РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук

(ЦТПФХФ РАН)

УДК 616-006.04

№ 01200950252

Инв. №

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ЦТП ФХФ РАН

д. б. н., профессор Ф.И. Атауллаханов

« » \_\_\_\_\_\_\_\_ 2012 г.

«СОГЛАСОВАНО»

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

« » \_\_\_\_\_\_\_\_ 2012 г.

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы

по теме:

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ НУТРИГЕНЕТИЧЕСКИХ, ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ БИОИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ У ЖЕНЩИН И РАКА ПРОСТАТЫ У МУЖЧИН

(завершающий, этап № 3)

Наименование этапа: «определение средовых и генетических портретов риска и резистентности к гормонозависимым опухолям человека»

ГК № 14.740.11.0008

Шифр заявки: «2010-1.1-203-074-005»

Директор ЦТП ФХФ РАН д. б. н., профессор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ф.И. Атауллаханов

Заместитель директора по научной работе,

д. б. н., профессор, руководитель проекта \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Л.А. Радкевич

Москва 2012

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

|  |  |
| --- | --- |
| Зам. директора по научной работе ЦТПФХФ РАН, д.б.н.,  профессор, руководитель проекта | Л. А. Радкевич – (Введение – Приложения) |
| Ученый секретарь ЦТПФХФ РАН, заведующая лабораторией ЦТПФХФ РАН, д.м.н., Нормоконтролер | И.С. Николаева – (1 - 2.3, Приложения) |
| Соискатель ЦТПФХФ РАН докторской  диссертации, к.б.н. | К.С. Гюльазизова – (2.1, 2.2, Введение) |
| Заведующий лабораторией, д.б.н. | М.А. Пантелеев - (1, Приложение 1) |
| Главный научный сотрудник, д.б.н. | А.С. Кабанкин - (1, Приложение 2) |
| Старший научный сотрудник, к.б.н. | Я.Н. Котова - (2.2 - 2.6) |
| Старший научный сотрудник, к.б.н. | Г.П. Сухинина - (2.3) |
| Старший научный сотрудник, к.б.н.. | А.В. Синцов - (2.1 - 2.10) |
| Старший научный сотрудник б/ст. | И.С. Спиридонов - (2.5) |
| Научный сотрудник, б/ст. | Н.П. Соколова - (2.7) |
| Научный сотрудник, б/ст. | А.В. Соколов - (2.8) |
| Научный сотрудник, б/ст. | А.Д. Радкевич - (2.3 - 2.7) |
| Научный сотрудник, б/ст | К.С. Мельник - (2.2) |
| младший научный, сотрудник б/ст. | А.Р.Кузнецова - (2.3-2.6) |
| Аспирант ЦТПФХФ РАН | А.А. Новикова - (2.4) |
| Аспирант ЦТПФХФ РАН | И.Д. Тарандовский - (2.5) |
| Аспирант ЦТПФХФ РАН | Н.Н. Топалов - (2.6) |
| Аспирант ЦТПФХФ РАН | Н.А. Подоплелова - (2.7) |
| Аспирант ЦТПФХФ РАН | Н. Б. Гудимчук - (2.8) |
| Студентка 2 курса МИФИ | Д.А. Радкевич - (2.9) |
| Студент 2 курса МИФИ | И.В. Рыбаков - (2.10) |
| Студент 2 курса МИФИ | С.В. Мациевский - (2.8) |
| Студент 2 курса МИФИ | К.Р. Зинатулин - (2.9) |

Проблема взаимосвязи питания, пищевого рациона и возникновением рака молочной железы привлекает пристальное внимание врачей-исследователей, особенно в последнее десятилетие. Сегодня уже совершенно точно доказано, что пища, ее отдельные компоненты могут усиливать или тормозить образование и рост новообразований молочной железы как доброкачественных, так и злокачественных.

От питания зависит течение метаболических (обменных) процессов, лежащих в основе жизни, а пища является их источником и регулятором. Постоянство внутренней среды организма - это результат длительной эволюции, в то время как характер питания, состав пищи значительно меняются даже в процессе индивидуального развития.

Выяснилось, что пища современного человека может случить источником разнообразных веществ, стимулирующих возникновение и развитие раковой опухоли. И если 40 лет назад было известно всего лишь несколько десятков соединений, загрязняющих продукты питания иимеющих эффект бластомогенности, т.е. стимуляции роста опухоли, то на сегодняшний день, по данным Международного агентства по изучению рака, известны уже тысячи таких соединений и их количество неуклонно возрастает год от года. Установлено, что пищевые факторы прямо или косвенно связаны с возникновением всех форм рака у 30% мужчин и 50% женщин.

Значительно расширились современные представления о питании и роли пищи, как защитном факторе, препятствующем возникновению опухоли или блокирующем ее рост и распространение. И сегодня пища рассматривается не только как источник энергии и пластических веществ, но и как сложный фармакологический комплекс, регулирующий биосинтез ферментов, гормонов, медиаторов и других биологически активных соединений, необходимых для жизнедеятельности организма.

Учеными установлено несколько категорий риска заболевания раком молочной железы. Ниже перечислены основные из них.

Репродуктивные факторы :

Раннее начало менструаций

Отсутствие детей

Поздние первые роды

Позднее начало климакса

Отказ от грудного вскармливания детей

Индивидуальные и наследственные факторы :

Наличие в семье родственников с заболеванием рак молочной железы

Доброкачественные заболевания молочной железы (мастопатия)

Возраст (риск повышается с годами)

Факторы, связанные с окружающей средой :

Компенсирующая эстрогенотерапия

Употребление алкоголя

Воздействие ионизирующей радиации

Подверженность воздействию пестицидов

Факторы, связанные с образом жизни :

Применение таблеточных противозачаточных средств

Питание

Низкая физическая нагрузка

Избыточный вес тела

И если некоторые важные факторы риска заболевания раком молочной железы нельзя изменить, к примеру, возраст, в котором женщина начала менструировать, отсутствие детей, наследственность, загрязненная окружающая среда, то другие разновидности риска могут быть уменьшены или даже полностью устранены.

Питание является одной из категорий риска, в которой радикальное изменение возможно, необходимо и должно отвечать некоторым требованиям. По данным Министерства пищевых продуктов и обслуживания населения США, по меньшей мере 1/3 всех случаев рака связана с тем, что мы едим. В то же время, по мнению специалистов Национальной академии наук (США), до 60% онкологических заболеваний зависит от особенностей питания.

Специалисты рекомендуют употреблять разнообразные продукты, чтобы обеспечить прием необходимых питательных веществ и их правильное соотношение в диете. Нет одного продукта или даже группы продуктов, содержащих все питательные ингредиенты.

Несколько советов по составлению индивидуального рациона.

Следите за употреблением пищи с достаточным для поддержания нормального веса количеством калорий. При этом:

Белок должен составлять 10-20% от общего числа калорий;

Жир должен обеспечивать также 10-20% и лучше использовать ненасыщенные жиры, содержащиеся в растительных маслах;

60-80% запаса калорий необходимо получать за счет сложных углеводов. Необходимо употреблять больше свежих фруктов и овощей, не менее пяти раз в день 600-1000 граммов, 8-9 наименований;

Необходимо включать в ежедневный рацион зерновые и бобовые культуры ;

Снизить количество пищи животного происхождения, жира и сахара;

Исключите из рациона рафинированные и тщательно кулинарно обработанные продукты, консервы. Они содержат мало питательных веществ ;

Обязатeльно включайте в рацион продукты, которые способны защитить организм от онкологического заболевания (морские растения и морепродукты, зерно, крупы, сухие натуральные пивные дрожжи, ненасыщенные растительные масла, свеклу, чеснок, растения, богатые хлорофиллом (капуста, салаты, зеленые овощи и травы: петрушка, укроп, сельдерей, пастернак и т.д.) ;

Старайтесь сочетать продукты из зерна, овощей и зелени, чтобы получить полную норму белка;

Если вы не употребляете мясо и молочные продукты, необходимо позаботиться об источниках цинка, кальция, витамина В12 (их можно применять в виде специальных препаратов или пищeвых биологически активных добавок) .

КАК КОМПОНЕНТЫ ПИТАНИЯ ДОПОЛНЯЮТ ОБЫЧНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Витамин С является антиоксидантом и активно препятствует образованию свободных радикалов (агрессивных молекул, повреждающих клеточные мембраны), которых при онкологических процессах образуется очень много.

Если в вашей семье были случаи рака, вам следует обязательно принимать препараты витамина С.

Если у вас уже диагностировали уже рак и вы проходите или прошли курс лечения (лучевой, химиотерапии, операции) вам понадобятся еще большие дозы витамина С, для восстановления поврежденных тканей, связанных с операцией, облучением и химиотерапией.

Начинать употребление следует с доз 1 - 2 грамма в сутки в течение семи дней. Затем эту же дозу нужно увеличить в два раза, принимая в два приема. Для большинства людей 10 граммов в сутки витамина С достаточно, чтобы предотвратить образование свободных радикалов. Но более крупным людям, особенно после комплексной терапии, потребуются более высокие дозы, по рекомендации некоторых диетологов и специалистов - до 12 граммов в сутки.

Витамин С лучше принимать в кристаллической форме, примешивая к натуральному цитрусовому напитку.

Витамин Е уменьшает риск развития предраковых опухолей молочной железы, которые затем трансформируются в злокачественные. Впервые антиканцерогенный эффект витамина Е был обнаружен в 1943 г. исследователем Jaffe. В эксперименте на мышах с саркомой, вызванной определенным канцерогеном, опухоли развивались вдвое реже у тех животных, которым скармливалось масло из зародышей пшеницы, в которых содержится большое количество токоферола (витамина Е). В других исследованиях на крысах с опухолью молочной железы при включении в рацион токоферола новообразование развилось только у 8 из 20 крыс, в то время как в контрольной группе у 14 из 19 животных.

Подобных экспериментов было проведено несколько тысяч и в большинстве из них были получены убедительные данные о влиянии витамина Е на химический канцерогенез, его способности подавлять развитие опухоли. Предполагается, что в основе защитного эффекта токоферола имеются несколько возможных механизмов. Обнаружено, что токоферол защищает полирибосомы печени от действия канцерогенов, витамин Е усиливает детоксикацию канцерогенных веществ.

При недостатке витамина Е в организме образуется дефицит селена, который необходим для регуляции функции многофункциональных монооксидаз, особые ферменты, которые выполняют функции очищения организма от различных токсических веществ.

Еще одна гипотеза о причине защитного действия витамина Е при злокачественном росте связывает его влияние на процесс перекисного окисления липидов, нарушение которого происходит в условиях дефицита токоферола и приводит к накоплению перекисей, т.е. свободных радикалов. Авитаминозное состояние резко ускоряет этот процесс и вызывает опухолевый рост.

Рекомендуется вначале принимать по 100 МЕ альфа-токоферола ежедневно в течение 2-х недель. Если самочувствие не ухудшается (не увеличивается артериальное давление), то доза может быть увеличена до 200 МЕ, а еще через 1 -2 недели до 400 МЕ, а затем - до 800 МЕ. При отсутствии повышения артериального давления можно продолжить прием в этой дозировке в течение нескольких месяцев.

Селен действует вместе с витамином Е и С как антиоксидант и существенно снижает риск развития рака. Принимая все эти вещества вместе, можно снизить дозу витамина Е, если поднимается артериальное давление. Селен оказывает ингибирующее действие на опухолевый рост, что было доказано множеством экспериментов на мышах с привитыми или спровоцированными специальными канцерогенными веществами опухолями. Селен оказывает как ингибирующее действие на процесс возникновения опухолей, так и способностью подавлять уже возникшие образования. Сегодня уже имеется много доказательств тому, что заболеваемость раком находится в обратной зависимости от концентрации селена в воде, почве и растениях, которые и определяют его уровнь в организме человека. Во многих современных исследованиях обнаружено снижение уровня селена среди онкологических больных.

Рекомендуемая доза 100- 150 мкг в сутки в виде селенита натрия.

Витамин D повышает продолжительность жизни у больных, страдающих раком молочной железы. Известно, что этот витамин способен подавлять размножение опухолевых клеток. Этот эффект еще пока не находит достаточного объяснения. РЕФЕРАТ

Ртм яйцо.РЯ молоко цельное, РМЖ=РП, РС яблоки РШМ протеин

* сведения об объеме отчета – 109 + 3 приложения, иллюстраций - 20, таблиц - 130, приложений - 3, количестве частей отчета - 1, количестве использованных источников - 159;
* ключевые слова – гормонозависимые опухоли, коэффициенты заболеваемости и смертности чел/100 тыс., популяционные частоты аллелей генов, генетические и средовые факторы, суточные популяционные потребления продуктов и нутриентов, портреты «риска» и «резистентности» к опухолям.

Проведены биоинформационные исследования взаимосвязи заболеваемости (КЗ/100 тыс.) и смертности (КС/100 тыс.) гормонозависимых опухолей (ГЗО) (рак молочной железы, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичника, рак простаты, рак семенника) с частотой встречаемости (ЧВ) аллелей генов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков и рецепторов клеток, с суточными количественными характеристиками потреблений продуктов и нутриентов, суточным душевым доходом, географической широтой и долготой. Определены генетические и средовые факторы риска и резистентности к ГЗО. Генетические факторы риска ГЗО - корреляционно статистически значимо положительно ассоциированные с КС и КЗ ГЗО аллели генов: аллели генов *CYP2C9\*2; CYP2D6\*4; NAT2\*5b; GSTPdel; ADRB2+79; COMT+472; MTHFR+665; CRTC3 rs12915189 G; FTO rs9939609 A; CCR5B rs333del.* Генетические факторы резистентности к ГЗО: *CYP1A1\*2С+1384; CYP2C19\*3; CYP2E1\*5B; CYP3A4 -392; NAT2\*4; GSTM1\*0; GSTT\*0; SLC19A1, VDR Bsml; FokI; ApaI; CRTC3 rs12915189 A; FTO rs9939609 T*; фенотип быстрого NAT2-ацетилирования*.* Диетические факторы риска ГЗО: корреляционно значимо положительно ассоциированные с КС и КЗ ГЗО суточные количества потребления продуктов и нутриентов: пиво, картофель, мясо кр.р.ск., масло сливочное, энергия, масло сои, подсолнечное, мясо свиньи, сыр, цитрусы, яблоки, вино, кофе, протеин, крепкий алкоголь. Пищевые факторы резистентности: корреляционно значимо отрицательно ассоциированные с КС и КЗ ГЗО суточные количества потребления продуктов и нутриентов – жир%, рис, баранина, масло оливковое, томаты, железо растительное, пшеница, лук, чеснок. При раке шейки матки корреляционные связи КС и КЗ с генетическими и средовыми факторами противоположные по знаку по сравнению с остальными ГЗО. Кроме того КС и КЗ ГЗО положительно коррелировали с географической широтой и суточным душевым доходом населения. Регрессионный коэффициент (R2) моделей МНК можно представить в убывающем диапазоне по доле (%) объясненной изменчивости КЗ ГЗО в зависимости от генетических и средовых факторов: рак молочной железы 93% > рак простаты 90% > рак яичка 83% > рак тела матки 77% = рак яичника 77% > рак шейки матки 67%. С помощью прогнозирования в модели регрессионного анализа установлено, что изменение на 1% суточных количеств потребления 5 видов продуктов и нутриентов (пиво, картофель, мясо кр.р.ск., масло сливочное, энергия), максимально влияющих на изменчивость зависимой переменной (КЗ) и повышающих риск ГЗО в России, можно снизить КЗ опухолями в России при раке семенника – на **4,99%,** раке шейки матки – на **4,61%**; при раке простаты – на **3,59%;** раке молочной железы на **3,04%**; раке тела матки – на **2,68%**; раке яичника – на **1,92%**. Пищевые портреты риска и резистентности имеют много общего для разных ГЗО, однако имеются и различия. Например, пиво, мясо кр.р.ск., масло сливочное, картофель и энергия - нормы потребления, которые связаны с риском рака молочной железы и простаты. С риском рака тела матки связаны пиво, яйцо, масло сливочное, картофель, энергия. С риском рака яичника - пиво, молоко цельное, масло сливочное, картофель, энергия. С риском рака семенника - пиво, мясо кр.р.ск., масло сливочное, яблоки, энергия. С риском рака шейки матки – пиво, яйцо, протеин. Полученные результаты являются уникальными. Проведенный патентный поиск в Российских и зарубежных базах показал отсутствие подобных исследований. Однако их внедрение в клиническую практику преждевременно. Необходимы широкие популяционные и клинические исследования на больших когортах здоровых людей и пациентов с ГЗ опухолями. Эти результаты могут найти применение в разработке мер противоопухолевой персонифицированной профилактики, а также лечения ГЗО. Однако для оформлния Заявки на патентование полученных результатов исследований необходимы клинические испытания. Полученные результаты являются серьезным основанием для проведения клинических и популяционных испытаний. Разработана компьютерная программа для оценки факторов риска и резистентности к ГЗО для однородных по фенотипу NAT2-ацетилирования популяций. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки Методических рекомендаций для оценки онкобезопасных норм потребления продуктов и нутриентов после проведения клинических испытаний Поставленные задачи выполнены полностью.

Таким образом, разработан новый подход и методы к оценке риска и резистентности к ГЗО, установлены общие и специфические черты генетических и средовых факторов риска и резистентности к ГЗО, выявлены возрастные и гендерные особенности риска и резистентности к ГЗО.

**Проекты изучения генетического разнообразия людей набирают силу во всех странах, в том числе и в России. Они дают сведения, важные для здравоохранения и реконструкции исторических событий. Сейчас известно, что многие мутации не нейтральны, скорость накопления мутаций может быть различной для разных участков ДНК и на разных этапах эволюции..**

В последние несколько лет изучение разнообразия генетических текстов людей стало одной из самых популярных областей науки. Здесь есть чисто практический интерес - с генетическими особенностями связано здоровье человека, и в их изучение фармацевтические компании вкладывают огромные средства. Вложения обещают отдачу в ближайшие десятилетия в виде разработки и введении в повседневную практику принципиально новых методов диагностики и лечения. Есть и другой аспект таких генетических исследований - они позволяют реконструировать события давнего прошлого, восстановить пути миграций и историю возникновения современных народов и самого вида Homo sapiens. Эти исследования привели к появлению новых направлений науки - молекулярной антропологии и палеогеномики. В заключение можно предположить, что сложившиеся к настоящему времени представления об общей последовательности эволюционных и миграционных событий в истории человечека как вида вряд ли сильно изменятся.Н.К.Янковский, С.А.Боринская <http://www.bibliotekar.ru/llDNK.htm>

В России иследования генетического разнообразия видов имеют очень давнюю традицию, восходящую к работам основателей отечественной генетики А.С. Серебровского и С.С. Четверикова, проведеным в 20-х годах теперь уже прошлого столетия. Крупнейшим итогом популяционно-генетических иследований человека, проведеных в 80-х -90-х годах, является пятитомное издание "Генофонд и геногеография народонаселения" под общей редакцией профессора Ю.Г.Рычкова из Института Общей генетики РАН [Рычков и др., 2000] . Его труды, проведенные в рамках фундаментальных научных программ РАН, РФФИ, программы "Приоритетные направления генетики" и сейчас лежат в основе принципов подбора материала для современных исследований и формирования исходных гипотез, проверяемых новейшими методами секвенирования ДНК и последующего анализа данных методом медианных сетей.СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| №/№ |  | стр. |
|  | СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ | 2 |
|  | РЕФЕРАТ | 3-4 |
|  | Обозначения и сокращения | 6-7 |
|  | ВВЕДЕНИЕ | 8-22 |
|  | ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ | 23-95 |
| 1 | Материалы и методы | 23-24 |
| 2 | Результаты исследований | 24-90 |
| 2.1 | *Определение генетических портретов риска и резистентности к раку молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, простаты и семенника человека, выявление возрастных и гендерных групп риска* | 24-41 |
| 2.1.1 | Рак молочной железы (РМЖ) | 24-26 |
| 2.1.2 | Рак шейки матки (РШМ) | 26-28 |
| 2.1.3 | Рак тела матки (РТМ) | 30-32 |
| 2.1.4 | Рак простаты (РП) | 32-34 |
| 2.1.5 | Рак яичника (РЯ) и Рак семенника (РС) | 34-36 |
| 2.1.6 | Исследование корреляционных связей географических координат (широта, долгота), аллелей генов, КС гормонозависимых опухолей, суточных потреблений продуктов и нутриентов и суточного душевого дохода | 38-41 |
| 2.2 | *Определение количественных характеристик суточных потреблений продуктов и нутриентов, повышающих риск возникновения рака молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, простаты и семенника; прогнозирование онкобезопасных норм потребления продуктов и нутриентов с учетом генетического полиморфизма* | 41-84 |
| 2.2.1 | **Рак молочной железы** | 41-48 |
| 2.2.1.1 | Напитки | 41-42 |
| 2.2.1.2 | Белковые продукты | 42-44 |
| 2.2.1.3 | Масла | 45-46 |
| 2.2.1.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 46-47 |
| 2.2.1.5 | Нутриенты | 47-48 |
| 2.2.2 | **Рак шейки матки** | 49-54 |
| 2.2.2.1 | Напитки | 49-50 |
| 2.2.2.2 | Белковые продукты | 51-52 |
| 2.2.2.3 | Масла | 52-53 |
| 2.2.2.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 53-54 |
| 2.2.2.5 | Нутриенты | 54-55 |
| 2.2.3 | **Рак тела матки** | 55-60 |
| 2.2.3.1 | Напитки | 55-56 |
| 2.2.3.2 | Белковые продукты | 56-57 |
| 2.2.3.3 | Масла | 57-58 |
| 2.2.3.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 58-59 |
| 2.2.3.5 | Нутриенты | 59-61 |
| 2.2.4 | **Рак яичника** | 61-68 |
| 2.2.4.1 | Напитки | 61-62 |
| 2.2.4.2 | Белковые продукты | 62-63 |
| 2.2.4.3 | Масла | 63-64 |
| 2.2.4.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 65-66 |
| 2.2.4.5 | Нутриенты | 67-68 |
| 2.2.5 | **Рак простаты** | 69-74 |
| 2.2.5.1 | Напитки | 69-70 |
| 2.2.5.2 | Белковые продукты | 70-71 |
| 2.2.5.3 | Масла | 71-72 |
| 2.2.5.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 72-73 |
| 2.2.5.5 | Нутриенты | 73-74 |
| 2.2.6 | **Рак семенника** | 75-79 |
| 2.2.6.1 | Напитки | 75-76 |
| 2.2.6.2 | Белковые продукты | 76-77 |
| 2.2.6.3 | Масла | 77-78 |
| 2.2.6.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 78-79 |
| 2.2.6.5 | Нутриенты | 79-80 |
| 2.2.7 | **Все типы рака** | 80 -85 |
| 2.2.7.1 | Напитки | 80-81 |
| 2.2.7.2 | Белковые продукты | 81-81 |
| 2.2.7.3 | Масла | 82-83 |
| 2.2.7.4 | Овощи, фрукты, зерновые | 83-84 |
| 2.2.7.5 | Нутриенты | 84-85 |
| 3 | Обсуждение результатов | 85-95 |
|  | ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 96 |
|  | ВЫВОДЫ | 97 |
|  | СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ | 98-109 |
|  | ПРИЛОЖЕНИЯ |  |
|  | Таблицы вспомогательных цифровых данных |  |
|  | Разработка программы внедрения результатов НИР в образовательный процесс |  |
|  | Протокол рассмотрения выполненной НИР на Ученом совете |  |
|  | Компьютерная программа определения генетически однородных популяций |  |

Обозначения и сокращения

|  |  |
| --- | --- |
| ВОЗ (WHO) | Всемирная Организация Здравоохранения |
| МФЗ | мультифакторные заболевания |
| ГЗО | гормонозависимые опухоли |
| КЗ | коэффициент заболеваемости на 100 тысяч стандартизированного по возрасту населения |
| КС | коэффициент смертности на 100 тысяч стандартизированного по возрасту населения |
| r | коэффициент корреляции Спирмена |
| R2 | множественный коэффициент корреляции |
| РМЖ | рак молочной железы |
| РШМ | рак шейки матки |
| РТМ | рак тела матки |
| РЯ | рак яичника |
| РП | рак простаты |
| РС | рак семенника (яичка) |
| PSA | тест на простат-специфический антиген |
| CYP1A1С | аллель гена Цитохром 1A1С |
| CYP2C19 \*3 | аллель гена Цитохром 2С19 |
| CYP2C9\*2 | аллель гена Цитохром 2С9 |
| CYP2D6\*4 | аллель гена Цитохром 2D6 |
| CYP2E1\*5B | аллель гена Цитохром 2E1 |
| CYP3A5\*3C | аллель гена Цитохром 3A5 |
| %NAT2 фенотип | фенотип NAT2-ариламинацетилтрансферазы |
| NAT2\*4 | аллель NAT2,отвечающий за «быстрый» фенотип ацетилирования |
| NAT2\*5b | аллель NAT2, отвечающий за «медленный» фенотип ацетилирования |
| COMT+472 G/A | аллель гена катехол-О-метилтрансферазы |
| GSTM1\*0 | аллель гена глютатионтрансферазы m1 (делеция) |
| GSTT1\*0 | аллель гена глютатионтрансферазы q1 (делеция) |
| GSTP1del105 | аллель гена глютатионтрансферазы P (делеция 105) |
| MTHFR+665, 677C>T | аллель гена метилентетрагидрофолатредуктазы |
| ADRB2+79, A/G | аллель гена β-адренорецептора2 |
| CRTC3 C/T | аллель гена рецептора экономии энергии в клетке |
| FTO A/G | аллель гена рецептора пищевого насыщения, переедания |
| VDR BsmI b A/G | аллель гена рецептора витамина D |
| MTNR1,1A C/T,1B A/G | аллель гена рецептора мелатонина |
| модель МНК | модель множественного регрессионного анализа |
| R2 | регрессионный коэффициент |
| r | корреляционный коэффициент Спирмена |

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост и «омоложение» онкологических заболеваний. Существенными причинами роста злокачественных новообразований являются ухудшение социально-экономических условий и снижение жизненного уровня населения, распространение табакокурения, алкоголизма, загрязнение окружающей среды, а также недостаточный уровень профилактических мероприятий в сфере онкологии, и пропаганды среди населения о профилактике злокачественных новообразований. Рак сопровождает человека с глубокой древности. Во фрагменте нижней челюсти, принадлежавшей австралопитеку, жившему в Восточной Африке около 1 миллиона лет назад, обнаружены признаки костной саркомы. Однако лишь с середины 20 столетия злокачественные опухоли приобрели широкое распространение среди населения всех промышленных стран. Установлено, что 100 лет назад раком заболевал 1 из 30 человек, 50 лет назад - 1 из 15, сегодня - 1 из 5. ВОЗ прогнозирует, что к 2020 году число раков достигнет 20 миллионов, и ежегодная смертность составит 12 миллионов [1].

В последние годы в ряде экономически развитых стран наметилась тенденция снижения заболеваемости и смертности от рака, хотя средняя продолжительность жизни населения растет. В этих странах активно и широко используются научно обоснованные меры профилактики злокачественных опухолей [1]. Россия входит в большинство стран, где профилактика онкологических заболеваний находится на низком уровне и заболеваемость в России постоянно растет. В 2006 году в России от рака умерли 283722 человека (199,1/100000 населения).

Раковые клетки потенциально бессмертны. В каждой клетке записан генетический код жизни и смерти. Нормальные клетки, после определенного количества делений, стареют и гибнут. Американский биолог Л. Хейфлик доказал, что у нормальной клетки существует лимит делений. Через 50 делений клетка не способна больше делиться [2, 3]. Раковые клетки переходят через «лимит Хейфлика» и способны к бесконечному делению. Хромосомы клеток имеют на своих концах теломеры. При каждом удвоении клетки теломеры укорачиваются и клетка теряет способность к делению [4]. Злокачественные клетки вырабатывают теломеразу, которая препятствует теломерам укорачиваться, что делает раковые клетки вечыми. Из всего живого именно раковые клетки являются бессмертными.

Стадия инициации опухолевого процесса, заключается в повреждении генома нормальных клеток различными канцерогенами (химические вещества, физические излучения, вирусы). Если клетки не ликвидируют повреждения генома, то начинается стадия промоции опухолевого процесса, которая у человека может длиться годами. Промоторы злокачественного роста активируют онкогены и/или отключение генов супрессоров. В случае недостаточности защитных механизмов клетки, в том числе иммунной системы, генетически измененные клетки перерождается в злокачественные, после чего начинается стадия прогрессии опухолевого процесса. Рак длительный и многостадийный процесс. До достижения раковой опухолью размера 1-1,5 см в диаметре проходит 5—10 и более лет. Большинство опухолей закладываются в 25—40 лет, а иногда в детстве. Поэтому профилактику рака следует начинать с раннего детства. Сегодня науке известны сотни причин, способных вызвать злокачественный рост.

Английские ученые Р. Долл и Р. Пито [5] считают, что главная роль принадлежит питанию: факторы питания среди причин рака составляют 35%. На втором месте находится курение: 30% случаев рака обусловлено употреблением табака. Удельный вес всех остальных причин рака значительно меньше. В целом сегодня ясно, что около 80% случаев рака связаны с воздействием вредных факторов окружающей среды и неправильным стилем жизни [6].

Профилактику злокачественных опухолей делят на первичную, вторичную и третичную. Первичная профилактика — предотвращение воздействия канцерогенных агентов, борьба с курением, нормализация питания, изменение стиля жизни, прием профилактических средств у практически здоровых людей. Вторичная профилактика - формирование групп повышенного онкологического риска. Третичная профилактика - предотвращение рецидивов и метастазов.

Питание - главный фактор, влияющий на риск онкологических заболеваний. Роль питания в возникновении и развитии злокачественных опухолей привлекает к себе большое внимание ученых. В многочисленных исследованиях обнаружена связь между составом пищи, характером питания и риском заболеть злокачественной опухолью [7]. По данным ВОЗ, 40% случаев рака у мужчин и 60% у женщин связывают с теми или иными погрешностями в питании. Канцерогены в пищу могут попадать из естественных источников природного происхождения, могут образовываться в продуктах в результате их кулинарной обработки. Питание является главным источником канцерогенов и других вредных веществ. С пищей в организм человека поступает более 70% вредных веществ, с питьевой водой — 10%. С другой стороны, пища является практически единственным источником необходимых для поддержания организма веществ.

Неполноценность питания особенно актуальна для России. Многолетние исследования, проведенные в различных регионах страны Институтом питания РАМН, позволили сделать заключение, что более 80% населения страны питаются нерационально и несбалансированно. Наиболее характерны для российского населения избыток калорий, жира, особенно животного жира, трансжиров — маргарина, холестерина, моно- и дисахаридов (сладостей); недостаток полноценных белков (рыбы, мяса, бобовых, орехов), незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК омега-3 типа), пищевых волокон, фосфолипидов; дефицит ряда микронутриентов: витаминов С, Е, В2, В9; каротиноидов, флавоноидов; железа, кальция, калия, йода, селена.

По оценкам экспертов Международного агентства по изучению рака и Национального института рака США, регулярное целенаправленное противораковое питание, которое можно назвать диетической профилактикой рака, позволит на 30-50% снизить риск возникновения и развития злокачественных опухолей. Диетическую профилактику рака можно разделить на два больших направления: первое - это защита от поступления с пищей канцерогенных агентов и воздействий; второе - насыщение организма пищевыми веществами, препятствующими развитию опухолей [1]. Наиболее часто обнаруживаемые канцерогены, загрязняющие пищевые продукты: Хлеб и зерновые продукты - пестициды, микотоксины (афлактоксин B1, зеараленон, вомитоксин); полициклические углеводороды, тяжелые металлы (мышьяк, кадмий, хром, никель). Овощи и фрукты - пестициды, нитраты, полициклические углеводороды, тяжелые металлы. Мясо и мясопродукты - нитриты, нитрозамины, полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны, диоксины, гормоны, факторы роста. Молоко и молочные продукты - пестициды, микотоксины, тяжелые металлы, полихлорированные бифенилы, дибензодиоксины и дибензофураны, диоксины, гормоны, факторы роста. Рыба и морепродукты - нитрозамины, тяжелые металлы, полихлорированные бифенилы, дибензодиоксины и дибензофураны, диоксины. Канцерогенные полициклические углеводороды могут возникать путем пиролиза, когда мясо или рыба жарится. Специалисты доказали, что экстракты мясных продуктов после прожаривания в 10-50 раз сильнее повреждают гены клетки, чем экстракты запеченных и отварных продуктов. У людей, употребивших прожареные мясо или рыбу, существенно повышается мутагенность мочи по сравнению с людьми, употребившими свареные или запеченые мясо и рыбу.

Белковые продукты при длительном употреблении способны вызывать злокачественные опухоли. Чем выше температура обработки белковых продуктов и чем дольше она действует, тем больше образуется гетероциклических аминов. В исследовании американских ученых показано, что женщины, регулярно употреблявшие хорошо прожаренное мясо с хрустящей корочкой, в 5 раз чаще заболевали раком молочной железы, чем женщины, употреблявшие вареное или умеренно прожаренное мясо [8-12].

Алкоголь сопровождает человека с древнейших времен. Виноградное вино или пиво, можно отнести к ценным продуктам питания. Вино и пиво снабжает организм аминокислотами, органическими кислотами; витаминами В1, В2, В5, В6, В12; минералами марганцем, цинком, кальцием, магнием, йодом и другими биологически активными микрокомпонентами [1]. Но пьют с глубокой древности люди не из-за пользы. Опьянение дает удовольствие, расслабляет, отвлекает, делает более общительным. Запретить алкогольные напитки на протяжении истории человечества пока не удавалось. Алкогольные напитки имеют особое отношение к раку. В ряде исследований показано, что алкоголь повышает риск рака молочной железы, ротовой полости, гортани, глотки, пищевода, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, мочевого пузыря, легкого, а также вызывает фиброз и цирроз печени, что может привести к раку [13 -15]. Алкоголь канцерогеном не является, но он активизирует превращение проканцерогенов в активные формы, усиливает канцерогенные эффекты курения, нарушает усвояемость витаминов, микроэлементов, угнетает иммунную систему, и за счет этих механизмов способствует развитию рака. Спиртные напитки — высококалорийный продукт. Алкоголь, обладая высокой энергетической ценностью, способен замещать как источник энергии полезные питательные вещества. В 1 г чистого спирта содержится 7,3 ккал, что несколько выше, чем в жире. У алкоголиков организм перестраивается на получение энергии из спирта. В результате возникает серьезный дефицит аминокислот, ПНЖК, витаминов, минералов и других полезных пищевых веществ. В последнее время появились результаты исследований, которые показывают, что умеренное потребление алкоголя по 20 г чистого этилового спирта в день (рюмка водки, стакан сухого вина или бутылка пива) повышает содержание в крови липопротеинов высокой плотности и предупреждает отложение холестерина на стенках сосудов, что снижает риск сердечно-сосудистых кризов: инфаркта миокарда, инсульта. Считается полезной дозой 10 г чистого алкоголя, принимаемых через день [1]. В России от злоупотребления алкоголя по прямым и косвенным причинам ежегодно умирают 450 тысяч человек (это 30% всех смертей в России). Со злоупотреблением алкоголя связано до 80% совершаемых в России убийств; 40-60% самоубийств, смертей в результате дорожно-транспортных происшествий, несчастных случаев на производстве, пожаров и случайных утоплений [ВОЗ]. 300 тысяч насильственных смертей в России ежегодно в 25 раз выше потерь в Афганистане за 10 лет войны. Результатом стал печально известный «русский крест» 1992 года - превышение смертности над рождаемостью на 800-900 тысяч человек ежегодно. Суммарные экономические потери России от злоупотребления алкоголем превышают 10% ВВП.

С 70-х годов 20 века (за исключением периода антиалкогольной компании) показатель потребления алкоголя на душу держится на уровне более 10 литров в год. ВОЗ считает, что годовое потребление чистого алкоголя на душу населения выше 8 литров опасно для генофонда нации, а с 15 литров начинается вырождение нации. Уровень потребления алкогольных напитков, по официальным данным, составляет в России (2006 год) в пересчете на 100% алкоголь по оценкам экспертов - 14-15 литров. По неофициальным данным, число страдающих алкоголизмом в России достигает 5 миллионов, болен алкоголизмом каждый 29-й житель страны. Мужчины страдают от алкоголизма в 5 раз чаще женщин [1].

Английские врачи алкоголиком считают мужчину, выпивающего в неделю более 21 дозы алкоголя, а женщину - выпивающей более 14 доз. Доза алкоголя - это 25 г крепкого напитка, или 150 г вина, или 0,33 г пива. Из этих данных видно, как легко превысить «полезную» дозу в 20 г чистого алкоголя в день и стать больным человеком. При ежедневном потреблении более 40 г алкоголя повышается общая и сердечнососудистая смертность. Женщины более чувствительны к онкологическим последствиям употребления алкоголя. По данным исследователей, даже умеренное потребление алкоголя женщинами (10-20 г в день) существенно повышает вероятность заболеть раком полости рта, глотки, гортани и молочной железы [16 -18].

И полезные и вредные эффекты алкоголя связаны с действием самого этилового спирта, независимо от типа спиртных напитков. Хотя тип спиртного напитка и способ его употребления тоже вносят свой вклад. Существует так называемый северный тип пьянства, когда пьют крепкие спиртные напитки и сразу большую дозу, и южный - когда пьют слабые алкогольные напитки и опьянение наступает постепенно. Первый тип, характерный для России, более вреден. В структуре потребляемой винно-водочной продукции удельный вес водки в России превышает 80%, тогда как в странах Европы и Америки доля крепких напитков составляет 25 - 40%.

Некоторые спиртные напитки могут содержать хорошо известные канцерогены. Технология приготовления пива приводит к попаданию в напиток канцерогенных нитрозосоединении и полициклических углеводородов. Виски, коньяки, десертные вина, портвейны могут содержать канцерогенное вещество уретан. Водка не содержит канцерогенов. С другой стороны, в виноградное вино, особенно красное, из кожуры и семечек винограда попадают в больших количествах антиоксидантные флавоноиды, которые препятствуют развитию опухолей. Флавоноид, содержащийся в виноградном вине - ресвератрол. Проведен ряд исследований, в которых ресвератрол эффективно тормозил возникновение и развитие опухолей различных органов в экспериментах на животных [19] Большинство исследований связывает потребление алкоголя с увеличенным риском рака. Ресвератрол - природный фитоалексин, выделяемый некоторыми растениями в качестве защиты против паразитов, таких как бактерии или грибы. В экспериментах с мышами и крысами были выявлены противораковые, противовоспалительные, понижающие сахар крови, хелатирующие и другие положительные эффекты ресвератрола. Большинство этих результатов пока еще не были подтверждены на людях. Ресвератрол был обнаружен в кожуре ягод винограда, но, в недостаточном количестве, чтобы объяснить «французский парадокс» — низкий уровень сердечнососудистых и онкологических заболеваний населения южной Франции при местной диете, богатой насыщенными жирами [19, 20]. Виноградное вино можно назвать слабой спиртовой настойкой, содержащей, кроме флавоноидов, и другие полезные вещества: витамины, микроэлементы, органические кислоты, пектиновые вещества. В медицине издавна существует метод лечения с помощью виноградных вин - энотерапия. Потребление более трех стаканов красного вина в неделю может снизить риск возникновения рака прямой кишки почти на 70%, сообщили исследователи на 71-ой Ежегодной встрече Американского колледжа гастроэнтерологии в Лас-Вегасе (США).

Исходя из этого утверждения в качестве эффективного запрещающего агента для инициирования рака, прогрессии, и сферы действия была предложена диетическая микропища. Красное вино - богатый источник полифенолов. Результаты исследований показали, что последовательное потребление пищевых продуктов и напитков, богатых полифенолом, оказывают антипролиферативный эффект на рост клетки рака молочной железы, а также снижение интоксикации, вызванной опухолью. Безвредных доз канцерогенов не существует, как бы малы они ни были. Чем меньше суммарная доза канцерогенов пищи и воды, тем ниже риск онкологических заболеваний.

Калорийность пищи должна точно соответствовать ежедневным энергетическим затратам. В 1 г жира - 9,3 ккал; в 1 г углеводов, как и в 1 г белков - по 4,1 ккал. Человек с обычной двигательной активностью затрачивает в день: мужчины - 2500-3300 ккал, женщины - 2000-2800 ккал. При поступлении калорий, превышающих суточный расход, организм запасает их в виде резервного жира. Превышение суточной калорийности над энергозатратами на 200 ккал (столько содержат 25 г сливочного масла) откладывается в виде 20 г жира. За год прибавляется около 7 кг лишнего веса. Показателем энергетической сбалансированности рациона является нормальный вес тела. Для определения степени упитанности широко используется простая формула индекса Кетле [ВОЗ]: вес человека в килограммах делится на квадрат его роста в метрах. В норме индекс Кетле должен быть от 18,5 до 24,9. Показатели от 25 и выше свидетельствуют об излишней упитанности, выше 30 - об опасном ожирении. Цифры ниже 18,5 говорят о чрезмерной худобе. Лишний вес и ожирение - распространенная патология в современном мире. По данным американских исследователей, на планете проживает 1,1 млрд. людей с избыточным весом [ВОЗ]. Во многих странах наблюдается эпидемия ожирения и избыточной массы тела. Количество взрослых, имеющих избыточный вес или ожирение, составляет в России 54%, США - 55%, Великобритании - 51%, Германии - 50% [21-24].

В России это связано с вредными особенностями национального питания. Калорийные, но неполезные и относительно недорогие продукты в России стоят на первом месте: хлеб, макароны, картошка, каши из различных круп, сахар, сало, жирное мясо, водка. Избыточный вес и ожирение - факторы риска рака молочной железы, толстой кишки, тела матки, яичников, предстательной железы, почек, желчного пузыря, печени, поджелудочной железы и лейкозов [25, 26]. Повышенная калорийность пищи нарушает жировой обмен и гормональный баланс, стимулирует деление клеток. У тучных женщин в крови обнаруживаются повышенные уровни эстрогенов, что стимулирует развитие гормонозависимых опухолей [27, 28]. Ограничение калорийности пищи в соответствии с энергозатратами - эффективная мера диетической профилактики рака.

Таким образом, с влиянием жиров на здоровье все обстоит не просто. Даже свиное сало может быть полезным для здоровья, и сливочное масло важный источник жирорастворимых витаминов. Маргарин лишен недостатков животных жиров, но в нем обнаружены трансжиры. Более благоприятны для здоровья растительные масла. Полезное соотношение растительных жиров к животным в ежедневном рационе должно быть не менее 30% к 70%. Избыток любого жира опасен для здоровья. Самый жирный продукт - растительные масла, содержание жира в них 99%.

Имеются научные сообщения о том, что избыток белка животного происхождения повышает риск рака молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и других опухолей [29]. У человека при длительном изобильном мясном рационе риск рака толстой кишки повышается в 20 раз. Американские ученые наблюдали в течение 7 лет за 35 тысячами женщин и установили, что те, кто более 36 раз в месяц употреблял мясо, в 2 раза чаще заболевали лимфомой (раком лимфатической системы) по сравнению с теми, кто ел мясо реже 20 раз в месяц. Избыточное потребление мяса повышает онкологический риск, вероятно, в связи с тем, что мясо содержит жир, холестерин, а также железо в легко усваиваемой форме. Избыток железа стимулирует опухолевый рост [30, 31]. Белое мясо птицы, телятины, кролика более благоприятно для человека, чем красное говядина, баранина, конина [32]. В мясе птицы меньше насыщенных жирных кислот и больше ПНЖК. Мало жира в дичи, телятине, цыпленке, кролике; самое постное мясо у индейки. Меньше всего холестерина в мясе кролика. Разговоры о вреде мяса ассоциируются со свининой. Однако в постной свинине содержание жира как в телятине.

Витамин D (кальциферол) регулирует обмен кальция и фосфора, ускоряет всасывание кальция в кишечнике и стимулирует его отложение в костях, необходим для работы эндокринных органов и кроветворения. Антиканцерогенная активность витамина D связана с его способностью подавлять рост и вызывать апоптоз опухолевых клеток, предотвращать образование новых сосудов в опухолях, оказывать антиоксидантное и иммуностимулирующее действие. Витамин D поступает в организм с пищей, а также синтезируется в коже, подвергаемой воздействию ультрафиолета солнца, запасается в печени [33].

Выявлена географическая закономерность: чем ближе регион находится к экватору, чем больше население подвергается солнечной инсоляции, тем меньше заболеваемость раком толстой кишки, а также молочной железы, простаты и некоторых других опухолей [34]. Эпидемиологи выявили, что повышенное потребление витамина D с пищей или в виде витаминной добавки снижает риск возникновения рака молочной железы, яичников, тела матки, простаты, толстой кишки, поджелудочной железы, легких, кожи, лимфатической системы; уменьшает общую смертность [35]. В экспериментах на животных витамин D и его аналоги тормозили канцерогенез простаты, молочной железы, толстой кишки, печени, желудка, кожи. В клинических исследованиях длительный прием витамина D в виде БАД уменьшал частоту рака молочной железы и предраковых полипов толстой кишки [36, 37]. Витамин D признается перспективным для химиопрофилактики рака различных органов [38, 39].

Рыбу и морепродукты относят к идеальным продуктам питания. Население прибрежных районов, где употребляют в пищу много рыбы и морепродуктов, живет дольше и реже заболевает сердечнососудистыми болезнями и злокачественными опухолями. Наблюдение за гренландскими эскимосами в течение 25 лет выявило, несмотря на большое количества жира в пище, они крайне редко заболевают сердечнососудистыми заболеваниями и раком, имеют нормальный уровень холестерина, пониженное артериальное давление, замедленную свертываемость крови и отсутствие тромбов. Основу питания гренландцев составляет рыба, мясо и жир морских животных. В странах с самым большим потреблением морепродуктов - Японии и Исландии, самая высокая в мире продолжительность жизни. Самым доступным морепродуктом является морская рыба. На первом месте по потреблению морской рыбы находятся японцы (69 кг на человека в год), каждый норвежец съедает около 45 кг рыбы в год; россияне потребляют около 10 кг морской рыбы на человека в год [40].

Исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что наименьшая сердечнососудистая и онкологическая заболеваемость отмечалась у мужчин, основу рациона которых составляла растительная пища и рыба, причем профилактическое действие отмечалось даже тогда, когда рыба присутствовала в меню всего два раза в неделю. В Швеции в результате 30-летнего наблюдения за 6272 мужчинами установлено, кто вообще не ел рыбу, в 2-3 раза чаще заболевали раком простаты по сравнению с теми, кто ел рыбу в умеренных или больших количествах [41, 42]. При изучении уровней ПНЖК в сыворотке крови у мужчин, проживающих в 5 регионах Японии и Сан-Пауло в Бразилии, установлена обратная корреляция между потреблением рыбы, уровнем ПНЖК омега-3 типа в крови, и заболеваемостью раком простаты в данном регионе [43, 44]. В популяционных исследованиях высокое потребление в течение многих лет рыбы ассоциировалось со снижением риска рака молочной железы и толстой кишки. У рыбаков Южной Африки наблюдается низкая заболеваемость раком толстой кишки, анализ их питания показал, что это объясняется высоким потреблением рыбы. В экспериментах на животных рыбий жир тормозил канцерогенез толстой кишки, печени, поджелудочной железы, молочной железы, желудка [1].

В целом, ежедневное потребление 400-600 г овощей и фруктов существенно снижает риск рака основных локализаций [1]. В эпидемиологических исследованиях установлено, что употребление цитрусовых фруктов снижает общий онкологический риск, а также отдельно - рака легкого, желудка, ободочной и прямой кишки, пищевода, носоглотки, молочной железы, поджелудочной железы. В суммарном анализе эпидемиологических исследований подсчитано, что повышенное потребление цитрусовых фруктов снижает риск рака желудка на 28%. В экспериментах на животных скармливание цитрусовых фруктов предупреждало развитие рака кишечника. При добавлении активных веществ цитрусовых фруктов в клеточную культуру наблюдали подавление роста клеток опухолей нервной системы. Цитрусовые фрукты содержат антиканцерогенные терпеновые соединения: лимонен, аураптен, карвеол и др. Кожура цитрусовых фруктов содержит много антиканцерогенных флавоноидов. При скармливании экстракта кожуры апельсинов животным наблюдали торможение развития предраковых изменений молочной железы. Цитрусовые фрукты содержат антиканцерогенные вещества [1, 45, 46].

В кофейных обжаренных зернах до 14% белка, 15% - жира, органические кислоты, витамины B1, В2, В5, В6, калий, кальций, фосфор, железо. Главные действующие вещества кофе - метилксантины, в основном, кофеин, а также теофиллин, теобромин. Кофе также содержит богатейший набор полифенольных соединений. В литературе активно обсуждаются вопросы о пользе и вреде кофе. Доказано, что умеренное потребление кофе снижает онкологический риск. В эпидемиологических исследованиях потребление кофе ассоциировалось со снижением риска рака толстой кишки, печени, молочной железы. Однако злоупотребление кофе повышает риск рака поджелудочной железы, почечной лоханки, мочеточников и мочевого пузыря. Это можно объяснить тем, что при обжаривании зерен образуются канцерогенные продукты пиролиза аминокислот. Безопасными считаются 2-3 чашки кофе в день. Большинству людей 2-3 чашки кофе в день могут принести пользу [47, 48]. В мире, рак предстательной железы занимает второе место среди всех раковых заболеваний у мужчин, при этом заболеваемость и смертность гораздо выше в богатых развитых странах. Риск прогрессирования заболевания может быть связан как с генетическими, так и факторами окружающей среды, особенно диетическими. Чай и кофе - два самых популярных напитков в мире, были исследованы на возможное воздействие на здоровье, включая раковые заболевания. Авторы показали безопасность кофе и чая для риска рака простаты. Авторы отмечают, что зеленый чай, в большей степени безопасен, чем кофе, и предлагают зеленый чай как альтернативу кофе [49]. Рак предстательной железы является восьмой причиной смертности от рака среди корейских мужчин. Исследовали связь смертности от рака простаты с диетическими факторами. Показано, что углеводы и зерно, связаны сильной отрицательной корреляционной связью со смертностью от рака простаты. В то время как белки, жиры, железо, рибофлавин, фрукты, морепродукты, приправы, напитки, мясо, яйца, рыба, молоко, имели сильные положительные корреляции с раком простаты. Авторы указывают на рост в последние десятилетия заболеваемости раком простаты в Корее, стране традиционно с низкой заболеваемостью. Исследователи связывают это с заимствованием корейцами европейских диет в последнее время [50]. В обзоре [51] авторы указывают на диспропорцию заболеваемости раком простаты в разных странах, в 6 раз выше смертность в развитых странах, которую можно бы было объяснить не повсеместным внедрением простат–специфического тестирования (PSA). Однако временные интервалы, имеется в виду период до 90 годов, когда еще не было распространено PSA тестирование, отвергает эту гипотезу. В последние годы наблюдается снижение смертности в более развитых странах и повышение в станах с низкой смертностью и заболеваемостью, хотя не ясно, связано ли это с ранней диагностикой (PSA -тест). Эпидемиологические исследования показали заметную разницу заболеваемости раком простаты и раком молочной железы в различных географических регионах [52]. Эти различия авторы связывают с сезонностью действия экологических факторов и предпочтений в диетах. Авторы указывают на существующие доказательства, что разнообразные диеты, богатые овощами, могут снизить риск рака простаты. Авторы указывают на имеющийся опыт снижения риска рака простаты употреблением ликопена, в частности, томатов и на томатной основе продуктов. Авторы указывают на защитную роль b-каротина и спорные вопросы относительно сои, витамина C, витамина E, содержащихся в овощах, и крестоцветных овощей, считают, что риск рака предстательной железы остается, все еще по не выясненным причинам. И хотя влияние на риск рака простаты различен среди овощей и их составляющих питательных веществ, общие выгоды от растительной диеты в профилактике рака несомненны. В работе [53] обсуждается роль трех китов японской диеты в объяснении более редкого заболевания раком простаты среди японцев: высокое содержание соевых продуктов, рыбы и низкое потребление красного мяса. Некоторые опубликованные исследования показали негативные ассоциации соевых продуктов, молока и изофлавонов к риску рака простаты, обратную связь для рыбы или полиненасыщенных жирных кислот, (eicosapentaenic кислота) с риском рака простаты и положительные ассоциации красного мяса и насыщенных жирных кислот. На роль красного мяса и фенотипа NAT2 ацетилирования в возникновении рака тонкого кишечника указывают в работе [54].

Роли генетических факторов в предрасположенности к раковым заболеваниям уделяется пристальное внимание исследователей. Детоксикация играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков, в том числе большинства препаратов и токсичных соединений окружающей среды [55], многие из которых могут принимать участие в канцерогенезе. Детоксикация ксенобиотиков включает их инактивацию в фазе I и инактивацию высокотоксичных промежуточных метаболитов в фазе II. Суперсемейство генов цитохромов-450 (*CYP*) (фаза I) и глутатион-S-трансфераз, а также ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*) (фаза II) играют основную роль в этих процессах биотрансформации. Цитохромы (*CYPs*) представляют суперсемейство ферментов, отвечающих за окисление, перекисное окисление и восстановление эндогенных и экзогенных веществ. Семейство цитохромов *CYP1-3* активно метаболизирует широкий спектр ксенобиотиков и играет важную роль в защите организма от их воздействия. Изменения активности CYP могут привести к усилению индивидуальной восприимчивости к действию как эндогенных, так и экзогенных токсинов. Некоторые цитохромы, такие как *CYP2E1, CYP2D6, CYP1A1 и CYP1A2*, могут участвовать в патогенезе онкологических заболеваний. Цитохром *CYP2E1* (этанол индуцибельный фермент) катализирует окисление более 75 ксенобиотиков, в том числе этанол, лекарственные препараты и некоторые потенциальные канцерогены [56]. *CYP2E1* обладает уникальным свойством преобразовывать многие ксенобиотики в их токсичные метаболиты; часто это свободные радикалы, которые предположительно задействованы в патогенезе опухолей. У пациентов с гепатомой, употреблявших более 50 г в день алкоголя, частота встречаемости варианта RsaI-Т гена *CYP2E1* была значительно выше [57]. Частота встречаемости варианта PstI-C гена *CYP2E1* у китайцев была более высокой при колоректальном раке [58]. Наличие варианта PstI-C у корейцев при выкуривании более 30 пачек сигарет в год повышает в 3 раза риск рака желудка [59]. Высокая частота у португальцев варианта DraI-C гена *CYP2E1* увеличивает более чем в два раза риск рака простаты [60]. Описан инсерционный полиморфизм размером 96 пар оснований (п.о.) - *CYP2E1\*1D* в промоторе гена *CYP2E1*, локализующийся между –2270 и –1672 позициями [61]. Частота этого полиморфизма в этнических группах колеблется от 2% у европеоидов до 10% у американских негров [62]. Генотипы, содержащие инсерцию, ассоциированы с превышением нормы активности фермента [63]. Такое возрастание индуцированной активности фермента, вероятно, стимулирует образование свободных радикалов и токсичных метаболитов. Другим цитохромом, который может участвовать в различных патологических процессах, является дебризокин-4-гидроксилаза (*CYP2D6*). Она метаболизирует широкий спектр ксенобиотиков (лекарственных препаратов, металлов, а также химикатов, образующихся в природе или на производствах). Примерно у 5-10% европеоидов отмечается снижение функции этого фермента - фенотип «медленной метаболизации» (MM) [64]. Этот фенотип ассоциирован с широким спектром заболеваний, включая рак [65]. Метаболиты фазы I детоксикации, образуемые цитохромами, часто потенциально более вредны, чем исходные вещества, и важно, чтобы они не накапливались в организме. Ферменты фазы II инактивируют эти промежуточные метаболиты, катализируя их связывание с кофакторами, которые превращают их в гидрофильные формы, что облегчает выведение таких метаболитов [66]. Наиболее важными участниками фазы II являются глутатион-S-трансферазы (GSTs) - полигенное суперсемейство изоферментов, широко распространенное в животном мире [67]. Первичной их функцией является детоксикация, которая опосредована конъюгацией большого количества электрофильных соединений с восстановленным глутатионом (GSH). У человека обнаружены различные изоферменты GST, ряд которых обладает тканеспецифичной экспрессией. Известно, по крайней мере, 7 семейств растворимых GSTs: α, μ, π1, σ, Θ, κ, ξ [68]. Отдельные GSTs полиморфны, и некоторые аллельные варианты их генов обусловливают снижение активности ферментов. Глутатион-S-трансферазы *Θ1* (*GSTT1), μ1 (GSTM1) и π1 (GSTP1*) представляют наибольший интерес. Известны делеционные, или «нулевые», аллели генов *GSTT1 и GSTM1*, которые определяют невозможность экспрессировать белок [69]. Они встречаются часто - «нулевые» генотипы *GSTT1 и GSTM1* (0/0) имеются у 10—20 и 40—65% европеоидов соответственно [70]. Ген GSTP1 имеет несколько полиморфизмов. Функционально значимой является замена аденина на гуанин в 5-м экзоне гена, которая приводит к замене изолейцина на валин в 105-м кодоне. Она обусловливает изменение термоустойчивости и специфической активности валинсодержащей изоформы. Считают, что эти варианты GST увеличивают восприимчивость человека к различным заболеваниям, в том числе к хроническому бронхиту, разным видам рака [71]. Другим важным участником фазы II является ариламин-N-ацетилтрансфераза типа 2 (NAT2), катализирующая N-ацетилирование ксенобиотиков с первичной ароматической или гидразиновой структурой [72], например, токсичные нитрозамины табачного дыма, антиоксиданты и пестициды. *NAT2* участвует в метаболизме лекарств, в том числе в лекарственных взаимодействиях [73]. Способность *NAT2* N-ацетилировать различные ксенобиотики связана с полиморфизмом гена *NAT2*. В зависимости от вариантов активности последнего всех людей можно разделить на две группы - медленных (МА) и быстрых (БА) ацетиляторов. МА гомозиготны по рецессивным формам гена *NAT2*, имеют два «медленных» аллеля, и уровень экспрессии белка *NAT2* у них снижен на 20%. БА имеют по крайней мере один из «быстрых» аллелей *NAT2* дикого типа [74]. Примерно 50% европеоидов являются МА, представленность БА и МА ацетиляторов зависит от географического региона [75]. Проведен ряд исследований, в ходе которых установлено, что полиморфизмы N-ацетилирования ассоциированы с развитием различных заболеваний, в частности некоторых видов рака [76-79].

Полиморфизм *UGT1A1\*28*. *UGT1A1* (Уридиндифосфат-глюкоронозилтрансфераза). Наиболее значимым с фармакогенетической точки зрения является полиморфизм *UGT1A1\*28.* Гомозиготные носители мутантного аллеля имеют сниженную экспрессию фермента. Показано наличие аллеля *UGT1A1\*28* у 40% здоровых людей.

Côté J et al. [80] изучали связь полиморфизмов *3435C>T* гена *ABCB1*, *6986A>G* гена *CYP3A5, UGT1A1\*28 и -3156G>A* гена *UGT1A1* в развитии побочных эффектов при терапии колоректального рака (III стадия) иринотеканом и 5-фторурацилом. Полиморфизмы генов *ABCB1* и *CYP3A5* не имели влияния на развитие токсических эффектов. У пациентов с генотипом *UGT1A1\*28/\*28* развивались в 50% случаев, а с генотипом *UGT1A1\*1/\*1* только в 16.2% (P = 0.06). Полиморфизм -*3156G>A* так же оказался прогностически важным маркером. У 50% субъектов с генотипом A/A полиморфизма -*3156G>A UGT1A1* развивались гематоксичность, в то время как с генотипом G/G только у 12.5% (P = 0.01).

Цитохром *CYP3A5*. Как известно *CYP3A* активность есть сумма активностей семейства *CYP3A* генов, включая *CYP3A5*, для которого характерен полиморфизм экспрессии на высоком уровне. Поскольку *CYP3A5* представляет, по крайней мере, в 50 % от общего печеночного содержания *CYP3A*, полиморфизм его экспрессии у людей имеет огромное значение, поэтому *CYP3A5* может быть наиболее значимым генетическим контрибьютером к межиндивидуальным и межрасовым различиям в случаях *CYP3A*-зависимого лекарственного клиренса и в качестве ответной реакции на введение многих лекарственных препаратов [81]. Люди имеющие, по крайней мере, одну аллель *CYP3A5\*1* экспрессируют относительно большие количества *CYP3A5*. Результаты, представленные авторами, указывают на то, что полиморфизм одного нуклеотида (SNPs) в *CYP3A5\*3* и *CYP3A5\*6* аллелях, в результате альтернативого сплайсинга и белковой трансации заканчивается отсутствием *CYP3A5* в человеческих тканях у некоторых индивидуумов. *CYP3A5* чаще экспрессируется в печени афроамериканцев (60 %), чем у евроамериканцев (33 %) [82]. Отсутствие любых различий в диспозиции мидазолама указывает но то, что, с фармакокинетической точки зрения, дозировки лекарственных препаратов, метаболизируемых *CYP3A* не должны иметь различия у мексиканцев и евроамериканцев [83]. Поэтому явления профессиональных вредностей, а так же состояние экологической ситуации, ее влияние на генетический механизм, так же необходимо учитывать.

Цитохром *CYP1A*2. Полиморфизм c.IVS1 A734C, -163A>C, *Cyp1A2\*1F. CYP1A2* (цитохром P450 *1A2*) - один из представителей суперсемейства цитохромов Р450. *CYP1A2* участвует в метаболизме множества лекарственных препаратов, таких как кофеин, теофиллин, такрин, клозапин. Цитохром *CYP1A2* участвует в метаболической активации проканцерогенных ариламинов и гетероциклических аминов, образующихся при термической обработке пищи. Кофе, как известно, содержит в себе психостимулятор с сосудосуживающим свойством - кофеин. Носителей генотипа АА называют «быстрыми» метаболизерами кофеина, а носителей генотипов АС или СС - «медленными» метаболизерами кофеина. Распространенность мутации в европейской популяции - 30-50%. Исследователи из Торонто опубликовали результаты, согласно которым вариация в гене *CYP1A2* (cytochrome P450 1A2) повышает риск возникновения инфаркта миокарда с каждой лишней выпитой чашкой кофе. Фермент *CYP1A2* участвует в метаболизме кофеина, и чем больше кофеин циркулирует в крови, тем выше риск поражения миокарда. Как выяснилось, у носителей аллеля С гена *CYP1A2* (около 50% населения) кофеин метаболизируется в 4 раза медленнее, чем у носителей аллеля А. В исследовании, в котором приняло участие более 2000 больных, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что лишняя чашка кофе (норма – одна чашка) значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда у носителей аллеля С (2-3 чашки в день на 36%, более 3 - на 64%), в то время как количество выпитого кофе у носителей аллеля А с инфарктом миокарда не ассоциировалось. Более того, прием до 3 чашек кофе в день у них вызывал благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему [84]. Шведские ученые утверждают, что оказываемый кофе эффект связан с женскими половыми гормонами эстрогенами. Определенные продукты расщепления эстрогенов обладают канцерогенным действием, а ряд входящих в состав кофе соединений изменяет метаболизм и улучшает профиль различных вариантов эстрогенов в организме женщины. Более того, кофе содержит кофеин, подавляющий рост опухолевых клеток. Авторы изучили привычки 458 пациенток с раком молочной железы, проходивших лечение в университете Ланда. Выяснилось, что эффект кофе зависит от наличия того или иного аллеля полиморфизма 734A/C гена *CYP1A2*, кодирующего фермент, расщепляющий как эстрогены, так и кофеин. Примерно половина обследованных женщин имела вариант гена A/A, в то время как остальные - A/C или C/C. У женщин, имеющих хотя бы один С-аллель и выпивающих, по крайней мере, три чашки кофе в день, риск развития рака молочной железы был примерно на 30% ниже, чем у женщин с генотипом A/A, выпивающих такое же количество кофе. Эффект, оказываемый потреблением двух и более чашек кофе в день, у женщин с вариантом A/A оказался двояким. С одной стороны, рак у них развивался на 10 лет позже (в среднем в 58 лет), чем у женщин с таким же вариантом гена, но редко или вообще не употребляющих кофе. С другой стороны, у 15% из них формировались эстрогенонезависимые опухоли, крайне трудно поддающиеся лечению [85].

Что касается гормонозависимых опухолей ГЗО, то за последние 10-15 лет в понимании молекулярно-генетических механизмов действия эстрогена на гормончувствительные клетки, произошли большие изменения взглядов на эту проблему. Признается множественность изоформ ядерных и неядерных мембранных эстрогеновых рецепторов, имеющих различные (часто противоположные) биологические функции. Концепция генотоксического эстрогениндуцированного канцерогенеза начала формироваться относительно недавно, приблизительно со второй половины 80-х годов. Однако с каждым годом появляется все больше работ, подтверждающих способность эстрогенов и/или их метаболитов повреждать ДНК: образовывать аддукты, усиливать расплетение ее цепей, инициировать разрывы и т.д., что может приводить к другим, более специфическим (пробластомогенным) изменениям на уровне клеточного генома. Оказалось, что, кроме того, что метаболиты эстрогенов могут увеличивать доступность хроматина к влиянию истинных канцерогенов, модифицировать метаболическую активацию последних и элиминацию организмом инициированных клеток, действуя по генотоксическому механизму, они способны усиливать образование свободных радикалов, связанное с этим окислительное повреждение клеточных мембран, формировать ковалентные аддукты с ДНК, вызывать гормон-зависимую индукцию ДНК-аддуктов с последующей активацией протоонкогенов и ослаблять репарацию повреждений генома. Есть данные, что под влиянием эстрогенов может ослабляться репарация повреждений ДНК, индуцированных и другими соединениями. В пользу этой концепции говорят и классические наблюдения, и представления о факторах риска и гормонально-метаболической предрасположенности к развитию опухолей, и многочисленные эпидемиологические и лабораторные данные. Согласно современным представлениям, эстрогены могут быть как промоторами, так и инициаторами многоступенчатого процесса опухолеобразования. В соответствии с этим различают два основных типа гормонального эстроген-индуцированного канцерогенеза: промоторный (или физиологический) и генотоксический. В случае эстрогениндуцированного канцерогенеза равновероятно вовлечение в процесс обоих его типов - физиологического (где гормоны выступают в качестве митогенов и (или) промоторов) и генотоксического (где они же играют роль инициаторов), и выбор между ними осуществляется в зависимости от условий существования организма и некоторых других факторов.

Таким образом, экологическим и генетическим факторам риска возникновения онкологических заболеваний, в том числе ГЗО, придается большое значение. Однако в силу популяционной неоднородности населения разных стран порой трудно сопоставлять полученные исследователями данные. Имеются популяционные и расовые различия по частоте встречаемости различных полиморфизмов генов, причастных к онкологическим заболеваниям. Диетические предпочтения, обусловленные условиями проживания популяции, а также генетические, имеют большое разнообразие. В настоящей работе мы сделали попытку с помощью биоинформационных технологий выявить общие и различающиеся экологические и генетические факторы ГЗО и составить эколого-генетические портреты ГЗО с целью определения онкобезопасных норм потребления продуктов и нутриентов.

Цель: Выявление средовых и генетических маркеров гормонозависимых опухолей у человека

Задачи исследования:

- Оценить распределение ряда аллелей генов I и II фаз ферментов биотрансформации ксенобиотиков, а также аллелей генов рецепторов при гормонозависимых опухолях различных локализаций в зависимости от возраста и пола (*CYP1A1\*2С+1384, CYP2C19\*3, CYP2C9\*2, CYP2D6\*4, CYP2E1\*5B,* CYP3A4 -392*, CYP3A5 I3-327, NAT2\*4, NAT2\*5b, COMT+472, GSTT1\*0, GSTM1\*0, GSTP1\*del, ADRB2+79,* MTHFR +665, SLC19A1,  *CRTC3, FTO, VDR, CCR5B* );

- Определить генетические портреты риска и резистентности гормонозависимых онкологических заболеваний;

- Провести сравнительный анализ популяционных суточных потреблений продуктов и нутриентов и популяционных КЗ гормонозависимых опухолей, выявить характер корреляционных связей и определить специфические сочетания продуктов и нутриентов, предрасполагающие к развитию опухолей;

- Провести исследование по определению количественных характеристик онкобезопасных суточных потреблений продуктов и нутриентов и полиморфных аллелей, обладающих онкопротекторными свойствами.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Материалы и методы

Источником стандартизированных по возрасту коэффициентов заболеваемости (КЗ) и коэффициентов смертности (КС) от ГЗО в этнических популяциях служили данные Всемирной Организации Здравоохранения [GLOBOCAN, WHO 40, 86]. Сведения о ЧВ полиморфных аллелей генов в популяциях получали на основе анализа отечественной и зарубежной литературы [87-99]. Данные о потреблении на душу населения различных продуктов и нутриентов в этнических популяциях получали из FAO [21].

Для исследований использовали исключительно КЗ от ГЗО от 50 до 160 этнических популяций (40, 86), так как корреляции между КЗ и коэффициентами смертности КС за разные годы для разных стран были высокие (*r* = 0,76 - 0,98) и результаты не имели различий. Средние ежегодные данные КЗ и КС представляют число смертей на 100000 стандартизированного по возрасту населения. Корреляции норм потребления различных продуктов и нутриентов стран за разные годы также были высокие (*r*=0,92), поэтому использовали средний показатель за 3 года (1990-2005) [21].

При статистической обработке данных вычисляли парные корреляции Спирмена (Spearman) в связи с тем, что распределение экспериментальных данных не всегда подчинялись нормальному закону.Во внимание принимали значимые коэффициенты корреляции r не ниже 0,50 (*p*<0,05). С помощью множественного регрессионного анализа исследовали влияние факторных признаков (ЧВ аллелей, диетических показателей) на результативный признак – КЗ и КС. Для того чтобы выявить значимые влияния генетических и экологических переменных на уровни КЗ и КС разных стран, использовали пошаговую процедуру включения в регрессионную модель независимых переменных (факторных признаков). Включение переменных в модель было ограничено уровнем значимости множественного коэффициента корреляции модели (*p*<0,05). Критерием включения в модель независимой переменной было значение *p*<*0,15* ивозрастание множественного коэффициента корреляциирегрессионной модели, чем определялся вклад каждой независимой переменной в объясненную дисперсию зависимой переменной КЗ и КС разных стран [100]. Обратные процедуры пошагового исключения независимых переменных из регрессионной модели использовались для проверки важности для модели каждой переменной. Исследовали генетические и экологические показатели 50-160 этнических популяций. Результаты исследований считали значимыми при *p*<0,05. Не было выявлено явной коллинеарности между переменными, в случае ее наличия, переменные исключались из анализа. На основе регрессионной модели оценивали вклад отдельных переменных в объясненную регрессией часть изменчивости КЗ и КС разных стран. Остатки (residuals) для заключительных моделей не имели отклонения от нормального распределения. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ *STATISTICA* 6.1[101].

2 Результаты исследований

*2.I* ***Определение генетических портретов риска и резистентности к раку молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, простаты и семенника человека, выявление возрастных и гендерных групп риска***

**2.1.1 Рак молочной железы (РМЖ)**

Средняя заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в мире за 22 года (1980-2002) представлена на Таблице 2.1.1.1 и Рисунке 2.1.1.2

На таблице видно, что возрастная группа 25-34 года РМЖ является критической, возрастной зоной риска, так как в этот период заболеваемость возрастает в 30 раз. В последующие годы заболеваемость РМЖ нарастает, но значительно более медленными темпами.

Таблица 2.1.1.1 Возрастная динамика коэффициентов смертности (КС) при раке молочной железы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возрастные группы | все возрасты | < 1 | 1-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| КС/100 тыс | 22,26 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,08 | 2,31 | 13,41 | 34,02 | 52,12 | 67,72 | 105,15 |
| Изменение смертности |  |  |  |  | в 8 раз | в 29 раз | в 5,8 раз | в 2,5 раза | в 1,5 раза | в 1,3 раза | 1,5 раз |

Рисунок 2.1.1.1

На Таблице 2.1.1.2 представлены результаты анализа связи КС при РМЖ в разных возрастных группах с частотой аллелей генов 1-ой и 2-ой фазы метаболизма ксенобиотиков, которые показывают, что в возрастной группе 25-34 лет начинают проявляться достоверные ассоциации частот смертности с частотами аллелей в популяциях.

Положительные корреляционные связи смертности от РМЖ выявлены с аллелями генов *CYP2C9 \*2, CYP2D6 \*4, NAT2\*5, GSTP1, ADRB2 +79, COMT +472, MTHFR +665 .* Эта группа аллелей может рассматриваться как группа риска, так рост частоты аллелей в популяциях сопровождается увеличением смертности от РМЖ. Отрицательные корреляционные связи смертности от РМЖ выявлены с аллелями *CYP1A1\*2С+1384, CYP2C19 \*3, CYP2E1 \*5B, CYP3A4 -392, CYP3A5 I3-327, NAT2 \*4, GSTM1\*0, GSTT1\*0, SLC19A1* и фенотипом NAT2-ацетилирования. Снижение частот этих аллелей сопровождается снижением в популяциях КС от РМЖ. Эту группу аллелей можно назвать аллелями резистентности к РМЖ. На рисунке 2.1.1.2 показано распределение КС по возрастным группам в странах с высокой частотой фенотипа NAT2 (Китай, Корея, Япония и др.) и в странах с преобладанием фенотипа медленного NAT2-ацетилирования (Швеция, Германия, Австрия и др.). Хорошо видно, что во всех возрастных группах КС от РМЖ в 3-4 раза выше в странах с преобладанием в популяциях медленных ацетиляторов.

Таблица 2.1.1.2 Корреляционная связь (Спирмена) КС при РМЖ с аллелями генов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков (МК) и рецепторов некоторых генов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | n | Все возрасты | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| широта | 56 | **0,52** | 0,23 | **0,40** | **0,46** | **0,53** | **0,48** | **0,44** |
| долгота | 56 | **-0,17** | **-0,30** | **-0,43** | **-0,45** | **-0,54** | -0,54 | -0,58 |
| CYP1A1\*2С+1384 | 8 | **-0,52** | -0,64 | **-0,69** | -0,65 | -0,65 | -0,50 | -0,47 |
| CYP2C19 \*3 | 19 | **-0,39** | **-0,56** | **-0,66** | **-0,70** | **-0,68** | **-0,74** | **-0,68** |
| CYP2C9 \*2 | 17 | **0,55** | 0,38 | **0,52** | **0,53** | **0,47** | **0,42** | **0,48** |
| CYP2D6 \*4 | 13 | **0,50** | 0,35 | 0,39 | 0,45 | 0,40 | 0,52 | **0,63** |
| CYP2E1 \*5B | 16 | **-0,51** | **-0,55** | -0,43 | -0,43 | -0,44 | -0,44 | **-0,49** |
| CYP3A4 -392 | 9 | **-0,32** | **0,56** | 0,46 | 0,23 | 0,33 | 0,33 | 0,30 |
| CYP3A5 I3-327 | 17 | **-0,73** | -0,38 | **-0,59** | **-0,64** | **-0,62** | **-0,68** | **-0,69** |
| % Fast NAT2 | 42 | **-0,64** | **-0,56** | **-0,66** | **-0,66** | **-0,71** | **-0,68** | **-0,69** |
| NAT2 \*4 | 21 | **-0,58** | -0,25 | -0,38 | **-0,66** | **-0,70** | **-0,72** | **-0,71** |
| NAT2\*5b | 21 | **0,65** | 0,22 | 0,30 | **0,50** | **0,57** | **0,59** | **0,58** |
| GSTM1\*0 | 32 | **-0,40** | -0,31 | -0,31 | **-0,39** | **-0,37** | **-0,43** | **-0,38** |
| GSTT1\*0 | 17 | **-0,56** | -0,10 | -0,03 | -0,27 | -0,36 | -0,43 | **-0,49** |
| GSTP1 | 26 | 0,22 | 0,30 | **0,36** | 0,26 | 0,14 | 0,08 | 0,14 |
| SLC19A1 | 10 | **-0,37** | **-0,69** | -0,58 | -0,56 | **-0,70** | **-0,73** | **-0,88** |
| ADRB2 +79 | 19 | **0,68** | **0,72** | **0,75** | **0,79** | **0,73** | **0,73** | **0,77** |
| COMT +472 | 10 | **0,71** | **0,71** | **0,70** | **0,78** | **0,79** | **0,79** | **0,75** |
| MTHFR +665 | 23 | **0,40** | -0,18 | -0,22 | -0,23 | -0,19 | -0,19 | -0,28 |

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые показатели коэффициента корреляции Спирмена при уровне значимости менее 0,05

Рисунок 2.1.1.2

**2.1.2 Рак шейки матки (РШМ)**

Возрастная динамика заболеваемости при раке шейки матки (РШМ) сходна с РМЖ. Критический возраст 25-34 года. По сравнению с предыдущей возрастной группой (15-24), в группе 25-34 года КС возрастает в 15 раз. В последующих возрастных группах нарастание заболеваемости идет значительно медленнее (Таблица 2.1.2.1 и Рисунок 2.1.2.1). Можно считать, что возрастная группа 25-34 года может рассматриваться как группа риска.

Корреляционная связь смертности от РШМ с частотами аллелей в популяциях начинает проявляться только с возрастной группы 25-34 года (Таблица 2.1.2.2). Положительная связь смертности от РШМ выявлена с аллелями *CYP1A1\*2С+1384, CYP2C19 \*3, CYP2E1 \*5B, CYP3A4 -392, CYP3A5 I3-327, NAT2\*4, GSTM1\*0, GSTT1\*0, GSTP1+313*, а также фенотип быстрого NAT2-ацетилирования. Эти аллели могут рассматриваться как аллели риска РШМ, так как смертность от РШМ нарастает с увеличением частоты этих аллелей и фенотипа NAT2. Отрицательная корреляционная связь смертности от РШМ выявлена с частотами аллелей *CYP2C9 \*2, CYP2D6 \*4, NAT2\*5b, GSTP1+313, ADRB2 +79, COMT +472, MTHFR +665*. Эти аллели могут рассматриваться как аллели резистентности. С увеличением их частоты в популяциях смертность от РШМ снижается. На Рисунке 2.1.2.2 показано, что в странах с медленным NAT2- ацетилированием заболеваемость РШМ в 2 с лишним раза ниже, чем в странах с быстрым NAT2-ацетилированием.

Таблица 2.1.2.2 Возрастная динамика коэффициентов смертности (КС) при РШМ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возрастные группы | все возрасты | < 1 | с1-4 | с5-15 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| КС/100 тыс | 5,04 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,06 | 0,90 | 3,36 | 6,76 | 11,34 | 17,72 | 28,26 |
| Изменение смертности |  |  |  |  |  | в 15 раз | в 3,7 раза | в 2 раза | в 1,7 раза | в 1,5 раза | в 1,6 раза |

Рисунок 2.1.2.1

Таблица 2.1.2.2 Корреляционные связи КС при РШМ с широтой, долготой и аллелями 1-ой и 2-ой фаз метаболизма ксенобиотиков

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| параметры | n | Все возрасты | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| широта | 50 | **-0,56** | **-0,36** | -0,24 | **-0,35** | **-0,46** | **-0,39** | **-0,36** |
| долгота | 50 | 0,04 | 0,20 | 0,12 | 0,24 | **0,34** | 0,26 | 0,25 |
| CYP1A1\*2С+1384 | 8 | **0,60** | 0,17 | 0,08 | 0,10 | 0,18 | 0,18 | 0,07 |
| CYP2C19 \*3 | 19 | 0,18 | -0,14 | 0,03 | 0,22 | 0,33 | 0,07 | 0,11 |
| CYP2C9 \*2 | 17 | **-0,54** | -0,17 | -0,01 | -0,13 | **-0,55** | **-0,49** | -0,41 |
| CYP2D6 \*4 | 13 | -0,02 | -0,32 | -0,03 | -0,18 | -0,20 | -0,15 | -0,12 |
| CYP2E1 \*5B | 16 | **0,59** | **0,47** | 0,19 | 0,47 | **0,60** | **0,61** | 0,61 |
| CYP3A4 -392 | 9 | **0,55** | -0,06 | 0,52 | 0,52 | -0,08 | -0,04 | -0,03 |
| CYP3A5 I3-327 | 17 | **0,62** | 0,32 | 0,10 | 0,43 | **0,61** | **0,54** | **0,60** |
| %NAT2 | 42 | **0,53** | 0,15 | 0,12 | 0,26 | **0,31** | 0,28 | **0,29** |
| NAT2\*4 | 21 | 0,29 | 0,17 | -0,08 | **0,39** | **0,47** | **0,44** | **0,49** |
| NAT2\*5b | 21 | **-0,56** | -0,20 | -0,08 | **-0,44** | -0,41 | -0,16 | -0,19 |
| GSTM1\*0 | 32 | **0,52** | **0,37** | 0,21 | 0,20 | 0,16 | 0,12 | 0,00 |
| GSTT1\*0 | 17 | 0,30 | 0,08 | -0,13 | 0,24 | 0,40 | 0,23 | 0,23 |
| GSTP1+313 | 26 | -0,02 | -0,33 | **-0,43** | **-0,47** | -0,17 | -0,13 | -0,16 |
| SLC19A1 | 10 | 0,15 | -0,26 | -0,30 | -0,63 | -0,36 | -0,51 | -0,37 |
| ADRB2 +79 | 19 | **-0,44** | -0,09 | -0,03 | -0,11 | -0,34 | -0,27 | -0,29 |
| COMT +472 | 10 | -0,27 | -0,34 | 0,27 | 0,00 | -0,16 | -0,24 | -0,30 |
| MTHFR +665 | 23 | -0,10 | -0,14 | -0,10 | -0,01 | -0,09 | -0,18 | -0,29 |

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые показатели коэффициента корреляции Спирмена при уровне значимости менее 0,05

Рисунок 2.1.2.2

**2.1.3 Рак тела матки (РТМ)**

При раке тела матки возрастная группа 25-34 года также. Как и при предыдущих типах рака, может рассматриваться сигнальной группой. Так как заболеваемость возрастает в 11 раз по сравнению с возрастной группой 15-24 года, несмотря на то, что заболеваемость в этих группах пока что низкая (Таблица 2.1.3.1, Рисунок 2.1.3.1). В последующих возрастных группах нарастание заболеваемости идет более медленными темпами, и темп постепенно снижается.

Корреляционная связь с частотой аллелей генов выявляется в возрастной группе 25-34 года, причем, с 4-ми генами связь значимая (*CYP2C19 \*3, GSTM1\*0, GSTT1\*0* и %NAT2). Положительная связь КС от РТМ выявлена с аллелями *CYP2C9 \*2, CYP2D6 \*4, NAT2\*5, GSTP1, ADRB2 +79, COMT +472, MTHFR +665,* которые можно считать генами риска РТМ. Отрицательная связь выявлена с аллелями *CYP1A1\*2С+1384, CYP2C19 \*3, CYP2E1 \*5B, CYP3A4 -392, CYP3A5 I3-327, NAT2 \*4, GSTM1\*0, GSTT1\*0, SLC19A1* и фенотипом NAT2-ацетилирования. Эту группу генов можно считать группой резистентности (Таблица 2.1.3.2, Рисунок 2.1.3.2). На Рисунке 2.1.3.2 показана зависимость смертности при раке тела матки от фенотипа NAT2 ацетилирования. Смертность медленных ацетиляторов в 3 раза выше, чем быстрых ацетиляторов.

Таблица 2.1.3.1Возрастная динамика коэффициентов смертности (КС) при РТМ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возрастные группы | все возрасты | < 1 | с1-4 | с5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75 |
| КС /100тыс | 5,08 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,03 | 0,34 | 1,48 | 4,05 | 9,97 | 18,75 | 32,89 |
| Изменение смертности |  |  |  |  |  | в 11,3 раза | в 4,3 раза | в 2,7 раза | в 2,5 раза | в 1,9 раза | 1,7 раза |

Рисунок 2.1.3.1

Рисунок 2.1.3.2

Таблица 2.1.3.2 Корреляционные связи КС при РТМ с широтой, долготой и аллелями 1-ой и 2-ой фаз метаболизма ксенобиотиков

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| параметры | n | Все возрасты | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| широта | 50 | **0,56** | **-0,36** | -0,23 | -0,01 | 0,02 | 0,18 | 0,23 |
| долгота | 50 | **-0,61** | 0,13 | 0,02 | -0,16 | -0,19 | **-0,35** | **-0,50** |
| CYP1A1\*2С+1384 | 8 | **-0,57** | -0,01 | -0,08 | 0,41 | 0,24 | 0,07 | -0,15 |
| CYP2C19 \*3 | 19 | **-0,42** | **0,43** | 0,26 | 0,07 | -0,19 | **-0,57** | **-0,73** |
| CYP2C9 \*2 | 17 | **0,43** | 0,17 | 0,01 | 0,13 | **-0,55** | **0,49** | 0,41 |
| CYP2D6 \*4 | 13 | 0,29 | -0,15 | 0,08 | -0,41 | -0,07 | 0,16 | 0,35 |
| CYP2E1 \*5B | 16 | -0,32 | 0,10 | 0,04 | -0,12 | -0,34 | **-0,52** | -0,48 |
| CYP3A4 -392 | 9 | **-0,75** | 0,20 | 0,10 | 0,10 | 0,34 | 0,35 | 0,38 |
| CYP3A5 I3-327 | 17 | **-0,68** | 0,27 | 0,08 | 0,32 | 0,00 | -0,15 | **-0,51** |
| %NAT2 | 42 | **-0,44** | **0,31** | 0,20 | 0,08 | -0,17 | **-0,30** | **-0,38** |
| NAT2\*4 | 21 | **-0,43** | 0,38 | 0,23 | 0,00 | -0,21 | **-0,52** | **-0,65** |
| NAT2\*5b | 21 | **0,45** | -0,35 | -0,25 | -0,07 | 0,11 | 0,36 | **0,56** |
| GSTM1\*0 | 32 | **-0,37** | **0,40** | **0,35** | 0,23 | 0,24 | -0,13 | -0,10 |
| GSTT1\*0 | 17 | -0,42 | **0,47** | 0,14 | -0,25 | -0,36 | **-0,59** | **-0,61** |
| GSTP1+313 | 26 | **-**0,23 | -0,08 | 0,31 | 0,37 | **0,47** | 0,38 | **0,49** |
| SLC19A1 | 10 | **-0,70** | -0,30 | 0,08 | 0,04 | -0,30 | -0,41 | -0,40 |
| ADRB2 +79 | 19 | **0,60** | -0,27 | -0,19 | -0,06 | 0,20 | **0,48** | **0,51** |
| COMT +472 | 10 | **0,52** | -0,03 | -0,01 | -0,16 | 0,41 | 0,51 | 0,55 |
| MTHFR +665 | 23 | 0,36 | 0,37 | 0,35 | 0,20 | -0,13 | -0,24 | 0,13 |

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые показатели коэффициента корреляции Спирмена при уровне значимости менее 0,05

**2.1.4. Рак простаты (РП)**

Динамика заболеваемости по возрастным группам при раке простаты (РП) имеет критический переход между возрастной группой 35-44 года и 45-54 года. В этот период заболеваемость возрастает в 11 раз с последующим снижением темпов нарастания заболеваемости в следующих возрастных группах (Таблица 2.1.4.1, Рисунок 2.1.4.1).

Корреляционная связь смертности от РП с частотами некоторых аллелей генов начинает достоверно проявляться в возрастной группе 35-44 года, нарастая в следующих возрастных группах. Положительная связь смертности от РП выявлена с аллелями генов *CYP2C9 \*2, CYP2D6 \*4, NAT2\*5, GSTP1, ADRB2 +79, COMT +472, MTHFR +665,* которые можно считать генами риска РТМ. Отрицательная связь выявлена с аллелями *CYP1A1\*2С+1384, CYP2C19 \*3, CYP2E1 \*5B, CYP3A4 -392, CYP3A5 I3-327, NAT2 \*4, GSTM1\*0, GSTT1\*0, SLC19A1* и фенотипом NAT2-ацетилирования. Эту группу генов можно считать группой резистентности (Таблица 2.1.4.2, Рисунок 2.1.4.2). На рисунке 2.1.4.2. показано, что смертность от рака простаты в 3 раза выше у медленных NAT2-ацетиляторов по сравнению с быстрыми.

Таблица 2.4.1 Возрастная динамика коэффициентов смертности (КС) при РП

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возрастные группы | все возрасты | < 1 | с 1-4 | с 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| КС/100 тыс | 19,82 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,03 | 0,03 | 0,15 | 1,75 | 16,36 | 83,29 | 318,70 |
| Изменение заболеваемости |  |  |  |  |  |  | в 5 раз | в 11,7 раза | В 9,3 раза | в 5 раз | в 3,8 раза |

Рисунок 2.1.4.1

Таблица 2.1.4.2 Корреляционные связи КС при РП с широтой, долготой и аллелями 1-ой и 2-ой фаз метаболизма ксенобиотиков

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| рак простаты | n | Все возрасты | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| параметры | Valid | R | R | R | R | R | R | R |
| широта | 45 | **0,27** | -0,13 | -0,01 | **0,45** | **0,44** | **0,40** | **0,28** |
| долгота | 45 | -0,18 | **0,37** | 0,17 | **-0,52** | **-0,42** | **-0,43** | **-0,41** |
| CYP1A1\*2С+1384 | 8 | -0,23 | -0,12 | **-0,56** | -0,20 | -0,04 | -0,06 | -0,12 |
| CYP2C19 \*3 | 19 | -0,19 | 0,16 | 0,17 | **-0,59** | **-0,65** | **-0,76** | **-0,77** |
| CYP2C9 \*2 | 17 | 0,11 | 0,09 | 0,06 | 0,42 | 0,40 | 0,40 | **0,46** |
| CYP2D6 \*4 | 13 | 0,30 | -0,16 | -0,27 | 0,28 | 0,49 | 0,35 | 0,34 |
| CYP2E1 \*5B | 16 | 0,07 | -0,02 | 0,04 | **-0,51** | **-0,51** | -0,41 | -0,42 |
| CYP3A4 -392 | 9 | **-0,53** | 0,35 | **0,69** | 0,62 | 0,43 | 0,25 | 0,33 |
| CYP3A5 I3-327 | 17 | **-0,41** | 0,24 | -0,07 | **-0,59** | **-0,62** | **-0,69** | **-0,79** |
| % Fast NAT2 | 42 | -0,18 | 0,14 | -0,49 | **-0,46** | **-0,42** | -0,56 | -0,44 |
| NAT2 \*4 | 21 | **-0,43** | 0,19 | 0,01 | **-0,50** | **-0,49** | -0,27 | -0,30 |
| NAT2\*5 | 21 | 0,22 | 0,14 | -0,35 | **0,46** | **0,62** | **0,62** | **0,58** |
| GSTM1\*0 | 32 | -0,19 | 0,06 | **0,39** | -0,10 | -0,13 | -0,16 | -0,15 |
| GSTT1\*0 | 17 | -0,06 | -0,33 | 0,16 | **-0,57** | **-0,71** | **-0,66** | **-0,64** |
| GSTP1+313 | 26 | 0,28 | 0,25 | 0,18 | **0,54** | **0,38** | **0,50** | **0,44** |
| SLC19A1 | 10 | -0,06 |  | -0,26 | **-0,70** | **-0,66** | **-0,70** | -0,56 |
| ADRB2 +79 | 19 | 0,24 | -0,07 | 0,07 | **0,64** | **0,62** | **0,55** | **0,58** |
| COMT +472 | 10 | 0,11 | 0,13 | 0,54 | **0,65** | **0,74** | **0,84** | **0,76** |
| MTHFR +665 | 23 | **0,33** | -0,01 | -0,14 | -0,25 | **-0,44** | -0,35 | -0,26 |

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые показатели коэффициента корреляции Спирмена при уровне значимости менее 0,05

Рисунок 2.1.4.2

1 ряд – медленные NAT2 - ацетиляторы; 2 ряд – быстрые NAT2 –ацетиляторы.

**2.1.5 Рак яичника (РЯ) и рак семенника (РС)**

К сожалению, данные о возрастных группах заболеваемости при раке яичника (РЯ) и раке семенника (РС) в международных базах ВОЗ отсутствуют. По этим патологиям имеются обобщенные данные, объединяющие все возрастные группы, анализ которых мы приводим ниже (Таблица 2.1.6.1). На Рисунках 2.1.5.1 и 2.1.5.2 результаты анализа зависимости общей заболеваемости и смертности при РЯ и РС от фенотипа NAT2-ацетилирования.

При РЯ и РС, подобно РМЖ, РТМ и РП, заболеваемость и смертность медленных NAT2-ацетиляторов в 2 раза выше быстрых ацетиляторов. При РШМ наблюдается противоположная ситуация. Смертность быстрых NAT2-ацетиляторов значительно превосходит смертность медленных NAT2- ацетиляторов. Это свидетельствует о важной роли генетического полиморфизма в предрасположенности к гормонозависимым опухолям.

**Рисунок 2.1.5.1**

**Рисунок 2.1.5.2**

**2.1.6 Исследование корреляционных связей КС и КЗ гормонозависимых опухолей, географических координат (широта, долгота), аллелей генов, суточных количеств потреблений продуктов и нутриентов и суточного душевого дохода**

На Таблице 2.1.6.1, приведены результаты корреляционного анализа связи популяционных КС при РМЖ, РШМ, РТМ, РЯ, РП, РС с широтой, долготой, душевым доходом и популяционными частотами аллелей генов. Из таблицы видно, что все исследованные опухоли имеют значимую корреляционную связь с географической широтой. Наибольшая связь с широтой наблюдается при раке семенника, наименьшая – при раке простаты. Все опухолевые патологии, кроме рака шейки матки, связаны положительной связью с географической широтой (Рисунок 2.1.6.1). КС РМЖ, РТМ, РЯ, РП, РС нарастают в направлении от экватора к северу. Лишь КС РШМ снижаются в направлении от экватора к северу.



Рисунок 2.1.6.1

*Широтная зональность КЗ всех типов рака*

Все исследованные опухоли, кроме РШМ, имеют положительную значимую корреляционную связь с суточным душевым доходом. Чем выше доход, тем выше смертность РМЖ, РТМ, РЯ, РП, РС. В то же время, смертность РШМ снижается при увеличении душевого дохода. Наиболее высокая корреляционная связь с душевым доходом отмечается при РМЖ, наименьшая – при РП.

Как видно на Таблице 2.1.6.1, гормонозависимые опухоли разных локализаций имеют различные величины коэффициентов корреляции с аллелями генов 1-ой и 2-ой фазы метаболизма ксенобиотиков, а также некоторых генов рецепторов, причем, часто эти связи значимы (выделены жирным шрифтом). При РМЖ и РС более часты значимые связи с полиморфизмом генов. При раке простаты реже, чем при других опухолях встречаются значимые связи с полиморфными аллелями (Таблица 2.1.6.1).

Таким образом, положительно коррелирующие с гормонозависимыми опухолями (кроме РШМ) аллели генов CYP2C9\*2; CYP2D6\*4; NAT2\*5b; GSTPdel; ADRB2+79; COMT+472; MTHFR+665; CRTC3 rs12915189 G; FTO rs9939609 A; CCR5B rs333del. Это аллели группы «риска».

Отрицательно коррелирующие с гормонозависимыми опухолями (кроме РШМ) аллели генов CYP1A1\*2С+1384; CYP2C19\*3; CYP2E1\*5B; CYP3A4 -392; NAT2\*4; GSTM1\*0; GSTT\*0; SLC19A1, VDR Bsml; FokI; ApaI; CRTC3 rs12915189 A; FTO rs9939609 T; фенотип быстрого NAT2-ацетилирования. Это аллели группы «резистентности».

Для РШМ аллели «риска» - CYP1A1\*2С+1384; CYP2C19\*3; CYP2E1\*5B; CYP3A4 -392; NAT2\*4; GSTM1\*0; GSTT\*0; SLC19A1, VDR Bsml; FokI; ApaI; CRTC3 rs12915189 A; FTO rs9939609 T; фенотип быстрого NAT2-ацетилирования. Аллели «резистентности» - CYP2C9\*2; CYP2D6\*4; NAT2\*5b; GSTPdel; ADRB2+79; COMT+472; MTHFR+665; CRTC3 rs12915189 G; FTO rs9939609 A; CCR5B rs333del.

Таблица 2.1.6.1Корреляционные связи КС при РМЖ, РШМ, РТМ, РЯ, РП, РС и всех типах рака с широтой, долготой и полиморфизмом генов (статистически значимые связи выделены жирным шрифтом – p<0,05)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| параметры | *n* | Все типы рака | РМЖ | РШМ | РТМ | РЯ | РП | РС |
| *R* | *R* | *R* | *R* | *R* | *R* | *R* |
| широта | 184 | **0,61** | **0,52** | **-0,56** | **0,56** | **0,48** | **0,27** | **0,69** |
| долгота | 184 | -0,03 | **-0,17** | 0,04 | 0,61 | -0,09 | **-0,18** | -0,12 |
| душевой доход ($) | 177 | **0,66** | **0,72** | **-0,60** | **0,66** | **0,61** | **0,22** | **0,59** |
| CYP1A1\*2С+1384 | 8 | **-0,59** | **-0,52** | **0,60** | **-0,57** | **-0,43** | -0,23 | **-0,37** |
| CYP2C19\*3 | 19 | **-0,39** | **-0,39** | 0,18 | **-0,42** | **-0,35** | -0,19 | **-0,53** |
| CYP2C9\*2 | 17 | **0,62** | **0,55** | **-0,54** | **0,43** | **0,51** | 0,11 | **0,75** |
| CYP2D6\*4 | 13 | 0,41 | **0,50** | -0,02 | 0,29 | 0,41 | 0,30 | **0,47** |
| CYP2E1\*5B | 16 | -0,27 | **-0,51** | **0,59** | -0,32 | -0,36 | 0,07 | -0,36 |
| CYP3A4 -392 | 9 | **0,57** | **-0,32** | **0,55** | **-0,75** | **-0,51** | **-0,53** | **-0,53** |
| CYP3A5 13-327 | 17 | **-0,80** | **-0,73** | **0,62** | **-0,68** | **-0,71** | **-0,41** | **-0,85** |
| %NAT2 | 42 | **-0,46** | **-0,64** | **0,53** | **-0,44** | **-0,44** | -0,18 | **-0,63** |
| NAT2\*4 | 21 | -0,32 | **-0,58** | 0,29 | **-0,43** | **-0,53** | **-0,43** | **-0,53** |
| NAT2\*5b | 21 | **0,51** | **0,65** | **-0,56** | **0,45** | **0,42** | 0,22 | **0,75** |
| GSTM1\*0 | 32 | **-0,43** | **-0,40** | **0,52** | **-0,37** | -0,30 | -0,19 | **-0,27** |
| GSTT\*0 | 17 | -0,42 | **-0,56** | 0,30 | -0,42 | **-0,52** | -0,06 | **-0,58** |
| GSTPdel | 26 | 0,13 | 0,22 | 0,02 | **-**0,23 | 0,23 | 0,28 | **0,36** |
| SLC19A1 | 10 | -0,28 | **-0,37** | 0,15 | **-0,70** | **-0,66** | -0,06 | **-0,63** |
| ADRB2+79 | 19 | **0,57** | **0,68** | **-0,44** | **0,60** | **0,53** | 0,24 | **0,69** |
| COMT+472 | 10 | **0,54** | **0,71** | -0,27 | **0,52** | **0,71** | 0,11 | **0,77** |
| MTHFR+665 | 23 | **0,51** | **0,40** | -0,10 | 0,36 | **0,42** | **0,33** | **0,50** |
| VDR Bsml | 37 | 0,11 | -0,04 | -0,01 | -0,14 | -0,17 | -0,26 | -0,37 |
| VDR FokI | 33 | -0,27 | -0,30 | **0,58** | **-0,54** | **-0,52** | -0,17 | **-0,38** |
| VDR ApaI | 37 | **-0,56** | **-0,55** | 0,26 | **-0,45** | **-0,49** | **-0,70** | **-0,72** |
| CRTC3  rs12915189 A | 174 | **-0,43** | **-0,41** | **0,58** | **-0,49** | **-0,43** | -0,07 | **-0,55** |
| CRTC3  rs12915189 G | 174 | **0,43** | **0,41** | **-0,58** | **0,49** | **0,43** | 0,07 | **0,55** |
| FTO  rs9939609 A | 90 | 0,16 | **0,22** | -0,03 | 0,18 | **0,33** | **0,23** | **0,27** |
| FTO  rs9939609 T | 90 | -0,15 | **-0,22** | 0,02 | -0,18 | **-0,33** | **-0,22** | **-0,26** |
| CCR5B saBl  rs333- | 109 | **0,64** | **0,64** | **-0,36** | **0,60** | **0,64** | **0,56** | **0,68** |

Корреляция КЗ ГЗО с аллелями генов несколько отличается от корреляций КС с аллелями по абсолютной величине, хотя по знаку (положительная или отрицательная) отличий нет (Таблица 2.1.6.2). Таблица 2.1.6.2 взята из Отчета по ГК за 2011 год. Например, при РП КС имеют редкие значимые связи с аллелями, в то же время КЗ при РП имеют с аллелями генов достаточно высокие корреляции.

Таблица -2.1.6. 2 Корреляционные коэффициенты Спирмена (r) между КЗ ГЗО и аллелями генов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| аллели генов | n | все типы  рака | РМЖ. | РШМ | РТМ | РЯ | РП | РС |
| R | R | R | R | R | R | R |
| CYP1A2I1-154 \*1F, C | 17 | **-0,54** | **-0,59** | **0,58** | **-0,50** | -0,34 | **-0,51** | **-0,45** |
| CYP2C19\*3 | 33 | **-0,39** | **-0,39** | 0,18 | **-0,42** | -0,35 | **-0,69** | **-0,53** |
| CYP2C9\*2 | 26 | **0,62** | **0,55** | **-0,54** | **0,43** | **0,51** | **0,56** | **0,75** |
| CYP2D6\*t | 23 | 0,26 | **0,48** | 0,08 | 0,29 | 0,35 | **0,46** | 0,35 |
| CYP2E1\*5B | 19 | -0,25 | **-0,49** | **0,52** | -0,35 | -0,38 | **-0,39** | -0,32 |
| rs2031920 C/T | 64 | 0,29 | 0,25 | -0,27 | 0,31 | 0,17 | 0,15 | 0,33 |
| rs3813867 G/C | 62 | 0,15 | 0,07 | -0,06 | 0,12 | -0,01 | 0,08 | 0,14 |
| CYP3A5 13-327\*3С 6986A>G | 33 | **-0,80** | **-0,73** | **0,62** | **-0,68** | **-0,71** | **-0,75** | **-0,85** |
| %NAT2 фенотип | 52 | **-0,49** | **-0,63** | **0,52** | **-0,49** | **-0,47** | **-0,57** | **-0,66** |
| NAT2\*4 | 26 | -0,30 | **-0,50** | 0,34 | -0,34 | **-0,50** | **-0,45** | **-0,48** |
| NAT2\*5b,T341C, C481T, A803G | 30 | **0,52** | **0,63** | **-0,56** | **0,43** | **0,44** | **0,63** | **0,74** |
| COMT+472, G/A, rs4680 (кодон 158) | 20 | **0,54** | **0,71** | -0,27 | **0,52** | **0,71** | **0,53** | **0,78** |
| GSTM1\*0 | 41 | **-0,43** | **-0,40** | **0,52** | -0,37 | -0,30 | -0,26 | -0,28 |
| GSTT1\*0 | 20 | **-0,42** | **-0,56** | 0,30 | **-0,42** | **-0,52** | **-0,50** | **-0,58** |
| GSTP1del105 | 43 | 0,13 | 0,22 | 0,02 | 0,23 | 0,23 | 0,28 | 0,36 |
| UGT1A1\*28, (TA), 6,7,8 повторы | 35 | -0,38 | -0,05 | 0,26 | -0,32 | 0,08 | 0,10 | 0,14 |
| MTHFR+665 -677C>T | 41 | **0,51** | **0,40** | -0,10 | 0,36 | **0,42** | **0,40** | **0,50** |
| ADRB2+79 A/G ген адренорецептора В2 | 28 | **0,57** | **0,68** | **-0,44** | **0,60** | **0,54** | **0,64** | **0,69** |
| FTO rs1075440 A/G | 162 | **0,51** | **0,51** | **-0,60** | **0,58** | **0,55** | 0,12 | **0,58** |
| CRTC3 rs3862432 C/T | 184 | **0,41** | **0,40** | **-0,54** | **0,46** | **0,40** | 0,10 | **0,43** |
| DRD3 rs6280 C/T | 184 | **0,47** | **0,37** | **-0,48** | **0,44** | **0,55** | 0,00 | **0,49** |
| VDR BsmI b rs1544410 A/G | 110 | 0,13 | -0,10 | 0,35 | 0,06 | -0,08 | 0,16 | 0,07 |
| VDR rs3890733 C/T | 110 | **0,57** | **0,68** | **-0,51** | **0,64** | **0,62** | **0,56** | **0,75** |
| MTNR1 1B rs4601728 A/G | 162 | -0,40 | -0,27 | 0,11 | -0,42 | -0,33 | -0,13 | -0,37 |
| MTNR1 1A rs2165666 C/T | 162 | 0,35 | **0,41** | **-0,53** | **0,46** | 0,37 | 0,05 | **0,44** |
| P53rs1042522Pro | 33 | -0,33 | -0,04 | 0,55 | -0,11 | -0,01 | 0,26 | -0,23 |
| P53 rs8073498 C/T | 184 | 0,08 | 0,12 | -0,04 | 0,13 | 0,08 | 0,11 | 0,06 |

Как видно на Таблице 2.1.6.3 популяционный аллели генов и суточный душевой доход статистически значимо коррелируют с географической широтой.

Таблица 2.1.6.3 Корреляционная связь (Спирмен) суточного душевого дохода и аллелей генов с географической широтой

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | широта |  |
|  | n | R | p-level |
| Душевой доход | 176 | **0,54** | 0,000000 |
| CYP1A1 \*2С | 17 | **-0,53** | 0,029728 |
| CYP2C19\*3 | 33 | **-0,38** | 0,031133 |
| CYP2C9 \*2 | 26 | **0,57** | 0,002325 |
| CYP2D6\*4 | 22 | 0,39 | 0,073236 |
| CYP2E1 \*5B | 18 | **-0,49** | 0,039881 |
| CYP3A4 | 16 | **-0,60** | 0,013769 |
| CYP3A5 I3-327 | 33 | **-0,74** | 0,000001 |
| %NAT2 | 42 | **-0,49** | 0,000401 |
| NAT2\*4 | 33 | **-0,49** | 0,003758 |
| NAT2\*5b | 28 | **0,64** | 0,000243 |
| ADRB2 +79 | 28 | **0,58** | 0,001125 |
| COMT +472 | 20 | **0,77** | 0,000065 |
| GSTM1 \*0 | 41 | **-0,46** | 0,002640 |
| GSTT1\*0 | 20 | **-0,68** | 0,001051 |
| GSTP1 | 43 | 0,28 | 0,073195 |
| SLC19A1 +80 | 14 | **-0,62** | 0,017421 |
| MTHFR+665 | 41 | **0,45** | 0,003000 |
| VDR FokI | 33 | **-0,66** | 0,000034 |
| VDR ApaI | 37 | **-0,62** | 0,000042 |
| FTO Ars9939609 (0,34) | 90 | **0,30** | 0,004021 |
| FTO Trs9939609 (0,65) | 90 | **-0,30** | 0,004681 |
| CCR5 rs333+ (0,96) | 104 | **-0,72** | 0,000000 |
| CCR5 rs333- (0,04) | 109 | **0,73** | 0,000000 |
| CRTC3 Ars12915189 (0,44) | 174 | **-0,58** | 0,000000 |
| CRTC3 Grs12915189 (0,56) | 174 | **0,58** | 0,000000 |

Изучение корреляционной связи количественных характеристик суточных потреблений продуктов и нутриентов с КЗ гормонозависимыми опухолями РМЖ, РШМ, РТМ, РЯ, РП, РС (Таблица 2.1.6.3) показало высокую статистически значимую корреляционную связь (Спирмена) практически со всеми (85%) исследуемыми продуктами и нутриентами. Исключение составили 15% продуктов (кукуруза, рис, ячмень, рыба пресноводная, железо растительное, бобы), которые не были связаны статистически значимой связью с опухолями (Таблица 2.1.6.1). Все гормонозависимые опухоли, за исключением РШМ, были связаны положительной корреляционной связью с суточными потреблениями продуктов и нутриентов. РШМ был связан со всеми продуктами и нутриентами отрицательной корреляционной связью. Результаты свидетельствуют о том, что чем выше суточное потребление продуктов и нутриентов, тем выше заболеваемость гормонозависимыми опухолями. Эта же закономерность распространяется на группу, объединяющую все типы рака (объединены 24 типа) (Таблица 2.1.6.4). РШМ имеет обратную зависимость с потреблением, т.е., чем выше суточное потребление, тем ниже частота заболеваемости РШМ.

Таким образом, заболеваемость гормонозависимыми опухолями, кроме РШМ, возрастает в направлении с юга на север, т.е. имеется широтная зональность и растет с увеличением суточного дохода и суточного потребления продуктов и нутриентов. Суточный душевой доход и суточное потребление продуктов и нутриентов положительно коррелируют с географической широтой.

Таблица 2.1.6.4 Корреляционная связь (Спирмен) гормонозависимых опухолей (КЗ) с суточными потреблениями продуктов и нутриентов (жирным шрифтом выделены статистически значимые связи – p<0,05)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| опухоли и продукты | число стран | РМЖ | РШМ | РТМ | РЯ | РП | РС | Все типы рака |
| параметры | n | *R* | *R* | *R* | *R* | *R* | *R* | *R* |
| энергия % | 162 | **0,74** | **-0,53** | **0,74** | **0,67** | **0,56** | **0,72** | **0,74** |
| жир % | 162 | **0,58** | **-0,43** | **0,67** | **0,60** | **0,40** | **0,64** | **0,68** |
| протеин % | 162 | **0,75** | **-0,46** | **0,71** | **0,65** | **0,64** | **0,66** | **0,71** |
| мясо птицы (г) | 161 | **0,62** | **-0,38** | **0,62** | **0,46** | **0,61** | **0,48** | **0,54** |
| мясо кр. р. ск. (г) | 159 | **0,59** | **-0,38** | **0,55** | **0,50** | **0,52** | **0,63** | **0,62** |
| кукуруза (г) | 148 | **-0,37** | **0,43** | -0,28 | -0,33 | -0,09 | -0,22 | -0,21 |
| рис (г) | 163 | -0,24 | 0,25 | -0,29 | -0,28 | -0,23 | **-0,40** | -0,33 |
| пшеница (г) | 162 | **0,47** | **-0,65** | **0,42** | **0,42** | **0,12** | **0,50** | **0,42** |
| картофель(г) | 159 | **0,57** | **-0,50** | **0,59** | **0,62** | **0,32** | **0,65** | **0,69** |
| томат(г) | 153 | **0,47** | **-0,62** | **0,41** | **0,27** | **0,12** | **0,44** | **0,34** |
| цитрусы(г) | 141 | **0,56** | **-0,48** | **0,51** | **0,34** | **0,53** | **0,54** | **0,51** |
| яблоки(г) | 162 | **0,67** | **-0,64** | **0,68** | **0,60** | **0,43** | **0,71** | **0,73** |
| рыба пресновод.(г) | 162 | 0,20 | -0,07 | 0,11 | 0,19 | 0,13 | 0,12 | 0,15 |
| рыба морская(г) | 162 | **0,61** | **-0,44** | **0,39** | **0,44** | **0,48** | **0,36** | **0,43** |
| яйцо(г) | 161 | **0,68** | **-0,56** | **0,74** | **0,60** | **0,47** | **0,66** | **0,71** |
| кр. алкоголь(г) | 162 | **0,45** | -0,15 | **0,57** | **0,52** | **0,46** | **0,47** | **0,64** |
| вино(г) | 160 | **0,72** | -0,37 | **0,64** | **0,55** | **0,62** | **0,64** | **0,71** |
| пиво(г) | 162 | **0,65** | -0,21 | **0,65** | **0,57** | **0,72** | **0,63** | **0,73** |
| смасло сои(г) | 162 | **0,45** | -0,19 | 0,33 | 0,26 | **0,45** | **0,38** | **0,45** |
| кофе(г) | 162 | **0,64** | **-0,41** | **0,63** | **0,52** | **0,69** | **0,61** | **0,62** |
| масло подсолн. (г) | 162 | **0,46** | **-0,41** | **0,50** | **0,42** | 0,27 | **0,56** | **0,48** |
| баранина(г) | 161 | 0,13 | -0,31 | 0,00 | -0,03 | -0,07 | 0,07 | -0,03 |
| свинина(г) | 162 | **0,70** | **-0,42** | **0,75** | **0,64** | **0,58** | **0,59** | **0,73** |
| молоко цельное(г) | 162 | **0,46** | **-0,37** | **0,52** | **0,45** | 0,30 | **0,57** | **0,47** |
| молоко обезж. (г) | 162 | **0,55** | **-0,48** | **0,48** | **0,52** | 0,35 | **0,49** | **0,49** |
| сыр(г) | 162 | **0,71** | **-0,62** | **0,69** | **0,60** | **0,59** | **0,73** | **0,67** |
| морепродукты(г) | 162 | **0,47** | -0,31 | **0,45** | 0,38 | **0,46** | **0,40** | **0,52** |
| мед(г) | 162 | **0,59** | **-0,44** | **0,50** | **0,43** | **0,45** | **0,54** | **0,57** |
| сахар-эквивалент | 162 | **0,54** | -0,37 | **0,52** | **0,47** | **0,50** | **0,47** | **0,46** |
| масло оливковое(г) | 162 | **0,52** | **-0,52** | **0,41** | **0,31** | **0,43** | **0,39** | **0,43** |
| овощи прочие | 162 | **0,53** | **-0,64** | **0,53** | **0,46** | 0,15 | **0,41** | **0,52** |
| лук, чеснок(г) | 162 | **0,40** | **-0,49** | **0,36** | **0,33** | 0,01 | **0,41** | 0,33 |
| ячмень(г) | 162 | 0,32 | -0,31 | 0,35 | 0,37 | 0,10 | 0,29 | 0,37 |
| вит. A (мкг) | 164 | **0,56** | **-0,40** | **0,56** | **0,54** | **0,44** | **0,44** | **0,53** |
| ретинол(мкг) | 164 | 0,35 | -0,20 | **0,40** | 0,36 | 0,35 | **0,41** | 0,32 |
| железо жив.(мг) | 164 | **0,70** | **-0,52** | **0,67** | **0,60** | **0,53** | **0,60** | **0,67** |
| железо раст.(мг) | 164 | -0,11 | -0,02 | -0,07 | -0,10 | -0,05 | -0,18 | -0,16 |
| дефициты энергии(%) | 163 | **-0,73** | **0,58** | **-0,66** | **-0,61** | **-0,56** | **-0,63** | **-0,66** |
| масло сливочное(г) | 162 | **0,59** | **-0,55** | **0,53** | **0,50** | **0,38** | **0,55** | **0,57** |
| бобы(г) | 162 | -0,08 | 0,21 | -0,02 | -0,05 | 0,11 | -0,02 | 0,01 |

Как видно на Таблицах 2.1.6.4.а и 2.1.6.4.б суточные потребления продуктов и нутриентов связаны положительной корреляционной связью с географической широтой. Исключение составляют кукуруза, рис, рыба пресноводная, железо растительное, бобы и дефициты суточной энергии, которые связаны с широтой отрицательной связью. Потрбление основной массы продуктов и нутриентов возрастает с юга на север. Все продукты и нутриенты связаны положительной или отрицательной корреляционной связью Спирмена с аллелями генов. Причем, продукты и нутриенты связаны положительной связью с теми аллелями, которые положительно коррелируют с географической широтой и наоборот, продукты и нутриенты связаны отрицательной связью с теми с аллелями генов, которые отрицательно коррелируют с географической широтой (Таблица 2.1.6.2).

Таким образом, широтная зональность прослеживается в популяционных характеристиках КЗ гормонозависимыми опухолями, частотах аллелей генов, суточных потреблениях продуктов и нутриентов и суточном душевом доходе, что свидетельствует о **существовании одной общей причины этого явления.**

Таблица 2.1.6.4.а Корреляционная связь популяционных частот аллелей генов с популяционными суточными потреблениями продуктов и нутриентов (статистически значимые связи выделены жирным шрифтом – p<0,05)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | широта⁰ | CYP1A1\*2A | CYP1A2 I1-154 | CYP1A2 I1+103 | CYP2C19\*3 | CYP2E1 \*5B | CYP3A4 -392 | CYP3A5 I3-327 |
| n | **160** | **12** | **12** | **17** | **33** | 18 | **14** | **33** |
| энергия % | **0,68** | **-0,50** | **-0,57** | **0,75** | **-0,37** | -0,33 | **-0,72** | **-0,73** |
| жир % | **0,64** | -0,25 | -0,41 | **0,53** | -0,04 | -0,05 | **-0,79** | **-0,56** |
| протеин % | **0,55** | **-0,41** | -0,35 | **0,61** | **-0,36** | -0,33 | **-0,73** | **-0,78** |
| мясо птицы (г) | **0,30** | -0,25 | -0,30 | **0,59** | **-0,49** | -0,15 | -0,40 | **-0,72** |
| мясо кр. р. ск. (г) | **0,55** | -0,23 | **-0,51** | **0,78** | **-0,48** | -0,20 | **-0,61** | **-0,64** |
| кукуруза (г) | **-0,32** | **0,48** | -0,03 | -0,30 | -0,06 | 0,28 | **0,53** | **0,55** |
| рис (г) | **-0,54** | **0,54** | 0,25 | -0,50 | **0,64** | **0,47** | 0,05 | 0,24 |
| пшеница (г) | **0,69** | **-0,50** | **-0,65** | **0,64** | **-0,48** | **-0,69** | -0,44 | **-0,70** |
| картофель(г) | **0,76** | **-0,62** | **-0,50** | **0,77** | **-0,40** | **-0,49** | -0,48 | **-0,81** |
| томат(г) | **0,54** | **-0,41** | **-0,65** | 0,48 | **-0,55** | **-0,56** | -0,38 | **-0,56** |
| цитрусы(г) | **0,43** | -0,29 | -0,30 | 0,43 | **-0,38** | -0,39 | -0,35 | **-0,76** |
| яблоки(г) | **0,79** | **-0,52** | -0,29 | 0,51 | **-0,41** | -0,29 | **-0,74** | **-0,77** |
| рыба пресновод.(г) | -0,04 | -0,05 | -0,34 | 0,26 | 0,24 | -0,22 | -0,31 | -0,10 |
| рыба морская(г) | **0,32** | **-0,47** | 0,02 | 0,09 | -0,09 | 0,02 | **-0,52** | **-0,59** |
| яйцо(г) | **0,62** | -0,26 | -0,28 | 0,09 | -0,05 | 0,34 | **-0,72** | **-0,54** |
| кр. алкоголь(г) | **0,42** | -0,15 | 0,21 | -0,18 | 0,11 | 0,08 | **-0,63** | -0,19 |
| вино(г) | **0,63** | **-0,51** | **-0,51** | **0,66** | **-0,48** | -0,33 | -0,38 | **-0,68** |
| пиво(г) | **0,49** | **-0,52** | -0,29 | **0,75** | **-0,45** | -0,19 | **-0,51** | **-0,65** |
| смасло сои(г) | **0,27** | **0,36** | -0,08 | 0,24 | -0,15 | 0,46 | -0,46 | **-0,40** |
| кофе(г) | **0,48** | **-0,51** | -0,33 | **0,61** | **-0,51** | -0,34 | -0,25 | **-0,61** |
| масло подсолн. (г) | **0,60** | **-0,40** | **-0,72** | 0,50 | **-0,59** | **-0,55** | -0,07 | **-0,39** |
| баранина(г) | **0,19** | **-0,40** | **-0,55** | 0,23 | **-0,62** | -0,12 | 0,11 | 0,05 |
| свинина(г) | **0,56** | **-0,51** | **-0,58** | **0,57** | -0,20 | -0,14 | **-0,69** | **-0,56** |
| молоко цельное(г) | **0,58** | -0,19 | -0,42 | **0,53** | **-0,56** | -0,38 | -0,49 | **-0,44** |
| молоко обезж. (г) | **0,57** | **-0,61** | -0,32 | **0,58** | **-0,48** | -0,46 | -0,43 | **-0,71** |
| сыр(г) | **0,68** | **-0,56** | **-0,52** | **0,73** | **-0,56** | **-0,51** | **-0,61** | **-0,79** |
| морепродукты(г) | **0,26** | -0,15 | -0,04 | -0,15 | 0,02 | 0,26 | **-0,80** | **-0,45** |
| мед(г) | **0,52** | **-0,54** | -0,25 | **0,67** | **-0,50** | -0,36 | **-0,55** | **-0,51** |
| сахар-эквивалент | **0,43** | -0,24 | **-0,55** | **0,78** | **-0,56** | -0,10 | -0,22 | **-0,76** |
| масло оливковое(г) | **0,40** | **-0,45** | -0,27 | **0,55** | **-0,51** | -0,46 | -0,23 | **-0,69** |
| овощи прочие | **0,61** | **-0,36** | -0,26 | -0,27 | 0,18 | 0,13 | **-0,72** | **-0,44** |
| лук, чеснок(г) | **0,49** | -0,07 | 0,01 | -0,26 | -0,07 | 0,04 | **-0,53** | **-0,42** |
| ячмень(г) | **0,45** | -0,08 | 0,15 | -0,46 | **0,39** | 0,18 | **-0,62** | -0,33 |
| вит. A (мкг) | **0,44** | **-0,34** | -0,27 | 0,41 | -0,11 | 0,00 | **-0,67** | **-0,63** |
| ретинол(мкг) | **0,31** | -0,06 | -0,17 | 0,46 | **-0,54** | -0,31 | 0,03 | **-0,36** |
| железо жив.(мг) | **0,55** | **-0,39** | -0,29 | 0,24 | -0,23 | -0,06 | **-0,72** | **-0,65** |
| железо раст.(мг) | -0,12 | 0,05 | 0,09 | **-0,75** | 0,33 | 0,16 | -0,03 | **0,38** |
| дефициты энергии(%) | **-0,63** | **0,62** | 0,39 | **-0,83** | **0,48** | 0,42 | 0,38 | **0,72** |
| масло сливочное(г) | **0,68** | **-0,62** | **-0,58** | **0,72** | **-0,36** | **-0,62** | -0,48 | **-0,77** |
| бобы(г) | **-0,21** | **0,46** | **0,67** | -0,42 | -0,07 | 0,29 | -0,34 | 0,19 |

Таблица 2.1.6.4.б Корреляционная связь популяционных частот аллелей генов с популяционными суточными потреблениями продуктов и нутриентов (статистически значимые связи выделены жирным шрифтом – p<0,05) (продолжение таблицы 2.2.6.4.а)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | %NAT2 | NAT2\*4 | NAT2\*5b | COMT +472 | GSTM1 \*0 | GSTT1\*0 | GSTP1del | SLC19A1 +80 | MTHFR+665 |
| n | **42** | **24** | **24** | **20** | **41** | 20 | 43 | **15** | **41** |
| энергия % | **-0,59** | **-0,55** | **0,69** | **0,65** | **-0,39** | **-0,55** | 0,23 | **-0,60** | **0,49** |
| жир % | -0,21 | -0,34 | **0,51** | **0,60** | **-0,33** | **-0,57** | 0,09 | -0,32 | **0,56** |
| протеин % | **-0,57** | **-0,50** | **0,59** | **0,51** | -0,29 | -0,31 | 0,30 | -0,47 | **0,51** |
| мясо птицы (г) | **-0,38** | -0,24 | 0,26 | **0,51** | -0,01 | 0,01 | **0,33** | **-0,62** | 0,23 |
| мясо кр. р. ск. (г) | **-0,50** | **-0,46** | **0,64** | **0,53** | -0,04 | -0,27 | 0,16 | -0,31 | **0,47** |
| кукуруза (г) | **0,38** | **0,39** | **-0,44** | **-0,61** | 0,05 | 0,43 | -0,25 | 0,25 | -0,18 |
| рис (г) | **0,51** | **0,66** | **-0,66** | **-0,69** | **0,38** | **0,47** | **-0,48** | **0,62** | -0,18 |
| пшеница (г) | **-0,48** | **-0,57** | **0,71** | **0,69** | -0,22 | -0,36 | 0,13 | -0,49 | 0,17 |
| картофель(г) | **-0,44** | **-0,49** | **0,62** | **0,70** | **-0,37** | -0,27 | **0,39** | **-0,79** | **0,43** |
| томат(г) | **-0,47** | **-0,37** | **0,62** | 0,30 | -0,15 | -0,24 | 0,19 | -0,18 | 0,05 |
| цитрусы(г) | **-0,54** | **-0,36** | **0,60** | **0,58** | -0,22 | -0,42 | 0,23 | -0,29 | **0,45** |
| яблоки(г) | **-0,39** | -0,31 | **0,62** | **0,56** | **-0,44** | -0,16 | 0,14 | **-0,59** | **0,41** |
| рыба пресновод.(г) | -0,08 | -0,07 | 0,11 | -0,20 | -0,04 | -0,34 | -0,07 | 0,20 | -0,09 |
| рыба морская(г) | **-0,36** | -0,16 | 0,12 | 0,29 | -0,18 | 0,16 | 0,15 | 0,37 | **0,47** |
| яйцо(г) | 0,02 | 0,00 | -0,06 | 0,13 | -0,15 | -0,07 | 0,01 | 0,14 | **0,52** |
| кр. алкоголь(г) | 0,15 | 0,03 | -0,17 | 0,36 | -0,08 | 0,21 | -0,07 | 0,06 | **0,39** |
| вино(г) | **-0,62** | **-0,56** | **0,61** | **0,57** | -0,20 | -0,24 | 0,24 | -0,43 | **0,47** |
| пиво(г) | **-0,39** | -0,34 | **0,49** | **0,50** | **-0,38** | -0,13 | **0,34** | **-0,67** | **0,47** |
| смасло сои(г) | 0,16 | **0,39** | -0,02 | 0,03 | 0,12 | **0,54** | 0,01 | 0,21 | **0,36** |
| кофе(г) | **-0,57** | **-0,52** | **0,67** | 0,43 | **-0,36** | **-0,59** | **0,42** | -0,26 | **0,39** |
| масло подсолн. (г) | **-0,50** | **-0,51** | **0,51** | **0,54** | -0,03 | 0,01 | 0,22 | -0,43 | 0,18 |
| баранина(г) | -0,28 | **-0,51** | **0,45** | 0,22 | -0,15 | -0,15 | -0,09 | -0,27 | -0,10 |
| свинина(г) | **-0,29** | **-0,34** | 0,36 | 0,41 | **-0,45** | -0,41 | 0,16 | -0,40 | **0,62** |
| молоко цельное(г) | -0,21 | **-0,45** | **0,50** | **0,58** | -0,13 | 0,12 | **0,31** | -0,33 | 0,20 |
| молоко обезж. (г) | **-0,48** | **-0,47** | **0,67** | **0,76** | **-0,37** | -0,43 | **0,38** | -0,34 | 0,11 |
| сыр(г) | **-0,71** | **-0,61** | **0,78** | **0,65** | -0,28 | **-0,60** | **0,32** | -0,34 | **0,45** |
| морепродукты(г) | -0,05 | 0,06 | -0,13 | 0,18 | -0,20 | -0,06 | -0,20 | **0,62** | **0,64** |
| мед(г) | **-0,55** | **-0,50** | **0,61** | 0,08 | **-0,44** | -0,09 | 0,18 | **-0,55** | **0,34** |
| сахар-эквивалент | **-0,39** | **-0,56** | 0,31 | **0,70** | -0,15 | -0,37 | **0,50** | **-0,70** | 0,42 |
| масло оливковое(г) | **-0,54** | **-0,44** | **0,56** | 0,28 | **-0,43** | -0,22 | 0,23 | -0,23 | 0,21 |
| овощи прочие | -0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,09 | **-0,40** | 0,00 | -0,26 | 0,51 | **0,42** |
| лук, чеснок(г) | 0,06 | 0,05 | -0,02 | 0,16 | -0,02 | **0,55** | -0,07 | 0,19 | 0,24 |
| ячмень(г) | -0,09 | 0,00 | 0,02 | 0,18 | -0,16 | -0,07 | -0,06 | 0,52 | 0,30 |
| вит. A (мкг) | **-0,29** | **-0,35** | 0,26 | 0,33 | **-0,51** | -0,06 | 0,21 |  | **0,50** |
| ретинол(мкг) | -0,20 | -0,13 | 0,13 | **0,50** | 0,04 | **-0,49** | **0,36** | **-0,54** | -0,07 |
| железо жив.(мг) | **-0,42** | **-0,39** | 0,30 | 0,35 | -0,29 | 0,03 | 0,06 | 0,11 | **0,55** |
| железо раст.(мг) | 0,06 | 0,02 | -0,16 | **-0,51** | -0,22 | 0,12 | -0,17 | 0,44 | 0,16 |
| дефициты энергии(%) | **0,59** | **0,61** | **-0,62** | **-0,58** | 0,29 | 0,15 | **-0,33** | 0,35 | **-0,45** |
| масло сливочное(г) | **-0,62** | **-0,59** | **0,80** | **0,83** | **-0,38** | **-0,50** | **0,45** | **-0,56** | 0,27 |
| бобы(г) | **0,32** | **0,40** | -0,30 | -0,03 | 0,30 | 0,30 | -0,27 | **0,58** | -0,09 |

***2.2 Определение количественных характеристик суточных потреблений продуктов и нутриентов, повышающих риск возникновения рака молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, простаты и семенника; прогнозирование онкобезопасных норм потребления продуктов и нутриентов с учетом генетического полиморфизма***

Для того чтобы выяснить какие из экологических факторов (широта, долгота, суточный душевой доход, суточное потребление продуктов и нутриентов) оказывают наибольшее влияние на коэффициент популяционной заболеваемости (КЗ) гормонозависимыми опухолями, был проведен множественный регрессионный анализ (МРА). С помощью МРА был осуществлен прогностический расчет влияния на КЗ (зависимая переменная) гормонозависимых опухолей изменения суточных потреблений продуктов и нутриентов (независимые переменные) для России. Для проведения множественного регрессионного анализа все независимые переменные были разделены на 5 групп: 1- напитки, широта, долгота и душевой доход; 2- белковые продукты; 3- масла; 4- зерновые, овощи и фрукты; 5- нутриенты. Результаты этих исследований представлены ниже. Так как в исследовании были использованы суточные нормы потребления продуктов и нутриентов 162 популяций мира, включая Россию, на Таблице 3.1.1.4 приведены среднесуточные количественные характеристики продуктов и нутриентов, потребляемых в России (человек/день) по данным FAO [40].

**2.2.1 Рак молочной железы**

**2.2.1.1 Напитки**

Как видно на таблице 2.2.1.1.1 статистически значимо влияли на множественный коэффициент корреляции регрессионной модели (R) следующие переменные: душевой доход, широта, потребление вина и пива.

Таблица 2.2.1.1.1Результаты МРА взаимосвязи РМЖ с душевым доходом, широтой, долготой, суточным потреблением крепкого алкоголя, вина, пива и кофе.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable:РМЖ | |  | | |  | |  |  |  |  |
| R= ,84465735 R2= ,71344604 Adjusted R?= ,70016208 | |  | | |  | |  |  |  |  |
| F(7,151)=53,707 p<0,0000 Std.Error of estimate: 12,971 | |  | | |  | |  |  |  |  |
| 159 | | Beta | | | Std.Err. | | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept | |  | | |  | | 19,44329 | 2,431653 | 7,99592 | **0,000000** |
| д. доход | | **0,315835** | | | 0,066600 | | 0,48373 | 0,102003 | 4,74230 | **0,000005** |
| широта | | **0,159970** | | | 0,057701 | | 0,22243 | 0,080231 | 2,77239 | **0,006266** |
| долгота | | 0,002207 | | | 0,045591 | | 0,00102 | 0,021151 | 0,04840 | 0,961461 |
| крепкий алкоголь | | -0,067651 | | | 0,048814 | | -0,15526 | 0,112025 | -1,38591 | 0,167817 |
| вино | | **0,276420** | | | 0,060848 | | 0,20699 | 0,045564 | 4,54282 | **0,000011** |
| пиво | | **0,239786** | | | 0,066645 | | 0,06329 | 0,017590 | 3,59795 | **0,000434** |
| кофе | | 0,059570 | | | 0,063817 | | 0,18458 | 0,197742 | 0,93345 | 0,352078 |
|  |  | |  |  | |

На таблицах 2.2.1.1.3 и 2.2.1.1.4видно, что наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной (КЗ РМЖ) оказывает широта и суточное потребление пива в России. Уменьшение суточного потребления пива в России на 1%, может снизить КЗ РМЖ на 0,20% (Таблица 2.2.1.1.4). Соответственно, уменьшение потребления пива на 10%, или на 100% может снизить КЗ РМЖ на 2% и 20%. Географическая широта оказывает значительное влияние на зависимую переменную, поэтому КЗ РМЖ в России может варьировать в зависимости от широты (Отчет по ГК за 2010 г).

Таблица – 2.2.1.1.2 Количественные характеристики суточных потреблений продуктов и нутриентов в России (человек/день)

|  |  |
| --- | --- |
| вид продукта | количество |
| Энергия % | 23 |
| Жир % | 56 |
| Протеин % | 49 |
| Мясо птицы (г) | 45 |
| Мясо кр. р. ск. (г) | 49 |
| Кукуруза (г) | 1 |
| Рис (г) | 14 |
| Пшеница (г) | 360 |
| Картофель (г) | 350 |
| Томаты (г) | 53 |
| Цитрусы (г) | 16 |
| Яблоки (г) | 47 |
| Рыба пресновод. (г) | 10 |
| Рыба морская (г) | 16 |
| Яйцо (г) | 37 |
| Кр. алкоголь (г) | 29 |
| Вино (г) | 17 |
| Пиво (г) | 158 |
| Масло сои (г) | 3 |
| Кофе (г) | 6 |
| Масло подсолн. (г) | 26 |
| Баранина (г) | 3 |
| Свинина (г) | 41 |
| Молоко цельное (г) | 316 |
| Молоко обезж. (г) | 30 |
| Сыр (г) | 14 |
| Морепродукты (г) | 2 |
| Мед (г) | 1 |
| Сахар - эквивалент | 111 |
| Масло оливковое (г) | 0 |
| Овощи прочие (г) | 178 |
| Лук , чеснок (г) | 41 |
| Ячмень (г) | 3 |
| Вит. A (мкг) | 3 |
| Ретинол (мкг) | 6 |
| Железо жив.(мг) | 3,1 |
| Железо раст.(мг) | 8,8 |
| Дефициты энергии(%) | 160 |
| Масло сливочное (г) | 7 |
| Бобы (г) | 0 |

Таблица 2.2.1.1.3 Таблица 2.2.1.1.4

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| д. доход | 0,483730 | 15,8000 | 7,64294 |  | д. доход | 0,483730 | 15,8000 | 7,64294 |
| Широта | 0,222432 | **55,5000** | **12,34498** |  | Широта | 0,222432 | **55,5000** | **12,34498** |
| Долгота | 0,001024 | 65,0000 | 0,06654 |  | Долгота | 0,001024 | 65,0000 | 0,06654 |
| кр.алкоголь | -0,155257 | 29,0000 | -4,50245 |  | кр.алкоголь | -0,155257 | 29,0000 | -4,50245 |
| вино | 0,206992 | 17,0000 | 3,51886 |  | вино | 0,206992 | 17,0000 | 3,51886 |
| пиво | 0,063288 | **158,0000** | **9,99951** |  | пиво | 0,063288 | **156,4200** | **9,89952** |
| кофе | 0,184582 | 6,0000 | 1,10749 |  | кофе | 0,184582 | 6,0000 | 1,10749 |
| Intercept |  |  | 19,44329 |  | Intercept |  |  | 19,44329 |
| Predicted |  |  | 49,62117 |  | Predicted |  | 99,80% | 49,52117 |
| -95,0%CL |  |  | 43,71640 |  | -95,0%CL |  |  | 43,62085 |
| +95,0%CL |  |  | 55,52593 |  | +95,0%CL |  | 0,20% | 55,42149 |

**2.2.1.2 Белковые продукты**

На таблице 2.2.1.2.1 видно, что статистически значимое влияние на регрессионную модель оказывают 4 переменные – мясо птицы, мясо крупного рогатого скота, мясо свиньи и сыр. На Таблице 2.2.1.2.2 и 2.2.1.2.3 показано, что из 4-х переменных наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает мясо крупного рогатого скота. Снижение его потребления в России на 1% приводит к снижению КЗ раком молочной железы на 0,30%, соответственно снижение на 10% и на 100% приведет к снижению заболеваемости на 3% и 30%.

Таблица 2.2.1.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: РМЖ (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  |  |  |  |
| R= ,88536655 R2= ,78387393 Adjusted R2= ,76573748 |  |  |  |  |  |  |
| F(12,143)=43,221 p<0,0000 Std.Error of estimate: 11,384 |  |  |  |  |  |  |
| 156 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(143) | p-level |
| Intercept |  |  | 14,33221 | 2,063012 | 6,94722 | 0,000000 |
| мясо пт. | 0,167351 | 0,048648 | 0,10338 | 0,030051 | 3,44003 | **0,000763** |
| мясо кр.р. | 0,243369 | 0,054475 | 0,21208 | 0,047471 | 4,46751 | **0,000016** |
| рыба пресн | 0,047963 | 0,041523 | 0,12843 | 0,111182 | 1,15510 | 0,249978 |
| рыба морск. | 0,068318 | 0,048815 | 0,12083 | 0,086334 | 1,39955 | 0,163814 |
| яйцо | 0,043314 | 0,062022 | 0,07425 | 0,106327 | 0,69836 | 0,486088 |
| баранина | -0,064064 | 0,043348 | -0,10710 | 0,072469 | -1,47788 | 0,141640 |
| свинина | 0,140043 | 0,063506 | 0,07726 | 0,035036 | 2,20520 | **0,029037** |
| молоко цельное | 0,051916 | 0,050187 | 0,00848 | 0,008201 | 1,03445 | 0,302670 |
| молоко обезжиренное | 0,027588 | 0,049389 | 0,01333 | 0,023857 | 0,55858 | 0,577319 |
| сыр | 0,290948 | 0,064171 | 0,42352 | 0,093411 | 4,53394 | **0,000012** |
| Морепрод. | 0,010865 | 0,053699 | 0,04743 | 0,234434 | 0,20233 | 0,839949 |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Таблица 2.2.1.2.2 Таблица 2.2.1.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | 0,103376 | 45,0000 | 4,65193 |  | мясо пт. | 0,103376 | 45,0000 | 4,65193 |
| мясо кр.р. | 0,212077 | **49,0000** | **10,39175** |  | мясо кр.р. | 0,212077 | **48,5100** | **10,28784** |
| рыба пресн | 0,128426 | 10,0000 | 1,28426 |  | рыба пресн | 0,128426 | 10,0000 | 1,28426 |
| рыба морск | 0,120829 | 16,0000 | 1,93326 |  | рыба морск | 0,120829 | 16,0000 | 1,93326 |
| яйцо | 0,074254 | 37,0000 | 2,74740 |  | яйцо | 0,074254 | 37,0000 | 2,74740 |
| баранина | -0,107100 | 3,0000 | -0,32130 |  | баранина | -0,107100 | 3,0000 | -0,32130 |
| свинина | 0,077263 | 41,0000 | 3,16776 |  | свинина | 0,077263 | 41,0000 | 3,16776 |
| молоко цельное | 0,008483 | 316,0000 | 2,68078 |  | молоко цельное | 0,008483 | 316,0000 | 2,68078 |
| молоко обезж | 0,013326 | 30,0000 | 0,39978 |  | молоко обезж | 0,013326 | 30,0000 | 0,39978 |
| сыр | 0,423522 | 14,0000 | 5,92931 |  | сыр | 0,423522 | 13,8600 | 5,87001 |
| морепрод | 0,047432 | 2,0000 | 0,09486 |  | морепрод | 0,047432 | 2,0000 | 0,09486 |
| Intercept |  |  | 14,33221 |  | Intercept |  |  | 14,33221 |
| Predicted |  |  | **54,27553** |  | Predicted |  | 99,70% | **54,11232** |
| -95,0%CL |  |  | 48,73910 |  | -95,0%CL |  | 0,30% | 48,57890 |
| +95,0%CL |  |  | 59,81197 |  | +95,0%CL |  |  | 59,64575 |

**2.2.1.3 Масла**

Масло сои, масло подсолнечное и масло сливочное оказывают статистически значимое влияние на регрессионную модель (Таблица 2.2.1.3.1). Наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает переменная «масло сливочное» (Таблица 2.2.1.3.2). Снижение в России суточного потребления сливочного масла на 1% в сутки может снизить КЗ РМЖ на 0,38% (Таблица 2.2.1.3.2 и 2.2.1.3.3), и соответственно, снижение на 10 или на 100% может, по-видимому, снизить КЗ РМЖ на 3,8% и на 38%.

Таблица 2.2.1.3.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: BREAST (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  | РМЖ |  |  |
| R= ,74756858 R?= ,55885878 Adjusted R?= ,54747449 |  |  |  |  |  |  |
| F(4,155)=49,090 p<0,0000 Std.Error of estimate: 15,927 |  |  |  |  |  |  |
| 160 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level |
| Intercept |  |  | 21,10571 | 1,971421 | 10,70584 | **0,000000** |
| смасло сои | 0,291969 | 0,053924 | 0,72048 | 0,133068 | 5,41441 | **0,000000** |
| масло подс. | 0,169615 | 0,056248 | 0,52772 | 0,175004 | 3,01547 | **0,002999** |
| масло оливковое | 0,096758 | 0,054373 | 0,40451 | 0,227310 | 1,77954 | 0,077112 |
| масло сливочное | 0,581816 | 0,055743 | 3,07439 | 0,294555 | 10,43743 | **0,000000** |

мясо пт. *мясо кр.р.* свинина сыр смасло сои масло подс. *масло сливочное*

Таблица 2.2.1.3.2 Таблица 2.2.1.3.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | россия |  | |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight | |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| смасло сои | 0,720484 | 3,00000 | 2,16145 | |  | смасло сои | 0,720484 | 3,00000 | 2,16145 |
| масло подс. | 0,527719 | 26,00000 | 13,72068 | |  | масло подс. | 0,527719 | 26,00000 | 13,72068 |
| масло оливковое | 0,404506 | 0,00000 | 0,00000 | |  | масло оливковое | 0,404506 | 0,00000 | 0,00000 |
| масло сливочное | 3,074392 | **7,00000** | **21,52074** | |  | масло соивочное | 3,074392 | **6,93000** | **21,30554** |
| Intercept |  |  | 21,10571 | |  | Intercept |  |  | 21,10571 |
| Predicted |  |  | **58,50859** | |  | Predicted |  | 99,62 | **58,29338** |
| -95,0%CL |  |  | 50,80589 | |  | -95,0%CL |  |  | 50,59314 |
| +95,0%CL |  |  | 66,21128 | |  | +95,0%CL |  | 0,38% | 65,99362 |
| * + - 1. **Овощи, фрукты, зерновые** | | | |

Значимое влияние на регрессионную модель оказывают 6 переменных: кукуруза, картофель, цитрусы, яблоки, овощи прочие и лук-чеснок (Таблица 2.2.1.4.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает переменная «картофель». Снижение в России суточного потребления картофеля на 1% должно привести к снижению КЗ РМЖ на 0,32%. Соответственно, снижение суточного потребления картофеля на 10% или на 100% должно снизить КЗ РМЖ на 3,2% и на 32% (Таблица 2.2.1.4.2 и 2.2.1.4.3).

Таблица 2.2.1.4.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: (Spreadsheet4а.sta) |  | РМЖ |  |  |  |  |
| R= ,80333807 R?= ,64535205 Adjusted R?= ,60630824 |  |  |  |  |  |  |
| F(12,109)=16,529 p<0,0000 Std.Error of estimate: 14,998 |  |  |  |  |  |  |
| 122 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(109) | p-level |
| Intercept |  |  | 31,55309 | 5,630581 | 5,60388 | **0,000000** |
| кукуруза | -0,220880 | 0,073404 | -0,06248 | 0,020762 | -3,00909 | **0,003255** |
| рис | -0,080911 | 0,085185 | -0,02210 | 0,023264 | -0,94983 | 0,344300 |
| пшеница | -0,044509 | 0,109280 | -0,00804 | 0,019744 | -0,40729 | 0,684592 |
| картофель | 0,191604 | 0,087561 | 0,04413 | 0,020169 | 2,18822 | **0,030788** |
| томат | -0,004346 | 0,090941 | -0,00178 | 0,037216 | -0,04779 | 0,961969 |
| цитрусы | 0,304452 | 0,066991 | 0,15906 | 0,034999 | 4,54467 | **0,000014** |
| яблоки | 0,299197 | 0,091995 | 0,22105 | 0,067967 | 3,25232 | **0,001524** |
| мед | 0,096435 | 0,070246 | 1,84995 | 1,347564 | 1,37281 | 0,172629 |
| овощи прочие | 0,187050 | 0,079422 | 0,03450 | 0,014647 | 2,35515 | **0,020304** |
| Лук, чеснок | -0,247846 | 0,096996 | -0,34094 | 0,133428 | -2,55520 | **0,011992** |
| ячмень | -0,008684 | 0,065593 | -0,01516 | 0,114484 | -0,13238 | 0,894924 |
| бобы | -0,024615 | 0,066789 | -0,05712 | 0,154985 | -0,36855 | 0,713177 |

Таблица 2.2.1.4.2 Таблица 2.2.1.4.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| кукуруза | -0,062476 | 1,0000 | -0,0625 |  | кукуруза | -0,062476 | 1,0000 | -0,0625 |
| рис | -0,022097 | 14,0000 | -0,3094 |  | рис | -0,022097 | 14,0000 | -0,3094 |
| пшеница | -0,008042 | 360,0000 | -2,8950 |  | пшеница | -0,008042 | 360,0000 | -2,8950 |
| картофель | 0,044133 | **350,0000** | **15,4466** |  | картофель | 0,044133 | **346,5000** | **15,2922** |
| томат | -0,001779 | 53,0000 | -0,0943 |  | томат | -0,001779 | 53,0000 | -0,0943 |
| цитрусы | 0,159059 | 16,0000 | 2,5450 |  | цитрусы | 0,159059 | 16,0000 | 2,5450 |
| яблоки | 0,221051 | 47,0000 | 10,3894 |  | яблоки | 0,221051 | 47,0000 | 10,3894 |
| мед | 1,849952 | 1,0000 | 1,8500 |  | мед | 1,849952 | 1,0000 | 1,8500 |
| овощи прочие | 0,034496 | 178,0000 | 6,1403 |  | овощи прочие | 0,034496 | 178,0000 | 6,1403 |
| лук,чеснок | -0,340937 | 41,0000 | -13,9784 |  | лук,чеснок | -0,340937 | 41,0000 | -13,9784 |
| ячмень | -0,015156 | 3,0000 | -0,0455 |  | ячмень | -0,015156 | 3,0000 | -0,0455 |
| бобы | -0,057120 | 0,0000 | 0,0000 |  | бобы | -0,057120 | 0,0000 | 0,0000 |
| Intercept |  |  | 31,5531 |  | Intercept |  |  | 31,5531 |
| Predicted |  |  | **50,5394** |  | Predicted |  | 99,68% | **50,3849** |
| -95,0%CL |  |  | 41,2677 |  | -95,0%CL |  |  | 41,2048 |
| +95,0%CL |  |  | 59,8111 |  | +95,0%CL |  | 0,32% | 59,5650 |

**2.2.1.5 Нутриенты**

Значимое влияние на регрессионную модель оказывают переменные: энергия, жир, ретинол и дефициты энергии (Таблица 2.2.1.5.1) Наибольшее влияние на изменчивость независимой переменной (КЗ РМЖ) оказывает суточное суммарное потребление энергии пищи (%) (Таблица 2.2.1.5.2). Снижение на 1% суточной калорийности пищи может сопровождаться снижением КЗ РМЖ в России на 1,84% (таблица 2.2.1.5.3). Соответственно снижение потребления калорийности пищи в сутки на 10% может сопровождаться снижением КЗ РМЖ в России на 18,4%.

Таблица 2.2.1.5.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: BREAST (Spreadsheet4.sta) | РМЖ |  |  |  |  |  |
| R= ,85006612 R?= ,72261241 Adjusted R?= ,70607938 |  |  |  |  |  |  |
| F(9,151)=43,707 p<0,0000 Std.Error of estimate: 12,817 |  |  |  |  |  |  |
| 161 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 50,23948 | 13,66495 | 3,67652 | **0,000328** |
| Энергия | 1,243726 | 0,185036 | 3,02015 | 0,44932 | 6,72153 | **0,000000** |
| жир | -0,571433 | 0,100685 | -0,78904 | 0,13903 | -5,67545 | **0,000000** |
| протеин | 0,000951 | 0,193661 | 0,00135 | 0,27495 | 0,00491 | 0,996088 |
| сахар | 0,176759 | 0,064775 | 0,10316 | 0,03780 | 2,72883 | 0,007111 |
| вит. A | -0,012293 | 0,066701 | -0,42415 | 2,30148 | -0,18429 | 0,854031 |
| ретинол | -0,328190 | 0,065830 | -4,05835 | 0,81404 | -4,98542 | **0,000002** |
| железо жив. | -0,008738 | 0,111029 | -0,15303 | 1,94435 | -0,07870 | 0,937372 |
| железо раст. | -0,035114 | 0,052893 | -0,27541 | 0,41486 | -0,66387 | 0,507788 |
| дефициты энергии | -0,168311 | 0,082865 | -0,05578 | 0,02746 | -2,03115 | **0,043993** |

Таблица 2.2.1.5.2 таблица 2.2.1.5.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| энергия | 3,02015 | **23,0000** | **69,4634** |  | энергия | 3,02015 | **22,7000** | **68,5573** |
| жир | -0,78904 | 56,0000 | -44,1860 |  | жир | -0,78904 | 56,0000 | -44,1860 |
| протеин | 0,00135 | 49,0000 | 0,0662 |  | протеин | 0,00135 | 49,0000 | 0,0662 |
| сахар | 0,10316 | 111,0000 | 11,4506 |  | сахар | 0,10316 | 111,0000 | 11,4506 |
| вит.A | -0,42415 | 3,0000 | -1,2724 |  | вит.A | -0,42415 | 3,0000 | -1,2724 |
| 1етинол | -4,05835 | 6,0000 | -24,3501 |  | ретинол | -4,05835 | 6,0000 | -24,3501 |
| железо жив. | -0,15303 | 3,1000 | -0,4744 |  | железо жив. | -0,15303 | 3,1000 | -0,4744 |
| железо раст. | -0,27541 | 8,8000 | -2,4236 |  | железо раст. | -0,27541 | 8,8000 | -2,4236 |
| дефициты энергии | -0,05578 | 160,0000 | -8,9246 |  | дефициты энергии | -0,05578 | 160,0000 | -8,9246 |
| Intercept |  |  | 50,2395 |  | Intercept |  |  | 50,2395 |
| Predicted |  |  | **49,5884** |  | Predicted |  | 98,16% | **48,6824** |
| -95,0%CL |  |  | 45,6181 |  | -95,0%CL |  |  | 44,6760 |
| +95,0%CL |  |  | 53,5587 |  | +95,0%CL |  | 1,84% | 52,6888 |

Суммируя все выше приведенные вычисления, можно заключить, что снижение на 1% суточного потребления пива, мяса крупного рогатого скота, сливочного масла, картофеля и общей калорийности рациона может сопровождаться снижением КЗ РМЖ в России на 3,04% (0,20%+ 0,30%+ 0,38%+ 0,32% +1,84%), соответственно, изменение суточного рациона на 10% может снизить КЗ РМЖ на 30,4%. Следует добавить, что переменные кукуруза и лук-чеснок оказывали на регрессионную модель значимое отрицательное влияние. Поэтому эти продукты можно увеличивать в суточном рационе и это будет сопровождаться соответственно снижением КЗ РМЖ.



Рисунок 2.2.1.1

Наблюдаемые популяционные КЗ раком молочной железы и прогнозируемые КЗ в модели «ЧВ аллелей NAT2, широта, все продукты и нутриенты продукты». Примечания: Observed and Predicted Values – наблюдаемые и прогнозируемые уровни зависимой переменной популяционного коэффициента заболеваемости - КЗ

**2.2.2 Рак шейка матки**

**2.2.2.1 Напитки**

Значимое влияние на регрессионную модель оказывают переменные: душевой доход, широта и пиво (Таблица 2.2.2.1.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную (КЗ РШМ) оказывает пиво, если не обращать внимание на влияние широты, так как этот показатель изменить в реальной жизни не представляется возможным (Таблица 2.2.2.1.2). Снижение суточного потребления пива в России на 1% может снизить заболеваемость РШМ на 0,56% (Таблица 2.2.2.1.3).

Таблица 2.2.2.1.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CERVIX (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак шейка матки |  |  |
| R= ,67057552 R?= ,44967152 Adjusted R?= ,42415961 |  |  |  |  |  |  |
| F(7,151)=17,626 p<,00000 Std.Error of estimate: 10,093 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 33,39018 | 1,892211 | 17,64612 | **0,000000** |
| Душевой доход | -0,486179 | 0,092295 | -0,41812 | 0,079375 | -5,26765 | **0,000000** |
| Широта | -0,504409 | 0,079963 | -0,39382 | 0,062433 | -6,30799 | **0,000000** |
| Долгота | -0,070644 | 0,063182 | -0,01840 | 0,016459 | -1,11811 | 0,265296 |
| кр. алкоголь | 0,019589 | 0,067647 | 0,02524 | 0,087173 | 0,28957 | 0,772540 |
| вино | -0,016421 | 0,084324 | -0,00690 | 0,035456 | -0,19474 | 0,845860 |
| пиво | 0,239240 | 0,092359 | 0,03546 | 0,013688 | 2,59034 | **0,010527** |
| кофе | 0,066085 | 0,088439 | 0,11498 | 0,153874 | 0,74724 | 0,456081 |

Таблица 2.2.2.1.2 Таблица 2.2.1.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| Д.доход | -0,418118 | 15,8000 | -6,6063 |  | Д.доход | -0,418118 | 15,8000 | -6,6063 |
| Широта | -0,393824 | **55,5000** | **-21,8573** |  | Широта | -0,393824 | **55,5000** | **-21,8573** |
| Долгота | -0,018403 | 65,0000 | -1,1962 |  | Долгота | -0,018403 | 65,0000 | -1,1962 |
| кр.алкоголь | 0,025243 | 29,0000 | 0,7320 |  | кр.алкоголь | 0,025243 | 29,0000 | 0,7320 |
| вино | -0,006905 | 17,0000 | -0,1174 |  | вино | -0,006905 | 17,0000 | -0,1174 |
| пиво | 0,035456 | **158,0000** | **5,6021** |  | пиво | 0,035456 | **156,4200** | **5,5460** |
| кофе | 0,114981 | 6,0000 | 0,6899 |  | кофе | 0,114981 | 6,0000 | 0,6899 |
| Intercept |  |  | 33,3902 |  | Intercept |  |  | 33,3902 |
| Predicted |  |  | **10,6371** |  | Predicted |  | 99,44% | **10,5810** |
| -95,0%CL |  |  | 6,0422 |  | -95,0%CL |  |  | 5,9897 |
| +95,0%CL |  |  | 15,2319 |  | +95,0%CL |  | 0,56% | 15,1724 |

**2.2.2.2 Белковые продукты**

Значимое влияние на множественный регрессионный коэффициент модели оказывает переменная «яйцо» (Таблица 2.2.2.2.1). Эта же переменная оказывает наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной КЗ РШМ (Таблица 2.2.2.2.2). Снижение на 1% суточного потребления яиц в России может сопровождаться снижением КЗ РШМ на 1,07% (таблица 2.2.2.2.3).

Таблица 2.2.2.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CERVIX (Spreadsheet4а.sta) | | |  | |  |  | рак шейки матки |  |  |
| R= ,63499057 R?= ,40321302 Adjusted R?= ,35313299 | | |  | |  |  |  |  |  |
| F(12,143)=8,0514 p<,00000 Std.Error of estimate: 10,768 | | |  | |  |  |  |  |  |
|  | | | Beta | | Std.Err. | B | Std.Err. | t(143) | p-level |
| Intercept | | |  | |  | 32,38436 | 1,951414 | 16,59533 | **0,000000** |
| мясо пт. | | | -0,041511 | | 0,080839 | -0,01460 | 0,028425 | -0,51350 | 0,608392 |
| мясо кр.р. | | | 0,019331 | | 0,090522 | 0,00959 | 0,044903 | 0,21355 | 0,831201 |
| рыба пресн. | | | -0,038524 | | 0,069000 | -0,05872 | 0,105168 | -0,55832 | 0,577497 |
| рыба морск. | | | -0,047787 | | 0,081116 | -0,04811 | 0,081664 | -0,58911 | 0,556714 |
| яйцо | | | -0,327540 | | 0,103063 | -0,31963 | 0,100575 | -3,17804 | **0,001817** |
| баранина | | | -0,126849 | | 0,072032 | -0,12071 | 0,068549 | -1,76099 | 0,080377 |
| свинина | | | -0,019953 | | 0,105528 | -0,00627 | 0,033141 | -0,18908 | 0,850301 |
| молоко цельное | | | -0,121981 | | 0,083396 | -0,01135 | 0,007757 | -1,46267 | 0,145751 |
| молоко обезж. | | | -0,031348 | | 0,082071 | -0,00862 | 0,022566 | -0,38196 | 0,703059 |
| сыр | | | -0,174559 | | 0,106634 | -0,14464 | 0,088358 | -1,63699 | 0,103831 |
| морепродукты | | | 0,061665 | | 0,089232 | 0,15324 | 0,221752 | 0,69106 | 0,490650 |
|  |  |  | |

Таблица 2.2.2.2.2 Таблица 2.2.2.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | плюс 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | -0,014597 | 45,0000 | -0,6568 |  | мясо пт. | -0,014597 | 45,0000 | -0,6568 |
| мясо кр.р. | 0,009589 | 49,0000 | 0,4699 |  | мясо кр.р. | 0,009589 | 49,0000 | 0,4699 |
| рыба пресн | -0,058718 | 10,0000 | -0,5872 |  | рыба пресн | -0,058718 | 10,0000 | -0,5872 |
| рыба морск | -0,048110 | 16,0000 | -0,7698 |  | рыба морск | -0,048110 | 16,0000 | -0,7698 |
| яйцо | -0,319632 | **37,0000** | **-11,8264** |  | яйцо | -0,319632 | **37,3700** | **-11,9446** |
| баранина | -0,120714 | 3,0000 | -0,3621 |  | баранина | -0,120714 | 3,0000 | -0,3621 |
| свинина | -0,006266 | 41,0000 | -0,2569 |  | свинина | -0,006266 | 41,0000 | -0,2569 |
| молоко цельное | -0,011346 | 316,0000 | -3,5855 |  | молоко цельное | -0,011346 | 316,0000 | -3,5855 |
| молоко обезж. | -0,008619 | 30,0000 | -0,2586 |  | молоко обезж. | -0,008619 | 30,0000 | -0,2586 |
| сыр | -0,144642 | 14,0000 | -2,0250 |  | сыр | -0,144642 | 14,0000 | -2,0250 |
| морепрод | 0,153243 | 2,0000 | 0,3065 |  | морепрод | 0,153243 | 2,0000 | 0,3065 |
| Intercept |  |  | 32,3844 |  | Intercept |  |  | 32,3844 |
| Predicted |  |  | 10,3055 |  | Predicted |  | 98,93% | 10,1872 |
| -95,0%CL |  |  | 5,0686 |  | -95,0%CL |  |  | 4,9047 |
| +95,0%CL |  |  | 15,5424 |  | +95,0%CL |  | 1,07% | 15,4697 |

**2.2.2.3 Масла**

При РШМ значимое влияние на регрессионную модель, причем отрицательное, оказывает потребление подсолнечного и сливочного масла в России (Таблица 2.2..2.3.1). Наибольшую изменчивость зависимой переменной вызывает суточное потребление сливочного масла (Таблица 2.2.2.3.2). Увеличение на 1% суточного потребления сливочного масла может снизить заболеваемость РШМ в России на 0.69% (таблица 2.2.2.3.3)

Таблица 2.2.2.3.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CERVIX (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  | рак шейки матки |  |  |
| R= ,48662766 R?= ,23680648 Adjusted R?= ,21711116 |  |  |  |  |  |  |
| F(4,155)=12,023 p<,00000 Std.Error of estimate: 11,704 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level |
| Intercept |  |  | 26,78599 | 1,448739 | 18,48918 | **0,000000** |
| смасло сои | -0,125963 | 0,070927 | -0,17366 | 0,097788 | -1,77594 | 0,077705 |
| масло подс. | -0,151441 | 0,073984 | -0,26325 | 0,128605 | -2,04694 | **0,042353** |
| масло оливковое | -0,087861 | 0,071517 | -0,20522 | 0,167043 | -1,22853 | 0,221109 |
| масло сливочное | -0,376161 | 0,073320 | -1,11053 | 0,216459 | -5,13043 | **0,000001** |

Таблица 2.2.2.3.2 Таблица 2.2.2.3.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | россия |  |  |  |  | плюс 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| смасло сои | -0,17366 | 3,00000 | -0,52099 |  | смасло сои | -0,17366 | 3,00000 | -0,52099 |
| масло подс. | -0,26325 | 26,00000 | -6,84442 |  | масло подс. | -0,26325 | 26,00000 | -6,84442 |
| масло оливковое | -0,20522 | 0,00000 | 0,00000 |  | масло оливковое | -0,20522 | 0,00000 | 0,00000 |
| масло сливочное | -1,11053 | **7,00000** | **-7,77371** |  | масло сливочное | -1,11053 | **7,07000** | **-7,85144** |
| Intercept |  |  | 26,78599 |  | Intercept |  |  | 26,78599 |
| Predicted |  |  | 11,64687 |  | Predicted |  | 99,31% | 11,56913 |
| -95,0%CL |  |  | 5,98639 |  | -95,0%CL |  |  | 5,90668 |
| +95,0%CL |  |  | 17,30735 |  | +95,0%CL |  | 0,69% | 17,23158 |

**2.2.2.4 Овощи, фрукты, зерновые (углеводы)**

Значимое влияние на регрессионную модель РШМ оказывают переменные кукуруза, пшеница(на грани достоверности) и овощи прочие, причем кукуруза оказывает положительное, а пшеница и овощи прочие - отрицательное влияние на модель (Таблица 2.2.2.4.1). Наибольшее влияние на изменчивость независимой переменной (КЗ РШМ) оказывает пшеница (Таблица 2.2.2.4.2). Поэтому увеличение на 1% суточного потребления пленницы может снизить заболеваемость РШМ в России на 0,65% (таблица 2.2.2.4.3).

Таблица 2.2.2.4.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CERVIX (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  | рак шейки матки |  |  |
| R= ,74930017 R?= ,56145074 Adjusted R?= ,51317009 |  |  |  |  |  |  |
| F(12,109)=11,629 p<,00000 Std.Error of estimate: 9,5576 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(109) | p-level |
| Intercept |  |  | 30,31689 | 3,588020 | 8,44948 | **0,000000** |
| кукуруза | 0,180785 | 0,081627 | 0,02930 | 0,013231 | 2,21478 | **0,028856** |
| рис | 0,011702 | 0,094726 | 0,00183 | 0,014825 | 0,12354 | 0,901909 |
| пшеница | -0,233511 | 0,121521 | -0,02418 | 0,012582 | -1,92157 | **0,057271** |
| картофель | 0,019403 | 0,097370 | 0,00256 | 0,012852 | 0,19928 | 0,842418 |
| томат | -0,122188 | 0,101127 | -0,02865 | 0,023715 | -1,20825 | 0,229564 |
| цитрусы | -0,064833 | 0,074495 | -0,01941 | 0,022303 | -0,87030 | 0,386050 |
| яблоки | -0,108871 | 0,102300 | -0,04609 | 0,043311 | -1,06423 | 0,289574 |
| мед | -0,133556 | 0,078115 | -1,46818 | 0,858719 | -1,70973 | 0,090161 |
| овощи прочие | -0,231607 | 0,088318 | -0,02448 | 0,009334 | -2,62242 | **0,009980** |
| лук,чеснок | -0,012619 | 0,107861 | -0,00995 | 0,085026 | -0,11699 | 0,907080 |
| ячмень | -0,000661 | 0,072941 | -0,00066 | 0,072954 | -0,00906 | 0,992786 |
| бобы | 0,096264 | 0,074271 | 0,12801 | 0,098762 | 1,29613 | 0,197669 |

Таблица 2.2.2.4.2 Таблица 2.2.2.4.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | плюс 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| кукуруза | 0,02930 | 1,0000 | 0,02930 |  | кукуруза | 0,02930 | 1,0000 | 0,02930 |
| рис | 0,00183 | 14,0000 | 0,02564 |  | рис | 0,00183 | 14,0000 | 0,02564 |
| пшеница | -0,02418 | **360,0000** | **-8,70349** |  | пшеница | -0,02418 | **363,6000** | **-8,79053** |
| картофель | 0,00256 | 350,0000 | 0,89639 |  | картофель | 0,00256 | 350,0000 | 0,89639 |
| томат | -0,02865 | 53,0000 | -1,51867 |  | томат | -0,02865 | 53,0000 | -1,51867 |
| цитрусы | -0,01941 | 16,0000 | -0,31056 |  | цитрусы | -0,01941 | 16,0000 | -0,31056 |
| яблоки | -0,04609 | 47,0000 | -2,16639 |  | яблоки | -0,04609 | 47,0000 | -2,16639 |
| мед | -1,46818 | 1,0000 | -1,46818 |  | мед | -1,46818 | 1,0000 | -1,46818 |
| овощи прочие | -0,02448 | 178,0000 | -4,35686 |  | овощи прочие | -0,02448 | 178,0000 | -4,35686 |
| лук,чеснок | -0,00995 | 41,0000 | -0,40785 |  | лук,чеснок | -0,00995 | 41,0000 | -0,40785 |
| ячмень | -0,00066 | 3,0000 | -0,00198 |  | ячмень | -0,00066 | 3,0000 | -0,00198 |
| бобы | 0,12801 | 0,0000 | 0,00000 |  | бобы | 0,12801 | 0,0000 | 0,00000 |
| Intercept |  |  | 30,31689 |  | Intercept |  |  | 30,31689 |
| Predicted |  |  | 12,33424 |  | Predicted |  | 99,35% | 12,24720 |
| -95,0%CL |  |  | 6,42596 |  | -95,0%CL |  |  | 6,32744 |
| +95,0%CL |  |  | 18,24252 |  | +95,0%CL |  | 0,65% | 18,16697 |

**2.2.2.5 Нутриенты**

Значимое влияние на регрессионную модель оказывают переменные – энергия, протеин дефициты энергии (Таблица 2.2.2.5.1). Наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает переменная суточное потребление протеина (Таблица 2.2.2.5.2). Снижение на 1% потребления суммарного суточного протеина может снизить заболеваемость РШМ в России на 1,64% (Таблица 2.2.2.5.3).

Таблица 2.2.2.5.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CERVIX (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | рак шейки матки |  |  |
| R= ,61219314 R?= ,37478044 Adjusted R?= ,33751569 |  |  |  |  |  |  |
| F(9,151)=10,057 p<,00000 Std.Error of estimate: 10,834 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | -0,82881 | 11,55090 | -0,07175 | 0,942893 |
| энергия | -0,573892 | 0,277798 | -0,78464 | 0,37981 | -2,06586 | **0,040550** |
| жир | -0,016728 | 0,151160 | -0,01300 | 0,11752 | -0,11066 | 0,912030 |
| протеин | 0,590460 | 0,290746 | 0,47200 | 0,23242 | 2,03084 | **0,044025** |
| сахар | -0,018134 | 0,097247 | -0,00596 | 0,03195 | -0,18647 | 0,852325 |
| вит.A | 0,001126 | 0,100140 | 0,02187 | 1,94543 | 0,01124 | 0,991046 |
| ретинол | 0,037230 | 0,098832 | 0,25921 | 0,68811 | 0,37671 | 0,706922 |
| железо жив. | -0,206108 | 0,166690 | -2,03221 | 1,64355 | -1,23648 | 0,218201 |
| железо раст. | 0,069303 | 0,079409 | 0,30605 | 0,35068 | 0,87274 | 0,384191 |
| дефициты энергии | 0,440401 | 0,124406 | 0,08218 | 0,02321 | 3,54003 | **0,000532** |

Таблица 2.2.2.5.2 Таблица 2.2.2.5.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| энергия | -0,78464 | 23,0000 | -18,0466 |  | энергия | -0,78464 | 23,0000 | -18,0466 |
| жир | -0,01300 | 56,0000 | -0,7283 |  | жир | -0,01300 | 56,0000 | -0,7283 |
| протеин | 0,47200 | **49,0000** | **23,1280** |  | протеин | 0,47200 | **48,5100** | **22,8967** |
| сахар | -0,00596 | 111,0000 | -0,6614 |  | сахар | -0,00596 | 111,0000 | -0,6614 |
| вит.A | 0,02187 | 3,0000 | 0,0656 |  | вит.A | 0,02187 | 3,0000 | 0,0656 |
| ретинол | 0,25921 | 6,0000 | 1,5553 |  | ретинол | 0,25921 | 6,0000 | 1,5553 |
| железо жив. | -2,03221 | 3,1000 | -6,2998 |  | железо жив. | -2,03221 | 3,1000 | -6,2998 |
| железо раст. | 0,30605 | 8,8000 | 2,6932 |  | железо раст. | 0,30605 | 8,8000 | 2,6932 |
| дефициты энергии | 0,08218 | 160,0000 | 13,1481 |  | дефициты энергии | 0,08218 | 160,0000 | 13,1481 |
| Intercept |  |  | -0,8288 |  | Intercept |  |  | -0,8288 |
| Predicted |  |  | 14,0252 |  | Predicted |  | 98,34% | 13,7939 |
| -95,0%CL |  |  | 10,6691 |  | -95,0%CL |  |  | 10,3652 |
| +95,0%CL |  |  | 17,3813 |  | +95,0%CL |  | 1,64% | 17,2226 |

Итак, суммарное изменение суточных потреблений пива, яиц, масла сливочного, пшеницы и суммарного протеина на 1% может снизить КЗ РШМ в России на 4,61% (0,56%, 1,07%,0,69%, 0,65%, 1,64%). Причем, потребление пива и общего суточного протеина необходимо снижать на 1%, а потребление яиц, пшеницы и масла сливочного можно увеличивать на 1%.



Рисунок 2.2.2.1

Наблюдаемые популяционные КЗ рака шейки матки и прогнозируемые КЗ в полной модели «ЧВ аллелей NAT2, широта, все продукты и нутриенты». Примечания: Observed and Predicted Values – наблюдаемые и прогнозируемые уровни зависимой переменной популяционного коэффициента заболеваемости - КЗ

**2.2.3 Рак тела матки**

**2.2.3.1 Напитки**

Как видно на Таблице 2.2.3.1.1 статистически значимо с регрессионной моделью были связаны следущие переменные: душевой доход, широта и пиво, т.е. изменчивость зависимой переменной КЗ РТМ в определяется этими значимыми независимыми переменными. Наибольшую изменчивость независимой переменной вызывает широта и пиво (Таблица 2.2.3.1.2). Понижать душевой доход для снижения КЗ РТМ не представляет интереса, поэтому мы сосредоточили наше внимание на переменной «пиво». Вычисления в программе регрессионного анализа показали, что снижение потребления в России пива на 1% может снизить КЗ РТМ на 0,16% (Таблица 2.2.3.1.3).

Таблица 2.2.3.1.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CORPUS UT (Spreadsheet4.sta) |  | РТМ |  | Рак тела матки |  |  |
| R= ,74942802 R?= ,56164236 Adjusted R?= ,54132114 |  |  |  |  |  |  |
| F(7,151)=27,638 p<0,0000 Std.Error of estimate: 3,4300 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 1,072140 | 0,643025 | 1,66734 | 0,097520 |
| Душевой доход | 0,234857 | 0,082373 | 0,076906 | 0,026974 | 2,85115 | **0,004966** |
| широта? | 0,327949 | 0,071367 | 0,097495 | 0,021216 | 4,59527 | **0,000009** |
| долгота? | 0,093634 | 0,056389 | 0,009288 | 0,005593 | 1,66051 | 0,098888 |
| кр.алкоголь | 0,115469 | 0,060374 | 0,056657 | 0,029624 | 1,91255 | 0,057698 |
| вино | -0,097826 | 0,075258 | -0,015662 | 0,012049 | -1,29987 | 0,195627 |
| пиво | 0,279220 | 0,082429 | 0,015757 | 0,004652 | 3,38740 | **0,000900** |
| кофе | 0,076934 | 0,078931 | 0,050968 | 0,052291 | 0,97470 | 0,331270 |

Таблица 2.2.3.1.2 таблица 2.2.3.1.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| Д.доход | 0,076906 | 15,8000 | 1,21512 |  | Д.доход | 0,076906 | 15,8000 | 1,21512 |
| широта | 0,097495 | **55,5000** | **5,41096** |  | широта | 0,097495 | **55,5000** | **5,41096** |
| долгота | 0,009288 | 65,0000 | 0,60370 |  | долгота | 0,009288 | 65,0000 | 0,60370 |
| кр.алкоголь | 0,056657 | 29,0000 | 1,64306 |  | кр.алкоголь | 0,056657 | 29,0000 | 1,64306 |
| вино | -0,015662 | 17,0000 | -0,26626 |  | вино | -0,015662 | 17,0000 | -0,26626 |
| пиво | 0,015757 | **158,0000** | **2,48953** |  | пиво | 0,015757 | **156,4200** | **2,46464** |
| кофе | 0,050968 | 6,0000 | 0,30581 |  | кофе | 0,050968 | 6,0000 | 0,30581 |
| Intercept |  |  | 1,07214 |  | Intercept |  |  | 1,07214 |
| Predicted |  |  | 12,47406 |  | Predicted |  | 99,84% | 12,44916 |
| -95,0%CL |  |  | 10,91260 |  | -95,0%CL |  |  | 10,88889 |
| +95,0%CL |  |  | 14,03551 |  | +95,0%CL |  | 0,16% | 14,00944 |

**2.2.3.2 Белковые продукты**

Среди белковых продуктов значимо с регрессионной моделью связаны мясо птицы, яйцо, мясо барана и мясо свиньи (Таблица 2.2.3.2.1). Наибольшую изменчивость зависимой переменной вызывает суточное потребление яиц (Таблица 2.2.3.2.2). Снижение суточного потребления яиц для россиянина на 1% может снизить КЗ РТМ на 0,40% (Таблица 2.2.3.2.3).

Таблица 2.2.3.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CORPUS UT (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак тела матки |  |  |
| R= ,81940878 R?= ,67143075 Adjusted R?= ,63880685 |  |  |  |  |  |  |
| F(14,141)=20,581 p<0,0000 Std.Error of estimate: 3,0199 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(141) | p-level |
| Intercept |  |  | 1,715547 | 0,858966 | 1,99722 | **0,047725** |
| мясо пт. | 0,239658 | 0,073434 | 0,031627 | 0,009691 | 3,26359 | **0,001380** |
| мясо кр.р. | -0,058007 | 0,073991 | -0,010799 | 0,013775 | -0,78397 | 0,434371 |
| рыба пресн | 0,005340 | 0,051777 | 0,003054 | 0,029618 | 0,10312 | 0,918011 |
| рыба морск | -0,095211 | 0,062172 | -0,035974 | 0,023491 | -1,53142 | 0,127907 |
| яйцо | 0,267246 | 0,077383 | 0,097877 | 0,028341 | 3,45354 | **0,000731** |
| баранина | -0,168673 | 0,061071 | -0,060242 | 0,021812 | -2,76190 | **0,006513** |
| свинина | 0,198911 | 0,095418 | 0,023445 | 0,011246 | 2,08464 | **0,038906** |
| молоко цельное | 0,114961 | 0,075881 | 0,004013 | 0,002649 | 1,51503 | 0,132004 |
| молоко обезж | 0,083865 | 0,063314 | 0,008654 | 0,006534 | 1,32459 | 0,187449 |
| сыр | 0,062447 | 0,080527 | 0,019420 | 0,025043 | 0,77548 | 0,439355 |
| морепрод | -0,109525 | 0,067762 | -0,102151 | 0,063200 | -1,61631 | 0,108262 |

Таблица 2.2.3.2.2 Таблица 2.2.3.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | 0,030638 | 45,0000 | 1,37872 |  | мясо пт. | 0,030638 | 45,0000 | 1,37872 |
| мясо кр.р. | -0,002365 | 49,0000 | -0,11591 |  | мясо кр.р. | -0,002365 | 49,0000 | -0,11591 |
| рыба пресн | 0,008756 | 10,0000 | 0,08756 |  | рыба пресн | 0,008756 | 10,0000 | 0,08756 |
| рыба морск | -0,043344 | 16,0000 | -0,69351 |  | рыба морск | -0,043344 | 16,0000 | -0,69351 |
| яйцо | 0,099140 | **37,0000** | **3,66817** |  | яйцо | 0,099140 | **36,6300** | **3,63149** |
| баранина | -0,039055 | 3,0000 | -0,11716 |  | баранина | -0,039055 | 3,0000 | -0,11716 |
| свинина | 0,035659 | 41,0000 | 1,46204 |  | свинина | 0,035659 | 41,0000 | 1,46204 |
| молоко цельное | 0,007040 | 316,0000 | 2,22469 |  | молоко цельное | 0,007040 | 316,0000 | 2,22469 |
| молоко обезж | 0,011065 | 30,0000 | 0,33195 |  | молоко обезж | 0,011065 | 30,0000 | 0,33195 |
| сыр | 0,026958 | 14,0000 | 0,37741 |  | сыр | 0,026958 | 14,0000 | 0,37741 |
| морепрод | -0,078440 | 2,0000 | -0,15688 |  | морепрод | -0,078440 | 2,0000 | -0,15688 |
| Intercept |  |  | 1,50835 |  | Intercept |  |  | 1,50835 |
| Predicted |  |  | 10,63091 |  | Predicted |  | 99,62% | 10,59423 |
| -95,0%CL |  |  | 9,14943 |  | -95,0%CL |  |  | 9,12546 |
| +95,0%CL |  |  | 12,11239 |  | +95,0%CL |  | 0,40% | 12,06299 |

**2.2.3.3 Масла**

Все переменные суточных потреблений масел сои, подсолнечного и сливочного статистически значимо связаны с регрессионной моделью (Таблица 2.2.3.3.1). Наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает переменная «масло подсолнечное» (Таблица 2.2.3.3.2). Снижение на 1% суточного потребления россиянами этого продукта может снизить КЗ РТМ на 0,48% (Таблица 2.2.3.3.3). Примечательно. Что масло оливковое связано с моделью отрицательной связью, что означает благоприятное влияние оливкового масла на РТМ. Увеличение этого показателя может снизить КЗ РТМ, но по международным базам в России суточное потребление оливкового масла равно 0.

Таблица 2.2.3.3.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CORPUS UT (Spreadsheet4а.sta) |  | РТМ |  | Рак тела матки |  |  |
| R= ,62579909 R?= ,39162450 Adjusted R?= ,37592449 |  |  |  |  |  |  |
| F(4,155)=24,944 p<,00000 Std.Error of estimate: 3,9910 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level |
| Intercept |  |  | 3,423173 | 0,494005 | 6,929424 | **0,000000** |
| масло сои | 0,252585 | 0,063326 | 0,133000 | 0,033345 | 3,988640 | **0,000102** |
| масло подс. | 0,319441 | 0,066055 | 0,212073 | 0,043853 | 4,835975 | **0,000003** |
| масло оливковое | -0,037187 | 0,063853 | -0,033173 | 0,056960 | -0,582381 | 0,561156 |
| масло сливочное | 0,397991 | 0,065462 | 0,448748 | 0,073811 | 6,079732 | **0,000000** |

Таблица 2.2.3.3.2 таблица 2.2.3.3.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| масло сои | 0,133000 | 3,00000 | 0,39900 |  | масло сои | 0,133000 | 3,00000 | 0,39900 |
| масло подс. | 0,212073 | **26,00000** | **5,51389** |  | масло подс. | 0,212073 | **25,74000** | **5,45875** |
| масло оливковое | -0,033173 | 0,00000 | 0,00000 |  | масло оливковое | -0,033173 | 0,00000 | 0,00000 |
| масло сливочное | 0,448748 | 7,00000 | 3,14124 |  | масло сливочное | 0,448748 | 7,00000 | 3,14124 |
| Intercept |  |  | 3,42317 |  | Intercept |  |  | 3,42317 |
| Predicted |  |  | 12,47730 |  | Predicted |  | 99,52% | 12,42216 |
| -95,0%CL |  |  | 10,54713 |  | -95,0%CL |  |  | 10,51170 |
| +95,0%CL |  |  | 14,40747 |  | +95,0%CL |  | 0,48% | 14,33262 |

**2.2.3.4 Овощи, фрукты, зерновые**

Из группы «овощи, фрукты, зерновые» статистически значимо связаны с регрессионной моделью РТМ переменные кукуруза, картофель, цитрусы, овощи прочие и лук-чеснок (Таблица 2.2.3.4.1). Причем, кукуруза и лку-чеснок имеют отрицательные связи, а картофель и цитрусы – положительные. Наибольшую изменчивость зависимой переменной вызывает переменная картофелб (Таблица 2.2.3.4.2). Снижение на 1% суточного потребления картофеля может сопровождаться снижением КЗ РТМ на 0,78% (Таблица 2.2.3.4.3).

Таблица 2.2.3.4.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CORPUS UT (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  | рак тела матки |  |  |
| R= ,77316609 R?= ,59778581 Adjusted R?= ,55350535 |  |  |  |  |  |  |
| F(12,109)=13,500 p<,00000 Std.Error of estimate: 3,4623 |  |  |  |  |  |  |
| 122 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(109) | p-level |
| Intercept |  |  | 4,353120 | 1,299796 | 3,34908 | **0,001114** |
| кукуруза | -0,174122 | 0,078172 | -0,010676 | 0,004793 | -2,22743 | **0,027974** |
| рис | -0,114377 | 0,090717 | -0,006771 | 0,005370 | -1,26080 | 0,210072 |
| пшеница | -0,073546 | 0,116378 | -0,002880 | 0,004558 | -0,63196 | 0,528739 |
| картофель | 0,474148 | 0,093249 | 0,023674 | 0,004656 | 5,08477 | **0,000002** |
| томат | -0,023728 | 0,096847 | -0,002105 | 0,008591 | -0,24500 | 0,806916 |
| цитрусы | 0,168418 | 0,071342 | 0,019073 | 0,008079 | 2,36070 | **0,020018** |
| яблоки | 0,158655 | 0,097970 | 0,025409 | 0,015690 | 1,61942 | 0,108246 |
| мед | 0,027247 | 0,074809 | 0,113301 | 0,311079 | 0,36422 | 0,716400 |
| овощи прочие | 0,279548 | 0,084580 | 0,011175 | 0,003381 | 3,30513 | **0,001286** |
| Лук - чеснок | -0,285146 | 0,103297 | -0,085026 | 0,030801 | -2,76046 | **0,006774** |
| ячмень | 0,094642 | 0,069854 | 0,035806 | 0,026428 | 1,35486 | 0,178264 |
| бобы | 0,175180 | 0,071127 | 0,088117 | 0,035778 | 2,46291 | **0,015347** |

Таблица 2.2.3.4.2 Таблица 2.2.3.4.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| кукуруза | -0,010676 | 1,0000 | -0,01068 |  | кукуруза | -0,010676 | 1,0000 | -0,01068 |
| рис | -0,006771 | 14,0000 | -0,09479 |  | рис | -0,006771 | 14,0000 | -0,09479 |
| пшеница | -0,002880 | 360,0000 | -1,03692 |  | пшеница | -0,002880 | 360,0000 | -1,03692 |
| картофель | 0,023674 | **350,0000** | **8,28582** |  | картофель | 0,023674 | **346,5000** | **8,20296** |
| томат | -0,002105 | 53,0000 | -0,11156 |  | томат | -0,002105 | 53,0000 | -0,11156 |
| цитрусы | 0,019073 | 16,0000 | 0,30517 |  | цитрусы | 0,019073 | 16,0000 | 0,30517 |
| яблоки | 0,025409 | 47,0000 | 1,19421 |  | яблоки | 0,025409 | 47,0000 | 1,19421 |
| мед | 0,113301 | 1,0000 | 0,11330 |  | мед | 0,113301 | 1,0000 | 0,11330 |
| овощи прочие | 0,011175 | 178,0000 | 1,98921 |  | овощи прочие | 0,011175 | 178,0000 | 1,98921 |
| лук,чеснок | -0,085026 | 41,0000 | -3,48606 |  | лук,чеснок | -0,085026 | 41,0000 | -3,48606 |
| ячмень | 0,035806 | 3,0000 | 0,10742 |  | ячмень | 0,035806 | 3,0000 | 0,10742 |
| бобы | 0,088117 | 0,0000 | 0,00000 |  | бобы | 0,088117 | 0,0000 | 0,00000 |
| Intercept |  |  | 4,35312 |  | Intercept |  |  | 4,35312 |
| Predicted |  |  | **11,60824** |  | Predicted |  | 99,22% | **11,52538** |
| -95,0%CL |  |  | 9,46790 |  | -95,0%CL |  |  | 9,40619 |
| +95,0%CL |  |  | 13,74857 |  | +95,0%CL |  | 0,78% | 13,64457 |

**2.2.3.5 Нутриенты**

Значимой статистической связью с регрессионной моделью связаны переменные энергия и железо животное (Таблица 2.2.3.5.1). Наибольшую изменчивость зависимой переменной вызывает суточное содержание в пище энергии (%) (Таблица 2.2.3.4.2). Снижение на 1% калорийности суточного рациона россиянина может сопровождаться снижением на 0,86% КЗ РТМ (Таблица 2.2.3.5.3).

Таблица 2.2.3.5.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: CORPUS UT (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак тела матки |  |  |
| R= ,74571413 R?= ,55608957 Adjusted R?= ,52963133 |  |  |  |  |  |  |
| F(9,151)=21,018 p<0,0000 Std.Error of estimate: 3,4564 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | -0,36526 | 3,684917 | -0,09912 | 0,921171 |
| энергия | 0,662495 | 0,234078 | 0,34293 | 0,121166 | 2,83023 | **0,005285** |
| жир | -0,012109 | 0,127371 | -0,00356 | 0,037490 | -0,09507 | 0,924383 |
| протеин | 0,226143 | 0,244988 | 0,06844 | 0,074144 | 0,92308 | 0,357440 |
| сахар | 0,091558 | 0,081943 | 0,01139 | 0,010194 | 1,11734 | 0,265624 |
| вит.A | 0,075469 | 0,084380 | 0,55508 | 0,620622 | 0,89440 | 0,372534 |
| ретинол | -0,078018 | 0,083278 | -0,20565 | 0,219517 | -0,93684 | 0,350337 |
| железо жив. | -0,293964 | 0,140456 | -1,09735 | 0,524317 | -2,09292 | **0,038029** |
| железо раст. | 0,099616 | 0,066912 | 0,16655 | 0,111871 | 1,48876 | 0,138635 |
| дефициты энергии | -0,101272 | 0,104827 | -0,00715 | 0,007405 | -0,96608 | 0,335547 |

Таблица 2.2.3.5.2 таблица 2.2.3.5.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| энергия | 0,34293 | **23,0000** | **7,88732** |  | энергия | 0,34293 | **22,7700** | **7,80845** |
| жир | -0,00356 | 56,0000 | -0,19960 |  | жир | -0,00356 | 56,0000 | -0,19960 |
| протеин | 0,06844 | 49,0000 | 3,35360 |  | протеин | 0,06844 | 49,0000 | 3,35360 |
| сахар | 0,01139 | 111,0000 | 1,26432 |  | сахар | 0,01139 | 111,0000 | 1,26432 |
| вит.A | 0,55508 | 3,0000 | 1,66524 |  | вит.A | 0,55508 | 3,0000 | 1,66524 |
| ретинол | -0,20565 | 6,0000 | -1,23391 |  | ретинол | -0,20565 | 6,0000 | -1,23391 |
| железо жив. | -1,09735 | 3,1000 | -3,40180 |  | железо жив. | -1,09735 | 3,1000 | -3,40180 |
| железо раст. | 0,16655 | 8,8000 | 1,46564 |  | железо раст. | 0,16655 | 8,8000 | 1,46564 |
| дефициты энергии | -0,00715 | 160,0000 | -1,14467 |  | дефициты энергии | -0,00715 | 160,0000 | -1,14467 |
| Intercept |  |  | -0,36526 |  | Intercept |  |  | -0,36526 |
| Predicted |  |  | **9,29088** |  | Predicted |  | 99,14% | **9,21200** |
| -95,0%CL |  |  | 8,22023 |  | -95,0%CL |  |  | 8,13432 |
| +95,0%CL |  |  | 10,36152 |  | +95,0%CL |  | 0,86% | 10,28969 |

Таким образом, суммируя все наиболее значимые влияния на регрессионную модель РТМ переменные, можно заключить, что снижение на 1% суточного потребления пива, яиц, подсолнечного масла, картофеля и общей калорийности рациона может снизить КЗ РТМ на 2,68% (0,16%, 0,40%,0,48%, 0,78%, 0,86%). Переменные, отрицательно значимо связанные с регрессионной моделью могут рассматриваться в качестве повышающих устойчивость к РТМ. К ним относятся суточное потребление баранины, масла оливкового, кукурузы, лука-чеснока и железо животного.



Рисунок 2.2.3.1

Наблюдаемые популяционные КЗ рака тела матки и прогнозируемые КЗ в полной модели «ЧВ аллелей NAT2, широта, все продукты и нутриенты». Примечания: Observed and Predicted Values – наблюдаемые и прогнозируемые уровни зависимой переменной популяционного коэффициента заболеваемости - КЗ

**2.2.4 Рак яичника**

**2.2.4.1 Напитки**

Статистически значимо с регрессионной моделью РЯ из группы «напитки» связаны переменные суточный душевой доход, широта, крепкий алкоголь и пиво (Таблица 2.2.4.1.1). Все значимые связи положительные. Наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает суточное потребление пива (Таблица 2.2.4.1.2). Снижение на 1% суточного потребления пива в России может сопровождаться снижением на 0, 21% КЗ РЯ (Таблица 2.2.4.1.3).

Таблица 2.2.4.1.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: OVARY (Spreadsheet4.sta) |  | РЯ |  | Рак яичника |  |  |
| R= ,73273999 R?= ,53690789 Adjusted R?= ,51544004 |  |  |  |  |  |  |
| F(7,151)=25,010 p<0,0000 Std.Error of estimate: 2,0994 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 3,418264 | 0,393590 | 8,68484 | **0,000000** |
| душевой доход | 0,212799 | 0,084665 | 0,041498 | 0,016510 | 2,51343 | **0,013005** |
| Широта | 0,255243 | 0,073352 | 0,045188 | 0,012986 | 3,47968 | **0,000656** |
| Долгота | 0,011379 | 0,057958 | 0,000672 | 0,003424 | 0,19633 | 0,844615 |
| кр.алкоголь | 0,178521 | 0,062054 | 0,052165 | 0,018132 | 2,87686 | **0,004599** |
| вино | 0,023199 | 0,077352 | 0,002212 | 0,007375 | 0,29992 | 0,764652 |
| пиво | 0,345575 | 0,084723 | 0,011613 | 0,002847 | 4,07890 | **0,000073** |
| кофе | -0,105549 | 0,081127 | -0,041641 | 0,032007 | -1,30102 | 0,195232 |

Таблица 2.2.4.1.2 Таблица 2.2.4.1.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| Д.доход | 0,041498 | 15,8000 | 0,65566 |  | Д.доход | 0,041498 | 15,8000 | 0,65566 |
| Широта | 0,045188 | **55,5000** | **2,50795** |  | Широта | 0,045188 | **55,5000** | **2,50795** |
| Долгота | 0,000672 | 65,0000 | 0,04369 |  | Долгота | 0,000672 | 65,0000 | 0,04369 |
| кр.алкоголь | 0,052165 | 29,0000 | 1,51277 |  | кр.алкоголь | 0,052165 | 29,0000 | 1,51277 |
| вино | 0,002212 | 17,0000 | 0,03760 |  | вино | 0,002212 | 17,0000 | 0,03760 |
| пиво | 0,011613 | **158,0000** | **1,83489** |  | пиво | 0,011613 | **156,4200** | **1,81654** |
| кофе | -0,041641 | 6,0000 | -0,24985 |  | кофе | -0,041641 | 6,0000 | -0,24985 |
| Intercept |  |  | 3,41826 |  | Intercept |  |  | 3,41826 |
| Predicted |  |  | **9,76098** |  | Predicted |  | 99,79% | **9,74263** |
| -95,0%CL |  |  | 8,80523 |  | -95,0%CL |  |  | 8,78760 |
| +95,0%CL |  |  | 10,71673 |  | +95,0%CL |  | 0,21% | 10,69766 |

**2.2.4.2 Белковые продукты**

Статистически значимо с регрессионной моделью взаимосвязаны суточные потребления мяса барана, свиньи и молока цельного (Таблица 2.2.4.2.1). Причем, мясо барана связано с моделью отрицательной корреляционной связью. Наибольшую изменчивость зависимой переменной КЗ РЯ вызывает переменная «молоко цельное» (Таблица 2.2.4.2.2). Снижение на 1% суточного потребления молока цельного может сопровождаться снижением КЗ РЯ на 0,21%(таблица 2.2.4.2.3).

Таблица 2.2.4.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: OVARY (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак яичника |  |  |
| R= ,74097395 R?= ,54904240 Adjusted R?= ,50426646 |  |  |  |  |  |  |
| F(14,141)=12,262 p<,00000 Std.Error of estimate: 2,1104 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(141) | p-level |
| Intercept |  |  | 3,081114 | 0,600271 | 5,13287 | **0,000001** |
| мясо пт. | 0,023850 | 0,086030 | 0,001877 | 0,006772 | 0,27722 | 0,782015 |
| мясо кр.р. | -0,012801 | 0,086683 | -0,001422 | 0,009626 | -0,14767 | 0,882813 |
| рыба пресн | 0,033989 | 0,060659 | 0,011598 | 0,020698 | 0,56034 | 0,576138 |
| рыба морск. | -0,046216 | 0,072836 | -0,010416 | 0,016416 | -0,63452 | 0,526769 |
| яйцо | 0,135274 | 0,090657 | 0,029553 | 0,019806 | 1,49216 | 0,137892 |
| баранина | -0,174700 | 0,071547 | -0,037219 | 0,015243 | -2,44174 | **0,015855** |
| свинина | 0,257310 | 0,111785 | 0,018091 | 0,007859 | 2,30183 | **0,022810** |
| молоко цельное | 0,230541 | 0,088897 | 0,004801 | 0,001851 | 2,59336 | **0,010507** |
| молоко обезж. | 0,064493 | 0,074175 | 0,003970 | 0,004566 | 0,86947 | 0,386067 |
| сыр | 0,115466 | 0,094340 | 0,021419 | 0,017501 | 1,22393 | 0,223019 |
| морепрод | -0,097549 | 0,079386 | -0,054271 | 0,044166 | -1,22880 | 0,221194 |

Таблица 2.2.4.2.2 Таблица 2.2.4.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | 0,005391 | 45,0000 | 0,242585 |  |  | мясо пт. | 0,005391 | 45,0000 | 0,242585 |
| мясо кр.р. | 0,002641 | 49,0000 | 0,129422 |  |  | мясо кр.р. | 0,002641 | 49,0000 | 0,129422 |
| рыба пресн | 0,012820 | 10,0000 | 0,128202 |  |  | рыба пресн | 0,012820 | 10,0000 | 0,128202 |
| рыба морск | -0,009050 | 16,0000 | -0,144799 |  |  | рыба морск | -0,009050 | 16,0000 | -0,144799 |
| яйцо | 0,031579 | 37,0000 | 1,168440 |  |  | яйцо | 0,031579 | 37,0000 | 1,168440 |
| баранина | -0,031901 | 3,0000 | -0,095703 |  |  | баранина | -0,031901 | 3,0000 | -0,095703 |
| свинина | 0,021939 | 41,0000 | 0,899485 |  |  | свинина | 0,021939 | 41,0000 | 0,899485 |
| молоко цельное | 0,005651 | **316,0000** | **1,785768** |  |  | молоко цельное | 0,005651 | **312,8400** | **1,767911** |
| молоко обезж | 0,005158 | 30,0000 | 0,154740 |  |  | молоко обезж | 0,005158 | 30,0000 | 0,154740 |
| сыр | 0,022230 | 14,0000 | 0,311220 |  |  | сыр | 0,022230 | 14,0000 | 0,311220 |
| морепрод | -0,049298 | 2,0000 | -0,098596 |  |  | морепрод | -0,049298 | 2,0000 | -0,098596 |
| Intercept |  |  | 3,484944 |  |  | Intercept |  |  | 3,484944 |
| Predicted |  |  | **8,433162** |  |  | Predicted |  | 99.79% | **8,415304** |
| -95,0%CL |  |  | 7,409733 |  |  | -95,0%CL |  |  | 7,393848 |
| +95,0%CL |  |  | 9,456590 |  |  | +95,0%CL |  | 0,21% | 9,436761 |

**2.2.4.3 Масла**

Из группы масел статистически значимо с моделью связаны переменные масло сои, масло подсолнечное и масло сливочное (Таблица 2.2.4.3.1). Наибольшую изменчивость зависимой переменной вызывает масло подсолнечное (Таблица 2.2.4.3.2). Оливковое масло связано с моделью отрицательной, но не значимой связью.

Снижение на 1% суточного потребления масла подсолнечного для россиянина может сопровождаться снижением КЗ РЯ на 0,30% (Таблица 2.2.4.3.3).

Таблица 2.2.4.3.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: OVARY (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  | рак яичника |  |  |
| R= ,59129809 R?= ,34963343 Adjusted R?= ,33284978 |  |  |  |  |  | p-level |
| F(4,155)=20,832 p<,00000 Std.Error of estimate: 2,4473 |  |  |  |  |  | 0,000001 |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level |
| Intercept |  |  | 4,523565 | 0,302924 | 14,93299 | **0,000000** |
| масло сои | 0,139141 | 0,065475 | 0,043452 | 0,020447 | 2,12510 | **0,035163** |
| масло подс. | 0,332593 | 0,068297 | 0,130953 | 0,026891 | 4,86982 | **0,000003** |
| масло оливковое | -0,076289 | 0,066019 | -0,040361 | 0,034928 | -1,15555 | 0,249643 |
| масло сливочное | 0,396392 | 0,067683 | 0,265072 | 0,045261 | 5,85656 | **0,000000** |

Таблица 2.2.4.3.2 таблица 2.2.4.3.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| масло сои | 0,043452 | 3,00000 | 0,13036 |  | масло сои | 0,043452 | 3,00000 | 0,13036 |
| масло подс. | 0,130953 | **26,00000** | **3,40478** |  | масло подс. | 0,130953 | **25,74000** | **3,37073** |
| масло оливковое | -0,040361 | 0,00000 | 0,00000 |  | масло оливковое | -0,040361 | 0,00000 | 0,00000 |
| масло сливочное | 0,265072 | 7,00000 | 1,85550 |  | масло сливочное | 0,265072 | 7,00000 | 1,85550 |
| Intercept |  |  | 4,52356 |  | Intercept |  |  | 4,52356 |
| Predicted |  |  | 9,91420 |  | Predicted |  | 99,70% | 9,88015 |
| -95,0%CL |  |  | 8,73062 |  | -95,0%CL |  |  | 8,70866 |
| +95,0%CL |  |  | 11,09778 |  | +95,0%CL |  | 0,30% | 11,05165 |

**2.2.4.4 Овощи, фрукты, зерновые**

Статистически значимо с моделью связаны суточное потребление кукурузы и картофеля. Причем, кукуруза связана отрицательной связью. А картофель положительной корреляционной связью (Таблица 2.2.4.4.1). Наибольшую изменчивость зависимой переменной вызывает переменная суточное потребление картофеля (Таблица 2.2.4.4.2). Снижение на 1% потребления потребления картофеля может сопровождаться снижением КЗ РЯ на 0,57% (Таблица 2.2.4.4.3).

Таблица 2.2.4.4.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: OVARY |  | РЯ |  | рак яичника |  |  |
| R= ,76544306 R?= ,58590308 Adjusted R?= ,54031443 |  |  |  |  |  |  |
| F(12,109)=12,852 p<,00000 Std.Error of estimate: 2,0897 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(109) | p-level |
| Intercept |  |  | 4,765365 | 0,784478 | 6,07456 | **0,000000** |
| кукуруза | -0,225285 | 0,079318 | -0,008216 | 0,002893 | -2,84026 | **0,005380** |
| рис | 0,033201 | 0,092048 | 0,001169 | 0,003241 | 0,36069 | 0,719027 |
| пшеница | -0,046897 | 0,118084 | -0,001092 | 0,002751 | -0,39714 | 0,692037 |
| картофель | 0,580310 | 0,094616 | 0,017234 | 0,002810 | 6,13331 | **0,000000** |
| томат | -0,148011 | 0,098268 | -0,007810 | 0,005185 | -1,50620 | 0,134908 |
| цитрусы | 0,123254 | 0,072388 | 0,008303 | 0,004876 | 1,70268 | 0,091478 |
| яблоки | 0,133768 | 0,099407 | 0,012743 | 0,009470 | 1,34566 | 0,181205 |
| мед | 0,100946 | 0,075906 | 0,249682 | 0,187749 | 1,32988 | 0,186336 |
| овощи прочие | 0,082193 | 0,085821 | 0,001954 | 0,002041 | 0,95773 | 0,340319 |
| лук, чеснок | -0,123727 | 0,104811 | -0,021945 | 0,018590 | -1,18047 | 0,240383 |
| ячмень | 0,099372 | 0,070878 | 0,022363 | 0,015950 | 1,40202 | 0,163752 |
| бобы | 0,077549 | 0,072170 | 0,023202 | 0,021593 | 1,07452 | 0,284962 |

Таблица 2.2.4.4.2 Таблица 2.2.4.4.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| кукуруза | -0,008216 | 1,0000 | -0,00822 |  | кукуруза | -0,008216 | 1,0000 | -0,00822 |
| рис | 0,001169 | 14,0000 | 0,01637 |  | рис | 0,001169 | 14,0000 | 0,01637 |
| пшеница | -0,001092 | 360,0000 | -0,39329 |  | пшеница | -0,001092 | 360,0000 | -0,39329 |
| картофель | 0,017234 | **350,0000** | **6,03205** |  | картофель | 0,017234 | **346,5000** | **5,97173** |
| томат | -0,007810 | 53,0000 | -0,41392 |  | томат | -0,007810 | 53,0000 | -0,41392 |
| цитрусы | 0,008303 | 16,0000 | 0,13284 |  | цитрусы | 0,008303 | 16,0000 | 0,13284 |
| яблоки | 0,012743 | 47,0000 | 0,59891 |  | яблоки | 0,012743 | 47,0000 | 0,59891 |
| мед | 0,249682 | 1,0000 | 0,24968 |  | мед | 0,249682 | 1,0000 | 0,24968 |
| овощи прочие | 0,001954 | 178,0000 | 0,34789 |  | овощи прочие | 0,001954 | 178,0000 | 0,34789 |
| Лук, чеснок | -0,021945 | 41,0000 | -0,89974 |  | лук, чеснок | -0,021945 | 41,0000 | -0,89974 |
| ячмень | 0,022363 | 3,0000 | 0,06709 |  | ячмень | 0,022363 | 3,0000 | 0,06709 |
| бобы | 0,023202 | 0,0000 | 0,00000 |  | бобы | 0,023202 | 0,0000 | 0,00000 |
| Intercept |  |  | 4,76537 |  | Intercept |  |  | 4,76537 |
| Predicted |  |  | 10,49503 |  | Predicted |  | 99,43% | 10,43471 |
| -95,0%CL |  |  | 9,20325 |  | -95,0%CL |  |  | 9,15569 |
| +95,0%CL |  |  | 11,78680 |  | +95,0%CL |  | 0,57% | 11,71372 |

**2.2.4.5 Нутриенты**

Значимо и положительно с моделью РЯ связана переменная «энергия» (Таблица 2.2.4.5.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную тоже оказывает только энергия (Таблица 2.2.4.5.2). Снижение на 1% суммарной калорийности суточного рациона может привести к снижению КЗ РЯ в России на 0,64%.

Таблица 2.2.4.5.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: OVARY |  | РЯ |  | рак яичника |  |  |
| R= ,68111859 R?= ,46392254 Adjusted R?= ,43197090 |  |  |  |  |  |  |
| F(9,151)=14,520 p<,00000 Std.Error of estimate: 2,2701 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 3,966736 | 2,420204 | 1,63901 | 0,103293 |
| энергия | 0,696719 | 0,257233 | 0,215543 | 0,079580 | 2,70851 | **0,007539** |
| жир | -0,044537 | 0,139970 | -0,007835 | 0,024623 | -0,31819 | 0,750781 |
| протеин | -0,008359 | 0,269223 | -0,001512 | 0,048697 | -0,03105 | 0,975271 |
| сахар | 0,053674 | 0,090048 | 0,003991 | 0,006695 | 0,59606 | 0,552030 |
| вит. A | 0,159834 | 0,092727 | 0,702611 | 0,407616 | 1,72371 | 0,086807 |
| ретинол | -0,022074 | 0,091515 | -0,034777 | 0,144176 | -0,24121 | 0,809719 |
| железо жив. | -0,265799 | 0,154350 | -0,593012 | 0,344364 | -1,72205 | 0,087108 |
| железо раст. | -0,001754 | 0,073530 | -0,001753 | 0,073475 | -0,02386 | 0,980997 |
| дефициты энергии | -0,158594 | 0,115196 | -0,006696 | 0,004864 | -1,37673 | 0,170634 |

Таблица 2.2.4.5.2 Таблица 2.2.4.5.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | Минус % |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| энергия | 0,215543 | **23,0000** | **4,95749** |  | энергия | 0,215543 | **22,7700** | **4,90792** |
| жир | -0,007835 | 56,0000 | -0,43875 |  | жир | -0,007835 | 56,0000 | -0,43875 |
| протеин | -0,001512 | 49,0000 | -0,07409 |  | протеин | -0,001512 | 49,0000 | -0,07409 |
| сахар | 0,003991 | 111,0000 | 0,44298 |  | сахар | 0,003991 | 111,0000 | 0,44298 |
| вит.A | 0,702611 | 3,0000 | 2,10783 |  | вит.A | 0,702611 | 3,0000 | 2,10783 |
| ретинол | -0,034777 | 6,0000 | -0,20866 |  | ретинол | -0,034777 | 6,0000 | -0,20866 |
| железо жив. | -0,593012 | 3,1000 | -1,83834 |  | железо жив. | -0,593012 | 3,1000 | -1,83834 |
| железо раст. | -0,001753 | 8,8000 | -0,01543 |  | железо раст. | -0,001753 | 8,8000 | -0,01543 |
| дефициты энергии | -0,006696 | 160,0000 | -1,07137 |  | дефициты энергии | -0,006696 | 160,0000 | -1,07137 |
| Intercept |  |  | 3,96674 |  | Intercept |  |  | 3,96674 |
| Predicted |  |  | **7,82841** |  | Predicted |  | 99,36% | **7,77884** |
| -95,0%CL |  |  | 7,12523 |  | -95,0%CL |  |  | 7,07103 |
| +95,0%CL |  |  | 8,53160 |  | +95,0%CL |  | 0,64% | 8,48665 |

Таким образом, значимо положительно на регрессионную модель РЯ оказывают влияние Д. доход, широта, кр. алкоголь, пиво, мясо барана, мясо свиньи, молоко цельное, масло сои, подсолнечное и сливочное, кукуруза, картофель, энергия. Мясо барана и кукуруза связаны отрицательной связью с моделями, поэтому эти продукты могут рассматриваться как безопасные с точки зрения РЯ. Продукты, связаные положительной связью, представляют группу риска. Снижение на 1% продуктов, оказывающих наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной (пиво, молоко цельное, масло подсолнечное, картофель и суточное содержание энергии в пищи) может снизить КЗ РЯ на 1,92% (0,21%,0,21%, 0,30%, 0,57%, 0,64%).

Рисунок 2.2.4.1

Наблюдаемый популяционный КЗ раком яичника и прогнозируемый КЗ в модели МКН «ЧВ аллелей NAT2, широты и всех продуктов». Примечания: Observed and Predicted Values – наблюдаемые и прогнозируемые уровни зависимой переменной популяционного коэффициента заболеваемости - КЗ



**2.2.5 Рак простаты**

**2.2.5.1 Напитки**

В регрессионной модели РП значимо связаны с моделью д.доход, вино, пиво и кофе. Все связи положительные (Таблица 2.2.5.1.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает суточное потребление пива (Таблица 2.2.5.1.2). Снижение на 1% потребления пива в России может снизить КЗ РП на 0,62% (таблица 2.2.5.1.3).

Таблица 2.2.5.1.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: PROSTATE (Spreadsheet4.sta) |  | РП |  | рак простаты |  |  |
| R= ,75177268 R?= ,56516217 Adjusted R?= ,54500412 |  |  |  |  |  |  |
| F(7,151)=28,037 p<0,0000 Std.Error of estimate: 21,306 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 16,17881 | 3,994258 | 4,05052 | **0,000081** |
| Д. доход | 0,223401 | 0,082041 | 0,45625 | 0,167552 | 2,72304 | **0,007231** |
| широта | -0,133253 | 0,071079 | -0,24707 | 0,131789 | -1,87471 | 0,062764 |
| долгота | 0,017600 | 0,056162 | 0,01089 | 0,034744 | 0,31339 | 0,754420 |
| кр.алкоголь | -0,022419 | 0,060131 | -0,06861 | 0,184014 | -0,37284 | 0,709790 |
| вино | 0,152097 | 0,074955 | 0,15187 | 0,074845 | 2,02917 | **0,044198** |
| пиво | 0,434645 | 0,082097 | 0,15297 | 0,028894 | 5,29426 | **0,000000** |
| кофе | 0,172384 | 0,078613 | 0,71225 | 0,324813 | 2,19281 | **0,029851** |

Таблица 2.2.5.1.2 Таблица 2.2.5.1.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| Д. доход | 0,456250 | 15,8000 | 7,2087 |  | Д. доход | 0,456250 | 15,8000 | 7,2087 |
| широта | -0,247065 | 55,5000 | -13,7121 |  | широта | -0,247065 | 55,5000 | -13,7121 |
| долгота | 0,010888 | 65,0000 | 0,7077 |  | долгота | 0,010888 | 65,0000 | 0,7077 |
| кр.алкоголь | -0,068608 | 29,0000 | -1,9896 |  | кр.алкоголь | -0,068608 | 29,0000 | -1,9896 |
| вино | 0,151872 | 17,0000 | 2,5818 |  | вино | 0,151872 | 17,0000 | 2,5818 |
| пиво | 0,152970 | **158,0000** | **24,1693** |  | пиво | 0,152970 | **156,4200** | **23,9276** |
| кофе | 0,712253 | 6,0000 | 4,2735 |  | кофе | 0,712253 | 6,0000 | 4,2735 |
| Intercept |  |  | 16,1788 |  | Intercept |  |  | 16,1788 |
| Predicted |  |  | 39,4182 |  | Predicted |  | 99,38% | 39,1765 |
| -95,0%CL |  |  | 29,7189 |  | -95,0%CL |  |  | 29,4845 |
| +95,0%CL |  |  | 49,1174 |  | +95,0%CL |  | 0,62% | 48,8684 |

**2.2.5.2 Белковые продукты**

Из белковых продуктов значимо связаны с регрессионной моделью РП мясо птицы, мясо кр. р. скота, яйцо, мясо баранина (Таблица 2.2.5.2.1). Наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает мясо кр. р. скота (Таблица 2.2.5.2.2). Снижение на 1% потребления этого продукта может снизить КЗ РП на 0,35% (Таблица 2.2.5.2.3).

Таблица 2.2.5.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: Рак простаты |  | РП |  | рак простаты |  |  |
| R= ,78215379 R?= ,61176455 Adjusted R?= ,57321634 |  |  |  |  |  |  |
| F(14,141)=15,870 p<0,0000 Std.Error of estimate: 20,178 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(141) | p-level |
| Intercept |  |  | 4,676649 | 5,739315 | 0,81484 | 0,416536 |
| мясо пт. | 0,189925 | 0,079824 | 0,154063 | 0,064751 | 2,37931 | **0,018684** |
| мясо кр.р. | 0,211691 | 0,080429 | 0,242245 | 0,092038 | 2,63202 | **0,009433** |
| рыба пресн. | -0,051671 | 0,056283 | -0,181682 | 0,197898 | -0,91806 | 0,360156 |
| рыба морск. | 0,033076 | 0,067581 | 0,076819 | 0,156959 | 0,48942 | 0,625305 |
| яйцо | -0,201453 | 0,084116 | -0,453516 | 0,189365 | -2,39493 | **0,017937** |
| баранина | -0,147929 | 0,066385 | -0,324757 | 0,145739 | -2,22834 | **0,027441** |
| свинина | 0,065238 | 0,103720 | 0,047265 | 0,075144 | 0,62898 | 0,530378 |
| молоко цельное | -0,054643 | 0,082483 | -0,011726 | 0,017700 | -0,66247 | 0,508750 |
| молоко обезж. | 0,056456 | 0,068823 | 0,035811 | 0,043656 | 0,82030 | 0,413428 |
| сыр | 0,169468 | 0,087534 | 0,323948 | 0,167326 | 1,93603 | 0,054865 |
| Морепрод. | 0,065165 | 0,073658 | 0,373589 | 0,422281 | 0,88469 | 0,377829 |

Таблица 2.2.5.2.2 Таблица 2.2.5.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | 0,208099 | 45,0000 | 9,3645 |  | мясо пт. | 0,208099 | 45,0000 | 9,3645 |
| мясо кр.р. | 0,298774 | **49,0000** | **14,6399** |  | мясо кр.р. | 0,298774 | **48,5100** | **14,4935** |
| рыба пресн. | -0,166643 | 10,0000 | -1,6664 |  | рыба пресн. | -0,166643 | 10,0000 | -1,6664 |
| рыба морск. | 0,102181 | 16,0000 | 1,6349 |  | рыба морск. | 0,102181 | 16,0000 | 1,6349 |
| яйцо | -0,423489 | 37,0000 | -15,6691 |  | яйцо | -0,423489 | 37,0000 | -15,6691 |
| баранина | -0,257076 | 3,0000 | -0,7712 |  | баранина | -0,257076 | 3,0000 | -0,7712 |
| свинина | 0,098174 | 41,0000 | 4,0251 |  | свинина | 0,098174 | 41,0000 | 4,0251 |
| молоко цельное | -0,000679 | 316,0000 | -0,2144 |  | молоко цельное | -0,000679 | 316,0000 | -0,2144 |
| молоко обезж. | 0,052376 | 30,0000 | 1,5713 |  | молоко обезж. | 0,052376 | 30,0000 | 1,5713 |
| сыр | 0,331584 | 14,0000 | 4,6422 |  | сыр | 0,331584 | 14,0000 | 4,6422 |
| Морепрод. | 0,434462 | 2,0000 | 0,8689 |  | Морепрод. | 0,434462 | 2,0000 | 0,8689 |
| Intercept |  |  | 10,9458 |  | Intercept |  |  | 10,9458 |
| Predicted |  |  | 40,4636 |  | Predicted |  | 99.65% | 40,3172 |
| -95,0%CL |  |  | 30,6259 |  | -95,0%CL |  |  | 30,4908 |
| +95,0%CL |  |  | 50,3013 |  | +95,0%CL |  | 0,35% | 50,1435 |

**2.2.5.3 Масла**

На регрессионную модель РП значимое влияние оказывает мало сои и масло сливочное (Таблица 2.2.5.3.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает масло сливочное (Таблица 2.2.5.3.2). Снижение потребления масла сливочного на 1% может снизить КЗ РП на 0,63%.

Таблица 2.2.5.3.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: PROSTATE (Spreadsheet4а.sta) |  | РП |  | Рак простаты |  |  |
| R= ,65165648 R?= ,42465617 Adjusted R?= ,40980859 |  |  |  |  |  |  |
| F(4,155)=28,601 p<,00000 Std.Error of estimate: 24,206 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level |
| Intercept |  |  | 13,85809 | 2,996243 | 4,625155 | **0,000008** |
| масло сои | 0,300457 | 0,061583 | 0,98672 | 0,202242 | 4,878893 | **0,000003** |
| масло подс. | -0,005701 | 0,064237 | -0,02361 | 0,265978 | -0,088749 | 0,929396 |
| масло оливковое | 0,045715 | 0,062095 | 0,25434 | 0,345475 | 0,736207 | 0,462718 |
| масло сливочное | 0,544671 | 0,063660 | 3,83028 | 0,447676 | 8,555923 | **0,000000** |

Таблица 2.2.5.3.2 Таблица 2.2.5.3.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| смасло сои | 0,986716 | 3,00000 | 2,96015 |  | смасло сои | 0,986716 | 3,00000 | 2,96015 |
| масло подс. | -0,023605 | 26,00000 | -0,61374 |  | масло подс. | -0,023605 | 26,00000 | -0,61374 |
| масло оливковое | 0,254341 | 0,00000 | 0,00000 |  | масло оливковое | 0,254341 | 0,00000 | 0,00000 |
| масло сливочное | 3,830279 | **7,00000** | **26,81195** |  | масло соивочное | 3,830279 | **6,93000** | **26,54383** |
| Intercept |  |  | 13,85809 |  | Intercept |  |  | 13,85809 |
| Predicted |  |  | **43,01645** |  | Predicted |  | 99,37% | **42,74833** |
| -95,0%CL |  |  | 31,30959 |  | -95,0%CL |  |  | 31,04521 |
| +95,0%CL |  |  | 54,72331 |  | +95,0%CL |  | 0,63% | 54,45145 |

**2.2.5.4 Овощи, фрукты, зерновые**

Из этой группы продуктов значимое влияние на регрессионную модель РП оказывают кукуруза, картофель, цитрусы, яблоки, лук-чеснок (Таблица 2.2.5.4.1). Наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной оказывает переменная картофель (Таблица 2.2.5.4.2). Снижение потребления картофеля на 1% может снизить КЗ РП на 0,67% (Таблица 2.2.5.4.3)

Таблица 2.2.5.4.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: PROSTATE (Spreadsheet4.sta) |  | РП |  | рак простаты |  |  |
| R= ,79449157 R?= ,63121686 Adjusted R?= ,58682629 |  |  |  |  |  |  |
| F(13,108)=14,220 p<,00000 Std.Error of estimate: 19,685 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(109) | p-level |
| Intercept |  |  | 40,08738 | 7,901717 | 5,07325 | **0,000002** |
| кукуруза | -0,226382 | 0,080405 | -0,08204 | 0,029137 | -2,81553 | **0,005781** |
| рис | -0,171929 | 0,093308 | -0,06016 | 0,032648 | -1,84259 | 0,068107 |
| пшеница | -0,208289 | 0,119702 | -0,04821 | 0,027708 | -1,74007 | 0,084669 |
| картофель | 0,253848 | 0,095912 | 0,07491 | 0,028304 | 2,64667 | **0,009332** |
| томат | -0,042902 | 0,099614 | -0,02249 | 0,052227 | -0,43069 | 0,667547 |
| цитрусы | 0,400300 | 0,073380 | 0,26794 | 0,049116 | 5,45518 | **0,000000** |
| яблоки | 0,251490 | 0,100768 | 0,23805 | 0,095382 | 2,49573 | **0,014068** |
| мед | 0,022949 | 0,076946 | 0,56403 | 1,891113 | 0,29825 | 0,766078 |
| овощи прочие | 0,013210 | 0,086996 | 0,00312 | 0,020555 | 0,15184 | 0,879593 |
| лук, чеснок | -0,344665 | 0,106247 | -0,60743 | 0,187248 | -3,24400 | **0,001565** |
| ячмень | 0,038871 | 0,071849 | 0,08692 | 0,160662 | 0,54101 | 0,589606 |
| бобы | 0,101011 | 0,073159 | 0,30030 | 0,217500 | 1,38070 | 0,170195 |

Таблица 2.2.5.4.2 таблица 2.2.5.4.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | Минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| кукуруза | -0,082036 | 1,0000 | -0,0820 |  | кукуруза | -0,082036 | 1,0000 | -0,0820 |
| рис | -0,060157 | 14,0000 | -0,8422 |  | рис | -0,060157 | 14,0000 | -0,8422 |
| пшеница | -0,048213 | 360,0000 | -17,3568 |  | пшеница | -0,048213 | 360,0000 | -17,3568 |
| картофель | 0,074910 | **350,0000** | **26,2187** |  | картофель | 0,074910 | **346,5000** | **25,9565** |
| томат | -0,022494 | 53,0000 | -1,1922 |  | томат | -0,022494 | 53,0000 | -1,1922 |
| цитрусы | 0,267938 | 16,0000 | 4,2870 |  | цитрусы | 0,267938 | 16,0000 | 4,2870 |
| яблоки | 0,238048 | 47,0000 | 11,1883 |  | яблоки | 0,238048 | 47,0000 | 11,1883 |
| мед | 0,564029 | 1,0000 | 0,5640 |  | мед | 0,564029 | 1,0000 | 0,5640 |
| овощи прочие | 0,003121 | 178,0000 | 0,5556 |  | овощи прочие | 0,003121 | 178,0000 | 0,5556 |
| лук,чеснок | -0,607432 | 41,0000 | -24,9047 |  | лук,чеснок | -0,607432 | 41,0000 | -24,9047 |
| ячмень | 0,086919 | 3,0000 | 0,2608 |  | ячмень | 0,086919 | 3,0000 | 0,2608 |
| бобы | 0,300302 | 0,0000 | 0,0000 |  | бобы | 0,300302 | 0,0000 | 0,0000 |
| Intercept |  |  | 40,0874 |  | Intercept |  |  | 40,0874 |
| Predicted |  |  | 38,7837 |  | Predicted |  | 99,33% | 38,5215 |
| -95,0%CL |  |  | 25,7722 |  | -95,0%CL |  |  | 25,6386 |
| +95,0%CL |  |  | 51,7952 |  | +95,0%CL |  | 0,67% | 51,4045 |

**2.2.5.5 Нутриенты**

Значимое влияние на модель РП оказывают переменные энергия, жир, протеин, сахар и ретинол (Таблица 2.2.5.5.1). Наибольшая изменчивость зависимой переменной вызывается независимой переменной суточной энергией (Таблица 2.2.5.5.2). Снижение на 1% калорийности пищи может сопровождаться снижением КЗ РП на 1,32% (Таблица 2.2.5.5.3).

Таблица 2.2.5.5.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: PROSTATE (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак простаты |  |  |
| R= ,73752796 R?= ,54394749 Adjusted R?= ,51676556 |  |  |  |  |  |  |
| F(9,151)=20,011 p<0,0000 Std.Error of estimate: 21,879 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | -27,6131 | 23,32525 | -1,18383 | 0,238341 |
| энергия | 0,803108 | 0,237258 | 2,5962 | 0,76697 | 3,38496 | **0,000907** |
| жир | -0,474329 | 0,129101 | -0,8719 | 0,23731 | -3,67410 | **0,000331** |
| протеин | 0,597120 | 0,248316 | 1,1286 | 0,46933 | 2,40468 | **0,017398** |
| сахар | 0,328830 | 0,083056 | 0,2555 | 0,06453 | 3,95915 | **0,000116** |
| вит.A | -0,030498 | 0,085526 | -1,4008 | 3,92849 | -0,35659 | 0,721899 |
| ретинол | -0,254715 | 0,084409 | -4,1931 | 1,38952 | -3,01764 | **0,002991** |
| железо жив. | -0,201826 | 0,142364 | -4,7051 | 3,31889 | -1,41767 | 0,158347 |
| железо раст. | 0,098619 | 0,067820 | 1,0297 | 0,70814 | 1,45412 | 0,147987 |
| дефициты энергии | 0,179725 | 0,106251 | 0,0793 | 0,04688 | 1,69152 | 0,092801 |

Таблица 2.2.5.5.2 таблица 2.2.5.5.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| энергия | 2,59616 | **23,0000** | **59,7117** |  | энергия | 2,59616 | **22,7700** | **59,1146** |
| жир | -0,87190 | 56,0000 | -48,8263 |  | жир | -0,87190 | 56,0000 | -48,8263 |
| протеин | 1,12858 | 49,0000 | 55,3005 |  | протеин | 1,12858 | 49,0000 | 55,3005 |
| сахар | 0,25548 | 111,0000 | 28,3578 |  | сахар | 0,25548 | 111,0000 | 28,3578 |
| вит.A | -1,40085 | 3,0000 | -4,2025 |  | вит.A | -1,40085 | 3,0000 | -4,2025 |
| ретинол | -4,19308 | 6,0000 | -25,1585 |  | ретинол | -4,19308 | 6,0000 | -25,1585 |
| железо жив. | -4,70510 | 3,1000 | -14,5858 |  | железо жив. | -4,70510 | 3,1000 | -14,5858 |
| железо раст. | 1,02972 | 8,9000 | 9,1645 |  | железо раст. | 1,02972 | 8,9000 | 9,1645 |
| дефициты энергии | 0,07929 | 160,0000 | 12,6865 |  | дефициты энергии | 0,07929 | 160,0000 | 12,6865 |
| Intercept |  |  | -27,6131 |  | Intercept |  |  | -27,6131 |
| Predicted |  |  | **44,8347** |  | Predicted |  | 98,68% | **44,2376** |
| -95,0%CL |  |  | 38,1174 |  | -95,0%CL |  |  | 37,4743 |
| +95,0%CL |  |  | 51,5520 |  | +95,0%CL |  | 1,32% | 51,0008 |

Таким образом, при РП значимо положительно связаны с регрессионной моделью РП независимые переменные - д.доход, вино, пиво, кофе, мясо птицы, мясо кр. р. скота, масло сои, масло сливочное, картофель, цитрусы, яблоки, энергия, протеин, сахар. Отрицательно связанные с регрессионной моделью переменные - яйцо, мясо барана, кукуруза, лук-чеснок, жир, ретинол. Положительно ассоциированные с моделью переменные вызывают увеличение зависимой переменной КЗ РП, отрицательные – снижение. Снижение на 1% потребления продуктов, которые наибольшее влияние оказывают на изменчивость зависимой переменной (пиво, мясо кр. р. скота, масло сливочное, картофель, энергия) может снизить КЗ РП на 3,59% (0,62%, 0,35%,0,63%, 0,67%, 1,32%).



Рисунок 2.2.5.1

Наблюдаемые популяционные КЗ и прогнозируемые КЗ при раке простаты в модели «ЧВ аллелей NAT2, широта и все продукты и нутриенты». Примечания: Observed and Predicted Values – наблюдаемые и прогнозируемые уровни зависимой переменной популяционного коэффициента заболеваемости - КЗ

**2.2.6 Рак семенника**

**2.2.6.1 Напитки**

Из этой группы переменных значимо с регрессионной моделью связаны широта, крепкий алкоголь, вино, пиво и кофе (Таблица 2.2.6.1.1). Причем, переменная крепкий алкоголь связана с моделью отрицательной корреляционной связью, остальные – положительной. Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает широта и пиво (Таблица 2.2.6.1.2). Снижение на 1% потребления пива может снизить КЗ РС на 0,47% (Таблица 2.2.6.1.3).

Таблица 2.2.6.1.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: TESTIS (Spreadsheet4а.sta) |  | РС |  | Рак семенника |  |  |
| R= ,86418734 R?= ,74681976 Adjusted R?= ,73508293 |  |  |  |  |  |  |
| F(7,151)=63,630 p<0,0000 Std.Error of estimate: 1,3880 |  |  |  |  |  |  |
| 159 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | -0,456849 | 0,260220 | -1,75563 | 0,081180 |
| Д.доход | 0,087714 | 0,062601 | 0,015295 | 0,010916 | 1,40116 | 0,163218 |
| Широта | 0,273689 | 0,054237 | 0,043326 | 0,008586 | 5,04617 | **0,000001** |
| Долгота | 0,011140 | 0,042854 | 0,000588 | 0,002263 | 0,25994 | 0,795260 |
| кр.алкоголь | -0,136042 | 0,045883 | -0,035545 | 0,011988 | -2,96496 | **0,003519** |
| вино | 0,197903 | 0,057195 | 0,016872 | 0,004876 | 3,46016 | **0,000702** |
| пиво | 0,365887 | 0,062644 | 0,010994 | 0,001882 | 5,84072 | **0,000000** |
| кофе | 0,190106 | 0,059986 | 0,067063 | 0,021161 | 3,16918 | **0,001851** |

Таблица 2.2.6.1.2 таблица 2.2.6.1.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| Д.доход | 0,015295 | 15,8000 | 0,24166 |  | Д.доход | 0,015295 | 15,8000 | 0,24166 |
| широта | 0,043326 | **55,5000** | **2,40457** |  | широта | 0,043326 | **55,5000** | **2,40457** |
| долгота | 0,000588 | 65,0000 | 0,03824 |  | долгота | 0,000588 | 65,0000 | 0,03824 |
| кр.алкоголь | -0,035545 | 29,0000 | -1,03079 |  | кр.алкоголь | -0,035545 | 29,0000 | -1,03079 |
| вино | 0,016872 | 17,0000 | 0,28682 |  | вино | 0,016872 | 17,0000 | 0,28682 |
| пиво | 0,010994 | **158,0000** | **1,73712** |  | пиво | 0,010994 | **156,4200** | **1,71975** |
| кофе | 0,067063 | 6,0000 | 0,40238 |  | кофе | 0,067063 | 6,0000 | 0,40238 |
| Intercept |  |  | -0,45685 |  | Intercept |  |  | -0,45685 |
| Predicted |  |  | **3,62315** |  | Predicted |  | 99,53% | **3,60578** |
| -95,0%CL |  |  | 2,99126 |  | -95,0%CL |  |  | 2,97436 |
| +95,0%CL |  |  | 4,25504 |  | +95,0%CL |  | 0,47% | 4,23719 |

**2.2.6.2 Белковые продукты**

Из белковых продуктов значимо положительно с моделью связаны переменные мясо кр. р. скота, мясо свиньи и сыр (Таблица 2.2.6.2.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает мясо кр. р. ск. (Таблица 2.2.6.2.2). Снижение на 1% потребления мяса кр. р. ск. Может снизить КЗ РС на 0,35% (Таблица 2.2.6.2.3).

Таблица 2.2.6.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: TESTIS (Spreadsheet4.sta) | |  | РС |  | Рак семенника |  |  |
| R= ,86002379 R?= ,73964092 Adjusted R?= ,71378966 | |  |  |  |  |  |  |
| F(14,141)=28,611 p<0,0000 Std.Error of estimate: 1,3744 | |  |  |  |  |  |  |
|  | | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(141) | p-level |
| Intercept | |  |  | 0,150536 | 0,390936 | 0,38507 | 0,700769 |
| мясо пт. | | -0,023268 | 0,065369 | -0,001570 | 0,004411 | -0,35595 | 0,722413 |
| мясо кр.р. | | 0,237824 | 0,065865 | 0,022637 | 0,006269 | 3,61081 | **0,000423** |
| рыба пресн | | -0,042334 | 0,046091 | -0,012381 | 0,013480 | -0,91849 | 0,359933 |
| рыба морск | | -0,092694 | 0,055343 | -0,017907 | 0,010691 | -1,67490 | 0,096171 |
| яйцо | | 0,022554 | 0,068884 | 0,004223 | 0,012899 | 0,32742 | 0,743839 |
| баранина | | 0,002365 | 0,054364 | 0,000432 | 0,009927 | 0,04350 | 0,965368 |
| свинина | | 0,311580 | 0,084938 | 0,018776 | 0,005118 | 3,66833 | **0,000345** |
| молоко цельное | | -0,016734 | 0,067547 | -0,000299 | 0,001206 | -0,24774 | 0,804693 |
| молоко обезж | | 0,031020 | 0,056360 | 0,001637 | 0,002974 | 0,55039 | 0,582921 |
| сыр | | 0,422381 | 0,071683 | 0,067158 | 0,011397 | 5,89234 | **0,000000** |
| морепрод | | -0,048561 | 0,060320 | -0,023157 | 0,028764 | -0,80506 | 0,422138 |
|  |

Таблица 2.2.6.2.2. Таблица 2.2.6.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | -0,002820 | 45,0000 | -0,126888 |  | мясо пт. | -0,002820 | 45,0000 | -0,126888 |
| мясо кр.р. | 0,023795 | **49,0000** | **1,165950** |  | мясо кр.р. | 0,023795 | **48,5100** | **1,154290** |
| рыба пресн | -0,011173 | 10,0000 | -0,111727 |  | рыба пресн | -0,011173 | 10,0000 | -0,111727 |
| рыба морск | -0,020292 | 16,0000 | -0,324666 |  | рыба морск | -0,020292 | 16,0000 | -0,324666 |
| яйцо | 0,004001 | 37,0000 | 0,148025 |  | яйцо | 0,004001 | 37,0000 | 0,148025 |
| баранина | 0,004706 | 3,0000 | 0,014119 |  | баранина | 0,004706 | 3,0000 | 0,014119 |
| свинина | 0,021022 | 41,0000 | 0,861911 |  | свинина | 0,021022 | 41,0000 | 0,861911 |
| молоко цельное | 0,000287 | 316,0000 | 0,090584 |  | молоко цельное | 0,000287 | 316,0000 | 0,090584 |
| молоко обезж | 0,001960 | 30,0000 | 0,058805 |  | молоко обезж | 0,001960 | 30,0000 | 0,058805 |
| сыр | 0,068980 | 14,0000 | 0,965727 |  | сыр | 0,068980 | 14,0000 | 0,965727 |
| морепрод | -0,018100 | 2,0000 | -0,036200 |  | морепрод | -0,018100 | 2,0000 | -0,036200 |
| Intercept |  |  | -0,018540 |  | Intercept |  |  | -0,018540 |
| Predicted |  |  | 2,871218 |  | Predicted |  | 99,65% | 2,859559 |
| -95,0%CL |  |  | 2,204515 |  | -95,0%CL |  |  | 2,193626 |
| +95,0%CL |  |  | 3,537922 |  | +95,0%CL |  | 0,35% | 3,525492 |

**2.2.6.3 Масла**

Значимое влияние на модель оказывают масло сои, подсолнечное и сливочное (Таблица 2.2.6.3.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает масло сливочное (Таблица 2.2.6.3.2). Снижение потребления сливочного масла на 1% в России может снизить КЗ РС на 0,47% (Таблица 2.2.6.3.3).

Таблица 2.2.6.3.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: TESTIS (Spreadsheet4а.sta) |  | РС |  | Рак семенника |  |  |
| R= ,64050763 R?= ,41025002 Adjusted R?= ,39503067 |  |  |  |  |  |  |
| F(4,155)=26,956 p<,00000 Std.Error of estimate: 2,0965 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level |
| Intercept |  |  | 0,386867 | 0,259505 | 1,490788 | 0,138049 |
| масло сои | 0,192858 | 0,062349 | 0,054181 | 0,017516 | 3,093192 | **0,002349** |
| масло подс. | 0,162265 | 0,065036 | 0,057476 | 0,023036 | 2,494990 | **0,013644** |
| масло оливковое | 0,040945 | 0,062868 | 0,019488 | 0,029922 | 0,651296 | 0,515820 |
| масло сливочное | 0,527191 | 0,064452 | 0,317149 | 0,038773 | 8,179580 | **0,000000** |

Таблица 2.2.6.3.2 Таблица 2.2.6.3.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| смасло сои | 0,054181 | 3,00000 | 0,162543 |  | смасло сои | 0,054181 | 3,00000 | 0,162543 |
| масло подс. | 0,057476 | 26,00000 | 1,494364 |  | масло подс. | 0,057476 | 26,00000 | 1,494364 |
| масло оливковое | 0,019488 | 0,00000 | 0,000000 |  | масло оливковое | 0,019488 | 0,00000 | 0,000000 |
| масло сливочное | 0,317149 | **7,00000** | **2,220041** |  | масло сливочное | 0,317149 | **6,93000** | **2,197841** |
| Intercept |  |  | 0,386867 |  | Intercept |  |  | 0,386867 |
| Predicted |  |  | **4,263815** |  | Predicted |  | 99,53% | **4,241615** |
| -95,0%CL |  |  | 3,249883 |  | -95,0%CL |  |  | 3,228006 |
| +95,0%CL |  |  | 5,277747 |  | +95,0%CL |  | 0,47% | 5,255223 |

**2.2.6.4 Овощи, фрукты, зерновые**

Из этой группы продуктов значимо и положительно связаны с регрессионной моделью переменные цитрусы и яблоки (Таблица 2.2.6.4.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает переменная «яблоки» (Таблица 2.2.6.4.2). Снижение на 1% потребления этого продукта может снизить в России КЗ РС на 0,58% (Таблица 2.2.6.4.3)

Таблица 2.2.6.4.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: TESTIS (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак семенника |  |  |
| R= ,84231464 R?= ,70949396 Adjusted R?= ,67452564 |  |  |  |  |  |  |
| F(13,108)=20,290 p<0,0000 Std.Error of estimate: 1,5934 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(108) | p-level |
| Intercept |  |  | 0,730553 | 0,642750 | 1,13661 | 0,258219 |
| кукуруза | -0,062439 | 0,067435 | -0,002064 | 0,002229 | -0,92591 | 0,356556 |
| рис | -0,115593 | 0,077479 | -0,003689 | 0,002472 | -1,49192 | 0,138637 |
| пшеница | -0,104067 | 0,100906 | -0,002197 | 0,002130 | -1,03133 | 0,304692 |
| картофель | 0,120686 | 0,080802 | 0,003248 | 0,002175 | 1,49360 | 0,138195 |
| томат | -0,059887 | 0,082689 | -0,002863 | 0,003954 | -0,72424 | 0,470485 |
| цитрусы | 0,254945 | 0,063451 | 0,015563 | 0,003873 | 4,01799 | **0,000109** |
| яблоки | 0,524730 | 0,083761 | 0,045297 | 0,007231 | 6,26458 | **0,000000** |
| мед | 0,074004 | 0,063955 | 0,165872 | 0,143347 | 1,15713 | 0,249771 |
| овощи прочие | -0,005567 | 0,072880 | -0,000120 | 0,001570 | -0,07639 | 0,939254 |
| лук,чеснок | -0,159995 | 0,088275 | -0,025715 | 0,014188 | -1,81247 | 0,072692 |
| ячмень | -0,035850 | 0,059648 | -0,007311 | 0,012164 | -0,60103 | 0,549078 |
| бобы | -0,023229 | 0,061167 | -0,006298 | 0,016584 | -0,37977 | 0,704865 |

Таблица 2.2.6.4.2 Таблица 2.2.6.4.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| кукуруза | -0,002865 | 1,0000 | -0,00286 |  | кукуруза | -0,002865 | 1,0000 | -0,00286 |
| рис | -0,003849 | 14,0000 | -0,05389 |  | рис | -0,003849 | 14,0000 | -0,05389 |
| пшеница | -0,001263 | 360,0000 | -0,45484 |  | пшеница | -0,001263 | 360,0000 | -0,45484 |
| картофель | 0,004182 | 350,0000 | 1,46369 |  | картофель | 0,004182 | 350,0000 | 1,46369 |
| томат | -0,002794 | 53,0000 | -0,14806 |  | томат | -0,002794 | 53,0000 | -0,14806 |
| цитрусы | 0,018291 | 16,0000 | 0,29265 |  | цитрусы | 0,018291 | 16,0000 | 0,29265 |
| яблоки | 0,044341 | **47,0000** | **2,08405** |  | яблоки | 0,044341 | **46,5300** | **2,06321** |
| мед | 0,184279 | 1,0000 | 0,18428 |  | мед | 0,184279 | 1,0000 | 0,18428 |
| овощи прочие | -0,000653 | 178,0000 | -0,11620 |  | овощи прочие | -0,000653 | 178,0000 | -0,11620 |
| лук,чеснок | -0,027247 | 41,0000 | -1,11714 |  | лук,чеснок | -0,027247 | 41,0000 | -1,11714 |
| ячмень | -0,006811 | 3,0000 | -0,02043 |  | ячмень | -0,006811 | 3,0000 | -0,02043 |
| бобы | -0,001307 | 0,0000 | 0,00000 |  | бобы | -0,001307 | 0,0000 | 0,00000 |
| Intercept |  |  | 1,32202 |  | Intercept |  |  | 1,32202 |
| Predicted |  |  | **3,43327** |  | Predicted |  | 99,42% | **3,41243** |
| -95,0%CL |  |  | 2,42451 |  | -95,0%CL |  |  | 2,40189 |
| +95,0%CL |  |  | 4,44203 |  | +95,0%CL |  | 0,58% | 4,42297 |

**2.2.6.5 Нутриенты**

Из нутриентов значимо с моделью коррелируют энергия, жир, ретинол (Таблица 2.2.6.5.1). Причем жир и ретинол связаны с моделью отрицательной связью. Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает энергия (Таблица 2.2.6.5.2). Снижение потребления суточной энергии с пищей на 1% может снизить КЗ РС на 3,12% (Таблица 2.2.6.5.3).

Таблица 2.2.6.5.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: TESTIS (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Рак семенника |  |  |
| R= ,79032186 R?= ,62460864 Adjusted R?= ,60223432 |  |  |  |  |  |  |
| F(9,151)=27,916 p<0,0000 Std.Error of estimate: 1,6921 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 4,101976 | 1,803955 | 2,27388 | **0,024383** |
| энергия | 1,686599 | 0,215256 | 0,464766 | 0,059317 | 7,83532 | **0,000000** |
| жир | -0,523198 | 0,117129 | -0,081982 | 0,018353 | -4,46687 | **0,000015** |
| протеин | -0,433851 | 0,225289 | -0,069900 | 0,036297 | -1,92575 | 0,056015 |
| сахар | 0,106569 | 0,075354 | 0,007058 | 0,004991 | 1,41425 | 0,159346 |
| вит.A | 0,017216 | 0,077595 | 0,067410 | 0,303826 | 0,22187 | 0,824715 |
| ретинол | -0,162873 | 0,076581 | -0,228557 | 0,107465 | -2,12681 | **0,035061** |
| железо жив. | -0,240458 | 0,129162 | -0,477854 | 0,256680 | -1,86167 | 0,064593 |
| железо раст. | -0,077353 | 0,061531 | -0,068849 | 0,054767 | -1,25714 | 0,210643 |
| дефициты энергии | -0,180886 | 0,096398 | -0,006803 | 0,003625 | -1,87646 | 0,062522 |

Таблица 2.2.6.5.2 Таблица 2.2.6.5.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| энергия | 0,464766 | **23,0000** | **10,68961** |  | энергия | 0,464766 | **22,7700** | **10,58272** |
| жир | -0,081982 | 56,0000 | -4,59098 |  | жир | -0,081982 | 56,0000 | -4,59098 |
| протеин | -0,069900 | 49,0000 | -3,42509 |  | протеин | -0,069900 | 49,0000 | -3,42509 |
| сахар | 0,007058 | 111,0000 | 0,78342 |  | сахар | 0,007058 | 111,0000 | 0,78342 |
| вит.A | 0,067410 | 3,0000 | 0,20223 |  | вит.A | 0,067410 | 3,0000 | 0,20223 |
| ретинол | -0,228557 | 6,0000 | -1,37134 |  | ретинол | -0,228557 | 6,0000 | -1,37134 |
| железо жив. | -0,477854 | 3,1000 | -1,48135 |  | железо жив. | -0,477854 | 3,1000 | -1,48135 |
| железо раст. | -0,068849 | 8,8000 | -0,60587 |  | железо раст. | -0,068849 | 8,8000 | -0,60587 |
| дефициты энергии | -0,006803 | 160,0000 | -1,08844 |  | дефициты энергии | -0,006803 | 160,0000 | -1,08844 |
| Intercept |  |  | 4,10198 |  | Intercept |  |  | 4,10198 |
| Predicted |  |  | 3,21417 |  | Predicted |  | 96,88% | 3,10727 |
| -95,0%CL |  |  | 2,69004 |  | -95,0%CL |  |  | 2,57969 |
| +95,0%CL |  |  | 3,73830 |  | +95,0%CL |  | 3,12% | 3,63486 |

Итак, при раке семенника положительно значимо с моделью связаны переменные - широта, вино, пиво, кофе, мясо кр.р.ск, мясо свиньи, сыр, масло сои, подсолнечное, сливочное, цитрусы, яблоки, энергия. Отрицательно коррелируют с моделью - крепкий алкоголь, жир и ретинол. Снижение на 1% положительно ассоциированных переменных по каждой группе, оказывающих наибольшее влияние на зависимую переменную КС при РС может снизить заболеваемость в России раком семенника на 4,99% (пиво, мясо кр.р, масло сливочное, яблоки, энергия) (0,47%, 0,35%, 0,47%, 0,58%,3,12%).

Рисунок 2.2.6. 1

Наблюдаемые популяционные КЗ раком яичка и прогнозируемые КЗ раком яичка с помощью модели МНК «ЧВ аллелей NAT2, широта, все продукты». Примечания: Observed and Predicted Values – наблюдаемые и прогнозируемые уровни зависимой переменной популяционного коэффициента заболеваемости - КЗ



**2.2.7 Все типы рака**

**2.2.7.1 Напитки**

Значимо с регрессионной моделью всех типов рака (24 типа) связаны переменные: душевой доход, широта, долгота, вино и пиво (Таблица 2.2.7.1.1). Все связи положительные. Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает широта и пиво (Таблица 2.2.7.1.2). Снижение на 1% потребления пива может снизить КЗ разных типов рака на 0,19% (Таблица 2.2.7.1.3).

Таблица 2.2.7.1.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: ALL CANCERS (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Все типы рака |  |  |
| R= ,87848352 R?= ,77173330 Adjusted R?= ,76115140 |  |  |  |  |  |  |
| F(7,151)=72,930 p<0,0000 Std.Error of estimate: 42,564 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level |
| Intercept |  |  | 70,60668 | 7,979628 | 8,848368 | **0,000000** |
| душевой доход | 0,196030 | 0,059441 | 1,10390 | 0,334731 | 3,297872 | **0,001215** |
| широта | 0,336307 | 0,051499 | 1,71933 | 0,263284 | 6,530305 | **0,000000** |
| долгота | 0,116720 | 0,040691 | 0,19910 | 0,069410 | 2,868412 | **0,004716** |
| кр.алкоголь | 0,079968 | 0,043567 | 0,67476 | 0,367618 | 1,835507 | 0,068398 |
| вино | 0,207828 | 0,054308 | 0,57220 | 0,149523 | 3,826856 | **0,000190** |
| пиво | 0,344832 | 0,059482 | 0,33463 | 0,057723 | 5,797233 | **0,000000** |
| кофе | -0,051716 | 0,056958 | -0,58918 | 0,648903 | -0,907965 | 0,365344 |

**Таблица 2.2.7.1.2 Таблица 2.2.7.1.3**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| ЦРУ | 1,103899 | **15,8000** | **17,4416** |  | ЦРУ | 1,103899 | **15,8000** | 17,4416 |
| широта? | 1,719326 | **55,5000** | **95,4226** |  | широта? | 1,719326 | **55,5000** | 95,4226 |
| долгота? | 0,199096 | 65,0000 | 12,9413 |  | долгота? | 0,199096 | 65,0000 | 12,9413 |
| кр.алкоголь | 0,674765 | 29,0000 | 19,5682 |  | кр.алкоголь | 0,674765 | 29,0000 | 19,5682 |
| вино | 0,572202 | **17,0000** | **9,7274** |  | вино | 0,572202 | **17,0000** | 9,7274 |
| пиво | 0,334633 | **158,0000** | **52,8720** |  | пиво | 0,334633 | **156,4200** | **52,3433** |
| кофе | -0,589181 | 6,0000 | -3,5351 |  | кофе | -0,589181 | 6,0000 | -3,5351 |
| Intercept |  |  | 70,6067 |  | Intercept |  |  | 70,6067 |
| Predicted |  |  | **275,0447** |  | Predicted |  | 99,81% | **274,5160** |
| -95,0%CL |  |  | 255,6679 |  | -95,0%CL |  |  | 255,1537 |
| +95,0%CL |  |  | 294,4216 |  | +95,0%CL |  | 0,19% | 293,8783 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Таблица 2.2.7.1.4 |  |  |  |  | Таблица 2.2.7.1.5 |  |  |  |
|  |  | минус 1% |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| ЦРУ | 1,103899 | 15,8000 | 17,4416 |  | ЦРУ | 1,103899 | 15,8000 | 17,4416 |
| широта? | 1,719326 | 55,5000 | 95,4226 |  | широта? | 1,719326 | 55,5000 | 95,4226 |
| долгота? | 0,199096 | 65,0000 | 12,9413 |  | долгота? | 0,199096 | 65,0000 | 12,9413 |
| кр.алкоголь | 0,674765 | 28,7100 | 19,3725 |  | кр.алкоголь | 0,674765 | 28,7100 | 19,3725 |
| вино | 0,572202 | 17,0000 | 9,7274 |  | вино | 0,572202 | 17,0000 | 9,7274 |
| пиво | 0,334633 | 158,0000 | 52,8720 |  | пиво | 0,334633 | **156,4200** | 52,3433 |
| кофе | -0,589181 | 6,0000 | -3,5351 |  | кофе | -0,589181 | 6,0000 | -3,5351 |
| Intercept |  |  | 70,6067 |  | Intercept |  |  | 70,6067 |
| Predicted |  | 99,93% | **274,8491** |  | Predicted |  | 99,74% | **274,3203** |
| -95,0%CL |  |  | 255,5827 |  | -95,0%CL |  |  | 255,0691 |
| +95,0%CL |  | 0,07% | 294,1154 |  | +95,0%CL |  | 0,26% | 293,5715 |

**2.2.7.2 Белковые продукты**

Из белковых продуктов значимо положительно связаны с моделью переменные: мясо кр.р.ск., яйцо, мясо свиньи (Таблица 2.2.7.2.1). Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает потребление яиц (таблица 2.2.7.1.2). Снижение на 1% потребления яиц может снизить КЗ всеми типами рака на 0,28% (Таблица 2.2.7.2.3).

Таблица 2.2.7.2.1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Regression Summary for Dependent Variable: Все типы рака |  |  |  |  |  |  |
| R= ,86673811 R?= ,75123495 Adjusted R?= ,72653488 |  |  |  |  |  |  |
| F(14,141)=30,414 p<0,0000 Std.Error of estimate: 44,977 |  |  |  |  |  |  |
|  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(141) | p-level |
| Intercept |  |  | 79,88318 | 12,80866 | 6,236655 | **0,000000** |
| мясо птицы | -0,011026 | 0,063882 | -0,02491 | 0,14430 | -0,172593 | 0,863219 |
| мясо кр.р.ск. | 0,220952 | 0,064016 | 0,70408 | 0,20399 | 3,451515 | **0,000736** |
| рыба пресноводная | 0,039713 | 0,045062 | 0,38884 | 0,44121 | 0,881308 | 0,379651 |
| рыба морская | 0,080138 | 0,054108 | 0,51828 | 0,34994 | 1,481059 | 0,140822 |
| яйцо | 0,179445 | 0,066389 | 1,12492 | 0,41619 | 2,702917 | **0,007718** |
| баранина | -0,035253 | 0,052821 | -0,21551 | 0,32291 | -0,667404 | 0,505605 |
| свинина | 0,220006 | 0,079914 | 0,45016 | 0,16352 | 2,753042 | **0,006682** |
| молоко цельное | 0,083682 | 0,065244 | 0,05000 | 0,03899 | 1,282601 | 0,201736 |
| молоко снятое | 0,023633 | 0,055000 | 0,04174 | 0,09715 | 0,429695 | 0,668073 |
| сыр | 0,073499 | 0,070241 | 0,39123 | 0,37390 | 1,046371 | 0,297180 |
| морепродукты | 0,038063 | 0,058977 | 0,60766 | 0,94154 | 0,645391 | 0,519723 |

Таблица 2.2.7.2.2 Таблица 2.2.7.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  |
|  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight |
| мясо пт. | -0,020972 | 45,0000 | -0,9437 |  | мясо пт. | -0,020972 | 45,0000 | -0,9437 |
| мясо кр.р. | 0,760723 | **49,0000** | **37,2754** |  | мясо кр.р. | 0,760723 | 49,0000 | 37,2754 |
| рыба пресн | 0,401759 | 10,0000 | 4,0176 |  | рыба пресн | 0,401759 | 10,0000 | 4,0176 |
| рыба морск | 0,480522 | 16,0000 | 7,6883 |  | рыба морск | 0,480522 | 16,0000 | 7,6883 |
| яйцо | 1,030830 | **37,0000** | **38,1407** |  | яйцо | 1,030830 | **36,3000** | **37,4191** |
| баранина | -0,093230 | 3,0000 | -0,2797 |  | баранина | -0,093230 | 3,0000 | -0,2797 |
| свинина | 0,551326 | **41,0000** | **22,6044** |  | свинина | 0,551326 | 41,0000 | 22,6044 |
| молоко цельное | 0,068991 | 316,0000 | 21,8012 |  | молоко цельное | 0,068991 | 316,0000 | 21,8012 |
| молоко обезж | 0,057405 | 30,0000 | 1,7221 |  | молоко обезж | 0,057405 | 30,0000 | 1,7221 |
| сыр | 0,409059 | 14,0000 | 5,7268 |  | сыр | 0,409059 | 14,0000 | 5,7268 |
| морепрод | 0,710045 | 2,0000 | 1,4201 |  | морепрод | 0,710045 | 2,0000 | 1,4201 |
| Intercept |  |  | 79,2417 |  | Intercept |  |  | 79,2417 |
| Predicted |  |  | 246,8087 |  | Predicted |  | 99,72% | 246,0871 |
| -95,0%CL |  |  | 225,2022 |  | -95,0%CL |  |  | 224,8290 |
| +95,0%CL |  |  | 268,4152 |  | +95,0%CL |  | 0,28% | 267,3452 |

|  |
| --- |
| **2.2.7.3 Масла**  Все масла, за исключением оливкового, оказывают на модель положительное значимое влияние (Таблица 2.2.7.3.1). Как мы уже писали выше, потребление в России оливкового масла равно 0. Наибольшее влияние на изменчивость оказывает масло подсолнечное, но близко к нему и масло сливочное (таблица 2.2.7.3.2). Снижение на 1% потребления в России подсолнечного масла может снизить заболеваемость всеми типами рака на 0,30% (Таблица 2.2.7.3.3). Снижение на 1% потребления масла сливочного снизит общую раковую заболеваемость на 0,27% (Таблица 2.2.7.3.4, Таблица 2.2.7.3.5) |
|  |
| Таблица 2.2.7.3.1 |
|  |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Regression Summary for Dependent Variable: ALL CANCERS (Spreadsheet4а.sta) |  |  |  | Все типы рака |  |  | | R= ,73426140 R?= ,53913981 Adjusted R?= ,52724664 |  |  |  |  |  |  | | F(4,155)=45,332 p<0,0000 Std.Error of estimate: 60,082 |  |  |  |  |  |  | |  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(155) | p-level | | Intercept |  |  | 107,7650 | 7,437009 | 14,49037 | **0,000000** | | масло сои | 0,287700 | 0,055117 | 2,6203 | 0,501987 | 5,21985 | **0,000001** | | масло подс. | 0,272315 | 0,057492 | 3,1270 | 0,660187 | 4,73659 | **0,000005** | | масло оливковое | 0,033513 | 0,055575 | 0,5171 | 0,857507 | 0,60302 | 0,547378 | | масло сливочное | 0,529258 | 0,056975 | 10,3220 | 1,111181 | 9,28923 | **0,000000** |   Таблица 2.2.7.3.2 Таблица 2.2.7.3.3   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  |  | Россия |  |  |  |  | минус1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight | | смасло сои | 2,62029 | 3,00000 | 7,8609 |  | смасло сои | 2,62029 | 3,00000 | 7,8609 | | масло подс. | 3,12704 | **26,00000** | **81,3029** |  | масло подс. | 3,12704 | **25,74000** | **80,4899** | | масло оливковое | 0,51709 | 0,00000 | 0,0000 |  | масло оливковое | 0,51709 | 0,00000 | 0,0000 | | масло сливочное | 10,32201 | 7,00000 | 72,2541 |  | масло сливочное | 10,32201 | 7,00000 | 72,2541 | | Intercept |  |  | 107,7650 |  | Intercept |  |  | 107,7650 | | Predicted |  |  | 269,1829 |  | Predicted |  | 99.7% | 268,3698 | | -95,0%CL |  |  | 240,1251 |  | -95,0%CL |  |  | 239,6088 | | +95,0%CL |  |  | 298,2406 |  | +95,0%CL |  | 0,30% | 297,1309 |   Таблица 2.2.7.3.4 таблица 2.2.7.3.5 |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight | | смасло сои | 2,62029 | 3,00000 | 7,8609 |  | смасло сои | 2,62029 | 3,00000 | 7,8609 | | масло подс. | 3,12704 | 26,00000 | 81,3029 |  | масло подс. | 3,12704 | 26,00000 | 81,3029 | | масло оливковое | 0,51709 | 0,00000 | 0,0000 |  | масло оливковое | 0,51709 | 0,00000 | 0,0000 | | масло сливочное | 10,32201 | **7,00000** | **72,2541** |  | масло сливочное | 10,32201 | **6,93000** | **71,5315** | | Intercept |  |  | 107,7650 |  | Intercept |  |  | 107,7650 | | Predicted |  |  | 269,1829 |  | Predicted |  | 99,73% | 268,4603 | | -95,0%CL |  |  | 240,1251 |  | -95,0%CL |  |  | 239,4119 | | +95,0%CL |  |  | 298,2406 |  | +95,0%CL |  | 0,27% | 297,5088 | |
|  |
|  |
|  |
| **2.2.7.4 Овощи, фрукты, зерновые**  Из этой группы переменных значимое положительное влияние на модель оказывают: картофель, цитрусы, яблоки, овощи прочие (Таблица 2.2.7.4.1). Отрицательное значимое влияние на модель оказывают: пшеница и лук-чеснок. Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает переменная «картофель». (Таблица 2.2.7.4.2). Снижение на 1% потребления картофеля может снизить КЗ всеми типами рака на 0,50% (Таблица 2.2.7.4.3). Снижение потребление яблок на 1% снизит КЗ на 0,12% (Таблица 2.2.7.4.4 и 2.2.7.4.5). Повышение потребления пшеницы на 1% снизит КЗ на 0,13% (Таблица 2.2.7.4.6).  Таблица 2.2.7.4.1 |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Regression Summary for Dependent Variable: ALL CANCERS (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Все типы рака |  |  | | R= ,85843203 R?= ,73690556 Adjusted R?= ,70523678 |  |  |  |  |  |  | | F(13,108)=23,269 p<0,0000 Std.Error of estimate: 47,956 |  |  |  |  |  |  | | 122 | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(109) | p-level | | Intercept |  |  | 133,1723 | 18,62576 | 7,14990 | 0,000000 | | кукуруза | -0,126728 | 0,065711 | -0,1325 | 0,06868 | -1,92856 | 0,056387 | | рис | -0,093317 | 0,076257 | -0,0942 | 0,07696 | -1,22372 | 0,223698 | | пшеница | -0,200275 | 0,097827 | -0,1337 | 0,06531 | -2,04723 | **0,043041** | | картофель | 0,425161 | 0,078385 | 0,3619 | 0,06672 | 5,42402 | **0,000000** | | томат | -0,075750 | 0,081410 | -0,1146 | 0,12311 | -0,93048 | 0,354178 | | цитрусы | 0,190709 | 0,059970 | 0,3682 | 0,11578 | 3,18007 | **0,001917** | | яблоки | 0,329865 | 0,082354 | 0,9006 | 0,22483 | 4,00547 | **0,000113** | | мед | 0,054437 | 0,062885 | 3,8589 | 4,45769 | 0,86567 | 0,388571 | | овощи прочие | 0,291363 | 0,071098 | 0,1986 | 0,04845 | 4,09805 | **0,000080** | | лук, чеснок | -0,186643 | 0,086831 | -0,9487 | 0,44138 | -2,14949 | **0,033807** | | ячмень | 0,012686 | 0,058719 | 0,0818 | 0,37871 | 0,21605 | 0,829349 | | бобы | 0,062259 | 0,059790 | 0,5339 | 0,51269 | 1,04129 | 0,300043 | |
| Таблица 2.2.7.4.2 Таблица 2.2.7.4.3 |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight | | кукуруза | -0,132456 | 1,0000 | -0,1325 |  | кукуруза | -0,132456 | 1,0000 | -0,1325 | | рис | -0,094174 | 14,0000 | -1,3184 |  | рис | -0,094174 | 14,0000 | -1,3184 | | пшеница | -0,133709 | 360,0000 | -48,1352 |  | пшеница | -0,133709 | 360,0000 | -48,1352 | | картофель | 0,361873 | **350,0000** | **126,6554** |  | картофель | 0,361873 | **346,5000** | **125,3889** | | томат | -0,114551 | 53,0000 | -6,0712 |  | томат | -0,114551 | 53,0000 | -6,0712 | | цитрусы | 0,368175 | 16,0000 | 5,8908 |  | цитрусы | 0,368175 | 16,0000 | 5,8908 | | яблоки | 0,900562 | 47,0000 | 42,3264 |  | яблоки | 0,900562 | 47,0000 | 42,3264 | | мед | 3,858902 | 1,0000 | 3,8589 |  | мед | 3,858902 | 1,0000 | 3,8589 | | овощи прочие | 0,198558 | 178,0000 | 35,3434 |  | овощи прочие | 0,198558 | 178,0000 | 35,3434 | | лук,чеснок | -0,948736 | 41,0000 | -38,8982 |  | лук,чеснок | -0,948736 | 41,0000 | -38,8982 | | ячмень | 0,081822 | 3,0000 | 0,2455 |  | ячмень | 0,081822 | 3,0000 | 0,2455 | | бобы | 0,533857 | 0,0000 | 0,0000 |  | бобы | 0,533857 | 0,0000 | 0,0000 | | Intercept |  |  | 133,1723 |  | Intercept |  |  | 133,1723 | | Predicted |  |  | 252,9373 |  | Predicted |  | 99,50% | 251,6707 | | -95,0%CL |  |  | 222,2668 |  | -95,0%CL |  |  | 221,3033 | | +95,0%CL |  |  | 283,6077 |  | +95,0%CL |  | 0,50% | 282,0381 |   Таблица 2.2.7.4.4 Таблица 2.2.7.4.5   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  |  | минус 1% |  |  |  |  | минус1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight | | кукуруза | -0,132456 | 1,0000 | -0,1325 |  | кукуруза | -0,132456 | 1,0000 | -0,1325 | | рис | -0,094174 | 14,0000 | -1,3184 |  | рис | -0,094174 | 14,0000 | -1,3184 | | пшеница | -0,133709 | 360,0000 | -48,1352 |  | пшеница | -0,133709 | 360,0000 | -48,1352 | | картофель | 0,361873 | 350,0000 | 126,6554 |  | картофель | 0,361873 | 350,0000 | 126,6554 | | томат | -0,114551 | 53,0000 | -6,0712 |  | томат | -0,114551 | 53,0000 | -6,0712 | | цитрусы | 0,368175 | 16,0000 | 5,8908 |  | цитрусы | 0,368175 | 16,0000 | 5,8908 | | яблоки | 0,900562 | **46,5300** | **41,9031** |  | яблоки | 0,900562 | 47,0000 | 42,3264 | | мед | 3,858902 | 1,0000 | 3,8589 |  | мед | 3,858902 | 1,0000 | 3,8589 | | овощи прочие | 0,198558 | 178,0000 | 35,3434 |  | овощи прочие | 0,198558 | **176,2000** | **34,9860** | | лук,чеснок | -0,948736 | 41,0000 | -38,8982 |  | лук,чеснок | -0,948736 | 41,0000 | -38,8982 | | ячмень | 0,081822 | 3,0000 | 0,2455 |  | ячмень | 0,081822 | 3,0000 | 0,2455 | | бобы | 0,533857 | 0,0000 | 0,0000 |  | бобы | 0,533857 | 0,0000 | 0,0000 | | Intercept |  |  | 133,1723 |  | Intercept |  |  | 133,1723 | | Predicted |  | 99,84% | 252,5140 |  | Predicted |  | 99,88% | 252,5799 | | -95,0%CL |  |  | 221,7894 |  | -95,0%CL |  |  | 221,8757 | | +95,0%CL |  | 0,16% | 283,2386 |  | +95,0%CL |  | 0,12% | 283,2840 |   Таблица 2.2.7.4.6   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  |  | плюс 1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight | | кукуруза | -0,132456 | 1,0000 | -0,1325 | | рис | -0,094174 | 14,0000 | -1,3184 | | пшеница | -0,133709 | **363,6000** | **-48,6166** | | картофель | 0,361873 | 350,0000 | 126,6554 | | томат | -0,114551 | 53,0000 | -6,0712 | | цитрусы | 0,368175 | 16,0000 | 5,8908 | | яблоки | 0,900562 | 47,0000 | 42,3264 | | мед | 3,858902 | 1,0000 | 3,8589 | | овощи прочие | 0,198558 | 178,0000 | 35,3434 | | лук,чеснок | -0,948736 | 41,0000 | -38,8982 | | ячмень | 0,081822 | 3,0000 | 0,2455 | | бобы | 0,533857 | 0,0000 | 0,0000 | | Intercept |  |  | 133,1723 | | Predicted |  | 99,83% | 252,4559 | | -95,0%CL |  |  | 221,7258 | | +95,0%CL |  | 0,13% | 283,1860 |   **2.2.7.5 Нутриенты**  Значимое влияние на регрессионную модель оказывают энергия (положительное), железо растительное (отрицательное), дефициты энергии (отрицательное) (Таблица 2.2.7.5.1) наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает энергия пищи (Таблица 2.2.7.5.2). Снижение калорийности суточного рациона на 1% может снизить КЗ в России всеми типами рака на 0,92% (Таблица 2.2.7.5.3). Снижение на 1% потребления ретинола может сопровождаться снижением КЗ на 0,29%.  Таблица 2.2.7.5.1   |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Regression Summary for Dependent Variable: ALL CANCERS (Spreadsheet4.sta) |  |  |  | Все типы рака |  |  | | R= ,81897372 R?= ,67071796 Adjusted R?= ,65109187 |  |  |  |  |  |  | | F(9,151)=34,175 p<0,0000 Std.Error of estimate: 51,331 |  |  |  |  |  |  | |  | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t(151) | p-level | | Intercept |  |  | 216,2406 | 54,72577 | 3,95135 | **0,000119** | | энергия | 1,002740 | 0,201603 | 8,9502 | 1,79947 | 4,97383 | **0,000002** | | жир | -0,202717 | 0,109700 | -1,0289 | 0,55678 | -1,84793 | **0,066569** | | протеин | -0,194368 | 0,211000 | -1,0143 | 1,10114 | -0,92118 | 0,358428 | | сахар | 0,061414 | 0,070574 | 0,1317 | 0,15140 | 0,87020 | 0,385571 | | вит.A | 0,001633 | 0,072673 | 0,2071 | 9,21703 | 0,02247 | 0,982106 | | ретинол | -0,231474 | 0,071724 | -10,5213 | 3,26011 | -3,22729 | **0,001533** | | железо жив. | 0,100056 | 0,120970 | 6,4406 | 7,78679 | 0,82712 | 0,409476 | | железо раст. | -0,107768 | 0,057629 | -3,1070 | 1,66143 | -1,87005 | **0,063412** | | дефициты энергии | -0,178413 | 0,090284 | -0,2173 | 0,10998 | -1,97614 | **0,049961** |   Таблица 2.2.7.5.2 Таблица 2.2.7.5.3   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  |  | Россия |  |  |  |  | минус 1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight |  |  | B-Weight | Value | B-Weight | | **энергия** | 8,9502 | **23,0000** | **205,8557** |  | энергия | 8,9502 | **22,7700** | **203,7971** | | жир | -1,0289 | 56,0000 | -57,6174 |  | жир | -1,0289 | 56,0000 | -57,6174 | | протеин | -1,0143 | 49,0000 | -49,7028 |  | протеин | -1,0143 | 49,0000 | -49,7028 | | сахар | 0,1317 | 111,0000 | 14,6237 |  | сахар | 0,1317 | 111,0000 | 14,6237 | | вит.A | 0,2071 | 3,0000 | 0,6212 |  | вит.A | 0,2071 | 3,0000 | 0,6212 | | ретинол | -10,5213 | 6,0000 | -63,1279 |  | ретинол | -10,5213 | 6,0000 | -63,1279 | | железо жив. | 6,4406 | 3,1000 | 19,9658 |  | железо жив. | 6,4406 | 3,1000 | 19,9658 | | железо раст. | -3,1070 | 8,8000 | -27,3412 |  | железо раст. | -3,1070 | 8,8000 | -27,3412 | | дефициты энергии | -0,2173 | 160,0000 | -34,7736 |  | дефициты энергии | -0,2173 | 160,0000 | -34,7736 | | Intercept |  |  | 216,2406 |  | Intercept |  |  | 216,2406 | | Predicted |  |  | 224,7440 |  | Predicted |  | 99,08% | 222,6855 | | -95,0%CL |  |  | 208,8436 |  | -95,0%CL |  |  | 206,6805 | | +95,0%CL |  |  | 240,6445 |  | +95,0%CL |  | 0,92% | 238,6905 |   Таблица 2.2.7.5.4   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  |  | плюс 1% |  | |  | B-Weight | Value | B-Weight | | энергия | 8,9502 | 23,0000 | 205,8557 | | жир | -1,0289 | 56,0000 | -57,6174 | | протеин | -1,0143 | 49,0000 | -49,7028 | | сахар | 0,1317 | 111,0000 | 14,6237 | | вит.A | 0,2071 | 3,0000 | 0,6212 | | **ретинол** | -10,5213 | **6,0600** | **-63,7592** | | железо жив. | 6,4406 | 3,1000 | 19,9658 | | железо раст. | -3,1070 | 8,8000 | -27,3412 | | дефициты энергии | -0,2173 | 160,0000 | -34,7736 | | Intercept |  |  | 216,2406 | | Predicted |  | 99,71% | 224,1128 | | -95,0%CL |  |  | 208,1577 | | +95,0%CL |  | 0,29% | 240,0678 | |
|  |
| Таким образом, в общей группе всех типов рака, положительно значимо с регрессионной моделью коррелируют следующие переменные: душевой доход, широта, долгота, вино и пиво, мясо кр.р.ск., яйцо, мясо свиньи, все масла, картофель, цитрусы, яблоки, овощи прочие, энергия. Отрицательно значимо связаны- пшеница и лук-чеснок, железо растительное, дефициты энергии. Снижение на 1% потреблений продуктов, оказывающих наибольшее влияние на зависимую переменную: пиво, яйцо, масло подсолнечное, картофель, энергия (0,19%, 0,28%, 0,30%, 0,50%, 0,92%) может снизить КЗ на 2,19%.  Рисунок 2.2.7.1  **2.2.8 Сравнительный анализ портретов риска и резистентности продуктов и нутриентов при разных ГЗО**  Проведенные исследования позволили выявить группы продуктов и нутриентов, количества суточных потреблений которых в России максимально влияют на изменчивость зависимой переменной (КЗ) гормонозависимых опухолей (Таблица 2.2.8.1, столбец 2). Как видно на Таблице 2.2.8.1 эта группа продуктов и нутриентов сходна при всех типах изученных опухолей (пиво, картофель, масло сливочное или подсолнечное, мясо кр.р.ск. и энергия-калорийность дневного рациона). В результате исследований определено, что снижение на 1% суточного потребления этих продуктов может снизить КЗ при раке семенника (РС) на 4,99%; при раке шейки матки (РШМ) на 4,61%; при раке молочной железы (РМЖ) на 3,04%; при раке тела матки (РТМ) на 2,68%; при раке яичника (РЯ) на 1,92%; при всех типах рака на 2,19%. Эффект снижения КЗ более высокий при раке семенника и шейки матки и наиболее низкий при раке яичника. Возможно, это свидетельствует о разной степени воздействия продуктов и нутриентов на эти типы рака.  В 3 столбце Таблицы 2.2.8.1 приведены типы продуктов и нутриентов, которые вызывают статистически значимое положительное влияние на зависимую переменную (КЗ), но меньшее, чем типы продуктов из 2 столбца. Вцелом продукты и нутриенты из 2 и 3 столбцов Таблицы 2.2.8.1 представляют собой группу «риска». По-видимому, количество суточных потреблений этих продуктов «риска» в профилактических целях должно быть снижено с учетом пола и возраста. Особое значение это может иметь для людей, у которых есть генетическая предрасположенность к гормонозависимым опухолям, например, медленные NAT2-ацетиляторы (кроме РШМ), или к ожирению (носители аллелей генов FTO и CRTC3).  В 4 столбце Таблицы 2.2.8.1 приведены группы продуктов и нутриентов, дозы потреблений которых, имеют отрицательные значимые связи с зависимой переменной регрессионных моделей. Дозы суточных потреблений этих продуктов и нутриентов могут оказывать благоприятное воздействие на профилактику гормонозависимых опухолей, и, по-видимому, могут повышать резистентность к опухолям. К группе продуктов, повышающих резистентность к гормонозависимым опухолям, относятся: кукуруза, лук, чеснок, ретинол (вит. А), мясо барана, дефициты суточной энергии% пищи и, как ни странно, суточный % жира пищи. По-видимому, это связано с тем, что масло оливковое при всех типах исследованных опухолей было связано с регрессионной моделью отрицательной связью, что свидетельствует о его безопасности, но связь эта не была значимой, т.к. в России по международным базам потребление оливкового масла равно 0. Вероятно, масло оливковое следует ввести в группу продуктов, повышающих резистентность к опухолям. Удивительным оказалось то, что потребление крепкого алкоголя только при раке яичника оказалось в группе продуктов «риска». А при раке семенника крепкий алкоголь попал в группу продуктов, повышающих резистентность к этому типу опухоли.  На рисунках 2.2.8.1 и 2.2.8.2 мы приводим различную чувствительность к дефициту протеина и железа в суточных рационах медленных и быстрых по фенотипу NAT2-ацетиляторов. По-видимому, голодание существенно более опасно для быстрых по фенотипу NAT2-ацетиляторов.  Таблица 2.2.8.1   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Тип рака** | **Продукты, повышающие риск опухолей** | | **Продукты, снижающие риск опухолей** | | **Максимальное влияние на зависимую переменную** | **Значимые положительные связи с регрессионной моделью** | **Значимые отрицательные связи с регрессионной моделью** | | **1** | **2** | **3** | **4** | | **РМЖ** | пиво | мясо птицы | кукуруза | |  | мясо кр.р. ск. | свинина | жир% | |  | масло сливочн. | сыр | ретинол | |  | картофель | масло сои | дефицит энергии% | |  | энергия % | масло подсолн. | лук-чеснок | |  |  | цитрусы | *Масло оливковое* | |  |  | яблоки |  | | Снижение потребления | На 1% | прочие овощи |  | | Снижение КЗ | **3,04%** |  |  | | **РШМ** | Пиво -1% | кукуруза | масло подс | |  | Яйцо -11% | дефицит энергии | овощи прочие | |  | протеин -1% |  | Энергия% | |  | *масло сливочн +1%* |  | масло сливочное | |  | *Пшеница+1%* |  | пшеница | | Изменение потребления | **На 1%** |  |  | | Снижение КЗ | **4,61%** |  |  | | **РТМ** | пиво | мясо птицы | баранина | |  | яйцо | свинина | кукуруза | |  | масло подсолн. | масло сои | лук, чеснок | |  | картофель | масло сливочное | железо животное | |  | энергия % | овощи прочие | *Масло оливковое* | | Снижение потребления | **На 1%** |  |  | | Снижение КЗ | **2,68%** |  |  | | **РЯ** | пиво | кр. алкоголь | баранина | |  | молоко цельное | свинина | кукуруза | |  | масло подсолн. | масло сои | *Масло оливковое* | |  | картофель | масло сливочн. |  | |  | энергия % |  |  | | Снижение потребления | **На 1%** |  |  | | Снижение КЗ | **1,92%** |  |  | | **РП** | пиво | вино | яйцо | |  | мясо кр.р. ск. | кофе | мясо барана | |  | масло сливочн. | мясо птицы | кукуруза | |  | картофель | масло сои | мук, чеснок | |  | энергия % | цитрусы | ретинол | |  |  | яблоки | жир % | |  |  | протеин | *Масло оливковое* | | Снижение потребления | **На 1%** | сахар |  | | Снижение КЗ | **3,59%** |  |  | | **РС** | пиво | вино | кр. алкоголь | |  | мясо кр.р. ск. | кофе | жир % | |  | масло сливочное | свинина | ретинол | |  | яблоки | сыр | лук, чеснок | |  | энергия % | масло сои |  | |  |  | масло подсолн. |  | | Снижение потребления | **На 1%** | цитрусы |  | | Снижение КЗ | **4,99%** |  |  | | **Все типы рака** | пиво | вино | жир % | |  | яйцо | мясо кр.р.ск. | ретинол | |  | масло подсолн. | свинина | железо раст | |  | картофель | масло сои | дефициты энергии% | |  | энергия % | масло сливочное | пшеница | |  |  | цитрусы | лук, чеснок | |  |  | яблоки | *Масло оливковое* | |  |  | овощи прочие |  | | Снижение потребления | **На 1%** |  |  | | Снижение КЗ | **2,19%.** |  |  | |
|  |
| Ртм яйцо.РЯ молоко цельное, РМЖ=РП, РС яблоки РШМ протеин |
|  |

Рисунок 2.2.8.1

КЗ при дефиците протеина быстрых и медленных NAT2- ацетиляторов

Рисунок 2.2.8.2

КЗ при железо-дефиците быстрых и медленных NAT2 -ацетиляторов.

3 Обсуждение результатов

Таким образом, проведенные корреляционные исследования взаимосвязи КС и КЗ при ГЗО с генетическими и средовыми факторами позволили выделить общие для ГЗО факторы риска и резистентности. Установлено, что изменение на 1% суточных потреблений продуктов и нутриентов, максимально влияющих на зависимую переменную (КЗ) в множественной регрессионной модели может снизить заболеваемость ГЗО в России на 2,19%, а изменение потребления на 5%, соответственно, будет сопровождаться снижением КЗ на 10,95%.

Наше исследование было основано на наблюдающемся разнообразии популяционных частот исследуемых параметров КС, КЗ, частот встречаемости (ЧВ) аллелей генов и суточных количеств потреблений продуктов и нутриентов, суточных доходов и географических мест проживания (широта и долгота). Представляло интерес выяснить каковы закономерности взаимосвязи разнообразия популяционных характеристик. На первом этапе ГК (2010 год) нами было установлено, что КЗ при заболеваниях ГЗО имеют широтный градиент (клинальность). Заболеваемость ГЗО, за исключением рака шейки матки, нарастает в направлении от экватора к северу. Заболеваемость раком шейки матки имела обратный градиент – заболеваемость при этом типе рака нарастала в направлении к экватору.

На II этапе (2011 год) были проведены исследования взаимосвязей КЗ ГЗО со средовыми и генетическими факторами. На III этапе были проведены исследования взаимосвязи КС от ГЗО в разных возрастных группах с аллелями генов, широтой, долготой и суточным душевым доходом с целью выявления возрастных и гендерных групп риска ГЗО. На III этапе были также проведены исследования взаимосвязи КЗ ГЗО с суточными количествами потреблений различных продуктов и нутриентов (40 видов) с целью выявления продуктов, повышающих риск ГЗО и онкобезопасных продуктов.

Исследование возрастной динамики ГЗО, показало, что при РМЖ, РШМ и РТМ критической возрастной группой чвляется 25-34 года. Между возрастной группой 45-24 года и25-34 года присходит резкое увеличение КС и, следовательно, КЗ. Так при РМЖ в 29 раз возрастает КЗ, при РШМ в 15 раз, при РТМ – в 11 раз. При РП несколько позднее возникает активный переход – в 45-54 года возрастает КС в 12 раз. В последующие годы при ГЗО нарастание КС идет на порядок более медленными темпами. Интересным является то, что значимые корреляционные связи с аллелями генов и географической широтой появляются именно в эти переходные возрастые группы. Поэтому обнаружение связи с аллелями можено рассматривать как прогностический фактор.

В результате исследований было установлено, что корреляционная связь КС от ГЗО с ЧВ в популяциях аллелей генов метаболизма ксенобиотиков I и II фазы, а также генов рецепторов клеток сходна при всех ГЗО, за исключением рака шейки матки (Таблицы 2.6.1) и отличается лишь абсолютной величиной. При РМЖ и РС более часты значимые связи с полиморфизмом генов. При раке простаты реже, чем при других опухолях встречаются значимые связи с полиморфными аллелями (Таблица 2.6.1). Таким образом, положительно коррелировали с КС ГЗО (кроме РШМ) аллели генов CYP2C9\*2; CYP2D6\*4; NAT2\*5b; GSTPdel; ADRB2+79; COMT+472; MTHFR+665; CRTC3 rs12915189 G; FTO rs9939609 A; CCR5B rs333del. Это аллели группы «риска». Отрицательно коррелровали с КС ГЗО (кроме РШМ) аллели генов CYP1A1\*2С+1384; CYP2C19\*3; CYP2E1\*5B; CYP3A4 -392; NAT2\*4; GSTM1\*0; GSTT\*0; SLC19A1, VDR Bsml; FokI; ApaI; CRTC3 rs12915189 A; FTO rs9939609 T; фенотип быстрого NAT2-ацетилирования. Это аллели группы «резистентности».

При раке шейки матки корреляционные связи КЗ с перечисленными аллелями генов и ЧВ фенотипа *NAT2* были противоположными по знаку по сравнению с остальными ГЗО.

Положительные корреляционные связи свидетельствуют о риске предрасположенности к опухолевым заболеваниям, отрицательные корреляционные связи можно рассматривать как протективные. Не составляет сложности интерпретация положительных корреляционных связей, свидетельствующих о риске ГЗО. Дефектные аллели экспрессируют более низкую активность фермента и в этом случае могут накапливаться проканцерогенные и канцерогенные факторы. Отрицательные корреляции КЗ и КС с аллелями генов, считающиеся протективными, труднее интерпретировать. Неожиданной оказалась отрицательная связь КЗ при ГЗО (исключая рак шейки матки) с нулевыми аллелями GST. Глутатион S-трансферазы - мультигенное семейство соответствующих ферментов, которое участвует в метаболизме большого числа электрофильных соединений путем их конъюгации с глутатионом, а также в биотрансформации некоторых эндогенных соединений (гормонов, липидов, простагландинов, лейкотриенов). В литературе имеются аналогичные нашим наблюдения исследователей, считающих, что в этом случае происходит кооперативная реакция всей антиоксидантной системы [102]. В отношении аллеля *CYP1A2(С)* шведские исследователи утверждают, что оказываемый кофе эффект связан с женскими половыми гормонами эстрогенами. Определенные продукты расщепления эстрогенов обладают канцерогенным действием, а ряд входящих в состав кофе соединений изменяет метаболизм и улучшает профиль различных вариантов эстрогенов в организме женщины. Известно, что кофе содержит кофеин, подавляющий рост опухолевых клеток. Авторы изучили привычки 458 пациенток с раком молочной железы, проходивших лечение в университете Ланда. Выяснилось, что эффект кофе зависит от наличия того или иного аллеля A>*C* полиморфизма гена *CYP1A2*, кодирующего фермент, расщепляющий как эстрогены, так и кофеин. [103].

Гетероциклические амины пищевого происхождения, подобно экзогенным аминам промышленного происхождения, подвергаются окислению азота аминогруппы в N-гидроксильные компоненты с участием Р450 моноксигеназ, в первую очередь *CYP1A2* (104,105). N-гидроксилы могут непосредственно взаимодействовать с ДНК или подвергаться дальнейщим изменениям - О-ацетилированию с участием N-ацетилтрансфераз. Продукты этого ацетилирования взаимодействуют с ДНК, индуцируя канцерогенез. Различия по ацетилтрансферазам приведут к разной степени активации гетероциклических аминов, и, следовательно, к разной степени подверженности к разрывам ДНК. При независимой экспрессии ферментов в клетках наблюдался низкий уровень разрывов ДНК, в то время как определенные сочетания *CYP1A2* и *NAT2* значительно повышали уровень повреждения ДНК, тем самым подтверждая вывод о том, что люди с определенным сочетанием типов этих ферментов являются наиболее подверженными воздействию канцерогенов пищевого происхождения [104]. Ферменты *СYP1A2*, гидроксилируя эстрогены, изменяют их активность, что существенно для промоции опухолей из гормонозависимых тканей. Кроме того, изоформы, экспрессируемые генами семейств *CYP2, CYP3* и *CYP4*, метаболизируют тестостерон, желчные кислоты, холестерин и другие эндогенные субстраты, производные которых могут оказывать промоторный эффект.

К настоящему моменту описаны девять аллелей гена *CYP2C19*. Показана точечная замена G>A в положении 636 в четвертом экзоне гена *CYP2C19 (CYP2C19\*3)*, приводящая к продукции укороченного белка [106]. Для гена *CYP2E1* наиболее часто рассматриваются тесно сцепленные полиморфизмы по рестрикционным эндонуклеазам PstI/RsaI (мутантный аллель *CYP2E1\*5B*), локализованные в 5'-фланкируещем регионе гена [107], при которых мутантный аллель способствует повышенной транскрипционной и ферментативной активности.

Для многих цитохромов Р450 описаны высокоспецифичные субстраты. Однако одной из особенностей как цитохрома Р450, так и его индивидуальных форм является способность к метаболизму большого спектра субстратов. Поэтому изоформы цитохрома Р450 перекрываются в своей субстратной специфичности, и даже высокоспецифичные субстраты могут подвергаться метаболизму многими из них [108]. Наряду с селективными субстратами существуют и такие, в метаболизме которых участвуют многие формы цитохрома Р450: *CYP1A1, A2, 2C8, 2C9, 2B6, 3A4, 3A5, 2D6, 2C19 и 2Е1* [109, 110]. Экспрессия некоторых аллелей генов *CYP2C8*, *CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5* коррелирует с повышенным риском онкологических заболеваний [110].

В настоящее время известно, что у пациентов, являющихся носителями аллельного варианта *CYP3A5\*3* (A6986G), отмечается снижение активности фермента CYP3A5, что сопровождается замедлением выведения лекарственных средств и отмечается риск к развитию опухолевого роста. *CYP3A5* участвуют в метаболизме андрогенов и дефектный ген может быть причастен к раку простаты и других ГЗО. Вариант аллеля \*3C широко распространен в европейских популяциях (до 94%) и значительно снижен среди африканцев (~10%) [111].

Роль в канцерогенезе нулевых аллелей GST неоднозначна. В одних случаях авторы устанавливают четкую ассоциацию между раком простаты, молочной железы и другими локализациями нулевых аллелей GST [112-114]. В других случаях исследователями не подтверждена четкая связь нулевых аллелей GST с ГЗО и другими онкологическими заболеваниями [115, 116]. В отношении роли в канцерогенезе полиморфизма гена *NAT2* также нет однозначного мнения, несмотря на то, что причастность этого гена к опухолевым процессам исследуется более 60 лет. Установлена положительная ассоциация «медленных» NAT2-ацетиляторов с раком молочной железы и простаты у курильщиков. Однако достаточно исследований, не подтверждающих связь *NAT2* с опухолевой прогрессией [117, 118]. Пересматривается роль полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR* в предрасположенности к опухолям. Так показано, что превышение уровня фолиевой кислоты повышает риск развития рака [119]. С другой стороны исследователи указывают на связь полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы с опухолями при метаболизме пищевых кислот и алкоголя [120]. Роли полиморфизма *COMT*, ферменты которого участвуют в метаболизме катехоламинов, придается большое значение в предрасположенности к ГЗО. Частый полиморфизм *СОМТ* гена (Val>Met Codon 158) связан со снижением энзиматической активности и, следовательно, с уменьшением катаболизма катехоламинов. Многие исследователи, подобно нашим результатам, подтверждают ассоциацию полиморфизма *COMT* с раком молочной железы, простаты, яичников [121, 122]. Мы установили положительные ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с ГЗО, за исключением рака шейки матки, что соответствует исследованиям [123]. Курение и хронический стресс являются факторами риска рака поджелудочной железы, связанными с β-адренорецепторами [123]. Стимулирование β-адренорецепторов может активировать уровень цАМФ панкреатических раковых клеток. Авторы показали, что антогонисты β-адренорецепторов препятствуют метастазированию и разрастанию опухоли поджелудочной железы. В то же время связь с полиморфизмом *DRD*3, установленную нами, не была продемонстрирована у белых женщин США при раке яичника [124]. В последнее время стали придавать большое значение превышению массы тела (ожирению) в предрасположенности к ГЗО и другим опухолям. Выявлены 2 гена, ответственные за баланс энергии в клетке *CRTC3*, и массу тела FTO [125-131]. Эти гены авторы связывают с долголетием. Показано, что полиморфизмы этих генов играют важную роль в предрасположенности к ГЗО, что также установлено в наших исследованиях [125-131]. Шишковидная железа и ее главный гормон мелатонин в последние 10-15 лет рассматриваются как кандидаты в геропротекторы и канцерпротеторы. Однако экспериметальных свидетельств этому факту не так много [132]. Появляется все больше доказательств того, что шишковидная железа обладает противоопухолевыми свойствами, которые включают в себя действия мелатонина на иммунную систему посредством высвобождения цитокинов, активированных Т-лимфоцитов и моноцитов. Несмотря на эти многообещающие предварительные выводы, только несколько исследований были проведены на сегодняшний день по действию мелатонина на опухоли пациентов. Циркулирующие уровни фактора некроза опухоли-альфа(TNF - alpha), интерлейкин-2(IL - 2) и человеческий интерферон-гамма(IFN - gamma) увеличилась на 28%, 51% и 41% соответственно после лечения мелатонином. Эти данные согласуются с гипотезой, что мелатонин модулирует иммунный ответ у больных раком путем активации цитокиновой системы [132]. В наших исследованиях получена незначимая отрицательная корреляция с полиморфизмом гена рецептора мелатонина (1B) и невысокая положительная корреляция с аллелем (1A) при раке тела матки и поджелудочной железы. В отношении полиморфизма гена VDR давно замечена причастность к опухолям, в том числе к ГЗО. Недостаточность в организме витамина D может способствовать предрасположенности к опухолям. Известно, что витамин D вырабатывается в коже под действием солнечных лучей и вовлечен в регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки при раке простаты, молочной железы и др. ГЗО [133,134]. Мы показали, что ГЗО положительно ассоциированы с географической широтой, за исключением рака шейки матки. В наших исследованиях выявлен довольно высокий положительный коэффициент корреляции КЗ ГЗО, за исключением рака шейки матки, с полиморфизом гена рецептора витамина D *VDR* rs3890733 C/T и низкая корреляция с аллелем BsmI b rs1544410 A/G, что подтверждает данные литературы.

Большое значение придается в генезе опухолевого контроля роста гену P53 и его полиморфизмам, в частности аллеля rs1042522Pro (замена Arg/Pro) [135-142]. Считается, что мутации в гене P53 способствуют развитию различных опухолей, в том числе ГЗО. Этот ген является одним из важнейших регуляторов транскрипции, клеточного цикла, восстановления ДНК и апоптоза, обнаруженных до сих пор. Инактивация гена р53 приводит к неконтролируемым клеточным делениям, и далее до превращения нормальных клеток в опухолевые [135]. Полиморфизм в кодоне 72 р53 гена считается потенциальным фактором риска для рака шейки матки, так как вирус папилломы человека (ВПЧ) более эффективно повреждает р53 Arg-72, чем р53 Pro-72, делая лиц, гомозиготных по р53 Arg-72 в семь раз более подверженных развитию ВПЧ-ассоциированных с раком шейки матки. Однако исследования [136] среди больных раком шейки матки пропорции р53 генотипов на кодон 72 были 0,05 для pro гомозиготных, 0,5 для гетерозигот, и 0,45 для аргинин-гомозиготных. Таким образом, авторы не подтвердили существенной разницы в соотношениях Arg и Pro аллелей при раке шейки матки [136]. Рак шейки матки – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Каждый год в мире раком шейки матки заболевают 600 000 женщин. Во всех странах с высоким экономическим ростом (США, Канада) наблюдается снижение заболеваемости раком шейки матки, в отличие от развивающихся стран (в том числе и в РФ), где заболеваемость неуклонно растет. Доказано, что основная причина рака шейки матки – длительно существующая папиллома-вирусная инфекция. Основной путь передачи половой, возможны варианты контактно-бытового заражения внутри семьи (от родителей к детям). Разные типы вируса папилломы человека имеют разную онкогенную опасность (то есть способность вызывать рак). Так, наиболее опасными типами ВПЧ являются 6, 11, 16 и 18. Рак шейки матки удел молодых женщин. У мужчин ВПЧ вызывают рак полового члена. Считается, что восприимчивость клеток шейки матки к вирусу папилломы человека связана с генетической предрасположенностью.

В наших исследованиях КЗ рака шейки матки были корреляционно значимо отрицательно ассоциированы с градиентом географической широты, т.е. рак шейки матки нарастал в популяциях, расположенных ближе к экватору. По нашим данным КЗ при раке шейки матки был положительно ассоциирован с ЧВ аллелей *CYP1A2I1-154 (1F), CYP2E1\*5B, CYP3A5 13-327\*3С,* фенотипом (%) NAT2, *GSTM1\*0* и аллелем *P53 pro* и отрицательно с аллелями генов *CYP2C9\*2,* *NAT2\*5b, CRTC3, FTO,* *DRD3, VDR* и *MTNR1 (*таблица 2.2.1*).* В литературе имеются данные о позитивной ассоциации рака шейки матки с аллелями GSTT1\*0 у японских женщин [143], с *GSTМ1\*0, GSTT1\*0 и GSTP1* у итальянских женщин [144], *GSTT1\*0* у женщин Бразилии [145] и полиморфизмом генов *р53pro, p21* (кодон 72 и кодон 31) китайских женщин [146]. Однако другие исследователи ни у азиатских женщин, ни у белых женщин не выявили положительных или отрицательных корреляционных ассоциаций с раком шейки матки полиморфизмов генов *CYP1A1, CYP2E1, CYP2A6, NQO1, NAT2, Мех, и GSTT1\*0, GSTМ1\*0, GSTP1, MTHFR* и *р53, p21* [147-151].

Таким образом, учитывая большое разнообразие данных литературы по генетическим факторам риска и резистентности к ГЗО, наши данные соответствуют одним и противоречат другим данным литературы. Важно одно, что многие ГЗО по нашим данным имеют общую панель генетических факторов риска и резистентности. Исключением является рак шейки матки, для которого имеется специфический набор аллелей риска и резистентности к ГЗО.

Изучение корреляционной связи количественных характеристик суточных потреблений продуктов и нутриентов с КЗ гормонозависимых опухолей РМЖ, РШМ, РТМ, РЯ, РП, РС (Таблица 2.6.4) показало высокую статистически значимую корреляционную связь (Спирмена) практически со всеми (85%) исследуемыми продуктами и нутриентами. Исключение составили 15% продуктов (кукуруза, рис, ячмень, рыба пресноводная, железо растительное, бобы), которые не были связаны статистически значимой связью с опухолями (Таблица 2.6.4). Все гормонозависимые опухоли, за исключением РШМ, были связаны положительной корреляционной связью с суточными потреблениями продуктов и нутриентов. РШМ был связан со всеми продуктами и нутриентами отрицательной корреляционной связью. Результаты свидетельствуют о том, что чем выше суточное потребление продуктов и нутриентов, тем выше заболеваемость гормонозависимыми опухолями. Эта же закономерность распространяется на группу, объединяющую все типы рака (объединены 24 типа) (Таблица 2.6.4). РШМ имеет обратную зависимость с потреблением, т.е., чем выше суточное потребление, тем ниже частота заболеваемости РШМ. Кроме того, наблюдалась положительная значимая корреляция КЗ с географической широтой и суточным душевым доходом. Для РШМ корреляции с этими факторами были отрицательными.

Таким образом, заболеваемость гормонозависимыми опухолями, кроме РШМ, возрастает в направлении с юга на север, т.е. имеется широтная зональность и растет с увеличением суточного дохода и суточного потребления продуктов и нутриентов. Кроме того, суточный душевой доход и суточное потребление продуктов и нутриентов положительно коррелируют с географической широтой. Можно отметить, что плотность корреляционной связи была более высокой при раке молочной железы, тела матки и семенника.

Наши результаты позволяют заключить, что увеличение в популяциях ежедневных норм потребления различных продуктов и нутриентов сопровождается ростом популяционных КЗ ГЗО, за исключением рака шейки матки. Таким образом, увеличение ежедневных норм потребления продуктов свидетельствует о риске ГЗО.

Положительная корреляционная связь суточных потреблений продуктов с разными ГЗО имеет определенную специфичность как по величине корреляционного коэффициента, так и по охвату видов опухолей. Это свидетельствует о том, что нормы потребления различных продуктов имеют не одинаковый риск для возникновения разных опухолей. Наибольший положительный коэффициент корреляции (r>0,8; p<0,05) КЗ с нормами потребления продуктов наблюдался у энергии, протеина, картофеля, цитрусов, кофе и сыра (Таблица 2.6.4).

Все нормы потребления продуктов имеют противоположный знак корреляционной связи с раком шейки матки по сравнению с остальными видами опухолей. Следует заметить, что КЗ рака шейки матки в отличие от остальных ГЗО, были отрицательно ассоциированы с географической широтой и душевым доходом.

По данным литературы потребление соевых продуктов в качестве защиты от рака молочной железы оставляют не ясными вопросы потенциальных рисков соевого изофланоида генистеина на репродуктивную функцию женщины. Авторы установили на крысах, что соевая диета не влияет на экспрессию генов супрессоров опухолей р53 и р21 и апоптотических-ассоциированных белков Bcl2, Bax и прогестероновых рецепторов, в то время как, соевый изофланоид генистеин, повышает апоптоз в клетках эндометрия in vivo и in vitro, что может быть защитным средством от рака матки [152]. Традиционная японская диета (высокое содержанием соевых продуктов, рыбы, и низкое содержание красного мяса) была предложена некоторыми исследователями для снижения риска развития рака предстательной железы. Три характеристики традиционной японской диеты - изофлавоны, полиненасыщенные (n - 3) жирные кислоты, и отсутствие насыщенных жирных кислот. Некоторые исследования показали негативные ассоциации соевых продуктов и изофлавоны к риску рака простаты, обратную связь для рыбы или полиненасыщенной длинной цепи (n - 3) жирных кислот, такие как eicosapentaenic кислота и докозагексаеновая кислота (DHA) и положительную ассоциацию красного мяса или насыщенных жирных кислот с риском рака простаты, соответственно [53].

Исследовали отношения корреляции Спирмена между различными питательными веществами в рационе питания и смертностью от рака простаты среди корейского населения. Углеводы и зерна, показали значимую отрицательную корреляцию, в то время как белок, жир, железо, рибофлавин, фрукты, морепродукты, приправы, напитки, мясо, яйца, рыба, молоко, показали значительные положительные корреляции [54, 153]. Географическая изменчивость заболеваемости раком молочной железы и простаты навели на мысль авторов о том, что важную роль в риске рака играет диета [52]. Авторы изучили роль различных овощей и нутриентов, содержащихся в овощах, в риске рака простаты. Авторы поддерживают позитивную роль ликопена, в частности, томатов продуктов на основе томатов как факторов защиты от рака простаты. Однако авторы замечают, что роль b-каротина, витамина C и E, содержащихся в овощах и крестоцветных в риске рака простаты остается не выясненной [52]. Другие исследователи свидетельствуют о безопасности потребления для риска рака простаты и молочной железы кофе и чая. Авторы доказывают пользу зеленого чая в профилактике рака простаты и молочной железы [49].

В работе мы проводили исследования с помощью множественного регрессионного анализа зависимость изменчивости КЗ ГЗО от генетических и средовых факторов. В качестве зависимой переменной служил КЗ ГЗО. В качестве независимых переменных использовали суточные потребления 40 видов продуктов и нутриентов, суточного душевого дохода, частоты популяционной встречаемости различных аллелей генов, географической широты и долготы. Проведено исследование 5-х видов регрессионных моделей: модель «алкогольные напитки», «белковые продукты», «масла», «фрукты и овощи, зерновые», модель, включающая продукты, аллели NAT2 (Отчет 2011 г).

По величине регрессионного коэффициента (R2) полных моделей, включающих все переменные, опухоли можно расположить в убывающем порядке: рак молочной железы 93% > рак простаты 90% > рак семенника 83% > рак тела матки 77% = рак яичника 77% > рак шейки матки 67%. Следовательно, исследуемые генетические и экологические факторы оказывают наибольшее влияние на предрасположенность к раку молочной железы (93%) и наименьшее на рак шейки матки (67%).

Все полученные множественные регрессионные модели достоверно отличались от нулевой гипотезы, а прогнозируемые характеристики зависимой переменной КЗ разных опухолей были в пределах доверительного интервала +- 95% наблюдаемых КЗ. Остатки в полученных регрессионных моделях имели линейное распределение.

Можно отметить, что разные группы продуктов и нутриентов оказывают разное влияние на регрессионные модели. Наибольшее влияние на зависимую переменную оказывает группа «белковые продукты», наименьшее группа «масла».

С помощью множественного регрессионного анализа, используя опцию «прогноз», мы провели прогнозирование КЗ ГЗО России в зависимости от изменения суточных норм потребления продуктов и нутриентов в России на 1% (Таблица 3.8.1).

Так, уменьшая на 1% потребление продуктов в России, оказывающие наибольшее влияние на изменчивость зависимой переменной, можно снизить КЗ РМЖ в России на 3,04%, РШМ на 4,61%, РТМ на 2,68%, РЯ на 1,92%, РП на 3,59%, РС на 4,99% (пиво, мясо кр.р.ск., масло сливочное, картофель и энергия суточной пищи). Продукты, которые отрицательно связаны с регрессионной моделью, можно увеличивать в суточных рационах, что тоже сопровождается снижением КЗ (баранина, кукуруза, жир% в суточном рационе, ретинол и дефицит энергии%). Поэтому первую группу продуктов мы рассматриваем как группу риска, а вторую группу как группу резистентности.

На Таблице 3.8.1 представлены списки продуктов и нутриентов группы «риска» и группы «резистентности опухолей. В целом, списки общих для всех ГЗО продуктов «риска» и «резистентности», установленные в результате наших исследований, логичны, за исключением норм потребления жира (%), который по нашим данным является фактором резистентности. Возможно, это связано с тем, что оливковое масло, являясь фактором резистентности, определяет роль общего жира%, те его должно быть больше.

Генетические и средовые факторы риска и резистентности гормонозависимых опухолей имеют много общих черт и мало специфических. В этом плане отечественным генетиком А.С. Серебровским (1939) было высказано обоснование противоречия «единства бесконечного числа признаков и конечного числа генов». «Важное различие между геномом и феномом состоит в том, что геном ограничен 3 млрд. пар оснований у человека, а феном – не ограничен ничем». Поэтому клинически различные нозологические формы заболеваний человека могут контролироваться общим набором генов предрасположенности [154, 155, 156, 157].

Обнаруженная нами корреляция КЗ, КС, генетических и средовых факторов с географической широтой свидетельствует о существовании одной общей причины возникновения ГЗО, которую еще предстоит исследовать и установить.

Жукова О.В. и др. выдвинли гипотезу, согласно которой генетическая адаптация оплачивается здоровьем населения и эта плата тем выше, чем эволюционно моложе генетическая адаптация. Авторы предположили, что широтной зональности в географической изменчивости генофонда должна соответствовать такая же зональность в географии болезней, являющихся платой за генетическую адаптацию населения. Авторами установлено преобладание широтной дифференциации населения Центральной России. Широтная изменчивость по оси «юг-север» является главной в структуре генофонда населения Центральной России (159).

В наших исследованиях на 180 популяциях мира выявлены закономерности взаимосвязи с генетическими и экологическими факторами, установленные выше перечисленными авторами для Российской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены биоинформационные исследования взаимосвязи заболеваемости (КЗ/100 тыс.) и смертности (КС/100 тыс) опухолей гормонозависимых органов (ГЗО) с частотой встречаемости (ЧВ) различных полиморфных аллелей генов I, II фаз метаболизма ксенобиотиков и рецепторов клеток, а также с ежедневными нормами потребления различных продуктов и нутриентов, суточным душевым доходом и географическими координатами . Выявлены общие и специфические особенности этих связей, характеризующие ГЗО. Определены генетические и экологические факторы риска и резистентности к ГЗО. Полученные результаты являются уникальными, что подтверждено патентным поиском. Разработана компьютерная программа для оценки факторов риска и резистентности к ГЗО для однородных по фенотипу NAT2 ацетилирования популяций. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки Методических рекомендаций для оценки онкобезопасных норм потребления продуктов и нутриентов. Однако как Заявка на изобретение, так и Методические рекомендации для медицинского применения могут быть составлены и поданы после официальных клинических испытаний и подтверждения в клинике, впервые полученных нами оригинальных данных и разработанных методов. Поставленные задачи полностью выполнены.

Установлено, что изменение на 1% суточных норм потребления россиянами продуктов и нутриентов, ассоциированных с различными ГЗО, может существенно снизить заболеваемость (КЗ) онкологическими патологиями. Эти результаты могут найти применение в разработке мер противоопухолевой персонифицированной профилактики.

Наряду со специфическими генетическими и экологическими факторами для ГЗО, основной список факторов «риска» и «резистентности» во многом является общим для всех ГЗО.

ВЫВОДЫ

1. Генетические факторы риска ГЗО - корреляционно положительно ассоциированные с КЗ ГЗО аллели генов (r – от 0,50 до 0,78, р < 0,05): *CYP2C9\*2, NAT2\*5b, COMT+472, MTHFR+665, ADRB2+79, CRTC3, FTO, DRD3, VDR, MTNR1(1A rs2165666 C/T)*.

2. Генетические факторы резистентности к ГЗО – корреляционно отрицательно ассоциированные с КЗ ГЗО аллели генов (r – от - 0,50 до - 0,85, р < 0,05): *CYP1A2I1+154, CYP2C19\*3, CYP3A5 13-327, NAT2\*4,* фенотипом ацетилирования NAT2*, P53Pro* и рецептор мелатонина *MTNR1(1B,rs4601728 A/G).*

3. Экологические факторы «риска» ГЗО - корреляционно положительно ассоциированные с КЗ ГЗО суточные нормы потребления (r - от 0,50 до 0,86, р < 0,05): протеин, энергия. сыр, говядина, масло сои, масло сливочное, вино, пиво, крепкий алкоголь, картофель.

4. Экологические факторы «резистентности» – корреляционно отрицательно ассоциированные с КЗ ГЗО ежедневные нормы потребления (r – от - 0,50 до - 0,82, р < 0,05) – жир, рис, железо животное, молоко цельное, масло оливковое, томаты, пшеница, лук, чеснок.

5. При раке шейки матки корреляционные связи КЗ с генетическими и экологическими факторами противоположные по знаку по сравнению с остальными ГЗО:

6. Регрессионный коэффициент (R2) моделей МНК можно представить в убывающем диапазоне по доле (%) объясненной изменчивости КЗ ГЗО в зависимости от генетических и экологических факторов: рак молочной железы 93% > рак простаты 90% > рак яичка 83% > рак тела матки 77% = рак яичника 77% > рак шейки матки 67%.

7. С помощью множественного регрессионного анализа установлено, что изменение на 1% ежедневных норм потребления продуктов и нутриентов, ассоциированных с регресионными моделями МНК КЗ ГЗО в России, будет сопровождаться снижением КЗ ГЗО в России при раке молочной железы на 3,04%; при раке шейки матки – на 4,61%; при раке тела матки – на 2,68%; при раке яичника – на 1,92%; при раке поджелудочной железы – на 2,2%; при раке простаты – на 3,59%; при раке семенника – на 4,99%; при раке щитовидной железы – на 15,1%.

8. Все исследованные популяционные факторы: КЗ, КС, частоты аллелей генов, суточные потребления продуктов и нутриентов, суточный душевой доход, статистически значимо

коррелируют с географической широтой, т.е. проявляют широтную зональность, что, по-видимому, является адаптацией человека к окружающей среде.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Беспалов Б.Г. Питание и рак Диетическая профилактика онкологических заболеваний Москва 2008, 170 с.

2 Хейфлик Л., Смертность и бессмертие на клеточном уровне. Биохимия, 1997, том 62, вып. 11, с. 1380 - 1393.

3 Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину) // Издательство "Знание" Москва 1982, 208 с.

4 Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. //Докл. Акад. Наук, 1971, т. 201, с. 1496-1499.

5 Долл Р., Пито Р. Причины рака. - Киев: Наукова думка, 1984. - 284 с.

6 Нуров А.У., Гайдарова У.М., Дестебекова Э.Н. О значении некоторых факторов в возникновении злокачественных новообразований кожи. //Вест. дермат. и венерол., 1991, № 2. - С. 33-376.

7 Экхольм Э. Окружающая среда и здоровье человека.- М.; Прогресс, 1980. - 312 с.

8 Nitsche C, Simon P, Weiss FU, Fluhr G, Weber E, Gärtner S, Behn CO, Kraft M, Ringel J, Aghdassi A, Mayerle J, Lerch MM. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. //Dig Dis. 2011;29(2):235-42. Epub 2011 Jul 5.

9 Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. //Dig Dis. 2011;29(2):222-8. Epub 2011 Jul 5.

10 Cross AJ, Sinha R, Wood RJ, Xue X, Huang WY, Yeager M, Hayes RB, Gunter MJ. Iron homeostasis and colorectal adenoma risk in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. //Cancer Prev Res (Phila). 2011 Jun 17. [Epub ahead of print].

11 Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Red meat consumption and risk of stroke in Swedish men. //Am J Clin Nutr. 2011 Jun 8. [Epub ahead of print].

12 Fu Z, Deming SL, Fair AM, Shrubsole MJ, Wujcik DM, Shu XO, Kelley M, Zheng W. Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study. //Breast Cancer Res Treat. 2011 May 3. [Epub ahead of print].

13 Latino-Martel P, Arwidson P, Ancellin R, Druesne-Pecollo N, Hercberg S, Le Quellec-Nathan M, Le-Luong T, Maraninchi D. Alcohol consumption and cancer risk: revisiting guidelines for sensible drinking. CMAJ. 2011 Jul 11. [Epub ahead of print].

14 Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. //Liver Int. 2011 Apr 6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x. [Epub ahead of print].

15 Andreotti G, Liu E, Gao YT, Safaeian M, Rashid A, Shen MC, Wang BS, Deng J, Han TQ, Zhang BH, Hsing AW. Medical history and the risk of biliary tract cancers in Shanghai, China: implications for a role of inflammation.//Cancer Causes Control. 2011 Jul 9. [Epub ahead of print].

16 Anantharaman D, Samant TA, Sen S, Mahimkar MB. Polymorphisms in tobacco metabolism and DNA repair genes modulate oral precancer and cancer risk.|//Oral Oncol. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print].

17 Rubenstein LM, Smith EM, Pawlita M, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Human papillomavirus serologic follow-up response and relationship to survival in head and neck cancer: a case-comparison study. //Infect Agent Cancer. 2011 Jul 8;6(1):9. [Epub ahead of print].

18 Schernhammer ES, Giovannucci E, Baba Y, Fuchs CS, Ogino S. B Vitamins, Methionine and Alcohol Intake and Risk of Colon Cancer in Relation to BRAF Mutation and CpG Island Methylator Phenotype (CIMP). //PLoS One. 2011;6(6):e21102. Epub 2011 Jun 27.

19 Damianaki A; Bakogeorgou E; Kampa М.; Г Notas; Hatzoglou A; Panagiotou S; Gemetzi C; Kouroumalis E; Castanas E Мощное запрещающее действие красных винных многофенолов на человеческих клетках рака молочной железы. //J Cell Biochem 2000 6 июня; 78 (3):429-41.

20 http://www.longlife24.ru/arts.php?id=9.

21 WHO Ежегодник ВОЗ за 1980 – 1983 годы; WHO Statistics, Mortality Database, Select country/year, Table 1. <http://www.who.int/whosis/>.

22 Dandona M, Linehan D, Hawkins W, Strasberg S, Gao F, Wang-Gillam A. Influence of Obesity and Other Risk Factors on Survival Outcomes in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer. //Pancreas. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print].

23 Liu JT, Song E, Xu A, Berger T, Mak TW, Tse HF, Law IK, Huang B, Liang Y, Vanhoutte PM, Wang Y. Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: role of cytochrome P450 2C inhibition. //Br J Pharmacol. 2011 Jul 8. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01587.x. [Epub ahead of print].

24 Kopp RP, Han M, Partin AW, Humphreys E, Freedland SJ, Parsons JK. Obesity and prostate enlargement in men with localized prostate cancer. //BJU Int. 2011 Jul 8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10227.x. [Epub ahead of print]

25 Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? //Diabetes Obes Metab. 2011 Jul 6. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01464.x. [Epub ahead of print]

26 Boffetta P, McLerran D, Chen Y, Inoue M, Sinha R, He J, Gupta PC, Body mass index and diabetes in Asia: a cross-sectional pooled analysis of 900,000 individuals in the Asia cohort consortium. //PLoS One. 2011;6(6):e19930. Epub 2011 Jun 22.

27 Baños G, Guarner V, Pérez-Torres I. Sex Steroid Hormones, Cardiovascular Diseases and the Metabolic Syndrome.//Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2011 Jul 11. [Epub ahead of print].

28 Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. //Eur J Cancer. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print].

29 Sedlacek SM, Playdon MC, Wolfe P, McGinley JN, Effect of a Low Fat versus a Low Carbohydrate Weight Loss Dietary Intervention on Biomarkers of Long Term Survival in Breast Cancer Patients ('CHOICE'): Study Protocol. //BMC Cancer. 2011 Jul 6;11(1):287. [Epub ahead of print].

30 Mattoo AK, Shukla V, Fatima T, Handa AK, Yachha SK. Genetic engineering to enhance crop-based phytonutrients (nutraceuticals) to alleviate diet-related diseases. //Adv Exp Med Biol. 2011;698:122-43.

31 Arthur AE, Duffy SA, Sanchez GI, Gruber SB, Terrell JE, Higher Micronutrient Intake Is Associated With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Cancer: A Case-Only Analysis. //Nutr Cancer. 2011 Jun 10:1-9. [Epub ahead of print].

32 Velentzis LS, Keshtgar MR, Woodside JV, Leathem AJ, Significant changes in dietary intake and supplement use after breast cancer diagnosis in a UK multicentre study. //Breast Cancer Res Treat. 2011 Jul;128(2):473-82. Epub 2011 Jan 11.

33 Mulholland HG, Murray LJ, Anderson LA, Cantwell MM. Vitamin D, calcium and dairy intake, and risk of oesophageal adenocarcinoma and its precursor conditions. //Br J Nutr. 2011 May 9:1-10. [Epub ahead of print].

34 Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. //Eur J Clin Nutr. 2011 Jul 6. doi: 10.1038/ejcn.2011.68. [Epub ahead of print].

35 Deeb KK, Luo W, Karpf AR, Omilian AR, Bshara W, Tian L, Differential vitamin D 24-hydroxylase/CYP24A1 gene promoter methylation in endothelium from benign and malignant human prostate. //Epigenetics. 2011 Aug 1;6(8). [Epub ahead of print]

36 Szendroi A, Speer G, Tabak A, Kosa JP, Nyirady P, Majoros A, Romics I, Lakatos P. The role of vitamin D, estrogen, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer. //Can J Urol. 2011 Jun;18(3):5710-6.

37 Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, Knight JA. Vitamin D-Related Genetic Variants, Interactions with Vitamin D Exposure, and Breast Cancer Risk among Caucasian Women in Ontario. //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jul 5. [Epub ahead of print].

38 Munetsuna E, Nakabayashi S, Kawanami R, Yasuda K, Ohta M, Arai MA, Mechanism of the Anti-proliferative Action of 25-Hydroxy-19-nor-vitamin D3 in Human Prostate Cells. //J Mol Endocrinol. 2011 Jun 21. [Epub ahead of print].

39 Ramnath N, Kim S, Christensen PJ. Vitamin D and lung cancer. //Expert Rev Respir Med. 2011 Jun;5(3):305-9.

40 FAO Food Balance Sheets, FAOSTAT (2004) Software. http://faostat.fao.org.

41 van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BM, Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. //J Nutr. 2010 Oct;140(10):1774-80. Epub 2010 Aug 25.

42 Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. //Eur J Cancer. 2010 Sep;46(14):2555-62.

43 Iso H, Kubota Y; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer. Nutrition and disease in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). //Asian Pac J Cancer Prev. 2007;8 Suppl:35-80.

44 Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, Takashima N, Okumura K, A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. //Cancer Sci. 2004 Mar;95(3):238-42.

45 Qin L, Jin L, Lu L, Lu X, Zhang C, Zhang F, Liang W. Naringenin reduces lung metastasis in a breast cancer resection model. //Protein Cell. 2011 Jun;2(6):507-16. Epub 2011 Jul 12.

46 Navarro SL, Chen Y, Li L, Li SS, Chang JL, Schwarz Y, King IB, Potter JD, Bigler J, Lampe JW. UGT1A6 and UGT2B15 polymorphisms and acetaminophen conjugation in response to a randomized, controlled diet of select fruits and vegetables. //Drug Metab Dispos. 2011 Jun 10. [Epub ahead of print].

47 Turati F, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La Vecchia C, Tavani A. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. //Ann Oncol. 2011 Jul 11. [Epub ahead of print].

48 Li J, Seibold P, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Liu J, Czene K, Humphreys K, Hall P. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer.//Breast Cancer Res. 2011 May 14;13(3):R49. [Epub ahead of print].

49 Andy H. Lee, Michelle L. Fraser and Colin W. Binns Tea, Coffee and Prostate Cancer. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 256 – 265.

50 Hyun Kyung Moon1, Chae Yoon Kim2 and Seung Wook Lee2 Exploratory correlations of dietary nutrients with prostate cancer mortality using over two decadesof observations in Korea. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 185 – 190.

51 Peter D. Baade1, 2, Danny R. Youlden1and Lauren J. Krnjacki1 International epidemiology of prostate cancer:Geographical distribution and secular trends. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 171 – 184.

52 Ruth Chan, Kris Lok and Jean Woo Prostate cancer and vegetable consumption. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 201 – 216.

53 Mitsuru Mori1, Naoya Masumori2, Fumimasa Fukuta2, Yoshie Nagata1, Tomoko Sonoda1,Fumio Sakauchi1, Hirofumi Ohnishi1, Masanori Nojima1 and Taiji Tsukamoto2 Traditional Japanese diet and prostate cancer. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 191 – 200.

54 Simona Ognjanovic Jennifer Yamamoto Gertraud Maskarinec Loı¨c Le Marchand NAT2, meat consumption and colorectal cancer incidence: an ecological study among 27 countries. // Cancer Causes Control (2006) 17:1175–1182.

55 Bertz R.J., Granneman G.R. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. //Clin Pharmacokinet 1997; 32: 210—258.

56 Lieber C.S. Cytochrome P4502E1: its physiological and pathological role. Physiol Rev 1997; 77: 517—544.34. Lincz L.F., Kerridge I., Scorgie F.E. et al. Xenobiotic gene polymorphisms and susceptibility to multiple myeloma. //Haematologica 2004

57 Ladero JM, Agúndez JA, Rodríguez-Lescure A, Diaz-Rubio M, Benítez J. RsaI polymorphism at the cytochrome P4502E1 locus and risk of hepatocellular carcinoma. //Gut. 1996 Aug;39(2):330-3.

58 Yu WP, Chen K, Ma XY, Yao KY, Jiang QT, Zou Y, Zhou HG. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2E1, salted food and colorectal cancer susceptibility: a case-control study //Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2004 May;38(3):162-6.

59 Park GT, Lee OY, Kwon SJ, Lee CG, Yoon BC, Hahm JS, Lee MH, Hoo Lee D, Kee CS, Sun HS. Analysis of CYP2E1 polymorphism for the determination of genetic susceptibility to gastric cancer in Koreans. //J Gastroenterol Hepatol. 2003 Nov;18(11):1257-63.

60 Ferreira PM, Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Morais A, Oliveira J, Lopes C. Association between CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to prostate cancer. //Eur J Cancer Prev. 2003 Jun;12(3):205-11.

61 Liu D., Wen J., Liu J., Li L. The roles of free radicals in amyotrophic lateral sclerosis: reactive oxygen species and elevated oxidation of protein, DNA, and membrane phospholipids. //FASEB J 1999; 13: 2318—2328.

62 Fritsche E., Pittman G., Bell D.A. Localization, sequence analysis, and ethnic distribution of a 96-br insertion in the promoter of the human CYP2E1 gene.//Mutation Research Genomics 2000; 432: 1—5.19.

63 McCarver D.J., Byun R., Hines R.N. et al. A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1: association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 152: 276—281.

64 Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. //Trends Pharmacol Sci 1999; 20: 342—349.

65 Waring R.H., Steventon G.B., Sturman S.G. et al. S-methylation in motorneuron disease and Parkinson’s disease. Lancet 1989; 2: 356—357.63. Watson M.A., Stewart R.K., Smith G.B. et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. //Carcinogenesis 1998; 19: 275—280.

66 Raunio H., Husgafvel-Pursiainen K., Anttila S. et al. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility. //Gene 1995; 159: 113—121.

67 Mannervik В. The isoenzymes of glutathione transferase. In: Advances in Enzymology. //Ed. A. Meister. New York: Wiley and Sons 1985; 57: 357—417.

68 Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. //Mutat Res 2000; 463: 247—283.

69 Seidegard J., Vorachek W.R., Pero R.W., Pearson W.R. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. //Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 7293—7297.

70 Rebbeck T.R. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 733—743.

71 Hatagima A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. //Cad Saude Publica 2002; 18: 357—377.

72 Hein D.W., Doll M.A., Rustan T.D. et al. Metabolic activation and deactivation of arylamine carcinogens by recombinant human NAT1 and polymorphic NAT2 acetyltransferases. //Carcinogenesis 1993; 14: 675—678.

73 Spielberg S.P. N-acetyltransferases: pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. //J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24: 509—519.

74 Cascorbi I., Drakoulis N., Brockmoller J. et al. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. //Am J Hum Genet 1995; 57: 581—592.

75 Daly A.K., Cholerton S., Armstrong M., Idle J.R. Genotyping for polymorphisms in xenobiotic metabolism as a predictor of disease susceptibility. //Environ Health Perspect 1994; 102: 55—61.

76 Ambrosone C.B., Freudencheim J.L., Graham S. et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. //J Am Med Assoc 1996; 276: 1494—1512.

77 Hung R.J., Boffetta P., Brennan P. et al. GST, NAT, SULT1A1, CYP1B1 genetic polymorphisms, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk in a high-risk population. //Int J Cancer 2004; 10: 598—604.

78 Lincz L.F., Kerridge I., Scorgie F.E. et al. Xenobiotic gene polymorphisms and susceptibility to multiple myeloma. //Haematologica 2004; 89: 628—629.

79 Wolf C.R., Dale Smith C.A., Gough A.C. et al. Relationship between the debrisoquine hydroxylase polymorphism and cancer susceptibility. //Carcinogenesis 1992; 13: 1035—1038.

80 Côté JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, Thirouard AS, Selves J, Laurent-Puig P, Ychou M. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. //Clin Cancer Res. 2007 Jun 1;13(11):3269-75. Epub 2007 May 17.

81 Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E, Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. //Nat Genet. 2001 Apr;27(4):383-91.

82 Zhang J, Kuehl P, Green ED, Touchman JW, Watkins PB, Daly A, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Wrighton SA, Hancock M, Kim RB, Strom S, Thummel K, Russell CG, Hudson JR Jr, Schuetz EG, Boguski MS. The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants. //Pharmacogenetics. 2001 Oct;11(7):555-72.

83 Poland RA, Lin KM, Nuccio C, WilkinsonGR. Department of Psychiatry, Research Cytochrome P450 2E1 and 3A activities do not differ between Mexicans and European Americans. //Clin Pharmacol Ther. 2002 Sep;72(3):288-93.

84 Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. //JAMA. 2006 Mar 8;295(10):1135-41.

85 Bageman E, Ingvar C, Rose C, Jernstrom H. Coffee consumption and CYP1A2\*1F genotype modify age at breast cancer diagnosis and estrogen receptor status. //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Apr;17(4):895-901.

86 GLOBOCAN 2008, globocan.iarc.fr

87 [McLeod HL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22McLeod%20HL%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), PGENI Project //[http://pgeni.im.wustl.edu/gene.asp.gid=573](http://pgeni.im.wustl.edu/gene.asp?gid=573)

88 Olesen OF, Bennike B, Dam H, Mellerup E.Association of the 5-HT2A receptor gene

polymorphism 102T/C with ischemic stroke. J Mol Neurosci. 2006;30(3):323-8.

89 ALFRED- http: //pgeni.unc.edu/; <http://pgeni.im.wustl.edu/>.

90 Gsur A, Haidinger G, Hollaus P, Herbacek I, Madersbacher S, Trieb K, Pridun N, Mohn-Staudner A, Vetter N, Vutuc C, Micksche M. Genetic polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 and lung cancer risk. //Anticancer Res. 2001 May-Jun;21(3C):2237-42.

91 Pagliuso RG, Abbud-Filho M, Alvarenga MP, Ferreira-Baptista MA, Biselli JM, Biselli PM, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. //Transplant Proc. 2008 Apr;40(3):743-5.

92 Xu YF, Pan QH, Cui C, Chen LZ, Feng QS, Zeng YX, Jia WH. [Association of nasopharyngeal carcinoma risk with cytochrome P450 CYP1A1 gene polymorphisms] //Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2009 Jul;43(7):586-90.

93 Li M, Guan TY, Li Y, Na YQ. Polymorphisms of GSTM1 and CYP1A1 genes and their genetic susceptibility to prostate cancer in Chinese men. //Chin Med J (Engl). 2008 Feb 20;121(4):305-8.

94 Anttila S, Tuominen P, Hirvonen A, Nurminen M, Karjalainen A, Hankinson O, Elovaara E. CYP1A1 levels in lung tissue of tobacco smokers and polymorphisms of CYP1A1 and aromatic hydrocarbon receptor. //Pharmacogenetics. 2001 Aug;11(6):501-9.

95 Oyama T, Mitsudomi T, Kawamoto T, Ogami A, Osaki T, Kodama Y, Yasumoto K.

Detection of CYP1A1 gene polymorphism using designed RFLP and distributions of CYP1A1 genotypes in Japanese. //Int Arch Occup Environ Health. 1995;67(4):253-6.

96 Chevrier C, Bahuau M, Perret C, Iovannisci DM, Nelva A, Herman C, Vazquez MP, Francannet C, Robert-Gnansia E, Lammer EJ, Cordier S.Genetic susceptibilities in the association between maternal exposure to tobacco smoke and the risk of nonsyndromic oral cleft. //Am J Med Genet A. 2008 Sep 15;146A(18):2396-406.

97 Breuer MA, Schmidt B, Schuphan I. Utility of Nicotiana tabacum cell suspension cultures expressing human CYP1A1, CYP1A2 and CYP3A4 to study the oxidative metabolism of the herbicide 14C-fluometuron. //Drug Metab Lett. 2009 Jan;3(1):18-27.

98 Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. //Eur J Clin Pharmacol. 2003 Aug;59(4):303-12.

99 Пирузян Л. А., Гюльазизова К. С., Николаева И. С., Кабанкин А. С.,

Сухинина Г. П., Пынько Н. Э., Радкевич А. Д., Кузнецова А. Р., Радкевич Л. А.

Генетические и экологические факторы риска и устойчивости к раку молочной железы.//Ж. Живые системы, 2010 № 5, 3-14.

100 Множественный регрессионный анализ. Метод главных компонент <http://ecocyb.narod.ru/513/MSM/msm3_1.htm>

101 StatSoft STATISTICA 6.1.478 Russian Enterprise <http://www.cwer.ru/node/61110/>

102 Jourenkowa-Mironova N., Wikman H., Bouchardy C. et al. Role of glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer // Pharmacogenetics. - 1998. - V. 8. - P. 495-502.

103 Bageman E, Ingvar C, Rose C, Jernstrom H. Coffee consumption and CYP1A2\*1F genotype modify age at breast cancer diagnosis and estrogen receptor status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Apr;17(4):895-901.

104 Probst MR, Blum M, Fasshauer I, D'Orazio D, Meyer UA, Wild D. The role of the human acetylation polymorphism in the metabolic activation of the food carcinogen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ). //Carcinogenesis. 1992 Oct;13(10):1713-7.

105 Boobis AR. Should breast feeding mothers give up meat? Metabolism of the food-derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenyl-imidazo [4,5-b] pyridine by lactating Fischer 344 rats and their nursing pups.//Hum Exp Toxicol. 1994 Dec;13(12):908-9.

106 Ibenau G.C., Blaisdell J., Ferguson R. J. et al. A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin //The J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1999. - V. 290. - № 2. - P. 635-640.

107 Hayashi S., Watanabe J., Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene //J. Biochem. - 1991. - V. 110. - P. 559-565.

108 Райс Р. Х., Гуляева Л. Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций //Новосиб. Гос. Ун-т. - Новосибирск. - 2003. - 208 с.

109 Engel G.,Hofman U., Heidemann H. et al. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3- hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation //Clin. Pharmacol. Ther. - 1996. - V. 59. - № 6. - P. 613-623.

110 Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis.//Nat Rev Cancer. 2006 Dec;6(12):947-60. Review.

111 Barnholtz-Sloan JS, Guan X, Zeigler-Johnson C, Meropol NJ, Rebbeck TR. Decision tree-based modeling of androgen pathway genes and prostate cancer risk.// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jun;20(6):1146-55.

112 Taioli E, Flores-Obando RE, Agalliu I, Blanchet P, Bunker CH, Ferrell RE, Multi-institutional prostate cancer study of genetic susceptibility in populations of African descent.// Carcinogenesis. 2011 Jul 20.

113 Ashton KA, Proietto A, Otton G, Symonds I, McEvoy M, Attia J, Gilbert M, Hamann U, Scott RJ. Polymorphisms in genes of the steroid hormone biosynthesis and metabolism pathways and endometrial cancer risk. //Cancer Epidemiol. 2010 Jun;34(3):328-37.

114 Spurdle AB, Fahey P, Chen X, McGuffog L; kConFab, Easton D, Peock S, Cook M; Pooled analysis indicates that the GSTT1 deletion, GSTM1 deletion, and GSTP1 Ile105Val polymorphisms do not modify breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.// Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(1):281-5. Epub 2009 Nov 18.

115 Konwar R, Manchanda PK, Chaudhary P, Nayak VL, Singh V, Bid HK.Glutathione S-transferase gene variants and risk of benign prostate hyperplasia in a North Indian population.//Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(2):365-70.

116 Ragin CC, Langevin S, Rubin S, Taioli E. Review of studies on metabolic genes and cancer in populations of African descent. Genet Med. 2010 Jan;12(1):12-8.

117 Kidd LC, Vancleave TT, Doll MA, Srivastava DS, Thacker B, Komolafe O, Pihur V, Brock GN, Hein DW. No association between variant N-acetyltransferase genes, cigarette smoking and Prostate Cancer susceptibility among men of African descent.//Biomark Cancer. 2011 Feb 3;2011(3):1-13.

118 Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, Cantor KP, Miller MD, Boyd NF, Millar J, Turcotte F. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). //Tob Control. 2011 Jan;20(1):e2. Epub 2010 Dec 8.

119 Neuhouser ML, Nijhout HF, Gregory JF 3rd, Reed MC, James SJ, Liu A, Shane B, Ulrich CM. Mathematical modeling predicts the effect of folate deficiency and excess on cancer related biomarkers.//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jul 13.

120 Sangrajrang S, Sato Y, Sakamoto H, Ohnami S, Khuhaprema T, Yoshida T. Genetic polymorphisms in folate and alcohol metabolism and breast cancer risk: a case-control study in Thai women.// Breast Cancer Res Treat. 2010 Oct;123(3):885-93.

121 Cribb AE, Joy Knight M, Guernsey J, Dryer D, Hender K, Shawwa A, Tesch M, Saleh TM. CYP17, catechol-o-methyltransferase, and glutathione transferase M1 genetic polymorphisms, lifestyle factors, and breast cancer risk in women on Prince Edward Island. //Breast J. 2011 Jan-Feb;17(1):24-31.

122 Alves Dos Santos R, Teixeira AC, Mayorano MB, Carrara HH, Moreira de Andrade J, Takahashi CS. Variability in estrogen-metabolizing genes and their association with genomic instability in untreated breast cancer patients and healthy women. //J Biomed Biotechnol. 2011;2011:571784.

123 Zhang D, Ma QY, Hu HT, Zhang M. β2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NFκB and AP-1.//Cancer Biol Ther. 2010 Jul;10(1):19-29.

124. Kahsar-Miller M, Boots LR, Azziz R. Dopamine D3 receptor polymorphism is not associated with the polycystic ovary syndrome.//Fertil Steril. 1999 Mar;71(3):436-8.

125 Kaklamani V, Yi N, Sadim M, Siziopikou K, Zhang K, Xu Y, Tofilon S, Agarwal S, Pasche B, Mantzoros C.The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk.//BMC Med Genet. 2011 Apr 13;12:52.

126 Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, Lawrence R, Briollais L, Palmer CN, Cecil J, Sandling JK, Syvänen AC, Kaakinen M, Beilin LJ, Millwood IY, Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development.//PLoS Genet. 2011 Feb;7(2):e1001307. Epub 2011 Feb 17.

127 Tang H, Dong X, Hassan M, Abbruzzese JL, Li D. Body mass index and obesity- and diabetes-associated genotypes and risk for pancreatic cancer.//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 May;20(5):779-92. Epub 2011 Feb 25.

128 Song Y, Altarejos J, Goodarzi MO, Inoue H, Guo X, Berdeaux R, Kim JH, Goode J, Igata M, Paz JC, Hogan MF, Singh PK, Goebel N, Vera L, CRTC3 links catecholamine signalling to energy balance.//Nature. 2010 Dec 16;468(7326):933-9.

129 Mair W, Morantte I, Rodrigues AP, Manning G, Montminy M, Shaw RJ, Dillin A. Lifespan extension induced by AMPK and calcineurin is mediated by CRTC-1 and CREB.//Nature. 2011 Feb 17;470(7334):404-8.

130 Zhang D, Ma QY, Hu HT, Zhang M.β2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NFκB and AP-1. //Cancer Biol Ther. 2010 Jul;10(1):19-29.

131 Witczak CA, Sharoff CG, Goodyear LJ (September 2008). «AMP-activated protein kinase in skeletal muscle: From structure and localization to its role as a master regulator of cellular metabolism». Cell. Mol. Life Sci.. DOI:10.1007/s00018-008-8244-6.

132 Neri B, Brocchi A, Carossino A, Cinineri G, Gemelli M, Tommasi M, Cagnoni M. Effects of melatonin administration on cytokine production in patients with advanced solid tumors.//Oncol Rep. 1995 Jan;2(1):45-7.

133 Szendroi A, Speer G, Tabak A, Kosa JP, Nyirady P, Majoros A, Romics I, Lakatos P. The role of vitamin D, estrogen, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer.// Can J Urol. 2011 Jun;18(3):5710-6.

134 Vitamin D-Related Genetic Variants, Interactions with Vitamin D Exposure, and Breast Cancer Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, Knight JA. Risk among Caucasian Women in Ontario.//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jul 5. [Epub ahead of print].

135 Lutz W, Nowakowska-Swirta E. Gene p53 mutations, protein p53, and anti-p53 antibodies as biomarkers of cancer process.//Int J Occup Med Environ Health. 2002;15(3):209-18.

136 Suárez-Rincón AE, Morán-Moguel MC, Montoya-Fuentes H, Gallegos-Arreola MP, Sánchez-Corona J. [Polymorphism in codon 72 of the p53 gene and cervico-uterine cancer risk in Mexico].//Ginecol Obstet Mex. 2002 Jul;70:344-8. [Article in Spanish].

137 Peña González JA, Morote Robles J, de Torres Ramírez IM, Martínez Cuenca E.

[Current status of p53 tumor suppressor gene as a possible molecular marker of cancer of the prostate]. //Actas Urol Esp. 1998 Apr;22(4):279-90. [Article in Spanish].

138 Rivera P, Ibacache G, García M, Roa I, Orio M. [Cancer of the prostate: evaluation of the expression of the mutated protein of the 53 tumor suppressor gene]. //Actas Urol Esp. 1997 Oct;21(9):822-6. [Article in Spanish].

139 Lim WK, Micklem G. MicroRNAs dysregulated in breast cancer preferentially target key oncogenic pathways.//Mol Biosyst. 2011 Jul 18. [Epub ahead of print].

140 Chuaire-Noack L, Sánchez-Corredor MC, Ramírez-Clavijo S. [P53 and its role in the ovarian surface epithelium. A review]. //Invest Clin. 2008 Dec;49(4):561-93. [Article in Spanish].

141 Eason RR, Till SR, Velarde MC, Geng Y, Chatman L Jr, Gu L, Badger TM, Simmen FA, Uterine phenotype of young adult rats exposed to dietary soy or genistein during development. //J Nutr Biochem. 2005 Oct;16(10):625-32.

142 Sauka C, Kohút A, Kundrát I, Janík M. [Polymorphism of gene p53 and apoptosis in patients with malignant lung disease--our observation]. //Klin Onkol. 2008;21(3):98-103. [Article in Slovak].

143 Ueda M, Toji E, Nunobiki O, Sato N, Izuma S, Torii K, Okamoto Y, Noda S. Germline polymorphisms of glutathione-S-transferase GSTM1, GSTT1 and p53 codon 72 in cervical carcinogenesis. //Hum Cell. 2010 Nov;23(4):119-25. doi: 10.1111/j.1749-0774.2010.00089.x. Epub 2010 Oct 4.

144 Palma S, Novelli F, Padua L, Venuti A, Prignano G, Mariani L, Cozzi R, Tirindelli D, Testa A. Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit, and HPV infection in cervical cancer risk. //J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Jul;136(7):1101-9. Epub 2010 Jan 13.

145 de Carvalho CR, da Silva ID, Pereira JS, de Souza NC, Focchi GR, Ribalta JC. Polymorphisms of p53, GSTM1 and GSTT1, and HPV in uterine cervix adenocarcinoma. //Eur J Gynaecol Oncol. 2008;29(6):590-3.

146 Jiang P, Liu J, Li W, Zeng X, Tang J. Role of p53 and p21 polymorphisms in the risk of cervical cancer among Chinese women. //Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2010 Sep;42(9):671-6. Epub 2010 Aug 7.

147 Roh JW, Kim BK, Lee CH, Kim J, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Park SY, Kang SB. P53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms and susceptibility to cervical adenocarcinoma in Korean women. //Oncol Res. 2010;18(9):453-9.

148 Jiang P, Liu J, Zeng X, Li W, Tang J. Association of TP53 codon 72 polymorphism with cervical cancer risk in Chinese women. //Cancer Genet Cytogenet. 2010 Mar;197(2):174-8.

149 El khair MM, Ennaji MM, El kebbaj R, Mhand RA, Attaleb M, El Mzibri M. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical carcinoma in Moroccan women. //Med Oncol. 2010 Sep;27(3):861-6. Epub 2009 Sep 23.

150 Tong SY, Lee JM, Song ES, Lee KB, Kim MK, Yun YM, Lee JK, Son SK, Lee JP, Kim JH, Hur SY, Kwon YI. The effects of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTR), and methionine synthase reductase (MTRR) on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. //Cancer Causes Control. 2010 Jan;21(1):23-30. Epub 2009 Sep 17.

151 Nishino K, Sekine M, Kodama S, Sudo N, Aoki Y, Seki N, Tanaka K. Cigarette smoking and glutathione S-transferase M1 polymorphism associated with risk for uterine cervical cancer. //J Obstet Gynaecol Res. 2008 Dec;34(6):994-1001.

152 Mitsuru Mori1, Naoya Masumori2, Fumimasa Fukuta2, Yoshie Nagata1, Tomoko Sonoda1, Fumio Sakauchi1, Hirofumi Ohnishi1, Masanori Nojima1 and Taiji Tsukamoto. Traditional Japanese diet and prostate cancer. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 191 – 200.

153 Hyun Kyung Moon1, Chae Yoon Kim2 and Seung Wook Lee. Exploratory correlations of dietary nutrients with prostate cancer mortality using over two decades of observations in Korea. //Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53, 185 – 190.

154. Серебровский А.С. Генетический анализ, М., 1970.

155. Paigen K.and Eppig J. T. A mouse phenome project. //Mamm. Genome. - 2000. - V. 11. - № 9. - P. 715-717.

156. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим //Медицинская генетика. - 2003. - Т. 2. № 12. - С. 498-508.

157. Freimer N., Sabatti C. The human phenome project // Nat. Genet. - 2003. - V. 34. - № 1. - P. 15-21.

158 Buxens A, Ruiz JR, Arteta D, Artieda M, Santiago C, González-Freire M, Martínez A, Tejedor D, Lao JI, Gómez-Gallego F, Lucia A.Can we predict top-level sports performance in power vs endurance events? A genetic approach.// Scand J Med Sci Sports. 2011 Aug;21(4):570-9.

159. Жукова О.В., Шнейдер Ю.В. и Рычков Ю.Г Генетика. 1998. N 7.С.953-962.