексное влияние факторов риска на формирование заболеваемости КРР.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, клинической базой явился многопрофильный медицинский стационар г. Перми, лабораторной базой - диагностическая лаборатория ГКУЗ ПК "Пермский Краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями".

2.1 Материалы

Характеристика материалов исследования представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – характеристика материалов исследования

№ п/п	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество лет/ наблюдений	Задачи исследования
1.	Данные официальной статистики	2002 – 2014гг.	13 лет	Изучение проявлений заболеваемости и смертности от КРР в Пермском крае
1.1	Учетно-отчетная форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»,	2002 – 2014гг.	13 лет (14191 случай заболевания КРР)	Ретроспективный анализ заболеваемости КРР в Пермском крае по данным официальной статистики

№ п/п	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество лет/наблюдений	Задачи исследования
1.2	Учетно-отчетная форма № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями»	2002 – 2014гг.	13 лет	Ретроспективный анализ учета заболевших КРР в Пермском крае
1.3	Учетно-отчетная форма № 51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»	2002 – 2014 гг.	13 лет (10108 случаев смерти от КРР)	Ретроспективный анализ смертности от КРР в Пермском крае по данным официальной статистики
2	Бланк интервью «Изучение медико-социальных и средовых факторов риска развития колоректального рака в Пермском крае» (Приложение №1)	2014-2015 гг.	2 года, 389 бланков интервью	Изучение медико-социальных и средовых факторов риска развития КРР в Пермском крае
3	Образцы крови исследуемых лиц для проведения лабораторных исследований	2014-2016 гг.	3 года 409 образцов крови, каждый образец исследовался на наличие 5-ти полиморфизмов (2015 реакций)	Выявление наличия полиморфизмов генов TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744)

2.2 Методы

Для решения задач исследования были использованы эпидемиологические, молекулярно-генетические, социологические и статистические методы.

2.2.1 Эпидемиологические методы

Описательно-оценочные

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от КРР проведен среди жителей Пермского края в 2002 – 2014 гг. (до 1 декабря 2005 г. Пермская область), численность населения в 2014 г. составила 2636154 человек, средняя численность населения за 2002 – 2014 гг. - 2701174 человек.

Проведена оценка:

многолетней динамики заболеваемости с определением эпидемической тенденции среди всего населения в целом и в отдельных половых и возрастных группах;

многолетней динамики смертности от КРР с определением эпидемической тенденции среди всего населения в целом и среди мужчин и женщин;

структуры заболевших КРР по полу, возрасту и клиническим стадиям впервые выявленного КРР.

Анализ заболеваемости и смертности выполнен на основе расчета интенсивных на 100 000 населения и стандартизованных по возрасту показателей. В качестве стандарта возрастной структуры населения применяли мировой стандарт (WHO World Standard) [39]. Для расчета стандартизованных показателей использованы данные территориального

органа Федеральной государственной статистики по Пермскому краю о численности и половозрастном составе населения.

Стандартизованные по возрасту показатели представляют собой условные величины позволяющие получить эпидемиологическую оценку заболеваемости или смертности на определенной географической территории или в определенный временной период при устранении неоднородности возрастного состава населения [19]. Иными словами, стандартизованные показатели демонстрируют такой уровень интенсивности и динамики заболеваемости (смертности), если бы состав сравниваемых групп был одинаковым. Следовательно, это позволяет выявить территории риска (с высоким уровнем заболеваемости или смертности) за счет влияния медико-социальных и средовых факторов риска, а не процесса старения населения.

Для определения долевого участия демографических изменений (численности населения и его возрастной структуры) и факторов риска в формировании прироста абсолютного числа случаев КРР был использован метод компонент [33].

Аналитические

Исследование типа «случай-контроль»

Изучение медико-социальных и средовых факторов риска развития КРР выполнено на клинической базе многопрофильного стационара г. Перми с формированием двух сопоставимых групп исследования. Группу «случай» составили 204 пациента с КРР, проживающих в Пермском крае (79 пациентов с раком ободочной кишки, 125 – раком прямой кишки), находившихся на хирургическом лечении по поводу данной патологии в колопроктологическом отделении. Основным критерием включения в группу «случай» явилась верификация ЗНО толстой кишки (ободочной или прямой) гистологическими методами с использованием биопсийного или послеоперационного материала. Контрольную группу составили 205 здоровых индивидов, проживавших на территории Пермского края, не состоящих в родстве с больными исследуемой группы, у которых КРР был

исключен по результатам проведения колоноскопии. Критерием не включения в группу «контроль» явилось наличие в анамнезе ЗНО любой локализации. Исследование проводилось на представительной выборке, в которую были включены лица, проживающие на территории Пермского края, соответствовавшие критериям включения/не включения, и давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Изучаемые группы были однородны по полу, возрасту, этнической принадлежности (русские) и территории проживания (Таблица 2.2).

Таблица 2.2- характеристика исследуемых групп («случай», «контроль»)

Характеристика признака	Группа «случай» n=204	Группа «контроль» n=205	Итого n=409
Пол			
Мужчины	75	67	142
Женщины	129	138	267
Возраст			
≤ 30	3	1	4
31– 40	3	3	6
41– 50	12	11	23
51– 60	59	61	120
61– 70	60	66	126
≥ 71	67	63	130
Медиана возраста, лет (Q25; Q75)	64 (57;74)	63 (56;72)	-

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» [156], и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский

государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (выписка из протокола №7 от 22.10.2014 г.). Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, у всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на их включение в исследование и на обработку персональных данных.

2.2.2 Социологические методы

Наличие медико-социальных и средовых факторов риска оценивали методом социологического опроса (формализованное интервью), которое позволяет строго регламентировать деятельность исследователя вопросником и инструкцией для интервьюера. После разъяснения респондентам цели и задач исследования опросник заполнялся исследователем на основании ответов респондентов. Бланк интервью содержал паспортную часть (пол, возраст, вес, рост, тяжесть труда, социально-экономический статус), а также четыре раздела, характеризующих различные группы медико-социальных и средовых факторов риска (Приложение 1). С помощью бланка интервью были изучены следующие факторы риска развития КРР: употребление «красного» мяса и продуктов из переработанного мяса, фруктов и овощей, хлебобулочных изделий, молочных и кисломолочных продуктов, острой и пересоленной пищи, жареной пищи, характеристика используемой воды для питья, табакокурение, наличие отягощенного семейного онкологического анамнеза и предраковых заболеваний, частота стула, периодичность прохождения медицинских осмотров и диагностических процедур, бронхиальной астмы, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат длины тела (м}^2\text{)}$, его оценка была проведена в соответствии с классификацией ВОЗ (1997г.), выделяющей 4 уровня массы тела у взрослых: менее 18.5 кг/м^2 – недостаточная, $18.5\text{-}24.9 \text{ кг/м}^2$ – нормальная, 25.0 – 29.9 кг/м^2 – избыточная, 30.0 кг/м^2 и более – ожирение [114].

2.2.3 Молекулярно-генетические методы

Выбор полиморфизмов генов производи на основе изучения специализированных баз данных в сети Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). Выбор генетических вариантов, потенциально ассоциированных с риском развития КРР, проведен с учетом совокупности таких критериев как: локализация полиморфизма в кодирующей области гена, замена должна быть не синонимичной, частота встречаемости в популяции не менее 1%, наличие ассоциаций с риском развития ЗНО.

У каждого из участников исследования забирали 5 мл периферической венозной крови в одноразовые стерильные пластиковые пробирки (Ахуген, США), содержащие 80 мкл 0,5 М раствора ЭДТА в качестве антикоагулянта. Далее в пробирку типа «Эппендорф» вносили по 1 мл тщательно перемешанной с антикоагулянтом цельной периферической венозной крови и центрифугировали при комнатной температуре со скоростью 3000 об/мин. в течение 5 минут. После центрифугирования кровь разделяли на плазму и форменные элементы, при этом на поверхности осадка эритроцитов располагался тонкий слой лейкоцитов и плазма. После аккуратного удаления основного объема плазмы с сохранением лейкоцитарного слоя пробирки закрывали и замораживали при температуре минус 75°C в течение 1 часа. Затем содержимое пробирок полностью размораживали при комнатной температуре и в пробирки вносили равный объем реактива «ДНК-экспресс-кровь» (ООО «НПФ Литех», г. Москва). Содержимое пробирок тщательно перемешивали на вортексе. Затем пробирки помещали в предварительно прогретый до 98°C термостат на 15 минут, после чего центрифугировали со скоростью 14 000 об/мин. при комнатной температуре в течение 15 секунд. Полученный после центрифугирования супернатант переносили в новые пробирки типа «Эппендорф» и использовали в качестве исследуемого образца ДНК. До проведения исследований образцы хранили при температуре минус 80°C.

Генотипирование образцов проводили с использованием наборов реагентов серии «SNP-экспресс» (ООО «НПФ Литех», Москва) для выявления однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической схемой детекции результатов: Мутация 1 белка p53 (rs1042522, Pro72Arg) – каталожный номер 01338; Мутация 2 белка p53 (rs1800371, Pro47Ser) – каталожный номер 01341; Мутация 1 CDKN2A (rs3731217, IVS1+9477G>T) – каталожный номер 01339; Мутация 2 CDKN2A (rs3088440, C580T) – каталожный номер 01340 и Мутация убиквитиновой лигазы MDM2 (rs2279744, T410G) – каталожный номер 01344.

Перед проведением ПЦР из компонентов набора готовили рабочие смеси реагентов для амплификации из расчета 17.5 мкл разбавителя, 2.5 мкл реакционной смеси и 0.2 мкл Taq-полимеразы на 1 пробу. Для каждого образца готовили 2 рабочие смеси: с реакционной смесью НОРМА и с реакционной смесью ПАТОЛОГИЯ. По 20 мкл соответствующей рабочей амплификационной смеси вносили в амплификационные пробирки объемом 0.2 мл. Далее в каждую пробирку добавляли по 25 мкл минерального масла и 5 мкл исследуемого образца ДНК. В качестве отрицательного контрольного образца в оба типа реакционной смеси вносился разбавитель в объеме 5 мкл. Затем пробирки переносились в прогретый до температуры +94°C реакционный блок амплификатора и проводилась ПЦР по программе, приведенной в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – программа амплификации исследуемых образцов ДНК

Т, °С	Время	Количество циклов
94°	Pause	
93°	1 мин	1
93°	10 сек	35
64°	10 сек	
72°	20 сек	
72°	1 мин	1
10°	Storage	

Амплификацию ДНК проводили на термоциклере IcyclerIQ5 («Bio-Rad Laboratories», США).

Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3 % агарозе, приготовленной на трис-ацетатном (ТАЕ) буфере, с добавлением в качестве интеркалирующего красителя 1 % раствора бромистого этидия. Разделение образцов в геле осуществляли в течение 15 минут при напряжении 150 В. Результаты электрофореза оценивали при просмотре геля агарозы на трансиллюминаторе с длиной волны 310 нм (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – принцип интерпретации результатов электрофореза

Полоса (длины ампликонов)		Интерпретация результата
реакционная смесь N (норма)	реакционная смесь P (патология)	
+	-	Нормальная гомозигота
+	+	Гетерозигота
-	+	Вариантная гомозигота

Пример электрофоретической картины представлен на Рисунке 2.1

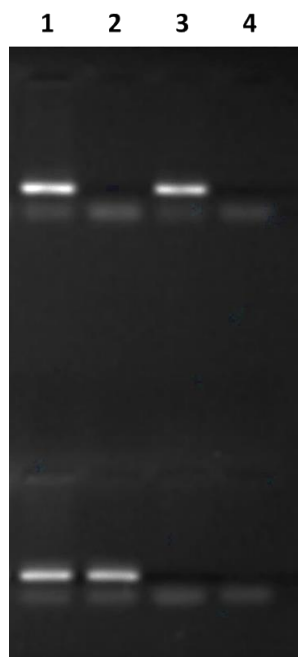


Рисунок 2.1 - результаты электрофоретического анализа продуктов амплификации в 3% агарозном геле полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) гена TP53. 1 – образец гетерозиготы; 2 – образец, гомозиготный по патологическому аллелю; 3 – образец, гомозиготный по нормальному аллелю; 4 – образец, отрицательный контроль.

2.2.4 Статистические методы

Для создания баз данных и графического представления материалов использовали программу Microsoft Excel 2010. При проведении статистического анализа использовали возможности статистического пакета STATISTICA 6.0.

Расчет среднегодового темпа прироста (снижения) и определение тенденций в заболеваемости (смертности) КРР проведен по параболе первого порядка ($y = a + bx$). Оценка выраженности тенденции выполнялась в соответствии с критериями В.Д. Белякова: при среднегодовом темпе прироста (снижения) от 0.0 до 1.0 % заболеваемость считалась стабильной, от 1.1 до 5.0 % тенденция оценивалась как умеренная, более 5.0 % - выраженная.

Применяли прямой метод стандартизации, стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (смертности) определяли по сумме ожидаемых чисел заболеваний (смертей) в отдельных возрастных группах, рассчитанных исходя из фактических возрастных показателей заболеваемости (смертности) и возрастного распределения по стандарту [33]:

$$СП = \sum P_i \frac{N_i^c}{N^c} = \sum E(n_i), \quad (1)$$

где СП – стандартизованный показатель;

\sum – знак суммирования;

n_i и $E(n_i)$ – наблюдаемое и ожидаемое число заболеваний (смертей) в i -том возрасте;

N^c и N_i^c – численность населения, принятого за стандарт, общая и в i -той возрастной группе;

P_i - показатель заболеваемости (смертности) в i -том возрасте.

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизмов генов среди российской (на модели Пермского края) и других популяций проводили на основании данных проекта «1000 Genomes» (www.1000genomes.org).

Статистический анализ результатов генотипирования выполнили с помощью программы SNPStats (Institut Catala d'Oncologia; Universidad Autònoma de Barcelona, Испания) [138]. Определяли распределение частот генотипов в контрольной группе на соответствие равновесию Харди Вайнберга (Hardy Weinberg equilibrium, HWE) при помощи критерия χ^2 с критическим значением вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу об отсутствии данного равновесия $p \geq 0.05$. Расчет показателей отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ) для групп и подгрупп проводился по всем пяти моделям наследственности (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-

аддитивной). Наиболее значимой моделью считалась та, которая имела наименьшее значение информационного критерия Акаике (AIC).

Для оценки влияния на заболеваемость КРР изучаемых медико-социальных и средовых факторов рассчитывали ОШ с 95 % ДИ. Для оценки статистической значимости различий двух несвязанных групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 (при $n_{\text{абс}} < 10$ – с поправкой Йетса). Различия считали статистически значимыми при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5 % ($p < 0.05$).

Для оценки сочетанного влияния различных медико-социальных и средовых факторов на заболеваемость КРР были построены модели бинарного выбора, в которых зависимая переменная принимала две альтернативы (признак присутствует или отсутствует). В качестве зависимой переменной выбрана переменная

$$group_i = \begin{cases} 1, & \text{если человек болеет КРР;} \\ 0, & \text{если человек не болеет КРР.} \end{cases}$$

В качестве объясняющих переменных (Таблица 2.5) были выбраны медико-социальные и средовые факторы, изученные нами ранее в исследовании типа «случай-контроль», которые представлены как бинарными, так и количественными (*age*, *meat*, *prosmeat*, *fruit*, *bread per day*, *spice per week*, *milk*, *floor*, *constipation*) переменными.

Таблица 2.5 – объясняющие переменные (факторы риска) для построения модели вероятности развития колоректального рака в Пермском крае

Условные обозначения	Наименование фактора риска	Значения/единицы измерения
<i>age</i>	возраст	лет
<i>sex</i>	пол	1=мужчина 0=женщина
<i>blood</i>	группа крови	1=0(I); 2=A(II);

		3=В(III); 4=АВ(IV)
<i>rh</i>	резус-фактор	1=положительный; 0=отрицательный
<i>bmi</i>	индекс массы тела (ИМТ)	1=избыточная масса тела и ожирение (ИМТ=25.0 и более); 0=нормальная масса тела
<i>smoke</i>	табакокурение	0=никогда не курил; 1=курит/курил ранее
<i>IS</i>	индекс курения=кол-во выкуриваемых сигарет в день*стаж курения(лет)/20	0=не курил; 1=менее 10; 2= от 10 до 25; 3=более 25
<i>meat</i>	кол-во употребляемого красного мяса в неделю	грамм/неделю
<i>procmeat</i>	кол-во употребляемых продуктов из переработанного мяса в неделю	грамм/неделю
<i>fruit</i>	кол-во употребляемых фруктов и не крахмальных овощей в неделю	грамм/неделю
<i>bread</i>	тип хлеба	1=только ржаной; 0= только пшеничный или ржаной и пшеничный в одинаковом соотношении
<i>bread per day</i>	количество хлеба в день	грамм/неделю
<i>milk</i>	кол-во молочных продуктов в неделю	грамм/неделю
<i>spice</i>	употребление острой пищи	1=употребляет; 0= не употребляет
<i>spice per week</i>	частота употребления острой пищи	количество дней в неделю
<i>salt</i>	соленая пища	0=малосоленая и умеренно соленая; 1=пересоленая
<i>W1</i>	бутилированная вода	1= употребляет; 0=не употребляет
<i>W2</i>	кипяченая водопроводная вода	1= употребляет; 0=не употребляет
<i>W4</i>	некипяченая водопроводная вода	1= употребляет; 0=не употребляет
<i>W5</i>	фильтрованная вода	1= употребляет; 0=не употребляет
<i>floor</i>	этаж проживания	0=частный дом, число=этаж

<i>family1</i>	наличие родственников 1 и (или) 2 степени с КРР	1= есть родственники; 0 =нет родственников
<i>family 2</i>	наличие родственников 1 и (или) 2 степени с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта или репродуктивной системы	1= есть родственники; 0= нет родственников
<i>family 3</i>	наличие родственников 1 и (или) 2 степени с ЗНО других органов	1= есть родственники; 0 =нет родственников
<i>polyp</i>	полипоз толстой кишки	0=нет; 1=есть
<i>inflatmat</i>	воспалительные заболевания толстой кишки	0=нет; 1=есть
<i>profex</i>	периодичность прохождения профилактических медицинских осмотров	0=менее 1года назад; 1=1-2 года назад; 2=2-3 года назад ; 3=более 3 лет назад; 4=не проходил;
<i>stool</i>	частота стула	1=есть запоры (стул реже 1 раза в сутки) 0=нет запоров (стул 1 раз в сутки и (или) чаще)
<i>constipation</i>	длительность запоров	0=нет, число= количество лет
<i>prof</i>	профессиональная группа по тяжести труда	1=I, 2=II, 3=III, 4=IV, 5=V
<i>BA</i>	бронхиальная астма	0=нет; 1=есть
<i>income</i>	доход	0= менее 1 прожит минимума; 1= 1-2 прожит минимум; 2= более 2 прожит минимум

Моделирования вероятности развития КРР в зависимости от влияния медико-социальных и средовых факторов риска проведено в эконометрическом пакете Gretl.

Глава 3 ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕРМСКОМ КРАЕ

3.1 Проявления заболеваемости колоректальным раком населения Пермского края в 2002-2014 гг.

Распространенность всех форм ЗНО в Пермском крае в 2014 г. достигла уровня 2310.7 на 100 000 населения. Это означает, что свыше 2 % жителей края состоят на учете в онкологических медицинских организациях.

Анализ многолетней динамики заболеваемости ЗНО выявил умеренную тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста 1.73 %. Показатель заболеваемости за 2002 - 2014 гг. увеличился с 300.5 ± 3.3 до 365.3 ± 3.7 на 100 000 населения. Однако оценка многолетней динамики заболеваемости ЗНО по стандартизованным показателям выявила тенденцию к стабилизации ($T_{пр.ср.} = 0,78 \%$), среднемноголетний показатель составил 234.7 ± 4.02 на 100 000 населения (Рисунок 3.1.). Различия в тенденциях заболеваемости, оцениваемой на основании интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей свидетельствуют о влиянии на рост заболеваемости не только медико-социальных и средовых факторов, но и изменений в численности и возрастной структуре населения.

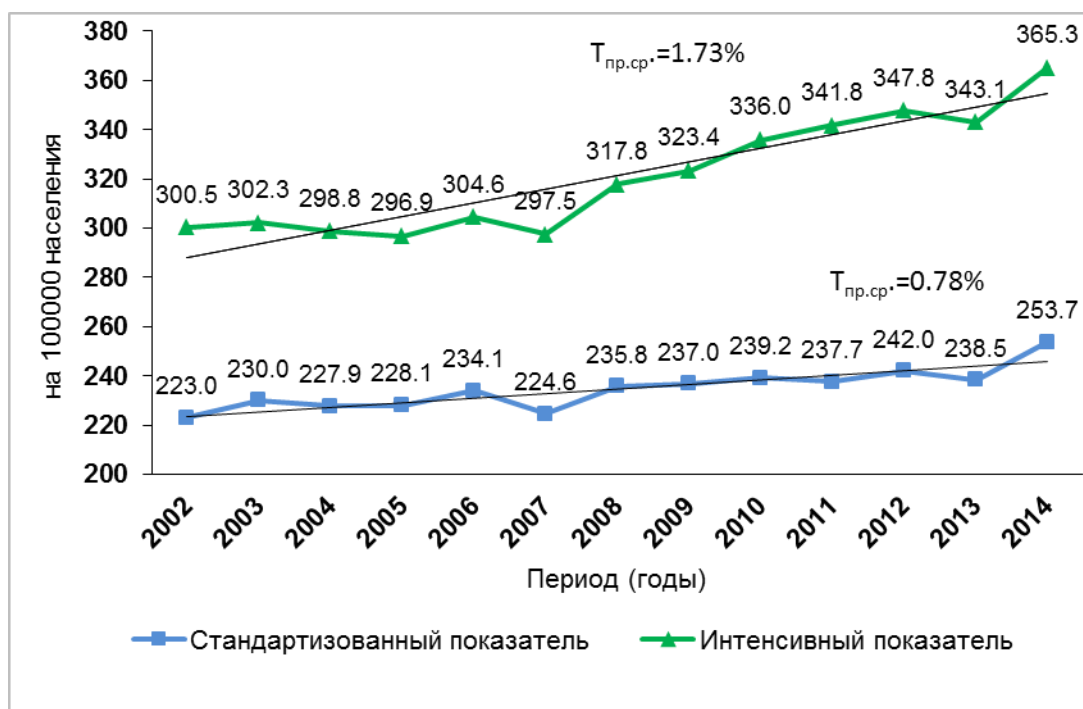


Рисунок 3.1 - многолетняя динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Пермского края в 2002-2014 гг. (на 100 000 населения)

В структуре заболеваемости ЗНО в целом КРР занимает второе ранговое место совместно с раком кожи (38.45 ± 1.19 на 100 000 населения), уступая раку молочной железы (Рисунок 3.2).

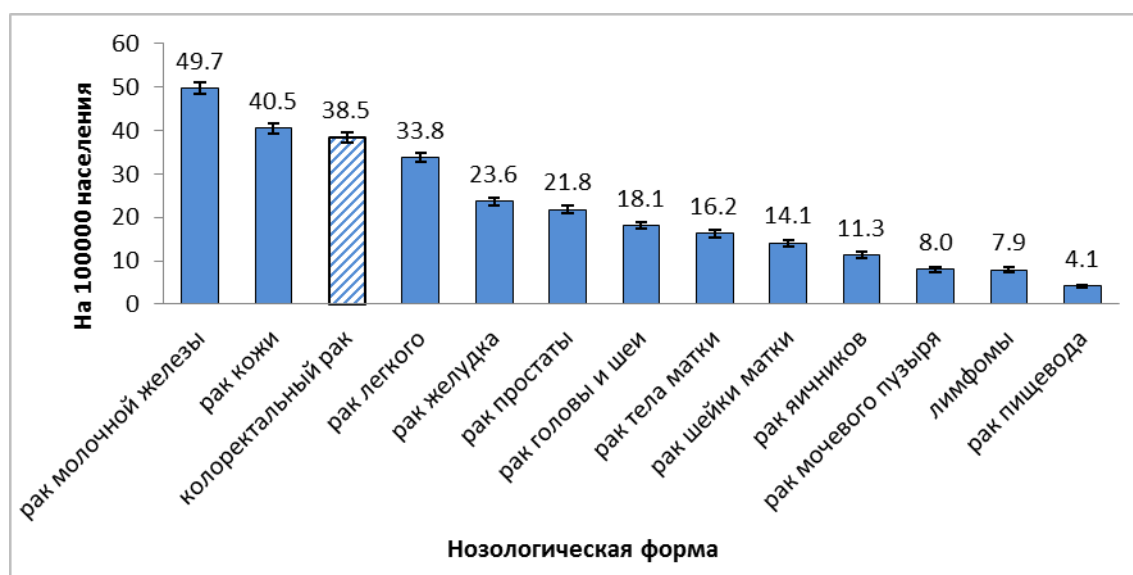


Рисунок 3.2. - заболеваемость отдельными нозологическими формами злокачественных новообразований в Пермском крае в 2002 - 2014 гг. (на 100 000 населения)

Оценка структуры заболеваемости ЗНО по гендерному признаку выявила, что в 2002 г. и 2014 г. КРР занимал аналогичное третье ранговое место, как среди мужчин, так и среди женщин. Доля КРР в структуре заболеваемости ЗНО у мужчин не изменилась в 2014 г. по сравнению с начальным периодом наблюдения ($p = 0.9$), между тем, у женщин наблюдалось снижение доли КРР в 2014 г. ($p = 0.02$) (Таблица 3.1, 3.2).

Таблица 3.1 - структура заболеваемости злокачественными новообразованиями по локализации патологического процесса в Пермском крае среди мужчин в 2002 и 2014 гг. (%)

Локализация ЗНО	2002 г.			2014 г.		
	абс.	%±m	ранг	абс.	%±m	ранг
Трахея, бронхи, легкие	906	25.0±0.7	1	801	18.5±0.6	1
Предстательная железа	239	6.6±0.4	5	703	16.2±0.6	2
Колоректальный рак, в т.ч.	419	11.6±0.5	3	498	11.5±0.5	3
РОК	191	5.3±0.4	–	248	5.7±0.4	–
РПК	228	6.3±0.4	–	250	5.8±0.4	–
Новообразования кожи (кроме меланомы)	325	9.0±0.5	4	395	9.1±0.4	4
Желудок	449	12.4±0.6	2	321	7.4±0.4	5
Почки	165	4.6±0.4	7	244	5.6±0.4	6
Лимфатическая и кровотворная ткань	190	5.3±0.4	6	223	5.1±0.4	7
Мочевой пузырь	159	4.4±0.3	8	168	3.9±0.3	8
Поджелудочная железа	100	2.8±0.3	9	108	2.5±0.2	9
Прочие	765	21.1±0.7	–	984	22.7±0.6	–
Всего	3617	100.0	–	4337	100.0	–

Таблица 3.2 - структура заболеваемости злокачественными новообразованиями по локализации патологического процесса в Пермском крае среди женщин в 2002 и 2014 гг. (%)

Локализация ЗНО	2002 г.			2014 г.		
	абс.	%±m	ранг	абс.	%±m	ранг
Молочная железа	836	19.5±0.6	1	1064	19.8±0.5	1
Новообразования кожи (кроме меланомы)	633	14.7±0.5	2	714	13.3±0.5	2
Колоректальный рак, в т.ч.	598	13.9±0.5	3	662	12.3±0.5	3
РОК	302	7.0±0.4	–	349	6.5±0.3	–
РПК	296	6.9±0.4	–	313	5.8±0.3	–
Тело матки	231	5.4±0.3	6	423	7.9±0.4	4
Шейка матки	255	5.9±0.4	5	285	5.3±0.3	5
Лимфатическая и кроветворная ткань	196	4.6±0.3	8	257	4.8±0.3	6
Яичник	207	4.8±0.3	7	252	4.7±0.3	7
Желудок	298	6.9±0.4	4	246	4.6±0.3	8
Почки	164	3.8±0.3	9	244	4.5±0.3	9
Прочие	1042	24.3±0.6	–	1460	27.2±0.6	–
Всего	4296	100.0	–	5363	100.0	–

Среднемноголетние показатели заболеваемости РОК и РПК в Пермском крае составили 21.4 [95 % ДИ: 20.1÷22.6] и 19.0 [95 % ДИ: 18.3÷19.8] на 100 000 населения соответственно. Многолетняя динамика заболеваемости характеризовалась умеренной тенденцией к росту, со среднегодовым темпом прироста 2.06 % при РОК и 1.38 % - при РПК.

Стандартизованный же показатель заболеваемости населения Пермского края РОК за исследуемый период (2002-2014 гг.) увеличился с 12.7 ‰ до 15.0 ‰. При этом заболеваемость РПК не имела существенных изменений в многолетней динамике, в отдельные годы показатель заболеваемости колебался от 12.8 до 14.1 на 100 000 населения (Таблица 3.1). Среднегодовые темпы прироста заболеваемости составили 0.96 и 0.24 % для

РОК и РПК соответственно. Между тем, среднероссийские стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости были достоверно ниже для обеих исследуемых форм рака (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Заболеваемость раком прямой и ободочной кишки в Пермском крае и Российской Федерации в 2002-2014 гг. (стандартизованный показатель на 100 000 населения, мировой стандарт)

Год	Рак ободочной кишки		Рак прямой кишки	
	Пермский край	Российская Федерация	Пермский край	Российская Федерация
2002	12.7	11.7	13.6	10.0
2003	14.4	12.2	13.3	9.9
2004	14.3	12.5	12.8	10.0
2005	15.7	12.7	12.7	10.3
2006	14.7	12.9	14.0	10.3
2007	14.0	13.1	13.2	10.4
2008	16.5	13.3	13.1	10.3
2009	14.8	13.5	13.5	10.7
2010	14.7	13.7	12.7	10.9
2011	15.5	13.6	13.5	10.7
2012	15.5	13.7	13.1	10.8
2013	15.9	13.8	13.6	10.7
2014	15.0	14.2	14.1	11.0
среднее [95 % ДИ]	14.9 [14.3-15.5]	13.1 [12.7-13.6]	13.3 [13.0-13.6]	10.4 [10.2-10.7]
p-value	0.0001		<0.0001	

Различия в тенденциях заболеваемости, выявленных при оценке интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей, свидетельствуют о том, что ежегодное увеличение числа вновь выявленных

случаев РОК и РПК обусловлено, в том числе, изменением численности населения и его постарением.

Установлено, что в 2014 г. по сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа выявленных случаев РОК составил 21.1 %, РПК – 7.4 %, при этом прирост новых случаев заболеваний у мужчин был выше, чем у женщин в 1.9 и 1.7 раза соответственно (Таблица 3.4.). Компонентный анализ выявил, что рост числа новых случаев РОК обусловлен преимущественно появлением новых или интенсификацией действующих на территории медико-социальных и средовых факторов риска, а прирост случаев РПК – увеличением численности населения и его постарением.

Таблица 3.4. - компонентный анализ прироста числа заболевших мужчин и женщин раком ободочной и прямой кишки в Пермском крае в 2002 – 2014 гг. (%)

Нозологическая форма/пол	Общий прирост (%)	В том числе в связи с изменением:	
		численности и возрастной структуры населения (%)	риска заболеть (%)
Рак ободочной кишки			
мужчины	29.8	5.8	24.0
женщины	15.6	6.8	8.8
Рак прямой кишки			
мужчины	9.6	7.1	2.5
женщины	5.7	4.4	1.4

Анализ возрастной структуры заболеваемости КРР выявил, что свыше 80 % всей заболеваемости регистрировалось среди лиц старших возрастных групп (50 лет и старше). В возрасте до 29 лет регистрировались только единичные случаи заболеваний РОК и РПК в отдельные годы исследуемого периода (2002 – 2014 гг.), при этом, случаи заболеваний РПК у лиц моложе

19 лет отсутствовали. Значительный подъем заболеваемости отмечался в возрастной группе 40 - 49 лет и продолжал резко увеличиваться прямо пропорционально возрасту. Следует отметить, что в возрасте 70 лет и старше заболеваемость РОК среди мужчин была выше заболеваемости женщин в 1.4 раза ($p < 0.001$). При этом заболеваемость мужчин РПК превышала заболеваемость женщин уже в возрасте 60 лет и старше ($p < 0.001$). В остальных возрастных группах заболеваемость мужчин и женщин находилась на одинаковом уровне (Рисунок 3.3, 3.4).

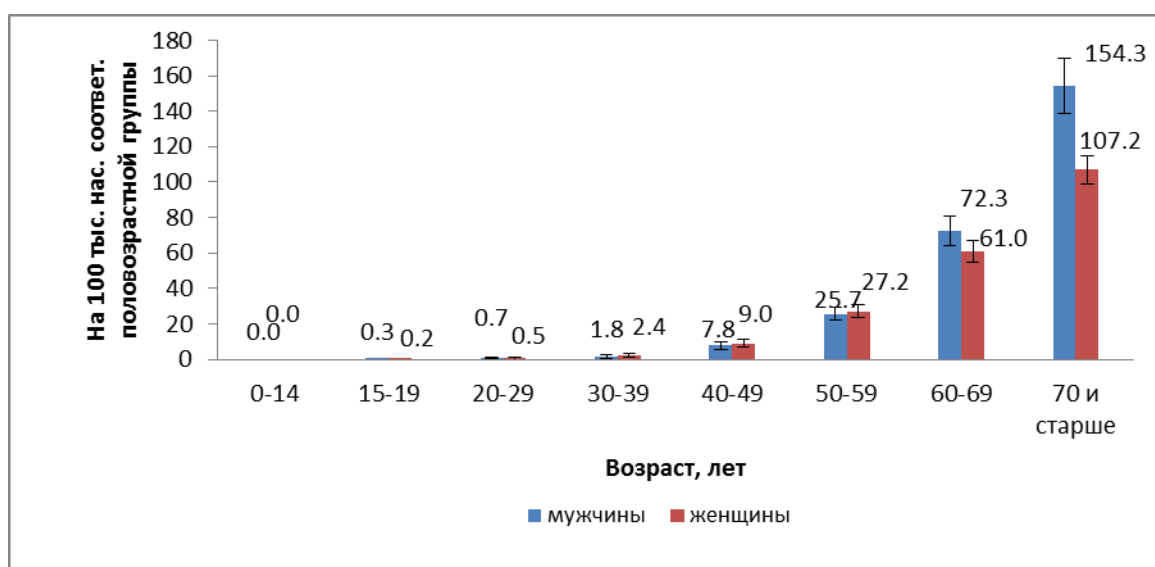


Рисунок 3.3 - заболеваемость раком ободочной кишки в отдельных половозрастных группах среди населения Пермского края в 2002 – 2014 гг. (на 100 000 населения соответствующей половозрастной группы)

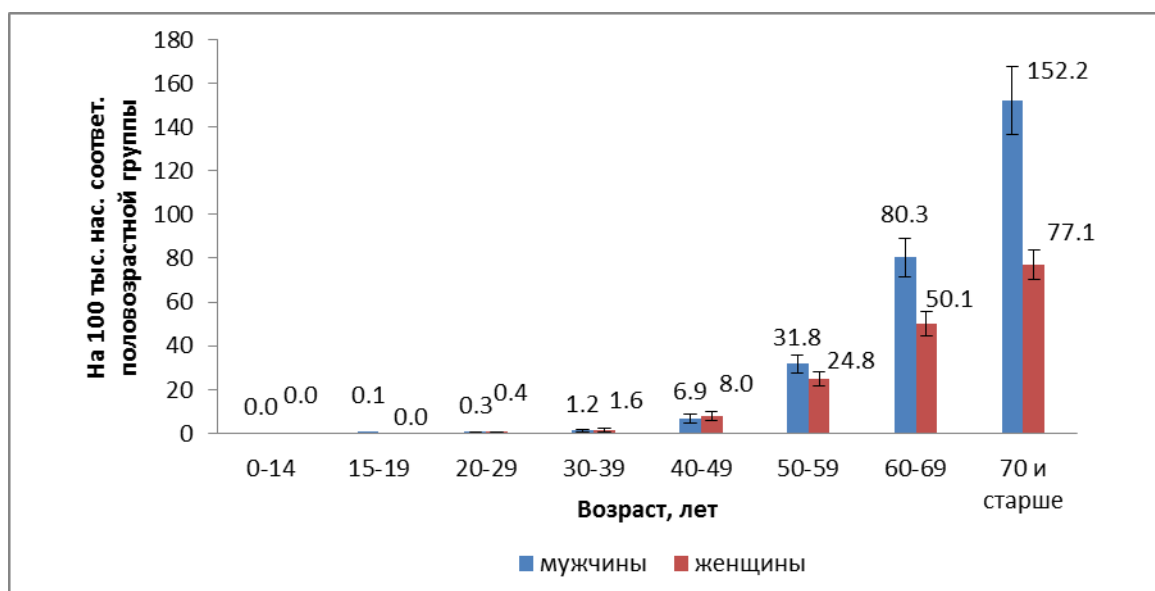


Рисунок 3.4 - заболеваемость раком прямой кишки в отдельных половозрастных группах среди населения Пермского края в 2002 – 2014 гг. (на 100 000 населения соответствующей половозрастной группы)

Оценка многолетней динамики заболеваемости РОК и РПК в отдельных половозрастных группах выявила неравнозначность тенденций в изучаемых группах. Так группами риска по темпам прироста заболеваемости РОК явились мужчины и женщины 40 - 49 лет, мужчины в возрасте 20 - 39 лет и старше 70 лет, а так же женщины 60 - 69 лет. Тенденция заболеваемости РПК к росту отмечена как среди мужчин, так и среди женщин 30 - 39 лет, а также среди мужчин 50 - 59 лет. В остальных группах сохранялся стабильный уровень или снижение заболеваемости РОК и РПК (Таблица 3.5.). Рост заболеваемости в молодом (20 - 39 лет) и среднем (40 - 59 лет) возрасте является неблагоприятным медико-социальным явлением, обуславливающим инвалидность и смертность трудоспособного населения.

Таблица 3.5 - среднемноголетний уровень заболеваемости раком ободочной и прямой кишки среди различных половозрастных групп населения Пермского края в 2002-2014 гг. (на 100 000 населения соответствующей половозрастной группы)

Возраст, лет	Пол	Заболеваемость РОК [95% ДИ]	T _{пр.ср.} (РОК)	Заболеваемость РПК [95% ДИ]	T _{пр.ср.} (РПК)
До 19	Мужчины	0.3 [0.0÷0.3]	-	0.0 [0.0÷0.0]	-
	Женщины	0.2 [0.0÷0.3]	-	0.0 [0.0÷0.0]	-
	Оба пола	0.2 [0.0÷0.5]	-	0.0 [0.0÷0.0]	-
20–29	Мужчины	0.7 [0.4÷1.0]	2.03	0.3 [0.0÷0.7]	-
	Женщины	0.5 [0.2÷0.8]	-10.78	0.4 [0.1÷0.7]	-
	Оба пола	0.6 [0.4÷0.8]	-3.17	0.4 [0.1÷0.5]	-
30–39	Мужчины	1.8 [1.4÷2.2]	2.14	1.2 [0.7÷1.7]	2.59
	Женщины	2.4 [1.7÷3.0]	0.34	1.6 [1.1÷2.1]	4.83
	Оба пола	2.1 [1.6÷2.5]	1.08	1.4 [1.2÷1.8]	3.92
40–49	Мужчины	7.8 [6.4÷9.2]	2.62	6.9 [5.8÷7.8]	-0.51
	Женщины	9.0 [7.9÷10.2]	3.71	8.0 [6.8÷9.1]	0.76
	Оба пола	8.5 [7.5÷9.5]	3.02	7.5 [6.7÷8.3]	0.00
50–59	Мужчины	25.7 [22.9÷28.4]	0.50	31.8 [28.1÷35.4]	1.87
	Женщины	27.2 [23.8÷30.7]	-0.98	24.8 [22.9÷26.7]	-0.44
	Оба пола	25.5 [23.0÷27.9]	0.53	26.9 [25.2÷28.6]	1.53
60–69	Мужчины	72.3*[66.4÷78.1]	0.41	80.3*[75.5÷85.1]	0.40
	Женщины	61.0 [56.2÷65.7]	1.80	50.1 [45.9÷54.3]	0.74
	Оба пола	67.7 [64.9÷70.4]	0.50	64.1 [60.9÷67.3]	-0.12
70 и старше	Мужчины	154.3* [144.7÷163.8]	1.91	152.2 [143.3÷161.1]	-0.74
	Женщины	107.2 [100.2÷114.2]	0.86	77.1 [72.6 ÷81.6]	0.50
	Оба пола	120.4 [113.6÷127.2]	1.20	97.8 [93.3÷102.2]	-0.11
Стандарти- зованный показатель	Мужчины	16.9* [16.1÷17.6]	0.93	17.6* [17.2÷18.1]	0.06
	Женщины	14.0 [13.3÷14.7]	0.96	11.2 [10.8÷11.6]	0.41
	Оба пола	14.9 [14.3÷15.5]	0.96	13.3 [13.0÷13.6]	0.24

* – различия показателей заболеваемости в половых группах одной локализации рака статистически достоверны ($p < 0.05$).

Кумулятивный риск заболеть (КРЗ) РОК в Пермском крае в возрасте 0 - 69 лет в среднем за 2002-2014 гг. составил 1.0 % (1.1 % для мужчин, 1.0 % для женщин, $p = 0.05$). КРЗ РПК в целом составил так же 1.0 %, однако данный показатель был выше у мужчин (1.2 %), чем у женщин (0.8 %), $p < 0.001$. На протяжении всего исследуемого периода (2002 - 2014 гг.) КРЗ оставался стабильным при обеих формах ЗНО толстой кишки, как среди мужчин, так и среди женщин ($T_{пр.ср.} = 0.3-1.0$ %) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Кумулятивный риск заболеть раком прямой и ободочной кишки в Пермском крае в 2002 – 2014 гг. (%)

Год	Кумулятивный риск заболеть раком ободочной кишки (%)			Кумулятивный риск заболеть раком прямой кишки (%)		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
2002	0.9	0.9	0.9	1.1	0.9	1.0
2003	1.1	1.0	1.0	1.1	0.9	1.0
2004	1.0	1.0	1.0	1.2	0.8	1.0
2005	1.2	1.0	1.1	1.1	0.8	1.0
2006	1.1	0.9	1.1	1.3	0.8	1.1
2007	1.0	1.0	1.0	1.3	0.9	1.0
2008	1.1	1.1	1.1	1.3	0.8	1.0
2009	1.1	0.9	1.0	1.1	0.9	0.9
2010	1.2	1.0	1.1	1.2	0.7	0.9
2011	1.1	1.0	1.0	1.1	0.8	0.9
2012	0.9	1.2	1.0	1.1	0.9	1.0
2013	1.2	1.1	1.1	1.3	0.9	1.0
2014	1.1	1.0	1.1	1.3	1.0	1.1
среднее	1.1	1.0	1.0	1.2	0.8	1.0
$T_{пр.ср.}$ (%)	0.6	1.0	0.7	0.7	0.4	0.3

Известно, что выживаемость больных зависит от стадии диагностированного заболевания. Среднегодовой показатель доли

онкологических больных, выявленных на III - IV стадиях заболевания оставался высоким, и составил 65.6 [61.1 ÷ 69.3] % при РОК и 56.3 [51.7 ÷ 60.7] % - при РПК (Таблица 3.7). Однако следует заметить, что наблюдался существенный рост доли больных, выявленных на I - II стадиях. Так в 2014 г. данный показатель для РОК и РПК составил 45.9 [41.6 ÷ 50.2] % и 57.5 [53.2 ÷ 61.7] % соответственно, что в 1.3 раза выше среднегодового уровня за 2002 - 2014 гг. (34.4 % и 43.7 % соответственно). Данные изменения свидетельствуют о повышении доступности и качества медицинской помощи. Аналогичная ситуация наблюдалась и в Российской Федерации в целом, достоверных различий в уровне диагностики заболеваний на ранних стадиях (I - II стадия) не выявлено, $p > 0.05$ (Таблица 3.8).

Более высокие показатели заболеваемости КРР в Пермском крае по сравнению с Российской Федерацией и отсутствие достоверных различий в доле больных, выявленных на ранних стадиях заболевания, позволяют заключить, что на территории Пермского края имеются дополнительные факторы риска, обуславливающие более высокий уровень заболеваемости.

Таблица 3.7. - распределение больных раком ободочной и прямой кишки по стадиям заболевания в Пермском крае в 2014г. (%)

Форма ЗНО		Стадии			Без указания стадии	Всего
		I - II	III	IV		
Рак ободочной кишки	абс. число	233	167	108	21	529
	%	44.0±2.1	31.6±2.0	20.4±1.7	4.0±0.8	100.0
Рак прямой кишки	абс. число	291	137	78	21	527
	%	55.2±2.2	26.0±1.9	14.8±1.5	4.0±0.8	100.0

Таблица 3.8. – выявление рака прямой и ободочной кишки на ранних стадиях заболевания (I - II стадия) среди населения Пермского края и Российской Федерации в 2002 – 2014 гг. (%)

Год	Рак прямой кишки		Рак ободочной кишки	
	Пермский край (%)	Российская Федерация (%)	Пермский край (%)	Российская Федерация (%)
2002	32.9	36.6	20.8	27.0
2003	30.1	38.3	21.0	28.1
2005	39.1	40.9	27.2	31.7
2006	41.1	41.9	27.7	33.0
2007	44.8	43.2	35.7	35.5
2008	43.6	43.9	30.9	36.3
2009	44.4	44.5	39.1	38.6
2010	47.8	45.6	43.0	39.6
2011	47.5	48.2	41.5	40.0
2012	47.3	47.6	42.3	42.0
2013	48.3	48.2	38.3	41.9
2014	57.5	49.0	45.9	43.1
Среднее [95% ДИ]	43.6 [39.3÷48.2]	43.9 [41.4÷46.5]	34.4 [28.9÷39.9]	36.4 [32.9÷39.8]

Индекс достоверности учета (ИДУ), характеризующий качество учета больных, не превышал 1.00 в течение всего периода наблюдения (2002-2014 гг.), как для РОК, так и РПК, среднемноголетний показатель составил 0.73 и 0.69 соответственно (Таблица 3.9). Показатель ИДУ менее 1, свидетельствует о том, что уровень смертности не превышает заболеваемость на территории. В свою очередь, это указывает на удовлетворительный учет заболеваемости ЗНО толстой кишки в Пермском крае, что подтверждается увеличением доли больных, взятых на учет на ранних стадиях заболевания.

Таблица 3.9. - индекс достоверности учета рака прямой и ободочной кишки в Пермском крае и Российской Федерации в 2002-2014 гг.

Год	ИДУ рака ободочной кишки		ИДУ рака прямой кишки	
	Пермский край	Российская Федерация	Пермский край	Российская Федерация
2002	0.76	0.70	0.76	0.73
2003	0.78	0.69	0.71	0.73
2004	0.75	0.68	0.70	0.71
2005	0.72	0.67	0.75	0.70
2006	0.75	0.68	0.65	0.70
2007	0.76	0.67	0.71	0.69
2008	0.71	0.67	0.68	0.70
2009	0.71	0.67	0.71	0.67
2010	0.71	0.65	0.79	0.65
2011	0.69	0.64	0.66	0.64
2012	0.71	0.64	0.69	0.64
2013	0.71	0.63	0.64	0.64
2014	0.70	0.60	0.59	0.59
Среднее [95% ДИ]	0.73 [0.71÷0.74]	0.66 [0.64÷0.68]	0.70 [0.66÷0.73]	0.68 [0.65÷0.70]

3.2 Проявления смертности от колоректального рака среди населения Пермского края в 2002-2014 гг.

В Пермском крае РОК и РПК в совокупности занимали лидирующее ранговое место в структуре смертности от всех ЗНО у женщин как в 2002 г., так и в 2014 г. ($20.6 \pm 0.9\%$ и $17.7 \pm 0.8 \%$ соответственно), у мужчин – третье место в 2002 г. ($11.4 \pm 0.6 \%$) и второе место вместе с раком желудка в 2014 г. ($12.0 \pm 0.6 \%$) (Таблица 3.10, 3.11).

Таблица 3.10 - структура смертности от злокачественных новообразований по локализации патологического процесса в Пермском крае среди мужчин в 2002 и 2014 г. (%)

Локализация ЗНО	2002г.			2014г.		
	абс.	%±m	ранг	абс.	%±m	ранг
Трахея, бронхи, легкие	907	31.5 ± 0.9	1	754	27.6 ± 0.9	1
Желудок	410	14.2 ± 0.7	2	318	11.6 ± 0.6	2
Предстательная железа	131	4.5 ± 0.4	5	203	7.4 ± 0.5	3
Ободочная кишка	140	4.9 ± 0.4	4	171	6.3 ± 0.5	4
Прямая кишка	188	6.5 ± 0.5	3	155	5.7 ± 0.4	5
Губа, полость рта и глотки	100	3.5 ± 0.3	9	131	4.8 ± 0.4	6
Поджелудочная железа	107	3.7 ± 0.4	8	123	4.5 ± 0.4	7
Почки	109	3.8 ± 0.4	6	110	4.0 ± 0.4	8
Печень и внутривенные желчные протоки	96	3.3 ± 0.3	10	97	3.6 ± 0.4	9
Пищевод	88	3.1 ± 0.3	11	81	3.0 ± 0.3	10
Прочие	605	21.0 ± 0.8	–	587	21.5 ± 0.8	–
Всего	2881	100.0	–	2730	100.0	–

Таблица 3.11 - структура смертности от злокачественных новообразований по локализации патологического процесса в Пермском крае среди женщин в 2002 и 2014 г. (%)

Локализация ЗНО	2002г.			2014г.		
	абс.	%±m	ранг	абс.	%±m	ранг
Молочная железа	369	17.1±0.8	1	356	15.0±0.7	1
Ободочная кишка	237	11.0±0.7	3	245	10.3±0.6	2
Желудок	281	13.0±0.7	2	233	9.8±0.6	3
Прямая кишка	208	9.6±0.6	4	176	7.4±0.5	4
Трахея, бронхи, легкие	164	7.6±0.6	5	149	6.3±0.5	5
Шейка матки	127	5.9±0.5	6	123	5.2±0.5	6
Поджелудочная железа	124	5.7±0.5	7	118	5.0±0.5	7
Яичник	116	5.4±0.5	8	97	4.1±0.4	8
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	83	3.8±0.4	10	94	4.0±0.4	9
ЗНО других и неуточненных частей матки	98	4.5±0.5	9	87	3.7±0.4	10
Прочие	356	16.5±0.8	–	697	29.3±0.9	–
Всего	2163	100.0	–	2375	100.0	–

Многолетняя динамика смертности от РОК среди всего населения характеризовалась умеренной тенденцией к росту ($T_{пр.ср.} = 1.17$), среднегодовой интенсивный показатель за 2002 - 2014 гг. составил 15.5 [14.9÷16.1] на 100 000 населения. За весь период наблюдения показатель смертности РОК женщин превышал таковой у мужчин. Между тем, многолетняя динамика смертности среди мужчин характеризовалась умеренной тенденцией к росту ($T_{пр.ср.} = 1.56$), среди женщин – стабилизацией ($T_{пр.ср.} = 0.70$) (Рисунок 3.9).

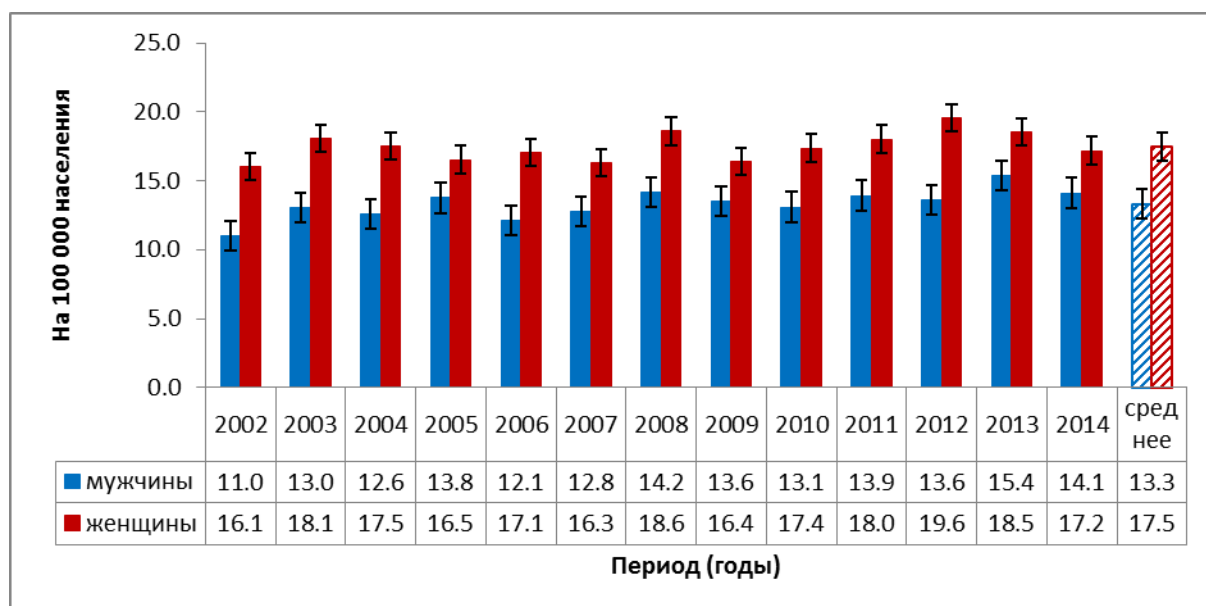


Рисунок 3.5 - многолетняя динамика смертности от рака ободочной кишки среди мужчин и женщин в Пермском крае в 2002 - 2014 гг. (на 100 000 населения)

Смертность от РПК в среднем за 2002 - 2014 гг. составила 13.2 [12.7 ÷ 13.7] на 100 000 населения и не имела достоверных различий в половых группах за исключением 2003 и 2007 гг. Многолетняя динамика смертности характеризовалась стабилизацией, как у мужчин, так и у женщин ($T_{пр.пр.р.} = -0.43$ и $T_{пр.пр.р.} = 0.40$ соответственно) (Рисунок 3.6).

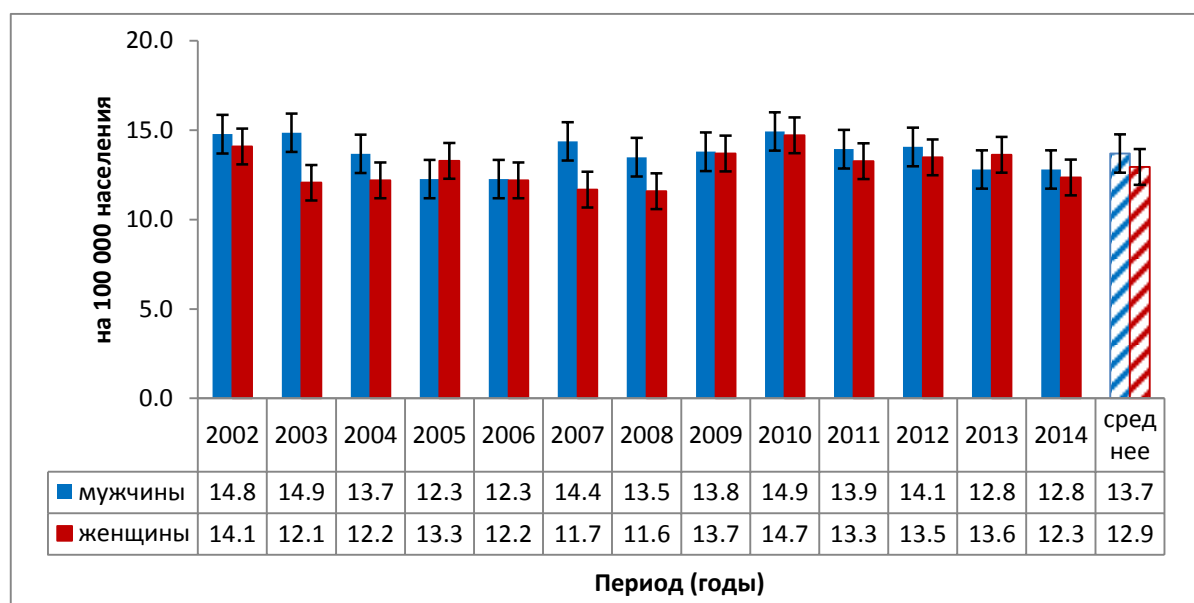


Рисунок 3.6. - многолетняя динамика смертности от рака прямой кишки среди мужчин и женщин в Пермском крае в 2002 – 2014 гг. (на 100 000 населения)

Оценка смертности от РОК с использованием стандартизованных по возрасту показателей также выявила более высокий уровень смертности среди мужчин, чем среди женщин (12.3 и 9.4 на 100 000 населения соответственно, $p < 0.001$). Однако многолетняя динамика смертности от РОК, оцениваемая по стандартизованным показателям, характеризовалась стабилизацией как в популяции в целом ($T_{пр.ср.} = 0.09\%$), так и среди мужчин и женщин (Таблица 3.12).

Установлено, что стандартизованный по возрасту показатель смертности от РПК среди мужчин в 1.8 раза превышал смертность среди женщин в отличие от интенсивных показателей смертности. Многолетняя динамика смертности от РПК имела тенденцию к снижению среди мужчин, но оставалась стабильной среди женщин (Таблица 3.12).

Однако, не смотря на относительно благоприятные тенденции смертности от РОК и РПК, среднегодовой стандартизованный показатель

оставался высоким и превышал российский уровень, как среди мужчин, так и среди женщин (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 - среднемноголетний уровень смертности от рака ободочной и прямой кишки населения Пермского края и Российской Федерации в 2002 - 2014 гг. (стандартизованные показатели на 100 000 населения, мировой стандарт)

Нозологическая форма/пол	Пермский край		Российская Федерация		p-value
	⁰ /0000[95% ДИ]	T _{пр.ср.}	⁰ /0000[95% ДИ]	T _{пр.ср.}	
Рак ободочной кишки					
Мужчины	12.3 [11.9 - 13.0]	0.76	9.9 [9.7 - 10.0]	-0.20	0.00008
Женщины	9.4 [9.2 - 10.0]	-0.17	7.3 [7.2 - 7.4]	-0.40	0.00008
Оба пола	10.4 [10.1 - 10.8]	0.09	8.1 [8.0 - 8.3]	-0.25	0.00008
Рак прямой кишки					
Мужчины	12.7 [11.9 - 13.4]	-1.38	9.3 [9.0 - 9.5]	-1.02	0.00008
Женщины	7.2 [6.9 - 7.5]	-0.35	5.2 [5.0 - 5.4]	-1.24	0.00008
Оба пола	9.0 [8.7 - 9.5]	-0.97	6.6 [6.4 - 6.8]	-1.07	0.00008

Таким образом, КРР является одной из приоритетных патологий в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО в Пермском крае. В период с 2002 по 2014 гг. отмечается умеренный рост интенсивных показателей заболеваемости, как РОК, так и РПК. Заболеваемость РОК и РПК с учетом стандартизованных по возрасту показателей остается стабильной за весь период наблюдения, превышая среднероссийский уровень. Ежегодное увеличение абсолютного числа новых случаев РОК обусловлено, преимущественно, риском заболеть, а РПК – изменением численности населения и его постарением. Отмечается позитивная тенденция к

увеличению доли больных, выявленных на ранних стадиях, что свидетельствует о доступности современных методов диагностики в регионе.

Не смотря на имеющиеся относительно благоприятные тенденции к стабилизации и снижению смертности от РОК и РПК, среднегодовые стандартизованные показатели, как среди мужчин, так и среди женщин, остаются высокими и превышают аналогичные показатели в Российской Федерации в целом.

Различия в многолетней динамике заболеваемости, смертности и приросте новых случаев КРР у мужчин и женщин указывают на необходимость дифференцированного подхода к выявлению приоритетных факторов риска развития данной патологии в половых группах.

Сравнительный анализ заболеваемости и смертности от РОК и РПК на основе интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей, выявивший различные уровни интенсивности и тенденции в многолетней динамике, свидетельствует о необходимости использования в рамках социально-гигиенического мониторинга не только интенсивных показателей, но и стандартизованных по возрасту с целью дифференциации демографических и средовых факторов, формирующих заболеваемость и смертность.

Глава 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Молекулярно-генетические исследования могут явиться перспективным направлением профилактики ЗНО в рамках популяционного поискового скрининга, направленного на обнаружение однонуклеотидных полиморфизмов генов. В этой связи нами были изучены частота встречаемости в популяции и ассоциативные связи с риском развития КРР пяти полиморфизмов генов системы апоптоза.

В соответствии с ранее изложенным, для проведения дальнейшего исследования нами отобраны пять однонуклеотидных полиморфизмов (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN 2A, и rs2279744 гена MDM2), которые соответствуют таким критериям отбора как: локализация полиморфизма в кодирующей области гена, замена является не синонимичной, частота встречаемости в популяции не менее 1 %, наличие ассоциаций с ЗНО по данным литературы. Основная характеристика исследованных нами генетических полиморфизмов представлена в таблице 4.1.

Ввиду того, что данные полиморфизмы генов апоптоза не изучались ранее в российской популяции, частота их встречаемости сама по себе представляла интерес и может быть учтена при проведении дальнейших исследований, в том числе в области популяционной генетики, молекулярной биологии и эпидемиологии, для выявления территорий и групп риска развития КРР.

Таблица 4.1 – характеристика кодирующих не синонимичных полиморфизмов исследуемых генов апоптоза (на основании базы данных Entrez SNP интернет-ресурса NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)

Название гена	Локализация гена	SNP	SNP ID	Нуклеотидная замена	Частота редкого аллеля (%)
TP53	17p13.1	Pro47Ser	rs1800371	C/T	T=1.0
		Pro72Arg	rs1042522	C/G	G=45.7
CDKN2A	9p21.3	IVS1+9477 G>T	rs3731217	G/T	T=12.5
		C580T	rs3088440	G/A	A=17.0
MDM2	12q15	T410G	rs2279744	T/G	G=36.7

Масштабные популяционно-генетические исследования, проведенные зарубежными авторами, свидетельствуют о наличии закономерностей распределения генофонда населения и формирования расово-континентальных групп, так межпопуляционное разнообразие составляет 10-15 % [148]. При этом следует отметить, что информация о генетическом разнообразии российской популяции в мировых базах данных (проекты 1000 Genomes и HarMap, каталог GWAS, dbSNP) отсутствует.

В результате проведенных нами исследований (Таблица 4.2) установлено, что наиболее высокой частотой встречаемости среди лиц контрольной группы характеризовались полиморфизмы rs1042522 и rs2279744, у которых популяционная частота редкого аллеля составила 69.6 ± 2.3 и 17.3 ± 2.0 %, соответственно. Между тем, частота встречаемости редкого аллеля (Т) полиморфизма rs1800371 среди жителей Пермского края составила менее 1 % (0.7 ± 0.4 %), что указывает на нецелесообразность его включения в молекулярно-генетический скрининг заболеваний.

Таблица 4.2 - Частота встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов среди здоровых лиц различных географических популяций

SNP ID	Аллель/ Генотип	Все регионы, %(Абс.)	Африка, %(Абс.)	Америка, %(Абс.)	Восточная Азия, %(Абс.)	Европа, %(Абс.)	Южная Азия, %(Абс.)	Пермский край, %(Абс.)
rs1800371	C	99.0(4980)	98.0(1294)	100.0(694)	100.0(1008)	100.0(1006)	100.0(978)	99.3(407)
	T	1.0(28)	2.0(28)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.7(3)
	C/C	99.0(2477)	95.9(634)	100.0(347)	100.0(504)	100.0(503)	100.0(489)	98.5(202)
	C/T	1.0(26)	3.9(26)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	1.5(3)
	T/T	0.0(1)	0.2(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)
rs1042522	C	54.3(2719)	33.1(438)	68.0(474)	58.6(591)	71.0(719)	50.0(497)	30.4(122)
	G	45.7(2289)	66.9(884)	31.7(220)	41.0(417)	28.5(287)	49.2(481)	69.6(280)
	C/C	31.6(791)	11.5(76)	46.4(161)	34.5(174)	50.3(253)	26.0(127)	11.4(23)
	G/C	45.4(1137)	43.3(286)	43.8(152)	48.0(243)	42.3(213)	50.0(243)	37.6(76)
	G/G	23.0(576)	45.2(299)	9.8(34)	17.3(87)	7.0(37)	24.3(119)	51.0(102)
rs3731217	G	87.5(4380)	90.5(1197)	90.6(629)	81.0(819)	85.2(857)	89.8(878)	90.8(365)
	T	12.5(628)	9.5(125)	9.4(65)	18.8(189)	14.8(149)	10.0(100)	9.2(37)
	G/G	77.0(1924)	81.8(541)	82.7(287)	67.0(337)	72.8(366)	80.4(393)	81.6(164)
	G/T	21.2(532)	17.4(115)	16.0(55)	28.8(145)	24.9(125)	18.8(92)	18.4(37)
	T/T	1.9(48)	0.8(5)	1.0(5)	4.4(22)	2.0(12)	0.8(4)	0.0(0)
rs3088440	G	83.0(4157)	82.6(1092)	66.1(459)	86.9(876)	92.1(927)	82.1(803)	93.8(377)
	A	17.0(851)	17.0(230)	34.0(235)	13.1(132)	7.9(79)	17.9(175)	6.2(25)
	G/G	70.4(1763)	69.3(458)	45.2(157)	77.0(388)	85.0(426)	68.3(334)	88.5(178)
	A/G	25.2(631)	26.6(176)	41.8(145)	19.8(100)	15.0(75)	27.6(135)	10.5(21)
	A/A	4.4(110)	4.1(27)	13.0(45)	3.2(16)	0.4(2)	4.1(20)	1.0(2)
rs2279744	T	63.3(3172)	92.7(1225)	53.3(370)	46.0(466)	64.5(649)	47.0(462)	82.7(301)
	G	36.7(1836)	7.3(97)	46.7(324)	53.8(542)	35.5(357)	52.8(516)	17.3(63)
	T/T	43.7(1094)	85.8(567)	31.1(108)	20.0(101)	40.4(203)	23.5(115)	74.7(136)
	G/T	39.0(984)	13.8(91)	44.4(154)	52.4(264)	48.0(243)	47.4(232)	16.0(29)
	G/G	17.0(426)	0.5(3)	24.5(85)	27.6(139)	11.3(57)	29.0(142)	9.3(17)

Сопоставление частоты встречаемости аллелей генетических полиморфизмов в Пермском крае с частотой их встречаемости в других географических популяциях (Африка, Америка, Восточная Азия, Европа и Южная Азия), проведенное на основе анализа данных каталога проекта 1000 Genomes (<http://www.internationalgenome.org/index.html>), выявило значительную вариабельность распространенности исследуемых полиморфизмов среди здоровых индивидуумов (Таблица 4.2). При этом межпопуляционные различия по распространенности полиморфизма rs1800371 гена TP53 были выражены меньше всего среди всех представленных популяций. Стоит отметить, что, не смотря на наибольшую географическую близость европейской популяции к исследуемой нами популяции (Пермский край), только полиморфизм rs3088440 гена CDKN2A характеризовался аналогичной частотой встречаемости ($p = 0.29$). Между тем, отмечается одинаковая распространенность трех полиморфизмов (rs1800371, rs1042522 и rs3731217) в популяциях Пермского края и Африки ($p > 0.05$) (Таблица 4.3). Наиболее высокую географическую неоднородность имела распространенность полиморфизма rs2279744 гена MDM2. Так, частота встречаемости его редкого аллеля (G) колебалась от 7.3 % в африканской до 53.8 % в восточноазиатской популяции, в российской популяции (на модели Пермского края) – 17.3 % ($p < 0.0001$).

Таблица 4.3 – достоверность различий* частоты встречаемости аллелей исследуемых полиморфизмов генов среди здоровых лиц различных географических популяций в сравнении с российской популяцией (на модели Пермского края)

SNP ID	Африка, p	Америка, p	Восточная Азия, p	Европа, p	Южная Азия, p
rs1800371	0.102	0.097	0.037	0.038	0.041
rs1042522	0.297	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rs3731217	0.880	0.929	<0.0001	0.005	0.564
rs3088440	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.290	<0.0001

SNP ID	Африка, р	Америка, р	Восточная Азия, р	Европа, р	Южная Азия, р
rs2279744	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

* - критический уровень значимости $p < 0.05$

Наиболее вероятными причинами выявленных нами различий в частоте встречаемости аллелей в российской популяции (на модели Пермского края) и популяциях других географических регионов могли явиться как истинные межпопуляционные различия, так и различия в методах генотипирования и численности обследуемых индивидов [145].

На следующем этапе нами была проведена оценка влияния изучаемых полиморфизмов генов на вероятность развития КРР в исследовании типа «случай-контроль». Предварительно, для исключения возможных ошибок, допущенных при генотипировании, в контрольной группе был проведен анализ соответствия распределения генотипов закону генетического равновесия Харди-Вайнберга. Сравнение не показало достоверных отличий от ожидаемой частоты генотипов для всех исследуемых полиморфизмов ($p > 0.05$).

В таблицах 4.4 – 4.8 представлены результаты ассоциации аллельных локусов изучаемых SNPs генов системы апоптоза с вероятностью развития КРР. Наиболее значимой моделью наследования для четырех исследуемых нами SNPs (rs1042522, rs3731217, rs3088440 и rs2279744) явилась сверхдоминантная модель, для которой значение AIC было наименьшим. Для полиморфизма rs1800371 применима только кодоминантная модель ввиду отсутствия встречаемости в анализируемой популяции гомозиготного генотипа Т/Т.

Анализ ассоциации полиморфизмов генов (Таблица 4.8) показал, что шанс обнаружить гетерозиготный (G/T) генотип гена MDM2 (rs2279744) был достоверно ниже в группе больных КРР (ОШ = 0.51, 95 % ДИ: 0.26 - 0.97, $p = 0.035$). Не выявлены статистически достоверные связи между вероятностью развития КРР и другими полиморфизмами генов системы

апоптоза: TP53 (rs1042522, rs1800371) и CDKN2A (rs3731217, rs3088440) ни по одной из рассматриваемых моделей наследования.

Таблица 4.4 - ассоциация носительства аллельных локусов полиморфизма rs1800371 гена TP53 с вероятностью развития колоректального рака в соответствии с моделями наследования

Модель наследования	Генотип	Группа "контроль", n	Группа "случай", n	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
---	C/C	201 (98.5%)	198 (100%)	1	0.043	557.1
	C/T	3 (1.5%)	0 (0%)	0.00 (0.00-NA)		

Таблица 4.5 - ассоциация носительства аллельных локусов полиморфизма rs1042522 гена TP53 с вероятностью развития колоректального рака в соответствии с моделями наследования

Модель наследования	Генотип	Группа "контроль", n (%)	Группа "случай", n (%)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	G/G	102 (51%)	92 (46.5%)	1	0.27	555.1
	C/G	75 (37.5%)	89 (45%)	1.32 (0.87-2.00)		
	C/C	23 (11.5%)	17 (8.6%)	0.82 (0.41-1.63)		
Доминантная	G/G	102 (51%)	92 (46.5%)	1	0.37	554.9
	C/G-C/C	98 (49%)	106 (53.5%)	1.20 (0.81-1.78)		
Рецессивная	G/G-C/G	177 (88.5%)	181 (91.4%)	1	0.33	554.8
	C/C	23 (11.5%)	17 (8.6%)	0.72 (0.37-1.40)		
Сверх-доминантная	G/G-C/C	125 (62.5%)	109 (55%)	1	0.13	553.5
	C/G	75 (37.5%)	89 (45%)	1.36 (0.91-2.03)		

Таблица 4.6 - ассоциация носительства аллельных локусов полиморфизма rs3731217 гена CDKN2A с вероятностью развития колоректального рака в соответствии с моделями наследования

Модель наследования	Генотип	Группа "контроль", n (%)	Группа "случай", n (%)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	G/G	163 (81.5%)	159 (81.5%)	1	0.052	547.6
	G/T	37 (18.5%)	32 (16.4%)	0.89 (0.53-1.49)		
	T/T	0 (0%)	4 (2%)	NA (0.00-NA)		
Доминантная	G/G	163 (81.5%)	159 (81.5%)	1	0.990	551.5
	G/T-T/T	37 (18.5%)	36 (18.5%)	1.00 (0.60-1.66)		
Рецессивная	G/G-G/T	200 (100%)	191 (98%)	1	0.017	545.8
	T/T	0 (0%)	4 (2%)	NA (0.00-NA)		
Сверх-доминантная	G/G-T/T	163 (81.5%)	163 (83.6%)	1	0.580	551.2
	G/T	37 (18.5%)	32 (16.4%)	0.86 (0.51-1.46)		

Таблица 4.7 - ассоциация носительства аллельных локусов полиморфизма rs3088440 гена CDKN2A с вероятностью развития колоректального рака в соответствии с моделями наследования

Модель наследования	Генотип	Группа "контроль", n (%)	Группа "случай", n (%)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	G/G	178 (88.6%)	169 (85.8%)	1	0.530	556.4
	A/G	21 (10.4%)	27 (13.7%)	1.35 (0.74-2.49)		
	A/A	2 (1%)	1 (0.5%)	0.53 (0.05-5.86)		
Доминантная	G/G	178 (88.6%)	169 (85.8%)	1	0.410	555.0
	A/G-A/A	23 (11.4%)	28 (14.2%)	1.28 (0.71-2.31)		
Рецессивная	G/G-A/G	199 (99%)	196 (99.5%)	1	0.570	555.4

Модель наследования	Генотип	Группа "контроль", n (%)	Группа "случай", n (%)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
	A/A	2 (1%)	1 (0.5%)	0.51 (0.05-5.64)		
Сверх-доминантная	G/G- A/A	180 (89.5%)	170 (86.3%)	1	0.320	554.7
	A/G	21 (10.4%)	27 (13.7%)	1.36 (0.74-2.50)		

Таблица 4.8 - ассоциация носительства аллельных локусов полиморфизма rs2279744 гена MDM2 с вероятностью развития колоректального рака в соответствии с моделями наследования

Модель наследования	Генотип	Группа "контроль", n (%)	Группа "случай", n (%)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	T/T	135 (74.6%)	150 (82.4%)	1	0.099	504.6
	G/T	29 (16%)	16 (8.8%)	0.50 (0.26-0.95)		
	G/G	17 (9.4%)	16 (8.8%)	0.85 (0.41-1.74)		
Доминантная	T/T	135 (74.6%)	150 (82.4%)	1	0.069	503.9
	G/T- G/G	46 (25.4%)	32 (17.6%)	0.63 (0.38-1.04)		
Рецессивная	T/T-G/T	164 (90.6%)	166 (91.2%)	1	0.840	507.2
	G/G	17 (9.4%)	16 (8.8%)	0.93 (0.45-1.90)		
Сверх-доминантная	T/T-G/G	152 (84%)	166 (91.2%)	1	0.035	502.8
	G/T	29 (16%)	16 (8.8%)	0.51 (0.26-0.97)		

Статистически значимые ассоциативные связи между риском развития КРР и наличием изучаемых полиморфизмов среди мужчин и женщин также не выявлены (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 - связь аллельных локусов генов системы апоптоза с риском развития колоректального рака у мужчин и женщин

Пол	Генотип	Группа "случай", n(%)	Группа "контроль", n(%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1800371 гена P53, N=403					
мужчины	C/C	76 (100.0%)	58 (96.7%)	1.00	0.07
	C/T	0 (0.0%)	2 (3.3%)	-	
женщины	C/C	122 (100.0%)	141 (99.3%)	1.00	0.26
	C/T	0 (0.0%)	1 (0.7%)	-	
rs1042522 гена P53, N=399					
мужчины	G/G	38 (50.0%)	30 (50.9%)	0.97 (0.49 – 1.91)	0.99
	C/G	30 (39.5%)	23 (39.0%)	1.02 (0.51 – 2.05)	
	C/C	8 (10.5%)	6 (10.2%)	1.04 (0.34 – 3.18)	
женщины	G/G	54 (44.3%)	70 (50.4%)	0.78 (0.48 – 1.28)	0.19
	C/G	59 (48.4%)	53 (38.1%)	1.52 (0.93 – 2.49)	
	C/C	9 (7.4%)	16 (11.5%)	0.61 (0.26 – 1.44)	
rs3731217 гена CDKN2A, N=396					
мужчины	G/G	61 (82.4%)	46 (78.0%)	1.33 (0.56 – 3.13)	0.08
	G/T	10 (13.5%)	13 (22.0%)	0.55 (0.22 – 1.37)	
	T/T	3 (4.0%)	0 (0.0%)	-	
женщины	G/G	98 (81.0%)	116 (83.5%)	0.84 (0.45 – 1.60)	0.43
	G/T	22 (18.2%)	23 (16.6%)	1.12 (0.59 – 2.13)	
	T/T	1 (0.8%)	0 (0.0%)	-	
rs3088440 гена CDKN2A, N=398					
мужчины	G/G	65 (86.7%)	51 (86.4%)	1.02 (0.38 – 2.77)	0.97
	A/G	10 (13.3%)	8 (13.6%)	0.98 (0.36 – 2.66)	
женщины	G/G	104 (85.2%)	125 (89.9%)	0.65 (0.31 – 1.36)	0.36
	A/G	17 (13.9%)	12 (8.6%)	1.71 (0.78 – 3.75)	
	A/A	1 (0.8%)	2 (1.4%)	0.57 (0.05 – 6.32)	
rs2279744 гена MDM2, N=364					
мужчины	T/T	56 (80.0%)	38 (73.1%)	1.47 (0.63 – 3.44)	0.20

Пол	Генотип	Группа "случай", n(%)	Группа "контроль", n(%)	ОШ (95% ДИ)	p
	G/T	6 (8.6%)	10 (19.2%)	0.39 (0.13 – 1.16)	
	G/G	8 (11.4%)	4 (7.7%)	1.55 (0.44 – 5.45)	
женщины	T/T	94 (83.9%)	95 (74.8%)	1.76 (0.92 – 3.35)	0.21
	G/T	10 (8.9%)	19 (15.0%)	0.56 (0.25 – 1.26)	
	G/G	8 (7.1%)	13 (10.2%)	0.67 (0.27 – 1.69)	

Не обнаружены и статистически значимые ассоциативные связи между риском развития КРР и наличием полиморфизмов rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A и rs2279744 MDM2 в возрастных подгруппах (младше 60 лет и 61 год и старше) (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 - связь аллельных локусов генов системы апоптоза с риском развития колоректального рака в различных возрастных группах

Возраст	Генотип	Группа "случай", n(%)	Группа "контроль", n(%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1800371 гена P53, N=403					
60 лет и младше	C/C	78 (100.0%)	68 (97.1%)	1.00	0.08
	C/T	0 (0.0%)	2 (2.9%)	-	
61 год и старше	C/C	120 (100%)	134 (99.3%)	1.00	0.26
	C/T	0 (0%)	1 (0.7%)	-	
rs1042522 гена P53, N=399					
60 лет и младше	G/G	36 (46.1%)	37 (53.6%)	0.74 (0.37-1.49)	0.14
	C/G	37 (47.4%)	23 (33.3%)	1.80 (0.88 - 3.73)	
	C/C	5 (6.4%)	9 (13.0%)	0.46 (0.11 - 1.62)	
61 год и старше	G/G	56 (46.7%)	65 (49.2%)	0.90 (0.53 - 1.52)	0.88
	C/G	52 (43.3%)	53 (40.1%)	1.14 (0.67 - 1.94)	
	C/C	12 (10.0%)	14 (10.6%)	0.94 (0.38 - 2.29)	
rs3731217 гена CDKN2A, N=396					
60 лет и младше	G/G	67 (88.2%)	61 (88.4%)	1.00	0.96
	G/T	9 (11.8%)	8 (11.6%)	0.98 (0.31 - 3.05)	

Возраст	Генотип	Группа "случай", n(%)	Группа "контроль", n(%)	ОШ (95% ДИ)	p
61 год и старше	G/G	92 (77.3%)	103 (78.0%)	0.96 (0.51 - 1.82)	0.05
	G/T	23 (19.3%)	29 (22.0%)	0.85 (0.44 - 1.64)	
	T/T	4 (3.4%)	0 (0.0%)	-	
rs3088440 гена CDKN2A, N=398					
60 лет и младше	G/G	69 (88.5%)	62 (89.9%)	0.87 (0.26 - 2.79)	0.40
	A/G	9 (11.5%)	6 (8.7%)	1.37 (0.41 - 4.95)	
	A/A	0 (0.0%)	1 (1.4%)	-	
61 год и старше	G/G	100 (84%)	116 (87.9%)	0.73 (0.33 - 1.58)	0.68
	A/G	18 (15.1%)	15 (11.4%)	1.39 (0.62 - 3.13)	
	A/A	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1.11 (0.01 - 87.80)	
rs2279744 гена MDM2, N=364					
60 лет и младше	T/T	55 (76.4%)	47 (73.4%)	1.17 (0.50 - 2.74)	0.19
	G/T	8 (11.1%)	13 (20.3%)	0.49 (0.16 - 1.40)	
	G/G	9 (12.5%)	4 (6.2%)	2.14 (0.56 - 9.98)	
61 год и старше	T/T	95 (86.4%)	89 (75.4%)	2.06 (0.99 - 4.42)	0.11
	G/T	8 (7.3%)	16 (13.6%)	0.51 (0.18 - 1.35)	
	G/G	7 (6.4%)	13 (11.0%)	0.55 (0.18 - 1.56)	

Полиморфизмы генов, как известно, могут компенсировать эффекты друг друга, поэтому риск развития заболевания, как правило, обусловлен не одним, а комбинацией полиморфизмов разных генов. В связи с этим нами был проведен множественный анализ частоты встречаемости всех исследуемых полиморфизмов и их ассоциации с риском развития КРР как в целом, так и в отдельных половых и возрастных группах (Таблицы 4.11 - 4.15). В анализ были включены комбинации аллелей с частотой встречаемости в группе «контроль» не менее 1 %.

При множественном анализе частоты встречаемости аллелей пяти исследуемых полиморфизмов, комбинации аллелей полиморфизмов

ассоциированных с вероятностью развития КРР в популяции в целом не выявлены ($p > 0.05$) (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 - множественный анализ частоты встречаемости аллелей исследуемых полиморфизмов

№ п.п.	SNP ID					Частота встречаемости в группе "случай", %	Частота встречаемости в группе "контроль", %	ОШ (95% ДИ)	p
	rs1800371	rs1042522	rs3731217	rs3088440	rs2279744				
1	C	G	G	G	T	50.7	48.7	1	---
2	C	C	G	G	T	22.1	21.8	1.00 (0.67 - 1.49)	1
3	C	G	G	G	G	6.9	10.6	0.66 (0.38 - 1.14)	0.13
4	C	G	T	G	T	6.0	4.4	1.27 (0.58 - 2.78)	0.55
5	C	C	G	G	G	3.2	3.8	1.01 (0.46 - 2.19)	0.98
6	C	G	G	A	T	2.8	2.2	1.25 (0.34 - 4.58)	0.73
7	C	C	G	A	T	2.8	1.7	1.69 (0.52 - 5.46)	0.38
8	C	C	T	G	T	1.8	2.9	0.63 (0.20 - 2.02)	0.44

Среди мужчин также не обнаружены комбинации аллелей исследованных полиморфизмов генов, влияющих на вероятность развития КРР (Таблица 4.12). Между тем, среди женщин выявлено сочетание аллелей C, G, G, G, G в полиморфизмах rs1042522, rs1800371, rs3731217, rs3088440 и rs2279744, соответственно, ассоциированное с более низкой вероятностью развития КРР (ОШ = 0.44, 95 % ДИ: 0.20 - 0.99, $p = 0.049$) (Таблица 4.13).

Таблица 4.12 - множественный анализ частоты встречаемости аллелей
исследуемых полиморфизмов среди мужчин

№ п.п.	SNP ID					Частота встречаемости в группе "случай", %	Частота встречаемост и в группе "контроль", %	ОШ (95% ДИ)	P
	rs1800371	rs1042522	rs3731217	rs3088440	rs2279744				
1	C	G	G	G	T	50.5	51.6	1	---
2	C	C	G	G	T	21.1	18.7	1.16 (0.56 - 2.39)	0.69
3	C	G	G	G	G	8.9	8.0	0.94 (0.41 - 2.16)	0.88
4	C	G	T	G	T	6.3	3.3	1.22 (0.37 - 4.02)	0.74
5	C	C	G	G	G	3.1	4.4	1.02 (0.23 - 4.55)	0.98
6	C	C	G	A	T	1.9	2.6	1.05 (0.17 - 6.53)	0.96
7	C	C	T	G	T	1.6	4.1	0.46 (0.07 - 3.09)	0.43
8	C	G	G	A	T	1.9	1.3	1.48 (0.12 - 18.54)	0.76

Таблица 4.13 - множественный анализ частоты встречаемости аллелей
исследуемых полиморфизмов среди женщин

№ п.п.	SNP ID					Частота встречаемости в группе "случай", %	Частота встречаемости в группе "контроль", %	ОШ (95% ДИ)	P
	rs1800371	rs1042522	rs3731217	rs3088440	rs2279744				
1	C	G	G	G	T	51.4	48.1	1	---
2	C	C	G	G	T	22.7	22.6	0.95 (0.59 - 1.55)	0.85
3	C	G	G	G	G	5.2	11.3	0.44 (0.20 - 0.99)	0.049
4	C	G	T	G	T	5.7	4.4	1.20 (0.45 - 3.22)	0.72
5	C	C	G	G	G	3.6	3.9	1.04 (0.41 - 2.66)	0.93
6	C	G	G	A	T	3.3	2.7	1.40	0.67

№ п.п.	SNP ID					Частота встречаемости в группе "случай", %	Частота встречаемости в группе "контроль", %	ОШ (95% ДИ)	p
	rs1800371	rs1042522	rs3731217	rs3088440	rs2279744				
								(0.30 - 6.43)	
7	C	C	T	G	T	2.0	2.7	0.66 (0.15 - 2.95)	0.59
8	C	C	G	A	T	3.1	1.3	2.03 (0.37 - 11.06)	0.41

Таблица 4.14 - множественный анализ частоты встречаемости аллелей исследуемых полиморфизмов среди исследуемых в возрасте 60 лет и младше

№ п.п.	SNP ID					Частота встречаемости в группе "случай", %	Частота встречаемости в группе "контроль", %	ОШ (95% ДИ)	p
	rs1800371	rs1042522	rs3731217	rs3088440	rs2279744				
1	C	G	G	G	T	52.2	52.0	1	---
2	C	C	G	G	T	19.8	23.0	0.83 (0.43 - 1.60)	0.59
3	C	G	G	G	G	10.0	10.5	0.86 (0.40 - 1.83)	0.70
4	C	C	G	G	G	6.3	2.8	1.68 (0.52 - 5.47)	0.39
5	C	G	T	G	T	3.9	1.6	1.69 (0.30 - 9.35)	0.55
6	C	C	T	G	T	2.1	2.4	0.96 (0.15 - 6.13)	0.97
7	C	G	G	A	G	2.1	1.1	0.97 (0.05 - 19.25)	0.98
8	C	G	G	A	T	1.7	1.8	2.89 (0.06 - 150.65)	0.60
9	C	C	G	A	T	2.0	1.0	2.63 (0.02 - 391.20)	0.71

Таблица 4.15 - множественный анализ частоты встречаемости аллелей исследуемых полиморфизмов среди исследуемых в возрасте 61 год старше

№ п.п.	SNP ID					Частота встречаемости и в группе "случай", %	Частота встречаемости и в группе "контроль", %	ОШ (95% ДИ)	p
	rs1800371	rs1042522	rs3731217	rs3088440	rs2279744				
1	C	G	G	G	T	50.1	47.2	1	---
2	C	C	G	G	T	23.9	21.1	1.08 (0.66 - 1.77)	0.75
3	C	G	G	G	G	5.0	10.9	0.43 (0.18 - 1.06)	0.07
4	C	G	T	G	T	6.9	5.9	0.97 (0.39 - 2.43)	0.95
5	C	C	G	G	G	0.7	4.0	1.56 (0.33 - 7.39)	0.57
6	C	G	G	A	T	3.1	2.5	1.36 (0.32 - 5.79)	0.67
7	C	C	G	A	T	3.3	1.9	0.31 (0.05 - 2.00)	0.22
8	C	C	T	G	T	1.5	3.2	0.42 (0.09 - 2.01)	0.28
9	C	G	T	G	G	2.8	0.9	5.02 (0.74 - 33.98)	0.10

Таким образом, впервые были получены данные о распространенности SNPs апоптотических генов TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN 2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) в российской популяции (на модели Пермского края). Установлено, что вероятность носительства гетерозиготного генотипа (G/T) полиморфизма rs2279744 гена MDM2 достоверно меньше в группе больных КРР. Другие изученные полиморфизмы не ассоциированы с риском развития КРР. Достоверность ассоциации влияния сочетания аллелей C, G, G, G, G в полиморфизмах rs1042522, rs1800371, rs3731217, rs3088440 и rs2279744, соответственно, среди женщин на риск развития КРР имела пограничные значения ($p = 0.049$).

Глава 5 ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Учитывая многофакторность заболеваемости спорадическим КРР, нами были изучены распространенность пяти групп факторов риска: питание, водопотребление, образ жизни, наличие сопутствующих заболеваний и отягощенный семейный онкологический анамнез. Принимая во внимание значительную неоднородность интенсивности заболеваемости КРР среди мужчин и женщин, а так же их поведенческие особенности, частота встречаемости факторов риска была изучена в отдельных половых группах.

Оценка частоты выявления и ассоциации **факторов питания** с вероятностью развития КРР представлены в таблице 5.1. Из числа изученных факторов, наибольшую распространенность среди группы «случай» имели такие как употребление красного мяса (97.38 %), продуктов из переработанного мяса (колбасы, сосиски, сардельки и т.п.) (73.82 %), острой пищи (68.59 %), а также употребление жареной пищи (70.16 %). Выявлена достоверная прямая связь этих факторов с вероятностью развития КРР ($p < 0.0001$).

Наблюдалась отрицательная ассоциация между вероятностью развития КРР и употреблением малосоленой пищи (менее 5 г поваренной соли в сутки) ($p = 0.007$).

Оценка потребления хлебобулочных изделий выявила, что большинство респондентов, как в группе «случай», так и в контрольной группе употребляли ржаной хлеб (40.3 % и 39.5 % соответственно). Ржаной и пшеничный хлеб употребляли в равном соотношении 26.5 % респондентов группы «случай» и 22.5 % - группы «контроль». Частота потребления

соответствующего типа хлеба в анализируемых группах не имела достоверных различий ($p > 0.05$).

Таблица 5.1 – частота выявления и ассоциация факторов питания с вероятностью развития колоректального рака

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	P
	абс.	%	абс.	%		
употребление малосоленой пищи	48	25.13	75	37.69	0.55 (0.35 - 0.87)	0.007
употребление острой пищи	131	68.59	83	41.71	3.05 (1.97 - 4.73)	<0.0001
употребление жареной пищи	134	70.16	98	49.25	2.42 (1.57 - 3.76)	<0.0001
употребление ржаного хлеба	77	40.31	79	39.70	1.03 (0.67 - 1.57)	0.901
употребление продуктов из переработанного мяса	141	73.82	111	55.78	2.24 (1.43 - 3.51)	<0.0001
употребление красного мяса	186	97.38	174	87.44	5.34 (1.94 - 18.21)	<0.0001
отказ от употребления рыбы	6	3.14	12	6.03	0.51 (0.15 - 1.49)	0.264

Оценка наличия факторов риска, ассоциированных с питанием среди мужчин и женщин, выявила, что только два фактора – употребление острой пищи и жареной пищи имели прямую связь с вероятностью развития КРР как среди мужчин, так и среди женщин (Таблицы 5.2, 5.3). Среди мужчин также выявлена прямая ассоциация с риском развития КРР при употреблении продуктов из переработанного мяса (ОШ = 3.89, 95 % ДИ: 1.70 - 9.06), среди женщин достоверные отличия по частоте встречаемости данного фактора в группах «случай» и «контроль» не выявлены. При этом в подгруппе женщин, фактором, увеличивающим вероятность развития КРР, явилось употребление красного мяса (ОШ = 4.78, 95 % ДИ: 1.53 - 19.75), фактором, снижающим вероятность развития КРР - употребление малосоленой пищи ($p = 0.036$).

Наличие таких факторов как употребление ржаного хлеба и отказ от употребления рыбы не имели ассоциаций с вероятностью развития КРР как в популяции в целом, так и среди мужчин и женщин ($p > 0.05$).

Таблица 5.2 - взаимосвязь между факторами питания и вероятностью развития колоректального рака среди мужчин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	P
	абс.	%	абс.	%		
употребление малосоленой пищи	16	21.05	20	32.26	0.56 (0.24 - 1.29)	0.136
употребление острой пищи	56	73.68	28	45.16	3.40 (1.57 - 7.41)	0.001
употребление жареной пищи	58	76.32	30	48.39	3.44 (1.57 - 7.60)	0.001
употребление ржаного хлеба	21	27.63	20	32.26	0.80 (0.36 - 1.78)	0.554
употребление продуктов из переработанного мяса	62	81.6	33	53.2	3.89 (1.70 - 9.06)	<0.0001
употребление красного мяса	1	75	98.7	58	5.17 (0.49 - 258.05)	0.251
отказ от употребления рыбы	1	1.32	2	3.23	0.40 (0.01 - 7.91)	0.858

Таблица 5.3 - взаимосвязь между факторами питания и вероятностью развития колоректального рака среди женщин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	P
	абс.	%	абс.	%		
употребление малосоленой пищи	32	27.83	55	40.44	0.57 (0.32 - 1.00)	0.036
употребление острой пищи	75	65.22	55	40.44	2.76 (1.60 - 4.78)	<0.0001
употребление жареной пищи	76	66.09	67	49.26	2.01 (1.17 - 3.46)	0.007
употребление ржаного хлеба	56	48.70	59	43.38	1.24 (0.73 - 2.10)	0.400
употребление продуктов из переработанного мяса	79	68.7	78	57.4	1.63 (0.94 - 2.85)	0.064
употребление красного мяса	111	96.5	116	85.3	4.78 (1.53 - 19.75)	0.005
отказ от употребления рыбы	5	4.35	10	7.35	0.57 (0.15 - 1.91)	0.463

Количественная оценка потребления продуктов питания выявила, что медиана недельного потребления красного мяса составила 300 г как в группе

«случай», так и «контроль» ($p > 0.05$) (Таблица 5.4). Стоит отметить, что количество потребляемого мяса среди мужчин в 2.25 раз выше, чем среди женщин, однако достоверные ассоциации с вероятностью развития КРР в отдельных половых группах не выявлены.

Таблица 5.4 - количественная оценка потребления красного мяса в группах «случай» и «контроль», грамм в неделю

Пол	Группа "случай", г/неделю			Группа "контроль", г/неделю			z	p
	Me (Q25; Q75)	Min	Max	Me (Q25; Q75)	Min	Max		
оба пола	300 (150;700)	0	1500	300 (75;600)	0	2100	1.44	0.150
мужчины	450 (200;1000)	0	1500	450 (200;900)	0	2100	0.30	0.764
женщины	200 (100;600)	0	1400	200 (37.5;450)	0	2100	1.16	0.248

При количественной оценке употребления продуктов из переработанного мяса установлено, что медиана недельного потребления таких продуктов в группе «случай» в 3.6 раза выше, чем в контрольной группе ($p = 0.002$) (Таблица 5.5). Среди мужчин, с установленным диагнозом КРР, медиана количества потребления продуктов из переработанного мяса была в 5.5 раза выше по сравнению с мужчинами, не страдающими КРР ($p = 0.003$). Среди женщин обеих групп достоверных различий не выявлено ($p > 0.05$).

Таблица 5.5 - количественная оценка потребления продуктов из переработанного мяса в группах «случай» и «контроль», грамм в неделю

Пол	Группа "случай", г/неделю			Группа "контроль", г/неделю			z	p
	Me (Q25; Q75)	Min	Max	Me (Q25; Q75)	Min	Max		
оба пола	90 (0;210)	0	1050	25 (0;150)	0	1500	3.11	0.002
мужчины	150 (37.5;350)	0	1050	27.5 (0;200)	0	1050	2.93	0.003
женщины	50 (0;200)	0	700	25 (0;135)	0	1500	1.37	0.172

Группы «случай» и «контроль» характеризовались одинаковым количеством потребляемых фруктов и не крахмальных овощей, как в целом, так и в отдельных половых группах ($p > 0.05$) (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 - количественная оценка потребления фруктов и не крахмальных овощей в группах «случай» и «контроль», грамм в неделю

Пол	Группа "случай", г/неделю			Группа "контроль", г/неделю			z	p
	Me (Q25; Q75)	Min	Max	Me (Q25; Q75)	Min	Max		
оба пола	1400 (600;1750)	0	7000	1400 (600;1750)	0	4200	-0.02	0.987
мужчины	1000 (600;1750)	75	7000	1000 (450;1500)	0	4200	0.72	0.469
женщины	1400 (750;1750)	0	3500	1400 (600;1900)	0	3500	-0.35	0.729

Недельное количество потребляемого молока и молочных продуктов не имело достоверных различий в исследуемых группах, как в целом, так и среди мужчин и женщин ($p > 0.05$) (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 - количественная оценка потребления молока и молочных продуктов в группах «случай» и «контроль», грамм в неделю

Пол	Группа "случай", г/неделю			Группа "контроль", г/неделю			z	p
	Me (Q25; Q75)	Min	Max	Me (Q25; Q75)	Min	Max		
оба пола	1000 (450;1750)	0	5000	950 (300;1500)	0	14000	0.37	0.713
мужчины	800 (330;1450)	0	3500	600 (300;1500)	0	14000	0.47	0.641
женщины	1050 (500;1750)	0	5000	1050 (350;1500)	0	8400	0.21	0.831

Между тем, при оценке потребления отдельных видов молочных и кисломолочных продуктов, установлено, что наиболее употребляемыми в сравниваемых группах явились сыр, сметана, творог и кефир. Доля

респондентов, утвердительно ответивших на вопрос о потреблении данных продуктов, колебалась от 89.01 % до 67.34 % (Таблица 5.8). Установлено, что шансы выявить лиц, употреблявших сметану и кефир в 2.62 и 1.62 раза соответственно выше среди пациентов с КРР, чем среди лиц контрольной группы. Статистически достоверная связь между наличием в рационе питания сыра, творога, молока, йогуртов и риском развития КРР в нашем исследовании не выявлена ($p > 0.05$).

Таблица 5.8 - взаимосвязь между видом употребляемых молочных, кисломолочных продуктов и вероятностью развития колоректального рака

Наименование молочных, кисломолочных продуктов	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
молоко	125	65.45	128	64.32	1.05 (0.68 - 1.63)	0.816
йогурт	95	49.74	93	46.73	1.13 (0.74 - 1.71)	0.553
творог	163	85.34	166	83.42	1.16 (0.65 - 2.09)	0.601
кефир	147	76.96	134	67.34	1.62 (1.01 - 2.61)	0.034
сметана	164	85.86	139	69.85	2.62 (1.54 - 4.53)	<0.0001
сыр	170	89.01	165	82.91	1.67 (0.90 - 3.16)	0.084

Таким образом, в настоящем исследовании установлены факторы, ассоциированные с высокой вероятностью развития КРР: употребление острой и жареной пищи, продуктов из переработанного мяса и красного мяса. Шанс выявить в рационе питания такие кисломолочные продукты как сметана и кефир был выше в группе «случай», однако медиана недельного потребления молочных и кисломолочных продуктов достоверно не отличалась в исследуемых группах. Фактором, имеющими обратную связь с вероятностью развития КРР (достоверно чаще встречался в контрольной группе), явилось употребление малосоленой пищи.

Оценка результатов интервьюирования респондентов о **типе водоснабжения** выявила, что абсолютное большинство исследуемых как в группе «случай», так и в группе «контроль» проживали в благоустроенном жилище с централизованным типом водоснабжения (95.0 % и 95.5 % соответственно). При оценке влияния типа водоснабжения на риск развития КРР статистически достоверных различий не выявлено (Таблица 5.9).

Анализ **источников водопотребления** выявил, что большинство исследуемых лиц, как в группе «случай», так и в группе «контроль» употребляли фильтрованную и кипяченую водопроводную воду (29.32 % и 31.4 %; 30.15 % и 41.71 % соответственно) (Таблица 5.9). Употребление некипяченой водопроводной воды имеет прямую связь с вероятностью развития КРР (ОШ = 1.72, 95 % ДИ:1.07 - 2.78, $p = 0.042$). Следует заметить, что употребление кипяченой водопроводной воды, достоверно чаще выявлялось в контрольной группе, и составило 41.71 % против 31.39 % в группе «случай» ($p = 0.035$).

Таблица 5.9 - частота выявления и ассоциация факторов водопотребления с вероятностью развития колоректального рака

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
централизованный тип водоснабжения	182	95.29	190	95.48	0.96 (0.33 - 2.79)	0.929
употребление бутилированной воды	33	17.30	28	14.07	1.28 (0.71 - 2.30)	0.383
употребление кипяченой водопроводной воды	60	31.39	83	41.71	0.64 (0.41 - 0.99)	0.035
употребление некипяченой водопроводной воды	42	21.99	28	14.07	1.72 (1.07 - 2.78)	0.042
употребление фильтрованной водопроводной воды	56	29.32	60	30.15	0.96 (0.61 - 1.52)	0.858

Установлено, что среди мужчин вероятность выявить лиц, употреблявших некипяченую водопроводную воду, достоверно выше в группе «случай» в 3.72 раз ($p = 0.004$), установлена обратная связь с вероятностью развития КРР при употреблении кипяченой водопроводной воды ($p = 0.021$) (Таблица 5.10). Однако среди женщин влияние вида регулярно потребляемой воды на заболеваемость КРР не установлено ($p > 0.05$) (Таблица 5.11).

Таблица 5.10 - взаимосвязь между факторами водопотребления и вероятностью развития КРР среди мужчин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95 % ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
централизованный тип водоснабжения	71	93.42	60	96.77	0.47 (0.04 - 3.03)	0.372
употребление бутилированной воды	7	9.21	8	12.90	0.48 (0.12 - 1.77)	0.331
употребление кипяченой водопроводной воды	20	25.00	28	45.16	0.43 (0.20 - 0.94)	0.021
употребление некипяченой водопроводной воды	27	35.53	8	12.91	3.72 (1.46 - 10.30)	0.004
употребление фильтрованной водопроводной воды	23	30.26	18	29.03	1.06 (0.48 - 2.37)	0.875

Таблица 5.11 - взаимосвязь между факторами водопотребления и вероятностью развития КРР среди женщин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95 % ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
централизованный тип водоснабжения	111	96.52	130	95.59	1.28 (0.29 - 6.33)	0.958
употребление бутилированной воды	26	22.61	20	14.71	1.69 (0.85 - 3.42)	0.107
употребление кипяченой водопроводной воды	41	35.65	55	40.44	0.82 (0.47 - 1.41)	0.437
употребление некипяченой водопроводной воды	15	13.04	19	13.97	0.92 (0.41 - 2.03)	0.831

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95 % ДИ)	P
	абс.	%	абс.	%		
употребление фильтрованной водопроводной воды	33	28.70	42	30.88	0.90 (0.50 - 1.61)	0.706

Из числа **факторов образа жизни и сопутствующих заболеваний** выявлены ассоциации с вероятностью развития КРР при наличии полипоза толстой кишки ($p = 0.008$), а также при частоте прохождения профилактических медицинских осмотров реже 1 раза в 3 года ($p = 0.028$) (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 - взаимосвязь между факторами образа жизни и наличием сопутствующих заболеваний и вероятностью развития КРР

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	P
	абс.	%	абс.	%		
курение (в т.ч. в анамнезе)	130	68.06	133	66.83	1.06 (0.68 - 1.65)	0.796
избыточная масса тела и ожирение	112	58.64	119	59.80	0.95 (0.62 - 1.46)	0.816
наличие запоров (частота стула реже 1 раза в день)	55	28.80	62	31.16	0.89 (0.57 - 1.41)	0.611
полипоз толстой кишки	24	12.57	10	5.03	2.5 (1.23 - 5.09)	0.008
наличие бронхиальной астмы	7	3.66	12	6.03	0.59 (0.19 - 1.68)	0.396
прохождение профилактических медицинских осмотров реже 1 раза в 3 года	85	44.50	67	33.67	1.58 (1.05 - 2.38)	0.028

При дифференцированной оценке ассоциации факторов образа жизни и наличия сопутствующих заболеваний в подгруппах мужчин и женщин достоверных различий в частоте встречаемости данных факторов в исследуемой и контрольной группах не выявлено ($p > 0.05$) (Таблицы 5.13-5.14).

Таблица 5.13 - взаимосвязь между факторами образа жизни и наличием сопутствующих заболеваний и вероятностью развития колоректального рака среди мужчин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
курение (в т.ч. в анамнезе)	45	59.21	40	64.52	0.80 (0.38 - 1.69)	0.524
избыточная масса тела и ожирение	39	51.32	26	41.94	1.46 (0.70 - 3.04)	0.272
наличие запоров (частота стула реже 1 раза в день)	12	15.79	14	22.58	0.64 (0.25 - 1.66)	0.310
полипоз толстой кишки	12	15.79	5	8.06	2.14 (0.65 - 8.19)	0.266
наличие бронхиальной астмы	2	2.63	3	4.84	0.53 (0.04 - 4.82)	0.816
прохождение профилактических медицинских осмотров реже 1 раза в 3 года	35	46.05	24	38.71	1.35 (0.65 - 2.83)	0.386

Таблица 5.14 - взаимосвязь между факторами образа жизни и наличием сопутствующих заболеваний и вероятностью развития КРР среди женщин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
курение (в т.ч. в анамнезе)	16	13.91	25	18.38	0.72 (0.34 - 1.49)	0.340
избыточная масса тела и ожирение	73	63.48	93	68.38	0.80 (0.46 - 1.40)	0.413
наличие запоров (частота стула реже 1 раза в день)	43	37.39	48	35.29	1.09 (0.63 - 1.89)	0.731
полипоз толстой кишки	12	10.43	5	3.68	3.05 (0.96 - 11.37)	0.061
наличие бронхиальной астмы	5	4.35	9	6.62	0.64 (0.16 - 2.21)	0.614
прохождение профилактических медицинских осмотров реже 1 раза в 3 года	50	43.48	43	31.62	1.66 (0.96 - 2.88)	0.053

Таким образом, наличие полипоза толстой кишки, а также несвоевременное прохождение профилактических медицинских осмотров (реже одного раза в 3 года) имели прямую связь с вероятностью развития КРР.

Оценка **отягощенного семейного онкологического анамнеза** выявила высокую распространенность данного фактора в исследуемых группах. Так наличие хотя бы одного родственника первой (дети и родители, родные братья и сестры) или второй (дед (бабушка) и внуки) степени родства с ЗНО отмечали 40.84 ± 3.56 % респондентов группы «случай» и 33.17 ± 3.34 % - контрольной группы.

Ассоциации между такими факторами отягощенного семейного онкологического анамнеза как наличие родственников первой и (или) второй степени родства с КРР, наличие родственников первой и (или) второй степени родства с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта или органов репродуктивной системы, наличие родственников первой и (или) второй степени родства с ЗНО других органов не установлены как в целом (Таблица 5.15), так и среди мужчин и женщин (Таблица 5.16, 5.17).

Таблица 5.15 - взаимосвязь между факторами отягощенного семейного онкологического анамнеза и вероятностью развития колоректального рака

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с КРР	17	8.90	12	6.03	1.52 (0.75 - 3.16)	0.280
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта или репродуктивной системы	47	24.61	39	19.60	1.34 (0.81 - 2.23)	0.233
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с ЗНО других органов	25	13.09	18	9.05	1.51 (0.76 - 3.06)	0.202

Таблица 5.16 - взаимосвязь между факторами отягощенного семейного онкологического анамнеза и вероятностью развития колоректального рака среди мужчин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с КРР	6	7.89	1	1.61	5.23 (0.60 - 244.36)	0.200
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта или репродуктивной системы	15	19.74	6	9.68	2.30 (0.77 - 7.70)	0.162
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с ЗНО других органов	12	15.79	5	8.06	2.14 (0.65 - 8.19)	0.266

Таблица 5.17 - взаимосвязь между факторами отягощенного семейного онкологического анамнеза и вероятностью развития колоректального рака среди женщин

Фактор риска	Группа "случай"		Группа "контроль"		ОШ (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с КРР	11	9.57	11	8.09	1.20 (0.45 - 3.19)	0.680
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта или репродуктивной системы	32	27.83	33	24.26	1.20 (0.66 - 2.20)	0.521
наличие родственников 1 и (или) 2 степени родства с ЗНО других органов	13	11.30	13	9.56	1.21 (0.49 - 2.96)	0.651

Ввиду того, что исследуемые медико-социальные и средовые факторы риска, как правило, воздействуют сочетано, а причинно-следственные отношения при неинфекционной заболеваемости характеризуются многофакторностью, нами на втором этапе анализа была проведена оценка их совокупного влияния на вероятность развития КРР с определением факторов, имеющих приоритетную роль в формировании заболеваемости данной патологией.

По результатам моделирования вероятности развития КРР в зависимости от влияния факторов риска установлено, что 16 из 32 анализируемых факторов имели достоверную прямую (положительный знак коэффициента) или обратную (отрицательный знак коэффициента) связь (Таблица 5.18).

Наиболее значимыми факторами (на 1 %-ом уровне значимости), увеличивающими вероятность развития КРР при их сочетанном воздействии на популяцию, оказались такие факторы как употребление острой пищи (*spice*), наличие полипоза толстой кишки (*polyp*), длительность запоров (*constipation*); *снижающими* вероятность – употребление кипяченой водопроводной воды (*W2*), и частое прохождение периодических медицинских осмотров (*profex*).

На 5 %-ом уровне оказались значимыми такие факторы, как возраст (*age*), наличие предраковых заболеваний (*precancer*) и родственников первой и (или) второй степени родства с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта или репродуктивной системы (*family 2*). При увеличении возраста на 1 год вероятность развития КРР увеличивалась на 1.5 %.

Употребление молочных продуктов, красного мяса и продуктов из переработанного мяса влияет на вероятность развития заболеваемости КРР в меньшей степени (значимость на 10 %-ом уровне). При этом важно отметить, что при увеличении потребления красного мяса и продуктов из переработанного мяса на каждый 1 г в неделю вероятность развития КРР

увеличивается на 0.02 % и 0.05 % соответственно, а при увеличении потребления молочных продуктов на 1 г в неделю – уменьшается на 0.01 %.

Таблица 5.18 – моделирование вероятности развития колоректального рака в зависимости от влияния медико-социальных и средовых факторов риска

Фактор риска (условное обозначение)	Коэффициент	Среднее квадратическое отклонение	Р (уровень значимо сти)	Предельный эффект (%)
<i>const</i>	-3.0776	1.1426	***	-
<i>age</i>	0.0300	0.0135	**	1.50
<i>sex</i>	0.2753	0.1432	*	13.79
<i>smoke</i>	0.2233	0.1232	*	11.19
<i>meat</i>	0.0005	0.0003	*	0.02
<i>procmeat</i>	0.0009	0.0005	*	0.05
<i>milk</i>	-0.0002	0.0001	*	-0.01
<i>spice</i>	1.2377	0.2491	***	62.01
<i>W2</i>	-3.8528	1.3444	***	-193.03
<i>family1</i>	0.7422	0.4291	*	37.19
<i>family 2</i>	0.6393	0.3258	**	32.03
<i>family 3</i>	0.6519	0.3798	*	32.66
<i>precancer</i>	1.8951	0.8600	**	94.95
<i>polyp</i>	4.6353	1.7724	***	232.23
<i>profex</i>	0.2119	0.0752	***	10.62
<i>constipation</i>	0.0565	0.0169	***	2.83
<i>income</i>	0.4926	0.2805	*	24.68
<i>R-квадрат Макфаддена</i>	0.5642			

Примечания: *** — значимость на 1 %-ном уровне, ** — значимость на 5 %-ном уровне, * — значимость на 10 %-ном уровне.

Суммарные результаты сочетанного влияния изученных нами факторов на вероятность развития КРР выявили, что заболеваемость КРР на 56.4 % детерминирована указанными выше факторами. Около 43% заболеваемости КРР формируется под влиянием других факторов, которые не были изучены нами. Они могут быть представлены как генетическими (внутренними), так и внешними (медико-социальными и средовыми) факторами, не рассмотренными нами, что требует проведения дальнейших исследований.

Как показали проведенные нами исследования, при прочих равных условиях, вероятность развития КРР у мужчин оказалась выше, чем у женщин, что побудило нас к построению отдельных моделей для мужчин и женщин (Таблицы 5.19, 5.20).

Установлены значительные различия, как в наборе, так и в степени значимости факторов риска среди мужчин и женщин. В модели вероятности развития КРР для мужчин значимыми оказались 16 факторов, для женщин – только 10. Наиболее высокую значимость (на 1 %-ном уровне) для вероятности развития КРР в группе мужчин имели следующие факторы: употребление продуктов из переработанного мяса (*procemeat*) и острой пищи (*spice*); снижали вероятность развития КРР - употребление молока (*milk*) и кипяченой водопроводной воды (*W2*). Для женщин наиболее значимыми факторами (на 1 %-ном уровне) явились наличие предраковых заболеваний (*precancer*), полипоз толстой кишки (*polyp*) и длительность запоров (*constipation*).

Вероятность развития КРР у мужчин, в отличие от женщин, была обусловлена такими факторами как возраст (*age*), табакокурение (*smoke*), употребление продуктов из переработанного мяса (*procmeat*), кипяченой водопроводной воды (*W2*), доход (*income*), отягощенный семейный онкологический анамнез (*family 1, 2, 3*), а также этаж проживания (*floor*). При этом на вероятность развития КРР у женщин оказывал ряд следующих факторов, которые не значимы для мужчин: употребление красного мяса

(*meat*), фруктов (*fruit*), количество острой пищи в неделю (*spice per week*), пересоленная пища (*salt*).

Таблица 5.19 – моделирование вероятности развития колоректального рака в зависимости от влияния средовых факторов риска среди мужчин

Фактор риска (условное обозначение)	Коэффициент	Среднее квадратическое отклонение	р (уровень значимости)	Предельный эффект (%)
<i>const</i>	-0.1431	0.3474	—	—
<i>age</i>	0.0056	0.0030	*	0.28
<i>smoke</i>	0.1530	0.0823	*	7.67
<i>procmeat</i>	0.0005	0.0002	***	0.02
<i>milk</i>	-0.0001	0.0000	***	0.00
<i>spice</i>	0.2912	0.0887	***	14.59
<i>W1</i>	-0.2679	0.1519	*	-13.42
<i>W2</i>	-0.2625	0.0971	***	-13.15
<i>floor</i>	0.0197	0.0109	*	0.99
<i>Family1</i>	0.1179	0.0645	*	5.91
<i>Family2</i>	0.2639	0.1269	**	13.22
<i>Family3</i>	0.1883	0.1056	*	9.43
<i>precancer</i>	-0.3759	0.1839	**	-18.83
<i>polyp</i>	0.8328	0.3616	**	41.73
<i>constipation</i>	0.0030	0.0018	*	0.15
<i>income</i>	0.1161	0.0547	**	5.82
<i>R-квадрат Макфаддена</i>	0.3926			

Примечания: ***— значимость на 1 %-ном уровне, ** — значимость на 5 %-ном уровне, * — значимость на 10 %-ном уровне.

Таблица 5.20 – моделирование вероятности развития колоректального рака в зависимости от влияния средовых факторов риска среди женщин

Фактор риска (условное обозначение)	Коэффициент	Среднее квадратическое отклонение	р (уровень значимости)	Предельный эффект (%)
<i>const</i>	0.3294	0.2093	–	–
<i>meat</i>	0.0052	0.0029	*	0.26
<i>fruit</i>	-0.0054	-0.0025	**	-0.27
<i>milk</i>	-0.0021	0.0011	*	-0.11
<i>spice</i>	0.1812	0.0750	**	9.08
<i>spice per week</i>	0.0354	0.0197	*	1.77
<i>salt</i>	0.0483	0.0266	*	2.42
<i>W1</i>	0.1404	0.0721	*	7.04
<i>precancer</i>	-0.2735	0.1018	***	-13.7
<i>polyp</i>	0.8301	0.2297	***	41.59
<i>constipation</i>	0.0122	0.0029	***	0.61
<i>R-квадрат Макфаддена</i>	0.4836			

Примечания: ***— значимость на 1 %-ном уровне, ** — значимость на 5 %-ном уровне, * — значимость на 10 %-ном уровне.

Вероятность развития КРР у мужчин в Пермском крае, как показало моделирование процесса формирования заболеваемости, на 39.26 % обусловлена наличием выявленных нами медико-социальных и средовых факторов риска, а вероятность развития КРР у женщин - на 48.36 %.

Таким образом, моделирование вероятности развития КРР выявило, что заболеваемость КРР среди населения Пермского края детерминирована изученными медико-социальными и средовыми факторами риска на 56.42 %, при этом факторами, оказавшими наибольшее влияние явились наличие полипоза толстой кишки, употребление острой пищи, нерегулярное прохождение профилактических медицинских осмотров, длительность

запоров, отягощенный семейный онкологический анамнез, возраст, табакокурение, употребление продуктов из переработанного мяса и красного мяса. Выявлены факторы, снижающие вероятность развития КРР: употребление кипяченой водопроводной воды, а также молока и молочных продуктов. Установлена неоднозначность факторов риска в формировании заболеваемости КРР среди мужчин и женщин. Если среди мужчин ведущими факторами риска (на 1 % - ном уровне значимости) явились употребление продуктов из переработанного мяса и острой пищи, то среди женщин - наличие полипоза толстой кишки и длительность запоров. Заболеваемость КРР среди мужчин детерминируется изученными факторами риска на 39.2 %, среди женщин – на 48.4 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) остается одной из приоритетных проблем профилактики в здравоохранении. В структуре заболеваемости ЗНО в Пермском крае КРР, включающий рак ободочной (С18 по МКБ-10), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (С19 – С21 по МКБ-10), занимает второе ранговое место в структуре заболеваемости после рака молочной железы (38.45 ± 1.19 на 100 000 населения).

Среднемноголетние интенсивные показатели заболеваемости РОК и РПК в 2002-2014 гг. в Пермском крае по данным официальной статистики составили 21.4 [20.1÷22.6] и 19.0 [18.3÷19.8] на 100 000 населения соответственно. Стандартизованный же по возрасту показатель заболеваемости РОК населения Пермского края за исследуемый период составил 14.9 [14.3-15.5] на 100 000 населения, РПК - 13.3 [13.0-13.6] на 100 000 населения, что достоверно превышало российские показатели. Выявлены различия в тенденциях заболеваемости КРР, рассчитанные с использованием интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей. Так, многолетняя динамика заболеваемости на основе расчёта интенсивных показателей характеризовалась умеренной тенденцией к росту, со среднегодовым темпом прироста 2.06 % при РОК и 1.38 % - при РПК. Многолетняя же динамика заболеваемости, установленная на основе стандартизованных по возрасту показателей была стабильной ($T_{пр.ср.} = 0.96$ % и $T_{пр.ср.} = 0.24$ % для РОК и РПК соответственно). Различия в тенденциях заболеваемости, выявленные при оценке интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей, свидетельствуют о том, что ежегодное увеличение числа вновь выявленных случаев РОК и РПК обусловлено как факторами

риска, действующими на территории, так и изменением демографической ситуации (увеличение численности и постарение населения).

В 2014 г. по сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа выявленных случаев РОК составил 21.1 %, РПК – 7.4 %. Компонентный анализ выявил, что рост числа новых случаев РОК обусловлен преимущественно появлением новых или интенсификацией существующих факторов риска, а прирост случаев РПК – увеличением численности населения и его постарением.

В возрастной структуре заболеваемости КРР преобладали лица 50 лет и старше (свыше 80 % всей заболеваемости). Группой риска по заболеваемости РОК явились мужчины в возрасте 70 лет и старше, заболеваемость среди которых в 1.4 раза превышала заболеваемость женщин ($p < 0.001$); группой риска по заболеваемости РПК - мужчины в возрасте 60 лет и старше ($p < 0.001$). Группами риска по темпам прироста заболеваемости РОК явились мужчины и женщины 40 - 49 лет, мужчины в возрасте 20 - 39 лет и старше 70 лет, а так же женщины 60 - 69 лет. Тенденция заболеваемости РПК к росту отмечена как среди мужчин, так и среди женщин 30 - 39 лет, а также среди мужчин 50 - 59 лет.

Выявленная нами тенденция заболеваемости, как РОК, так и РПК к стабилизации свидетельствует об отсутствии эффективности осуществляемых профилактических мероприятий, что диктует необходимость проведения популяционных исследований, направленных на выявление факторов риска развития заболеваемости.

Среднегодовой стандартизованный по возрасту показатель смертности, как РОК, так и РПК за 2002 – 2014 гг. в Пермском крае остается высоким (10.4 и 9.0 на 100 000 населения соответственно) и превышает российский уровень в 1.3 и 1.4 раза соответственно. Многолетняя динамика смертности от РОК и РПК за исследуемый период на основе стандартизованных показателей характеризовалась стабилизацией показателя ($T_{\text{пр.ср.}} = 0.09\%$ и $T_{\text{пр.ср.}} = - 0.97\%$ соответственно).

Как известно, в основе формирования заболеваемости, лежат взаимодействия внешних этиологических причин (внешние средовые факторы) и гетерогенной по степени восприимчивости к ним популяции людей (наследственная и приобретенная предрасположенность) [2].

В соответствии с перечнем обязательных черт, характеризующих почти все опухоли, который был представлен исследователями D. Hanahan и R. Weinberg, выделяют следующие генные системы, участвующие в развитии ЗНО: система генов апоптоза, контроля клеточного цикла, репарации ДНК, иммунного ответа, инвазии и метастазирования, трансформации ксенобиотиков, иммунного ответа и антиоксидантной защиты [81]. Одними из значимых генотипических факторов риска развития ЗНО являются полиморфизмы генов апоптоза, которые приводят к вариации аминокислот в белках, кодирующих данную функциональную группу генов. Наличие такой замены может вызвать изменение структуры или функции кодируемого белка, и, следовательно, препятствовать естественному процессу удаления поврежденных клеток (угнетение апоптоза).

Для исследования генотипических факторов риска, нами были отобраны 5 однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNPs) апоптоза. Их ассоциации с вероятностью развития КРР по данным литературы либо носили противоречивый характер (rs1042522 гена TP53 и rs2279744 гена MDM2), либо были мало изучены (rs1800371 гена TP53 и rs3731217 гена CDKN2A); исследования о связи rs3088440 гена CDKN2A с вероятностью развития КРР ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нами не обнаружены.

На первом этапе исследования мы изучили распространенность данных SNPs среди населения Пермского края, которое характеризует в определенной мере российскую популяцию. Распространенность исследуемых нами полиморфизмов генов апоптоза в Российской Федерации ранее не изучалась. Кроме того, важно отметить, что информация о генетическом разнообразии российской популяции в мировых базах данных (проекты 1000 Genomes и HarMap, каталог GWAS, dbSNP) отсутствовала.

Установлено, что распространенность исследуемых полиморфизмов в Российской Федерации (на модели Пермского края) существенно отличается от таковой в популяциях других географических регионов (африканская, американская, восточноазиатская, европейская и южноазиатская популяции). Наиболее высокой частотой встречаемости среди населения Пермского края характеризовался полиморфизм rs1042522 гена TP53 (69.7 %), в африканской популяции его распространенность была аналогичной (66.9 %, $p = 0.297$), в других же географических регионах - значительно ниже и колебалась от 49.2 до 28.5 % ($p < 0.0001$). Достаточно часто среди популяции Пермского края встречался полиморфизм rs2279744 гена MDM2 (17.3 %), распространенность которого в мире была чрезвычайно вариабельной (от 7.3 до 53.8 %). Реже, с частотными характеристиками соответственно 9.2 % и 6.2 %, встречались полиморфизмы гена CDKN2A rs3731217 и rs3088440. Самая низкая распространенность в популяции выявлена у полиморфизма rs1800371 гена TP53 (0.7 %), что свидетельствует о нецелесообразности включения данного полиморфизма в программы поискового скрининга для персонифицированной профилактики.

Столь широкий диапазон частотных характеристик исследованных нами SNPs в российской популяции (на модели Пермского края) и других географических регионах свидетельствует о том, что генетическое разнообразие популяций характеризуется ярко выраженной региональностью и требует изучения распространенности полиморфизмов, ассоциированных с вероятностью развития КРР, в каждом регионе для прогнозирования ситуации по заболеваемости КРР и внедрения риск-ориентированных технологий профилактики.

Оценка вероятности развития КРР у лиц, имеющих данные полиморфизмы, была проведена нами в исследовании типа «случай-контроль». По полиморфизмам rs1042522 гена TP53 и rs2279744 гена MDM2, достаточно широко изученными за рубежом, но характеризующимися противоречивыми данными об их ассоциативных связях с вероятностью

развития КРР, нами получены следующие результаты: rs1042522 характеризовался одинаковой вероятностью выявления в сравниваемых группах (ОШ = 0.82, 95 % ДИ: 0.41-1.63, $p = 0.27$). Результаты нашего исследования согласуются с выводами большинства мета-анализов об отсутствии влияния данного полиморфизма на вероятность развития КРР [63, 101, 144, 151]. Установлено, что только при носительстве гетерозиготного гаплотипа (G/T) по полиморфизму rs2279744 гена MDM2 вероятность развития КРР снижается (ОШ = 0.51, 95 % ДИ: 0.26 - 0.97, $p = 0.035$). Проведенные ранее мета-анализы показали, что данный полиморфизм не имеет достоверных ассоциаций с риском развития КРР в европейской популяции, но ассоциирован с увеличением риска развития КРР в исследованиях азиатской популяции [124, 130].

Не было обнаружено ассоциативных связей с вероятностью развития КРР и с такими полиморфизмами как rs1800371 гена TP53 и rs3088440 гена CDKN 2A (ОШ = 0.00, 95 % ДИ: 0.00-NA, $p = 0.043$ и ОШ = 0.53, 95% ДИ: 0.05-5.86, $p = 0.530$ соответственно). Наши результаты согласуются с немногочисленными данными литературы: в исследовании Sameer A.S. с соавт., проведенном в Индии, получены результаты, аналогичные нашим, об отсутствии статистически значимой связи с риском развития КРР при носительстве мутантного аллеля полиморфизма rs1800371 [101]; результаты исследования Polakova V. с соавт. (2009 г.), проведенном среди чешской популяции так же не обнаружили ассоциаций полиморфизма rs3088440 с вероятностью развития КРР [122].

Полиморфизм rs3731217 гена CDKN 2A, ассоциации которого с вероятностью развития КРР были исследованы нами впервые, характеризовался одинаковой частотой встречаемости как в группе «случай», так и «контроль» ($p = 0.052$).

Оценка сочетанного влияния исследованных полиморфизмов в их взаимодействии друг с другом так же не выявила ассоциативных связей с вероятностью развития КРР.

Отсутствие ассоциаций исследуемых нами полиморфизмов генов апоптоза с вероятностью развития КРР свидетельствует, на наш взгляд, о том, что SNPs сами по себе не могут обусловить развитие КРР, они определяют лишь предрасположенность к развитию данной патологии, реализация же ее, очевидно, зависит как от наличия других полиморфизмов в геноме, так и от воздействия средовых факторов, что диктует необходимость проведения комплексных региональных исследований.

Для определения средовых факторов, ответственных за вероятность развития КРР в Пермском крае, мы исследовали 5 групп наиболее значимых факторов, ассоциированных с вероятностью развития КРР: питание, водопотребление, образ жизни, наличие сопутствующих заболеваний и отягощенный семейный онкологический анамнез.

Как показали наши исследования, на вероятность развития КРР существенное влияние оказывают такие факторы питания как употребление острой пищи (ОШ = 3.05, 95 % ДИ: 1.97 - 4.73), $p < 0.0001$), и употребление жареной пищи (ОШ = 2.42, 95 % ДИ: 1.57 - 3.76, $p < 0.0001$). Полученные нами результаты о влиянии острой пищи согласуются с данными, установленными при изучении индийской популяции и жителей Юго-Восточной Сибири [112, 160]. Наличие в рационе питания острой пищи может вызывать хроническое воспаление эпителия толстой кишки и нарушать баланс между пролиферацией клеток и их гибелью. Воспалительные процессы в толстой кишке способствуют изменению состава нормальной микрофлоры и запускают иммунные механизмы канцерогенеза [72]. Увеличение вероятности развития КРР при употреблении жареных блюд, согласно литературным данным, обусловлено образованием полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов, образующихся при приготовлении белковых продуктов при высокой температуре, которые известны своими канцерогенными свойствами [75].

Увеличивают вероятность развития КРР такие факторы питания как употребление продуктов из переработанного мяса (ОШ = 2.24, 95 % ДИ: 1.43

- 3.51, $p < 0.0001$) и красного мяса (ОШ = 5.34, 95 % ДИ: 1.94 - 18.21, $p < 0.0001$). В 2015 г. экспертами Международного агентства по изучению рака сделано заключение о канцерогенном эффекте данных продуктов. В соответствии с классификацией факторов и веществ по уровню канцерогенности для человека, продукты из переработанного мяса отнесены к 1 классу (имеют достаточные доказательства канцерогенности для человека), а красное мясо - к классу 2А (вероятно канцерогенный агент, но доказательства канцерогенности для человека не являются окончательными). [51].

Отсутствуют обратные ассоциации вероятности развития КРР с употреблением фруктов и не крахмальных овощей ($p = 0.987$) и ржаного хлеба (ОШ = 1.03, 95 % ДИ: 0.67 - 1.57, $p = 0.901$) на нашей территории, в то время как в большинстве исследований, проведенных за рубежом, эти ассоциативные связи были выявлены [46]. Как известно, уменьшение вероятности развития КРР при употреблении овощей и фруктов связано с наличием антиоксидантов, витаминов, в частности, фолиевой кислоты, флавоноидов, а также пищевых волокон. Однако в Российской Федерации в целом, и в Пермском крае в частности, потребление овощей и фруктов в рационе питания недостаточно и составило в среднем (медиана), как показали наши исследования, 1400 г/неделю, в то время как защитный эффект, по результатам мета-анализа, наблюдался при потреблении фруктов и овощей в количестве свыше 800 г/день [97].

Отсутствие обратной ассоциаций с употреблением ржаного хлеба в исследуемой нами популяции связано, на наш взгляд, с тем, что значительная часть респондентов употребляли пшеничный или ржаной хлеб в равном соотношении (свыше 23 %), не отдавая предпочтение определенному виду. Следует отметить, что при изучении популяции Юго-Восточной Сибири были получены данные о более низкой вероятности развития КРР при потреблении ржаного хлеба [160].

Ассоциации между количеством употребляемого молока, молочных продуктов и более низкой вероятностью развития КРР в нашем исследовании не выявлены ($p = 0.713$). По данным литературы, низкий риск развития КРР при потреблении молочных продуктов обусловлен содержанием в нем большого количества кальция и витамина D, которые являются синергистами. Кальций и витамин D, связывая провоспалительные желчные кислоты и насыщенные жирные кислоты, могут регулировать процессы апоптоза и дифференциации клеток. Защитное действие молочных продуктов на риск развития КРР подтверждается рядом когортных исследований и мета-анализов. Установлено, что шансы выявить лиц, употреблявших сметану и кефир в 2.62 и 1.62 раза соответственно выше среди пациентов с КРР, чем среди лиц контрольной группы (ОШ = 2.62, 95 % ДИ: 1.54 - 4.53, $p < 0.0001$; и ОШ = 1.62, 95 % ДИ: 1.01 - 2.61, $p = 0.034$ соответственно). Молочные продукты с высоким содержанием жира потенциально могут увеличить вероятность развития КРР за счет повышения уровня провоспалительных желчных кислот в толстой кишке [48].

Влияет на вероятность развития КРР и регулярное употребление для питья некипяченой водопроводной воды (ОШ = 1.72, 95 % ДИ: 1.07 - 2.78, $p = 0.042$), что обусловлено, наличием в такой воде галогенированных и негалогенированных побочных продуктов хлорирования, одним из которых является тригалометан, проявлявший свои канцерогенные свойства в опытах на животных. Кроме того, в качестве потенциальных канцерогенов рассматриваются хлороформ и четыреххлористый углерод [83]. На территории Пермского края хлорирование остается основным способом обеззараживания питьевой воды, что обусловлено рядом преимуществ: низкая стоимость, быстрота взаимодействия и сохранение эффекта в течение длительного времени [28]. Полученные нами результаты согласуются с данными многочисленных зарубежных исследований (3 когортных, 10 «случай-контроль»), обобщенных в мета-анализе [125].

Напротив, регулярное использование для питья кипяченой воды ассоциировано с низкой вероятностью развития КРР (ОШ = 0.64, 95 % ДИ: 0.41 - 0.99, $p = 0.035$).

Из числа факторов образа жизни и сопутствующих заболеваний выявлены ассоциации с вероятностью развития КРР при наличии полипоза толстой кишки (ОШ = 2.5, 95 % ДИ: 1.23 - 5.09, $p = 0.008$), а также при частоте прохождения профилактических медицинских осмотров реже 1 раза в 3 года (ОШ = 1.58, 95% ДИ: 1.05 – 2.38, $p = 0.028$).

Шансы выявить такой фактор риска как избыточная масса тела и ожирение (ИМТ= 25.0 и более) в исследуемых группах был одинаковым (ОШ = 0.95, 95 % ДИ: 0.62 - 1.46, $p = 0.816$). Между тем, клеточные и молекулярные патогенетические механизмы развития КРР при ожирении подтверждаются многими популяционными исследованиями, результаты которых обобщены в метаанализах [64, 108, 128]. Отсутствие ассоциативных связей между КРР и избыточной массой тела и ожирением в нашем исследовании может быть обусловлено значительным распространением данных факторов среди населения в целом в современных условиях (52 % населения планеты имеют массу тела, превышающую нормальную) и, особенно, среди лиц старших возрастных групп, к которым относится большинство больных КРР [113].

Ввиду того, что внешнесредовые факторы, ассоциированные с вероятностью развития КРР, поступают в организм не изолированно, а в комплексе друг с другом, для изучения их сочетанного влияния мы провели многофакторный анализ на основе математической logit-модели.

Установлено, что заболеваемость КРР среди населения Пермского края в целом детерминирована исследованными нами средовыми факторами на 56.4 %, у мужчин на 39.26 %, у женщин - на 48.36 %. При этом наибольшее значение ($p < 0.001$) при их сочетанном воздействии имели такие факторы как: наличие полипоза толстой кишки, употребление острой пищи,

нерегулярное прохождение профилактических медицинских осмотров и длительность запоров.

Выявлены различия в приоритетности медико-социальных и средовых факторов, ассоциированных с вероятностью развития КРР среди мужчин и женщин. Среди мужчин значимыми факторами явились употребление острой пищи, продуктов из переработанного мяса, отягощенный семейный онкологический анамнез, наличие полипоза толстой кишки и других предраковых заболеваний, высокий уровень дохода, возраст, табакокурение и длительность запоров; среди женщин – наличие полипоза толстой кишки и других предраковых заболеваний, длительность запоров, употребление острой пищи, красного мяса, соленой пищи и регулярное употребление бутилированной воды для питья.

Таким образом, заболеваемость КРР в Пермском крае существенно превышает российские показатели и имеет тенденцию к стабилизации. Установлено влияние на заболеваемость КРР как внутренних (генотипических), так и внешних (медико-социальных и средовых) факторов риска. Полученные результаты являются основанием для проведения дальнейших исследований по выявлению дополнительных факторов риска, действующих на территории Пермского края, и разработки методических рекомендаций для терапевтов, онкологов, врачей центров медицинской профилактики, направленных на организацию персонализированной и популяционной профилактики КРР.

ВЫВОДЫ

1. КРР является одним из приоритетных направлений профилактики в Пермском крае. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РОК и РПК за период с 2002 по 2014 г. составили 14.9 и 13.3 на 100 000 населения соответственно, достоверно превысив российские показатели ($p < 0.0001$). Многолетняя динамика заболеваемости, как при РОК, так и при РПК характеризовалась тенденцией к стабилизации ($T_{\text{пр.ср.}} = 0.96\%$ и $T_{\text{пр.ср.}} = 0.24\%$ соответственно). Группой риска по заболеваемости КРР явились мужчины в возрасте 70 лет и старше. Прирост абсолютного числа выявленных случаев РОК (на 21.1 %) за период с 2002 по 2014 г. был обусловлен преимущественно появлением новых или интенсификацией существующих факторов риска, прирост случаев РПК (на 7.4 %) – увеличением численности населения и его постарением.
2. Среднегодовой стандартизованный по возрасту показатель смертности от РОК и РПК в 2002 – 2014 гг. оставался высоким (10.4 и 9.0 на 100 000 населения соответственно) и превышал российский уровень в 1.3 и 1.4 раз соответственно ($p < 0.0001$). Многолетняя динамика смертности характеризовалась тенденцией к стабилизации: $T_{\text{пр.ср.}} = 0.09\%$ для РОК, $T_{\text{пр.ср.}} = -0.97\%$ для РПК.
3. Частота встречаемости полиморфизмов генов апоптоза TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) в российской популяции (на модели Пермского края) составила 0.7 %, 69.6 %, 9.2 %, 6.2 % и 17.3 % соответственно. Установлена ассоциация гетерозиготного (G/T) генотипа полиморфизма rs2279744 с более низкой вероятностью развития КРР независимо от пола и возраста (ОШ = 0.51,

95% ДИ =0.26 - 0.97). Не выявлены ассоциации с заболеваемостью КРР полиморфизмов генов апоптоза TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) как в целом, так и в отдельных половых и возрастных группах.

4. Приоритетными медико-социальными и средовыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью развития КРР явились наличие полипоза толстой кишки, употребление острой пищи, нерегулярное прохождение профилактических медицинских осмотров, длительность запоров, отягощенный семейный онкологический анамнез, возраст, употребление продуктов из переработанного мяса и красного мяса. Заболеваемость КРР в популяции в целом на 56.4% детерминируется изученными факторами риска, среди мужчин – на 39.2%, среди женщин – на 48.4%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВП	валовой внутренний продукт
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	злокачественные новообразования
ИДУ	индекс достоверности учета
КРЗ	кумулятивный риск заболеть
КРР	колоректальный рак
МКБ	международная классификация болезней
НЖК	насыщенные жирные кислоты
НИЗ	неинфекционные заболевания
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РОК	рак ободочной кишки
РПК	рак прямой кишки
США	Соединенные Штаты Америки
ФО	федеральный округ
SNP	однонуклеотидный полиморфизм (англ. single nucleotide polymorphism)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аксель, Е.М. Социально-экономические аспекты организации противораковой борьбы / Е.М. Аксель, В.Н. Герасименко, В.В. Двойрин. - М.: МЗ СССР, 1990.
- 2 Беляков, В.Д. Эпидемиология (учебник для студентов медицинских ВУЗов) / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. - М.: Москва, 1989.
- 3 Вересов, В.Г. Структурная биология апоптоза /В. Г. Вересов. — Минск: Белорус. наука, 2008. — 398 с.
- 4 Галимзянов, Х.М. Предиктивно-превентивная и персонифицированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы / Х.М. Галимзянов, Н.Н. Тризно, Ю.М. Лопухин, Т.А. Бодрова, А.Л. Ноткинс, и соав. // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – №. 1. – С. 64-70.
- 5 Герасимов, А.Н. Демографическая структура населения и динамика заболеваемости антропонозными инфекционными болезнями / А.Н. Герасимов, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. - №11.- С. 34-37.
- 6 Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г. [Электронный ресурс].- ВОЗ, 2014. – Режим доступа: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/ru/>
- 7 Жебрун, А.Б. От молекулярной к геномной и метагеномной эпидемиологии / А.Б. Жебрун // ЖМЭИ.- 2014. - №3.- С. 91-100.
- 8 Животовский, А.С. Эпидемиология колоректального рака в Кемеровской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук.14.02.02 / Животовский Алексей Станиславович. – Омск, 2014. – 21 с.
- 9 Заридзе, Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и

- профилактика рака / Д.Г. Заридзе // Архив патологии. - 2002. - №2. - С. 53-61.
- 10 Имянитов, Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста / Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. - 2010. - № 2. - С. 117 - 128.
- 11 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
- 12 Кутихин, А.Г. Молекулярная эпидемиология: новые горизонты профилактики / А.Г. Кутихин, Е.Б. Брусина // ЖМЭИ.- 2011. - №3. - С.27-32.
- 13 Ласт, Д. Эпидемиологический словарь / под ред. Джона М. Ласта. - М.: Глобус. – 2009.
- 14 Лещенко, И.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09 / И.В. Лещенко, А.В. Кривоногов //Пульмонология. – 2011. – №. 6. – С. 62-68.
- 15 Маев, И.В. Проблемы и перспективы неинвазивного скрининга колоректального рака / И.В. Маев, В.М. Говорун, Ю.А. Кучерявый, Н.Н. Голубев, Э.В. Генерозов, В.В. Маслов, И.Ю. Любезнова, П.А. Костин //Клиническая медицина. – 2009. – №. 7.
- 16 Майборода, А.А. Апоптоз – гены и белки / А.А. Майборода // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118. – №. 3. С.131 – 135.
- 17 Малеев, В.В. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010—11 гг. / В.В. Малеев, Е.П. Селькова, И.В. Простяков, Е.А. Осипова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10. – №. 3. – С. 1-9.
- 18 Масленникова, Г.Я. Неинфекционные заболевания как глобальная проблема здравоохранения, роль ВОЗ в ее решении / Г.Я. Масленникова, С.А. Бойцов, Р.Г. Оганов, С.В. Аксельрод,

- П.Е. Есин // Профилактическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 9-13.
- 19 Мерабишвили, В.М. Уровни стандартизованных показателей онкологической заболеваемости по данным популяционных раковых регистров мира (назначение, причинно-следственные связи) / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2009. – №. 5. – С. 534-545.
- 20 Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили.— СПб., 2006.—440 с.
- 21 Модель региональной программы первичной профилактики рака : метод. рекомендации МР 2.2.9.0012 –10 (утв. и введ. в действие Федер. службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 8 октября 2010 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pprinfo.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=208Itemid=18.
- 22 Муромцева, Г.А Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов, Г.В. Артамонова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – №. 6. – С. 4-11.
- 23 Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ.– 2016. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
- 24 Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013 гг. / под общ. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. - 511 с.
- 25 Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 N 294 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru/>
- 26 Преображенская, М.Н. Индольные соединения в овощах семейства

- Крестоцветных (Cruciferae) / М.Н. Преображенская, А.М. Королев // Биоорганическая химия. – 2000. – Т. 26. – №. 2. – С. 97-111.
- 27 Самородская, И.В. Методические вопросы и результаты оценки глобального бремени болезней (обзор литературы) / И.В. Самородская, М.А. Ватолина, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 40-45.
- 28 Славинская, Г.В. Изменение качества питьевой воды при обеззараживании хлорированием / Г.В. Славинская // Научный вестник Воронежского государственного архитектурно-строительного университета. Серия: Физико-химические проблемы и высокие технологии строительного материаловедения. – 2008. – №. 1. – С. 119–126.
- 29 Степанов, В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина / В.А. Степанов // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2010. – Т. 2. – №. 4.
- 30 Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года (Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. N 2580-р)
- 31 Циммерман, Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы / Я.С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. – №4. – С.5-16.
- 32 Циммерман, Я.С. Хронический запор: современный взгляд на проблему / Я.С. Циммерман, Т.Г. Кунстман, Е.Н. Михалева, И.Я. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 8. – С. 21-28.
- 33 Чиссов, В.И. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалева, ред. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. – 663 с.
- 34 Чумаков, П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической

- химии. - 2007. - Т. 47. - С. 3 – 52.
- 35 Шаплыгин, Л.В. Эпидемиологическая значимость различных форм злокачественных новообразований / Л.В Шаплыгин, А.Г. Егорова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2013. - № 4. - С. 57-62.
- 36 Эльпинер, Л.И. Медико-экологические аспекты кризиса питьевого водоснабжения / Л. И. Эльпинер // Гигиена и санитария. – 2013. – №. 6. – С. 38–44.
- 37 Эльпинер, Л.И. Современные медико-экологические аспекты учения о подземных водах / Л.И. Эльпинер // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94. – №. 6. - С. 39-46.
- 38 Agudo, A. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain) / A. Agudo, L. Cabrera, P. Amiano, et al. // The American journal of clinical nutrition. – 2007. – №. 6. – P. 1634-1642.
- 39 Ahmad, O. Age standardization of rates: a new WHO standard. / O. Ahmad, C. Boschi-Pinto, A. Lopez, C. Murray, R. Lozano. – GPE Discussion Paper Series: No.31. World Health Organization, 2001. – 14 p.
- 40 Alexander, D.D. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer / D.D. Alexander, C.A. Cushing, K.A. Lowe, et al. // The American journal of clinical nutrition. – 2009. – №. 5. – P. 1402-1409.
- 41 Allison, J.A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening / J. Allison, I.S. Tekawa, L. Ransom, et al. // New England Journal of Medicine. – 1996. – №. 3. – P. 155-160.
- 42 Aune, D. Dietary fiber, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, D. Chan, R. Lau, et al // Bmj. – 2011. – P. d6617.
- 43 Aune, D. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies / D. Aune, R. Lau, D. Chan, R. Vieira, D. Greenwood, et al. // Gastroenterology. –

2011. –№. 1. – P. 106-118.
- 44 Bagnardi, V. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri, et al. // *British journal of cancer*. – 2015. –№. 3. – P. 580-593.
- 45 Ben, Q. Alcohol drinking and the risk of colorectal adenoma: a dose–response meta-analysis / Q. Ben, L. Wang, J. Liu, A. Qian, Q. Wang, Y. Yuan // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2015. –№. 4. – P. 286-295.
- 46 Ben, Q. Association between consumption of fruits and vegetables and risk of colorectal adenoma: a PRISMA-compliant meta-analysis of observational studies / Q. Ben, J. Zhong, J. Liu, et al. // *Medicine*. – 2015. –№. 42. – P. e1599.
- 47 Benn, M. High body mass index and cancer risk - a Mendelian randomization study / M. Benn, A. Tybjærg-Hansen, G. Smith // *European journal of epidemiology*. – 2016. –№. 9. – P. 879-892.
- 48 Bernstein, H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers / H. Bernstein, C. Bernstein, C.M. Payne et al. // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. – 2005. –№. 1. – P. 47-65.
- 49 Bernstein, H. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer / H. Bernstein, C. Bernstein, C.M. Payne, K. Dvorak // *World J. Gastroenterol*. – 2009. –№. 27. – P. 3329-3340.
- 50 Boffetta, P. Alcohol and cancer / P. Boffetta, M. Hashibe // *The lancet oncology*. – 2006. –№. 2. – P. 149-156
- 51 Bouvard, V. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat / V. Bouvard, D. Loomis, K.Z Guyton. et al. // *The Lancet Oncology*. - 2015. - Vol. 16. - № 16. - P. 1599–1600.
- 52 Brookes, A.J. The essence of SNPs / A.J. Brookes // *Gene*. – 1999. - №2. – P. 177-186.
- 53 Burkitt, D.P. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. / D.P. Burkitt // *Cancer*. -1971. – №1. – P. 3–13.

- 54 Carethers, J.M. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer / J.M. Carethers., B.H. Jung // *Gastroenterology*. – 2015. - №5. – P. 1177-1190.
- 55 Chen, K. The association between drinking water source and colorectal cancer incidence in Jiashan County of China: a prospective cohort study / K. Chen, W. Yu, X. Ma, K. Yao, Q. Jiang. // *The European Journal of Public Health*. – 2005. –№. 6. – P. 652-656.
- 56 Chen, Y.C. Molecular epidemiology of cancer / Y.C. Chen, D.J. Hunter // *CA Cancer J Clin*. – 2005. - №1. – P. 45-54.
- 57 Cheng, J. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers / J. Cheng, Y. Chen, X. Wang, J. Wang, Z. Yan, G. Gong, G. Li, C. Li // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2015. –№. 1. – P. 6-15.
- 58 Chiou, H. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan / H. Chiou, S. Chiou, Y. Hsu, Y. Chou, C. Tseng, M. Wei et al. // *American journal of epidemiology*. – 2001. –№. 5. – P. 411-418.
- 59 Cho, E. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies / E. Cho, S.A. Smith-Warner, D. Spiegelman et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2004. –№. 13. – P. 1015-1022.
- 60 Citarda, F. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence / F. Citarda, G. Tomaselli, R. Capocaccia, S. Barcherini, M. Crespi // *Gut*. – 2001. –№. 6. – P. 812-815.
- 61 Tsoi, K.K. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies / K.K. Tsoi, C.Y. Pau, W.K. Wu, F.K. Chan, S. Griffiths, J.J. Sung // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. –№. 6. – P. 682-688.
- 62 Cross, A.J. A large prospective study of meat consumption and colorectal

- cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association / A.J. Cross., L.M. Ferrucci, A.Risch et al. // *Cancer Res.* – 2010. – №6. – P. 2406–2414.
- 63 Dahabreh, I.J. TP53 Arg72Pro polymorphism and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis / I.J. Dahabreh, H. Linardou, P. Bouzika et al. // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* – 2010. – №. 7. – P. 1840-1847.
- 64 Dai, Z. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies / Z. Dai, Y.-Ch. Xu, Li Niu. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2007. – №.31. – P. 4199-4206.
- 65 Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // *Toxicologic pathology.* – 2007. – №. 4. – P. 495-516.
- 66 Cheng, J. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers / J. Cheng, Y. Chen, X. Wang, J. Wang, et al. // *European Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – №. 1. – P. 6-15.
- 67 Fedirko, V. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies / V. Fedirko, I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Rota, L. Scotti, et al. // *Annals of oncology.* – 2011. – №. 9. – P. 1958-1972.
- 68 Fedirko, V. Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / V. Fedirko, R.M. Bostick, W.D. Flanders, et al. // *Cancer Prevention Research.* – 2009. – №. 3. – P. 213-223.
- 69 Fedirko, V. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations / V. Fedirko, E. Riboli, A. Tjonneland et al. // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* – 2012. – №. 4. – P. 582-593.
- 70 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer

- Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
<http://globocan.iarc.fr>.
- 71 Fitzmaurice, C. The global burden of cancer 2013 / C. Fitzmaurice, D. Dicker, A. Pain, H. Hamavid, M. Moradi-Lakeh, M.F. MacIntyre, R.R. Hamadeh // JAMA oncology. – 2015. – Vol.1. – №. 4. – P. 505-527.
- 72 Formica, V. Immune reaction and colorectal cancer: friends or foes / V. Formica, V. Cereda, A. Nardecchia, M. Tesauro, M. Roselli //World J. Gastroenterol. – 2014. –№. 35. – P. 12407-12419.
- 73 Forouzanfar, M.H. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015 / M.H Forouzanfar, L. Alexander, H.R. Anderson, V.F. Bachman, S. Biryukov, et al. // Lancet. – 2016. – P. 1659-1724.
- 74 Geelen, A. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies / A. Geelen, J.M. Schouten, C. Kamphuis, et al. // Am J Epidemiol. – 2007. – Vol. 166. – P. 1116-1125.
- 75 Giovannucci, E. Insulin and colon cancer / E. Giovannucci // Cancer Causes Control. – 1995. - №6. –P. 164-179.
- 76 Global AgeWatch Index 2014: Insight report. – 2014. Режим доступа: <http://www.helpage.org/global-agewatch/>
- 77 Grando, S.A. Connections of nicotine to cancer / S.A. Grando //Nature Reviews Cancer. – 2014. –№. 6. – P. 419-429.
- 78 Gråsten, S.M. Rye bread improves bowel function and decreases the concentrations of some compounds that are putative colon cancer risk markers in middle-aged women and men / S.M. Gråsten, K.S. Juntunen, K.S. Poutanen //The Journal of nutrition. – 2000. –№. 9. – P. 2215-2221
- 79 Guérin, A. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation / A. Guérin, R. Mody, B. Fok, K.L. Lasch, et al. //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2014. – №. 1. – P. 83-92.

- 80 Hamer, H.M. Review article: the role of butyrate on colonic function / H.M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema, et al. // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2008. – Vol. 27. – №. 2. – P. 104-119.
- 81 Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell*.— 2000.—Vol. 100.—P. 57–70.
- 82 Harriss, D.J. Lifestyle factors and colorectal cancer risk: systematic review and meta- analysis of associations with body mass index / D.J. Harriss, G. Atkinson, K. George, et al. // *Colorectal disease*. – 2009. –№. 6. – P. 547-563.
- 83 Hildesheim, M.E. Drinking Water Source and Chlorination Byproducts II. Risk of Colon and Rectal Cancers / M.E. Hildesheim, K.P. Cantor, C.F. Lynch et al. // *Epidemiology*. – 1998. –№. 1. – P. 29-35.
- 84 Holick, M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis / M.F. Holick // *The American journal of clinical nutrition*. – 2004. –№. 3. – P. 362-371.
- 85 Hsu, C.H. Estimation of potential lifetime cancer risks for trihalomethanes from consuming chlorinated drinking water in Taiwan / C.H. Hsu, W. Jeng, R.M. Chang, L.C. Chien, B.C. Han // *Environmental Research*. – 2001. –№.2. – P. 77-82.
- 86 Hunter, D.J. Gene–environment interactions in human diseases / D.J. Hunter // *Nature Reviews Genetics*. – 2005. –№. 4. – P. 287-298.
- 87 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2012. – 538 p.
- 88 Imperiale, T.F. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population / T.F. Imperial, D.F. Ransohoff, S.H. Itzkowitz, B.A. Turnbull, M.E. Ross // *New England Journal of Medicine*. – 2004. –№. 26. – P. 2704-2714.
- 89 Ito, N. Carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in the rat / N. Ito, R. Hasegawa, K. Imaida, S. Tamano,

- A. Hagiwara et al. // *Mutat. Res.* – 1997. - №1–2. P. 107–114.
- 90 Jayasekara, H. Long-term alcohol consumption and breast, upper aerodigestive tract and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis / H. Jayasekara, R.J. MacInnis, R. Room, D.R. English // *Alcohol and alcoholism.* – 2016. –№. 3. – P. 315-330.
- 91 Jemal, A. The cancer atlas. / A. Jemal, P. Vineis, F. Bray, L. Torre, D. Forman (eds.). - Second edition. American cancer society, 2014. – 136 p.
- 92 Kasdagly, M. Colon carcinogenesis: influence of Western diet-induced obesity and targeting stem cells using dietary bioactive compounds / M. Kasdagly, S. Radhakrishnan, L. Reddivari, D. Veeramachaneni, J. Vanamala // *J Nutrition.* – 2014. – №11-12. – P. 1242 - 1256.
- 93 Keum, N. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose–response meta- analysis of prospective observational studies / N. Keum, D. Aune, D.C. Greenwood, W. Ju, E. Giovannucci. // *International journal of cancer.* – 2014. –№. 8. – P. 1940-1948.
- 94 Kilbourne, E.D. The molecular epidemiology of influenza / E.D. Kilbourne // *J. Infect. Dis.* – 1973. - №4. – P.478-487.
- 95 Kojima, M. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women / M. Kojima, K. Wakai, S. Tokudome, et al // *British journal of cancer.* – 2004. – №. 7. – P. 1397-1401.
- 96 Godos, J. Dietary patterns and risk of colorectal adenoma: a systematic review and meta- analysis of observational studies / J. Godos, F. Bella, A. Torrasi, S. Sciacca // *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* – 2016. – №. 6. – P. 757-767.
- 97 Koushik, A. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies / A. Koushik, D.J. Hunter, D. Spiegelman, W.L. Beeson, et al. // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2007. –№. 19. – P. 1471-1483.
- 98 Lamprecht, S. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the

- inhibition of colorectal carcinogenesis / S. Lamprecht, M. Lipkin // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2001. – №. 1. – P. 73-87.
- 99 Larsson, S.C. Dietary long-chain n- 3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms / S.C. Larsson, M. Kumlin, M. Ingelman-Sundberg // *The American journal of clinical nutrition*. – 2004. – №. 6. – P. 935-945.
- 100 Lindor, N.M. Hereditary neoplastic syndrome. In: *Cancer Epidemiology and Prevention* / N.M. Lindor, C.G. Lindor., M.H. Green // Oxford University Press. - 2006. – P. 562–576.
- 101 Ma, X. Genetic variants associated with colorectal cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence / X. Ma, B. Zhang, W. Zheng // *Gut*. – 2013. – Vol. 63. –P. 326–336.
- 102 Ma, Y. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies / Y. Ma, P. Zhang, F. Wang, J. Yang, Z. Liu, H. Qin // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – №. 28. – P. 3775-3782.
- 103 MacMahon, B. Gene-environment interaction in human disease / B. MacMahon // *Journal of Psychiatric Research*. – 1968. –P. 393-402.
- 104 Mandel, J.S. Principles of cancer screening / J.S. Mandel, R. Smith // *Cancer. Principles & Practice of Oncology/Eds. VT De Vita, Jr. S. Hellman, SA Rosenberg.*–Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – P. 659-676.
- 105 Mandel, J.S. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood / J.S. Mandel, J.H. Bond, T.R. Church, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – №. 19. – P. 1365-1371.
- 106 Martinez-Useros, J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue / Martinez-Useros J., Garcia-Foncillas J. // *Journal of translational medicine*. – 2016. – №. 1. – P. 21.
- 107 Burri, N. Methylation silencing and mutations of the p14ARF and p16INK4a

- genes in colon cancer / N. Burri, P. Shaw, H. Bouzourene, I. Sordat, B. Sordat, //Laboratory investigation. – 2001. –№. 2. – P. 217-229.
- 108 Matsuo, K. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan / K. Matsuo, T. Mizoue, K. Tanaka // Annals of oncology. – 2011. –P. 479–490.
- 109 Moll, U.M. The MDM2-p53 interaction / U.M. Moll, O. Petrenko // Molecular Cancer Research. – 2003. — №. 14. – P. 1001-1008.
- 110 Morris, R.D. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis / R.D. Morris, A.M. Audet, I.F. Angelillo, T.C. Chalmers, F. Mosteller //American journal of public health. – 1992. –№. 7. – P. 955-963.
- 111 Mucci, L. The role of gene–environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast / L.A. Mucci, S. Wedren, R.M. Tamimi, D. Trichopoulos, H.O. Adami // Journal of internal medicine. – 2001. –№. 6. – P. 477-493.
- 112 Nayak, S.P. A case-control study of roles of diet in colorectal carcinoma in a South Indian Population / S.P. Nayak, M.P. Sasi, M.P. Sreejayan, S. Manda // Asian Pac J Cancer Prev. – 2009. –№. 4. – P. 565-568.
- 113 Obesity and overweight [Электронный ресурс]. – WHO.INT: Fact sheet №°311, 2015. – Режим доступа: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>.
- 114 Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva, 1998.
- 115 Otani, T. Bowel Movement, State of Stool, and Subsequent Risk for Colorectal Cancer: The Japan Public Health Center–Based Prospective Study / T. Otani, M. Iwasaki, M. Inoue, et al. // Annals of epidemiology. – 2006. – №. 12. – P. 888-894.
- 116 Oyesanmi, O. Alcohol consumption and cancer risk: understanding possible causal mechanisms for breast and colorectal cancers. Rockville MD: Agency

- for Healthcare Research and Quality; Nov, 2010 // Evidence Report/Technology Assessment. – №. 197.
- 117 Park, J.Y. Is bowel habit linked to colorectal cancer?—Results from the EPIC-Norfolk study / J.Y. Park, P.N. Mitrou, R. Luben, et al. // European Journal of Cancer. – 2009. –№. 1. – P. 139-145.
- 118 Park, Y. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies / Y. Park, D.J. Hunter, D. Spiegelman, et al. // Jama. – 2005. –№. 22. – P. 2849-2857.
- 119 Perera, F. P. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: new approaches to studies of human cancer causation / F.P. Perera, I.B. Weinstein. //Journal of chronic diseases. – 1982. – Vol. 35. – №. 7. – P. 581-600.
- 120 Perera, F.P. Molecular epidemiology: recent advances and future directions / F.P. Perera, I.B. Weinstein // Carcinogenesis. - 2000. - №3. –P. 517-524.
- 121 Platz, E.A. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men / E.A. Platz, W.C. Willett, G.A. Colditz et al // Cancer Causes & Control. – 2000. –№. 7. – P. 579-588.
- 122 Polakova, V. Genotype and haplotype analysis of cell cycle genes in sporadic colorectal cancer in the Czech Republic / V. Polakova, B. Pardini, A. Naccarati et al. // Human mutation. – 2009. –№. 4. – P. 661-668.
- 123 Power, A. Association between constipation and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies / A.M. Power, N.J. Talley, A.C. Ford. // The American journal of gastroenterology. – 2013. –№. 6. – P. 894-903.
- 124 Qin, X. An updated meta-analysis on the association of MDM2 SNP309 polymorphism with colorectal cancer risk / X. Qin, Q. Peng, W. Tang et al. // PloS one. – 2013. –№. 9. – P. e76031.
- 125 Rahman, M. Disinfection by-products in drinking water and colorectal cancer: a meta-analysis / M. Rahman, Bayzidur, T. Driscoll, C. Cowie, B.K. Armstrong //International journal of epidemiology. – 2010. – №3. –

- P. 733–745.
- 126 Ramensky, V. Human non-synonymous SNPs: server and survey / V. Ramensky, P. Bork, S. Sunyaev // *Nucleic acids research*. – 2002. – №.17. – P. 3894-3900.
 - 127 Lilischkis, R. Cancer-associated missense and deletion mutations impair p16INK4 CDK inhibitory activity / R. Lilischkis, B. Sarcevic, C. Kennedy, A. Warlters, R. Sutherland // *International journal of cancer*. – 1996. – №. 2. – P. 249-254.
 - 128 Robsahm, T.E. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / T.E. Robsahm, B. Aagnes, A. Hjartåker, H. Langseth, F. Bray, I. Larsen. // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – №. 6. – P. 492-505.
 - 129 Roynette, C.E. n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention / C.E. Roynette, P.C. Calder, Y.M. Dupertuis, et al. // *Clin Nutr*. – 2004. – № 23. – P.139–151.
 - 130 Sameer, A.S. TP53 Pro47Ser and Arg72Pro polymorphisms and colorectal cancer predisposition in an ethnic Kashmiri population / A.S. Sameer, Z.A. Shah, N. Syeed et al. // *Genet Mol Res*. – 2010. – №. 2. – P. 651-660.
 - 131 Sanner, T. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review / T. Sanner, T.K. Grimsrud // *Frontiers in oncology*. – 2015. – № 5. – P. 196.
 - 132 Satia-Abouta, J. Associations of total energy and macronutrients with colon cancer risk in African Americans and Whites: results from the North Carolina colon cancer study / J. Satia-Abouta, J.A. Galanko, J.D. Potter, et al. // *American journal of epidemiology*. – 2003. – №. 10. – P. 951-962.
 - 133 Scharlau, D. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fiber / D. Scharlau, A. Borowicki, N. Habermann, T. Hofmann, et al.. // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. – 2009. – №. 1. – P. 39-53.
 - 134 Schmid, D. Association between physical activity and mortality among

- breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / D. Schmid, M.F. Leitzmann // *Annals of Oncology*. – 2014. – №. 7. – P. 1293-1311.
- 135 Schulte, P.A. *Molecular Epidemiology; Principles and Practices* / P.A. Schulte., F.P. Perera. - Orlando, FL. Academic Press, 1993.
- 136 Schütze, M. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study / M. Schütze, H. Boeing, T. Pischon, et al. // *Bmj*. – 2011. – P. d1584.
- 137 Simonds, N.I. Review of the Gene- Environment Interaction Literature in Cancer: What Do We Know? / N.I. Simonds, A.A. Ghazarian, C.B. Pimentel, et al. // *Genetic epidemiology*. – 2016. – №. 5. – P. 356-365.
- 138 Solé, X. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé, E. Guinó, J. Valls, R. Iniesta, V. Moreno // *Bioinformatics*. – 2006. – №. 15. – P. 1928-1929.
- 139 Xu, H. P53-responsive genes and the potential for cancer diagnostics and therapeutics development / H. Xu, M.R. El-Gewely // *Biotechnology annual review*. – 2001. – P. 131-164.
- 140 Stewart, B. *World Cancer Report 2014 [Электронный ресурс]* / B. Stewart, C.P. Wild (eds.) // International Agency for Research on Cancer, WHO. – 2014. – Режим доступа: <http://www.thehealthwell.info/node/725845>.
- 141 Stoian, M *Apoptosis in Colorectal Cancer* / M. Stoian, N. State, V. Stoica, G. Radulian // *J Med Life*. – 2014. - №2. – P. 160–164.
- 142 Soares, N.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis / N.C. Soares, A.C. Ford // *The American journal of gastroenterology*. – 2011. – №. 9. – P. 1582-1591.
- 143 Tangpricha, V. 5-Hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue / V. Tangpricha, J.N. Flanagan, L.W. Whitlatch, et al. // *The Lancet*. – 2001. – №. 9269. – P. 1673-1674.
- 144 Theodoratou, E. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic

- association studies in colorectal cancer / E. Theodoratou, Z. Montazeri, S. Hawken, et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2012. – №. 19. – P. 1433-1457.
- 145 Tse, G. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis / G. Tse, G.D. Eslick // *Nutrition and cancer*. – 2014. – №. 1. – P. 128-139.
- 146 Tsoi, K. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies / K. Tsoi, C.Y. Pau, W.K. Wu, F.K. Chan, S. Griffiths, J.J. Sung // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – №. 6. – P. 682-688.
- 147 Vieira, A.R. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project / Vieira, A. R., Abar, L., Chan, D. S. M., Vingeliene, S., Polemiti, E., Stevens, C. et al. // *Annals of Oncology*. – 2017.
- 148 Villanueva, C.M. Colorectal cancer and long-term exposure to trihalomethanes in drinking water: a multicenter case-control study in Spain and Italy / C.M. Villanueva, E. Gracia-Lavedan, C. Bosetti, et al // *Environmental health perspectives*. – 2017. – №. 1. – P. 56-65.
- 149 Vinceti, M. Mortality in a population with long-term exposure to inorganic selenium via drinking water / M. Vinceti, G. Nacci, E. Rocchi, T. Cassinadri, R. Vivoli, et al. // *Journal of clinical epidemiology*. – 2000. – №. 10. – P. 1062-1068.
- 150 Walter, V. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis / V. Walter, L. Jansen, M. Hoffmeister, H. Brenner // *Annals of Oncology*. – 2014. – №. 8. – P. 1517-1525.
- 151 Wang, J.J. TP53 codon 72 polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis / J.J. Wang, Y. Zheng, L. Sun et al. // *Molecular biology reports*. – 2011. – №. 8. – P. 4847-4853.
- 152 Wang, X. Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in

- a mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential mechanism is ROS-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway / X. Wang, A.K. Mandal, H. Saito, J.F. Pulliam, et al. // *Toxicology and applied pharmacology*. – 2012. –№. 1. – P. 11-21.
- 153 Watanabe, T. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study / T. Watanabe, N. Nakaya, K. Kurashima, et al. // *European journal of cancer*. – 2004. –№. 14. – P. 2109-2115.
- 154 WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. – 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf
- 155 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011. Режим доступа: URL: <http://www.aicr.org/reduceyour-cancer-risk/recommendations-for-cancer-prevention/>
- 156 World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / General Assembly of the World Medical Association // *J. Am. Coll. Dent.* – 2014. –№ 3. – P. 14-18.
- 157 Wu, Q. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies / Q. Wu, Y. Yang, E. Vogtmann, J. Wang, et al. // *Annals of oncology*. – 2013. –№. 4. – P. 1079-1087.
- 158 Yabroff, K.R. Patient time costs associated with cancer care / KR Yabroff, WW Davis, EB Lamont, A Fahey, M Topor, et al. // *J Natl Cancer Inst.* - 2007. - № 99. – P. 14–23.
- 159 Ye, J. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice / Ye J., Gao Z., Yin J. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2007. –№. 4. – P. 1118-1128.
- 160 Zhivotovskiy, A.S. Colorectal cancer risk factors among the population of South-East Siberia: a case-control study / A.S. Zhivotovskiy, A.G. Kutikhin,

- A.Z. Azanov, A.E. Yuzhalin, Y.A. Magarill, E.B. Brusina // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2012. –№. 10. – P. 5183-5188.
- 161 Zhu, J.Z. Systematic review with meta- analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma / J.Z. Zhu, Y.M. Wang, Q.Y. Zhou, et al. // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2014. –№. 4. – P. 325-337.
- 162 Zsivkovits, M. Prevention of heterocyclic amine-induced DNA damage in colon and liver of rats by different lactobacillus strains / M. Zsivkovits, K. Fekadu, G. Sontag, et al. //Carcinogenesis. – 2003. –№. 12. – P. 1913-1918.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Бланк интервью «Изучение медико-социальных и средовых факторов риска развития колоректального рака в Пермском крае»

Вниманию интервьюера!

Ответы на все вопросы должны быть полными. Не навязывайте респонденту свое понимание проблем, выслушивайте его терпеливо, не перебивая, сохраняя заинтересованность в любых ответах. Одновременно старайтесь не отклоняться от темы интервью, вежливо ориентируя респондентов при помощи косвенных вопросов. После завершения интервью просмотрите Ваши записи и уточните относящиеся к теме опроса детали, которые Вам не удалось достаточно полно расшифровать во время опроса.

Вы уже знакомы с темой и целью исследования из информационного бланка для добровольца. Я Вам напомню основные положения: исследование направлено на изучение факторов риска развития колоректального рака, полученные данные о таких факторах риска позволят разработать комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижения заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний толстой кишки.

Спасибо, что Вы согласились принять участие в этом исследовании.

Вы можете быть полностью уверены в конфиденциальности ваших ответов. Они будут использованы только в обобщенном виде.

Время начала интервью: _____ часов _____ минут

I. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С ПИТАНИЕМ

Прежде всего, поговорим о характере вашего питания

1. Скажите, пожалуйста, употребляете ли Вы красное мясо (говядина, баранина, свинина)

1.1. Да

1.2. Нет (*переходите к В.3*)

1.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить (*переходите к В.3*)

2. (*Задается тем, кто ответил 1.1*) Как часто и в каком объеме Вы употребляете красное мясо?

2.1. _____ раз/неделю _____ грамм/день

3. Употребляете ли Вы продукты из переработанного мяса (колбасы, сосиски, ветчину и т.п.)?

3.1. Да

3.2. Нет (*переходите к В.5*)

3.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить (*переходите к В.5*)

4. **(Задается тем, кто ответил 3.1) Как часто и в каком объеме Вы употребляете продукты из переработанного мяса?**
- 4.1. _____ раз/неделю _____ грамм/день
5. **Употребляете ли Вы фрукты и овощи?**
- 5.1. Да
- 5.2. Нет *(переходите к В.7)*
- 5.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.7)*
6. **(Задается тем, кто ответил 5.1) Как часто и в каком объеме Вы употребляете фрукты и не крахмальные овощи?**
- 6.1. _____ раз/неделю _____ грамм/день
7. **Употребляете ли Вы рыбу и морепродукты?**
- 7.1. Да
- 7.2. Нет *(переходите к В.9)*
- 7.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.9)*
8. **(Задается тем, кто ответил 7.1) Как часто и в каком объеме Вы употребляете рыбу и морепродукты?**
- 8.1. _____ раз/неделю _____ грамм/день
9. **Употребляете ли Вы хлеб?**
- 9.1. Да
- 9.2. Нет *(переходите к В.11)*
- 9.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.11)*
10. **(Задается тем, кто ответил 9.1) Как часто и в каком объеме Вы употребляете хлеб?**
- 10.1. «Белый» (пшеничный) _____ раз/неделю _____ грамм/день
- 10.2. «Черный» (ржано-пшеничный) _____ раз/неделю _____ грамм/день
11. **Употребляете ли Вы молочные и кисломолочные продукты?**
- 11.1. Да
- 11.2. Нет *(переходите к В.13)*
- 11.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.13)*
12. **(Задается тем, кто ответил 11.1) Как часто и в каком объеме Вы употребляете молочные и кисломолочные продукты?**
- 12.1. Молоко _____ раз/неделю _____ грамм/день
- 12.2. Йогурт _____ раз/неделю _____ грамм/день
- 12.3. Творог _____ раз/неделю _____ грамм/день
- 12.4. Кефир (ряженка) _____ раз/неделю _____ грамм/день
- 12.5. Сметана _____ раз/неделю _____ грамм/день
- 12.6. Сыр _____ раз/неделю _____ грамм/день
13. **Употребляете ли Вы острую пищу?**
- 13.1. Да
- 13.2. Нет *(переходите к В.15)*
- 13.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.15)*
14. **(Задается тем, кто ответил 13.1) Как часто в неделю Вы употребляете острую пищу?**
- 14.1. _____ раз/неделю
15. **Насколько соленую пищу Вы употребляете?**
- 15.1. Малосоленая пища (или практически без соли)
- 15.2. Умеренно соленая пища
- 15.3. Сильносоленая пища (досаливание во время еды)
16. **Употребляете ли Вы жареные блюда?**
- 16.1. Да
- 16.2. Нет
- 16.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

17. Соблюдаете ли Вы посты?

17.1. Да

17.2. Нет

17.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

18. Какую воду Вы регулярно используете в питьевых целях?

18.1. Воду некипячённую водопроводную

18.2. Воду кипячённую водопроводную

18.3. Воду фильтрованную водопроводную (без кипячения)

18.4. Воду бутилированную

18.5. Другой вариант _____

18.6. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

II. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОМ ЖИЗНИ**Теперь несколько вопросов о вашем образе жизни****19. Скажите, пожалуйста, курите ли Вы?**

19.1. Да, курю сейчас

19.2. Нет, но курил(а) ранее

19.3. Никогда не курил(а) *(переходите к В.20)*19.4. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.20)***19. (Задаётся тем, кто ответил 18.1 или 18.2) С какого возраста Вы начали курить?**

19.1. _____ лет

20. (Задаётся тем, кто ответил 18.1 или 18.2) Какой у Вас стаж курения?

20.1. _____ лет

20.2.

III. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ, МЕДИЦИНСКИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ**21. Среди ваших близких родственников есть те, кто страдал раком толстой кишки (РТК)?**

21.1. Нет

21.2. Один родственник первой степени родства с РТК младше 45 лет (родители и дети; братья/сестры)

21.3. Один родственник первой степени родства с РТК 45 - 59 лет

21.4. Один родственник первой степени родства с РТК старше 59 лет

21.5. Два или более родственников первой степени родства с РТК

21.6. Один родственник второй степени родства с РТК (дед/бабушка и внуки)

21.7. Два родственника второй степени родства с РТК (дед/бабушка и внуки)

21.8. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

22. Среди ваших близких родственников есть те, кто страдал другими онкологическим заболеваниями?

22.1. Да

22.1.1. Степень родства _____

22.1.2. Онкологическое заболевание _____

22.2. Нет

22.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

23. Скажите, пожалуйста, диагностировали ли у Вас такие заболевания толстого кишечника как:

23.1. Полипоз толстой кишки

23.2. Хронические воспалительные заболевания толстой кишки (Болезнь Крона, Неспецифический язвенный колит)

23.3. Наследственный неполипозный рак толстой кишки, семейный аденоматозный полипоз

23.4. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

24. Проводился ли Вам анализ кала на скрытую кровь?

24.1. не проводился

24.2. да, менее 1 года назад

24.3. да, от 1 до 2-х лет назад

24.4. да, от 2-х до 3-х лет назад

24.5. да, более 3 лет назад

24.6. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

25. Когда последний раз Вы проходили диспансеризацию или профилактический медицинский осмотр?

25.1. менее 1 года назад

25.2. от 1 до 2-х лет назад

25.3. от 2-х до 3-х лет назад

25.4. более 3 лет назад

25.5. не проходил (а)

25.6. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

26. Как Вы опорожнялись до появления симптомов заболевания (опорожняетесь сейчас – для группы «контроль»)?

26.1. Стул чаще 3 раз в день *(переходите к В.34)*

26.2. Стул 3 раза в день *(переходите к В.34)*

26.3. Стул 2 раза в день *(переходите к В.34)*

26.4. Стул 1 раз в стуки *(переходите к В.34)*

26.5. Стул 1 раз в 2 дня

26.6. Стул реже 1 раза в 2 дня

26.7. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.34)*

27. (Задается тем, кто ответил 32.5 и 32.6) Сколько лет Вы страдаете склонностью к запорам?

27.1. _____ лет

IV. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) НАЛИЧИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Следующий блок вопросов посвящён возможным имеющимся хроническим заболеваниям

28. Страдаете ли Вы бронхиальной астмой?

28.1. Да

28.2. Нет *(переходите к В.38)*

28.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить *(переходите к В.38)*

29. (Задается тем, кто ответил 36.1) Вы принимаете длительное время лекарственные препараты при бронхиальной астме?

29.1. Не принимаю

29.2. Принимаю (назв. препаратов) _____

29.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

30. Страдаете ли Вы хроническим панкреатитом, хроническим холециститом, хроническим колитом?

30.1. Да

30.2. Нет (*переходите к В.40*)

30.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить (*переходите к В.40*)

31. (*Задается тем, кто ответил 38.1*) Вы принимаете длительное время лекарственные препараты при хроническом панкреатите, хроническом холецистите, хроническом колите?

31.1. Не принимаю

31.2. Принимаю (назв. препаратов) _____

31.3. (НЕ ЗАЧИТЫВАЙТЕ) затрудняюсь ответить

СООБЩИТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О СЕБЕ:

32. Пол:

32.1. Мужчина

32.2. Женщина

33. Возраст: _____ лет

34. Рост _____ см, Вес _____ кг

35. В каком доме Вы проживаете?

35.1. Индивидуальный дом

35.2. Многоквартирный дом, на _____ этаже

36. Профессия или место работы:

37. Национальность: _____

38. Среднемесячный доход на одного члена Вашей семьи: (*просуммируйте все доходы и разделите на число членов семьи*)

38.1. Меньше прожиточного минимума

38.2. 1-2 прожиточных минимума

38.3. >2 прожиточных минимумов

Поблагодарите респондента за участие в опросе!

В. Время окончания интервью: _____ часов _____ минут