

Оценка ассоциации полиморфизма RS1048943 гена *CYP1A1* при колоректальном раке: мета-анализ

© О.И. КИТ, С.В. ТИМОФЕЕВА, А.О. СИТКОВСКАЯ, С.Ю. ФИЛИППОВА, И.А. НОВИКОВА, Е.А. ДЖЕНКОВА, Н.Н. ТИМОШКИНА, А.В. ШАПОШНИКОВ, О.Г. ИШОНИНА, Е.В. ШАЛАШНАЯ, Ю.С. ШАТОВА, А.Н. ШЕВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований и занимает третье место среди причин смерти от рака во всем мире. Поэтому для профилактики рака, скрининга групп высокого риска и ранней диагностики важно определить факторы риска и биомаркеры, связанные с предрасположенностью к заболеванию. Опубликованные данные о связи между полиморфизмами *CYP1A1* rs1048943 (Ile462Val) и риском колоректального рака неубедительны. Мы провели метаанализ, основанный в общей сложности на 14 исследованиях «случай — контроль» с выборкой из 6350 пациентов с колоректальным раком и 7248 условно здоровых лиц контрольной группы. Электронный поиск публикаций проведен в базах данных Google Scholar и PubMed. Результаты оценивали с использованием показателей отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ), которые рассчитывали с использованием модели фиксированных или случайных эффектов на основе неоднородности исследований. Статистически значимые результаты при общем анализе выборки получены в следующих генетических моделях: G против A: ОШ=1,30 (95% ДИ 1,02—1,65), $p=0,03$; GG против AA: ОШ=1,54 (95% ДИ 1,23—1,94), $p=0,0002$; GG против GA/AA: ОШ=0,24 (95% ДИ 0,09—0,60), $p=0,002$. При стратифицированном анализе статистически значимые результаты наблюдали в следующих генетических моделях: у европеоидов — GG против AA: ОШ=1,89 (95% ДИ 1,15—1,90), $p=0,02$; GG против GA/AA: ОШ=0,07 (95% ДИ 0,05—0,10), $p\leq 0,00001$; в популяции Азии — GG против AA: ОШ=1,48 (95% ДИ 1,23—1,94), $p=0,002$; GG против GA/AA: ОШ=1,51 (95% ДИ 1,18—1,93), $p=0,001$. Таким образом, основываясь на результатах метаанализа, мы предполагаем, что полиморфизм гена *CYP1A1* rs1048943 (Ile462Val) связан с риском развития колоректального рака. Однако необходимы дополнительные исследования с более крупными выборками в других этнических группах, чтобы опровергнуть либо подтвердить текущие выводы.

Ключевые слова: ген *CYP1A1*, колоректальный рак, rs1048943.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кит О.И. — e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Тимофеева С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>

Ситковская А.О. — e-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Филиппова С.Ю. — e-mail: filsv@yandex.ru

Новикова И.А. — e-mail: novikovainna@yahoo.com

Дженкова Е.А. — e-mail: eadzhenkova@mail.ru

Тимошкина Н.Н. — e-mail: timoshkinann@rnioi.ru

Шапошников А.В. — e-mail: alexshap@donpac.ru

Ишонина О.Г. — e-mail: patentrnioi@mail.ru

Шалашная Е.В. — e-mail: eshalashnaya@mail.ru

Шатова Ю.С. — e-mail: shat5@rambler.ru

Шевченко А.Н. — e-mail: alexshew@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Тимофеева С.В. — e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кит О.И., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Новикова И.А., Дженкова Е.А., Тимошкина Н.Н., Шапошников А.В., Ишонина О.Г., Шалашная Е.В., Шатова Ю.С., Шевченко А.Н. Оценка ассоциации полиморфизма RS1048943 гена *CYP1A1* при колоректальном раке: мета-анализ. *Профилактическая медицина*. 2024;27(2):37–43.
<https://doi.org/10.17116/profmed20242702137>

Assessment of the association of the *CYP1A1* gene RS1048943 polymorphism in the colorectal cancer: a meta-analysis

© O.I. KIT, S.V. TIMOFEEVA, A.O. SITKOVSKAYA, S.YU. FILIPPOVA, I.A. NOVIKOVA, E.A. DZHENKOVA, N.N. TIMOSHKINA, A.V. SHAPOSHNIKOV, O.G. ISHONINA, E.V. SHALASHNAYA, YU.S. SHATOVA, A.N. SHEVCHENKO

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most common forms of malignant neoplasms and ranks third among the causes of cancer death worldwide. Therefore, for cancer prevention and early diagnosis, it is crucial to identify risk factors and biomarkers associated with proneness to the disease for screening of high-risk groups. Published data on the association between *CYP1A1* rs1048943 (Ile462Val) polymorphisms and colorectal cancer risk are inconclusive. We conducted a meta-analysis based on a total of 14 case-control studies with a sample of 6,350 patients with colorectal cancer and 7,248 conditionally healthy controls. The electronic search for publications was performed in the Google Scholar and PubMed databases. Results were evaluated using odds ratios (OR) and the corresponding 95% confidence interval (CI), calculated using a fixed or random effects model based on study heterogeneity. Statistically significant results in the overall sample analysis were obtained in the following genetic models: G vs A: OR=1.30 (95% CI 1.02—1.65; $p=0.03$); GG vs. AA: OR=1.54 (95% CI 1.23—1.94; $p=0.0002$); GG vs. GA/AA: OR=0.24 (95% CI 0.09—0.60; $p=0.002$). In the stratified analysis, statistically significant results were observed in the following genetic models: in Caucasians — GG vs. AA: OR=1.89 (95% CI 1.15—1.90); $p=0.02$; GG vs. GA/AA: OR=0.07 (95% CI 0.05—0.10); $p\leq 0.00001$; in the Asian population — GG vs. AA: OR=1.48 (95% CI 1.23—1.94); $p=0.002$; GG vs. GA/AA: OR=1.51 (95% CI 1.18—1.93); $p=0.001$. Thus, based on the meta-analysis results, we assume that the polymorphism of the *CYP1A1* rs1048943 (Ile462Val) gene is associated with the risk of colorectal cancer. However, more studies with larger samples of other ethnic groups are needed to refute or confirm current findings.

Keywords: *CYP1A1* gene, colorectal cancer, rs1048943.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kit O.I. — e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Timofeeva S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>

Sitkovskaya A.O. — e-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Filippova S.Yu. — e-mail: filsv@yandex.ru

Novikova I.A. — e-mail: novikovainna@yahoo.com

Dzhenkova E.A. — e-mail: eadzhenkova@mail.ru

Timoshkina N.N. — e-mail: timoshkinann@rnioi.ru

Shaposhnikov A.V. — e-mail: alexshap@donpac.ru

Ishonina O.G. — e-mail: patentrnioi@mail.ru

Shalashnaya E.V. — e-mail: eshalashnaya@mail.ru

Shatova Yu.S. — e-mail: shat5@rambler.ru

Shevchenko A.N. — e-mail: alexshew@mail.ru

Corresponding author: Timofeeva S.V. — e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Kit OI, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, Filippova SYu, Novikova IA, Dzhenkova EA, Timoshkina NN, Shaposhnikov AV, Ishonina OG, Shalashnaya EV, Shatova YuS, Shevchenko AN. Assessment of the association of the *CYP1A1* gene RS1048943 polymorphism in the colorectal cancer: a meta-analysis. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(2):37—43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242702137>

Введение

Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных форм рака и занимает третье место среди причин смерти от рака во всем мире [1]. Несмотря на общее улучшение показателей выживаемости пациентов с ранним и распространенным колоректальным раком, это заболевание остается серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире [2]. Инициация и прогрессирование развития колоректального рака модулируются постепенным накоплением как экологических, так и генетических факторов [3, 4]. Развитие рака сопровождается значительными изменениями клеточного метаболизма, которые в настоящее время считаются характерными признаками онкогенеза. Метаболическое перепрограммирование оказывает большое влияние на экспрессию генов, клеточную дифференцировку или микроокружение опухоли [5]. Предыдущие исследования показали потенциальную роль однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism — SNP) *CYP1A1* в экзоне 7 при некоторых видах рака [6]. Ген *CYP1A1*, состоящий из семи экзонов и шести интронов, расположен на хромосоме 15q22-q24. Ферменты семейства 1 цитохрома P450 (*CYP1*) участвуют как в метаболизме ксенобиотиков, так и в контроле эндогенных уровней лигандов арилуглеводородного рецептора (AhR) [7]. Их активность, как и других *CYP*, может изменяться в опухолевых тканях.

Среди всех исследований участия *CYP* в активации проканцерогенов наиболее широко изучен полиморфизм *CYP1A1* rs1048943 A>G [8]. *CYP1A1* rs1048943 g.2455 A>G приводит к замене аминокислоты в экзоне 7 *CYP1A1* с Ile на Val в кодоне 462 [9].

Несмотря на многочисленные исследования полиморфного варианта *CYP1A1* rs1048943 g.2455 A>G, результаты были противоречивыми. Поэтому мы решили провести метаанализ доступных исследований, выполненных по принципу «случай — контроль».

Материал и методы

Данное исследование проведено согласно протоколу PRISMA [10].

Поиск данных и отбор исследований

Поиск публикаций для метаанализа проводили в базах данных Google Scholar и PubMed в период с 2000 г. по июль 2022 г. с использованием ключевых слов на русском и английском языках: «*CYP1A1*, или rs1048943, или Ile462Val», «рак толстой кишки», «колоректальный рак или рак прямой кишки» и «полиморфизм». Связанные исследования также искали по ссылкам на оригинальные статьи. Все исследования отобраны в соответствии со следующими критериями: а) в исследовании оценивали связи между полиморфизмом rs1048943 гена *CYP1A1* и колоректальным раком; б) дизайн

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis

Исследование	Страна/популяция	Случай	Контроль	HWE	
				<i>p</i>	
				случай	контроль
[11]	США/европейская	212	221	0,17	0,31
[12]	Великобритания/европейская	490	592	0,16	0,08
[13]	США/европейская	997	1170	0,22	0,07
[14]	Италия/европейская	362	323	0,9	0,89
[15]	Великобритания/европейская	251	396	0,86	0,89
[16]	Венгрия/европейская	500	500	0,32	0,38
[17]	Китай/азиатская	717	729	6,0E-5	0,43
[18]	Япония/азиатская	66	121	0,92	1
[19]	Япония/азиатская	105	225	0,29	0,8
[20]	Япония/азиатская	685	778	0,73	1
[21]	Канада/европейская	1174	1293	0,03	0,27
[22]	Франция/европейская	329	419	1	0,89
[23]	Россия/европейская	262	281	0,47	0,92
[9]	Ирак/азиатская	200	200	0,09	0,13

исследования — «случай — контроль»; в) исследование содержало подробные данные о частоте каждого генотипа.

Мы исключили обзоры, короткие сообщения, тезисы конференций и дублированные данные. Два рецензента независимо оценивали все полнотекстовые статьи. Публикации, которые, по мнению обоих исследователей, не соответствовали критериям включения, исключены из анализа. Кроме того, каждое исследование подвергалось контролю по шкале Ньюкасл—Оттава (NOS). Из каждой публикации извлечены следующие данные: имя первого автора, год публикации, страна происхождения и этническая принадлежность, методы генотипирования, количество случаев и контролей (всего и генотипов), источник контрольных групп. Выделена европеоидная и азиатская этническая принадлежность. Исследования, в которых выборка состояла из нескольких популяций, мы не включали в анализ.

Статистический анализ данных

Риск колоректального рака, связанный с полиморфизмом rs1048943 гена *CYP1A1*, оценивали для каждого исследования по отношению шансов (ОШ) и 95% доверительному интервалу (ДИ). Наиболее распространенная аллель G считалась эталонным генотипом, а редкая аллель A рассматривалась как мутантный вариант в этом анализе. Мы измерили пять генетических моделей в стратифицированных по этнической принадлежности группах: гомозиготную модель (GG против AA), гетерозиготную модель (GA против AA), доминантную модель (GG+GA против AA), рецессивную модель (GG против GA+AA) и аллельную модель (G против A), соответственно (A: дикий тип, G: мутантная аллель). Статистическую значимость величины объединенного ОШ определяли с помощью Z-теста, при $p < 0,05$ ее считали статистически значимой. Для оценки неоднородности выборки между исследованиями рассчитывали индекс I^2 . При условии отсутствия существенной неоднородности между исследованиями при значении $I^2 < 50\%$ расчет проводили с помощью модели фиксированного эффекта Мантеля—Хензеля, а при значении $I^2 > 50\%$ использовали модель случайного эффекта Дерсимониана—Лэрда. Анализ чувствительности проводили для оценки стабильности результатов, а именно: одно исследование

из метаанализа каждый раз удаляли, чтобы отразить влияние отдельного набора данных на величину объединенного ОШ. Наконец, систематическая ошибка публикации исследована с использованием воронкообразного графика Бетта и регрессионного теста Эггера. Все расчеты проводили с помощью программы Cochrane Collaboration Review Manager 5.3. (RevMan 5.3).

Результаты

Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Всего в метаанализ включено 14 исследований, которые соответствовали нашим критериям отбора. Подробная стратегия отбора публикаций отображена на **рис. 1**.

Во всех отобранных нами исследованиях оценивали взаимосвязь между полиморфизмом rs1048943 g.2455 A>G гена *CYP1A1* и риском развития колоректального рака. В большинстве исследований для генотипирования использовали методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), аллель-специфичную ПЦР и ПЦР-анализ TaqMan. Исследования проведены в двух биогеографических группах: 5 исследований выполнены в Азии, а остальные 9 — в других локациях среди представителей европеоидной расы [9, 11–23] (**табл. 1**). Таким образом, мы проанализировали выборку, состоящую из 6350 пациентов с колоректальным раком и 7248 условно здоровых лиц контрольной группы.

Результаты метаанализа и теста на гетерогенность представлены в **табл. 2**.

При подсчете в общей выборке пациентов и лиц контрольной группы риск колоректального рака был значительно выше у лиц, несущих генотип GG при расчете гомозиготной модели (ОШ=1,54, 95% ДИ 1,23–1,94, $P_z=0,0002$, $P_1^2=0,40$) (**рис. 2**). Для гетерозиготной, доминантной и рецессивной моделей не обнаружены статистически значимые ассоциации риска развития колоректального рака (ОШ=1,24, 95% ДИ 0,95–1,62, $P_z=0,12$, $P_1^2<0,00001$; ОШ=1,07, 95% ДИ 0,89–1,29, $P_z=0,42$, $P_1^2=0,002$; ОШ=0,24, 95% ДИ 0,09–0,60, $P_z=0,002$, $P_1^2<0,00001$ соответственно). Однако при анализе аллельной модели зафиксирова-

Таблица 2. Результаты метаанализа
Table 2. Results of meta-analysis

Группа	N	Случай (n)	Контроль (n)	<i>I</i> ²	M	ОШ (95% ДИ)	<i>P</i> ₁ ²	<i>P</i> _z
Гомозиготная модель GG против AA								
Азиаты	5	1349	1461	30	F	1,48 [1,23, 1,94]	0,22	0,002
Европеоиды	7	2712	3099	0		1,89 [1,15, 1,90]	0,44	0,02
Объединенная	12	4061	4560	5		1,54 [1,23, 1,94]	0,40	0,0002
Гетерозиготная модель GA против AA								
Азиаты	5	2197	2627	62	R	1,03 [0,80, 1,34]	0,03	0,81
Европеоиды	9	5000	5456	86		1,37 [0,89, 2,10]	<0,00001	0,15
Объединенная	14	7197	8083	83		1,24 [0,95, 1,62]	<0,00001	0,12
Доминантная модель GA+GG против AA								
Азиаты	5	2357	2769	60	R	0,98 [0,77, 1,25]	0,04	0,87
Европеоиды	7	3431	3820	57		1,14 [0,88, 1,47]	0,03	0,33
Объединенная	12	5788	6589	63		1,07 [0,89, 1,29]	0,002	0,42
Рецессивная модель GG против GA+AA								
Азиаты	5	1933	2177	15	F	1,51 [1,18, 1,93]	0,32	0,001
Европеоиды	8	3427	4263	27	F	0,07 [0,05, 0,10]	0,21	<0,00001
Объединенная	13	5360	6440	93	R	0,24 [0,09, 0,60]	<0,00001	0,002
Аллельная G против A								
Азиаты	5	4450	5070	68	R	1,17 [0,94, 1,45]	0,01	0,15
Европеоиды	9	9691	10802	89		1,38 [0,89, 2,13]	<0,00001	0,15
Объединенная	14	14141	15872	85		1,30 [1,02, 1,65]	<0,00001	0,03

Примечание. F — фиксированная модель; R — модель случайного эффекта; *I*² — показатель неоднородности выборки.
Note. F — fixed model; R — random effect model; *I*² — sample heterogeneity indicator.

ны статистически значимые показатели (ОШ=1,30, 95% ДИ 1,02—1,65, *P*_z=0,03, *P*₁²=<0,00001). При анализе гомозиготной модели в этнических группах азиатов и европеоидов найдены ассоциации риска развития колоректального рака у лиц с генотипом GG (ОШ=1,48, 95% ДИ 1,23—1,94, *P*_z=0,002, *P*₁²=0,22; ОШ=1,89, 95% ДИ 1,15—1,90, *P*_z=0,02, *P*₁²=0,44 соответственно) (см. рис. 2). Кроме того, анализ рецессивной модели показал, что полиморфизм *CYP1A1* Ile462Val был в значительной степени связан с риском развития колоректального рака у азиатов в отличие от европеоидной расы (ОШ=1,51, 95% ДИ 1,18—1,93, *P*_z=0,001, *P*₁²=0,32; ОШ=0,07, 95% ДИ 0,05—0,10, *P*_z=0,00001, *P*₁²=0,21).

Систематическая ошибка публикации

Для оценки систематической ошибки публикации исследований использовали воронкообразный график и критерий Эггера (рис. 3). Воронкообразные графики были симметричными во всех моделях. Отсутствие асимметрии на графиках означает, что на результаты, полученные в этом метаанализе, ошибки публикаций не повлияли.

Обсуждение

В этом метаанализе мы всесторонне оценили связь между полиморфизмом rs1048943 гена *CYP1A1* и риском развития колоректального рака в 14 исследованиях.

В настоящее время общепринятой парадигмой активации канцерогенов, опосредованной ферментом *CYP1A1*, является то, что *CYP1A1* метаболизирует полициклические ароматические углеводороды в реактивные эпоксидные промежуточные соединения, которые могут ковалентно связываться с ДНК и затем индуцировать опухоли [24]. Полиморфизм rs1048943 *CYP1A1* не только увеличивает риск возникновения рака, но и может привести

к другим заболеваниям, таким как язвенный колит, колоректальная аденома, атеросклероз, инфаркт миокарда и т.д. [25, 26].

В 2014 г. группа исследователей из Польши оценила роль полиморфизмов генов ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, в качестве возможных прогностических маркеров риска развития колоректального рака — *ERCC1* Asp118Asn (rs11615), *XPC* i11C/A (rs2279017), *XRCC3* Met241Thr (rs861539), *CYP1A1* Ile462Val (rs1048943) и *NAT2* A803G (rs1208). Только один из изученных полиморфизмов, вариант *CYP1A1* Ile462Val (минорная аллель), оказался предполагаемым аллелем риска у больных sporadическим колоректальным раком, особенно у женщин старше 50 лет (ОШ 2,72, ДИ 1,43—5,14; *p*=1,14E-02) [27].

Поскольку рак представляет собой сложное полигенное заболевание, нередко один и тот же полиморфизм играет разные роли в предрасположенности к раку среди разных этнических групп [28]. При анализе подгрупп, стратифицированном по этническим группам, мы обнаружили, что полиморфизм *CYP1A1* Ile462Val был в значительной степени связан с риском возникновения колоректального рака у азиатов в отличие от европеоидной расы.

Вместе с тем в метаанализе J.-Q. Jin и соавт., в который включено 13 исследований «случай — контроль» (5336 пациентов с диагностированным колоректальным раком, 6226 участников контрольной группы), пришли к выводу, что полиморфизм *CYP1A1* Ile462Val может способствовать развитию колоректального рака как у азиатов, так и у европейцев [28].

Y. Zheng и соавт. проанализировали 14 исследований (6654 пациента с диагностированным колоректальным раком и 7859 участников контрольной группы). Они обнаружили статистически значимую связь между минорной аллелью *CYP1A1* Ile462Val и повышенным риском развития



Рис. 1. Блок-схема метаанализа полиморфизма rs1048943 гена CYP1A1.
Fig. 1. Block diagram of the meta-analysis of the rs1048943 polymorphism of the CYP1A1 gene.

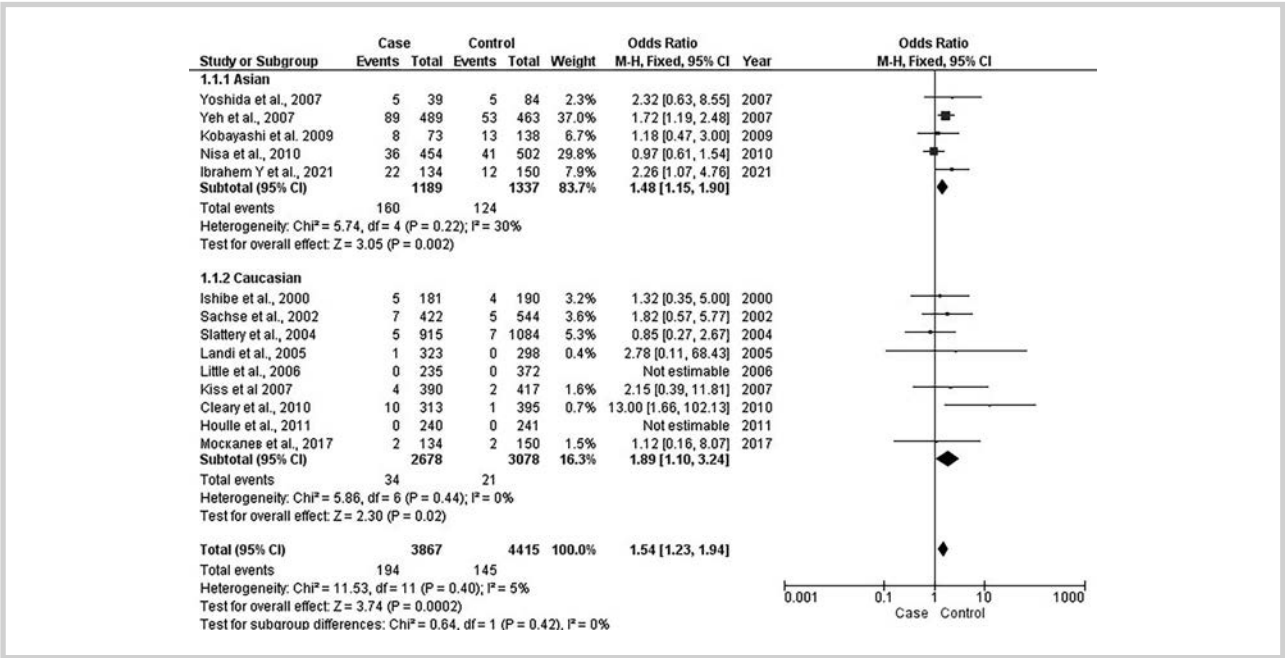


Рис. 2. Результаты метаанализа ассоциации rs1048943 гена CYP1A1 с риском развития колоректального рака. Гомозиготная модель.
Fig. 2. Results of a meta-analysis of the association of rs1048943 of the CYP1A1 gene with CRC risk. Homozygous model.

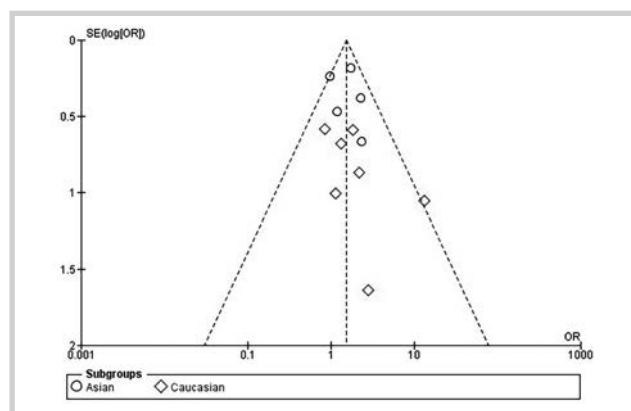


Рис. 3. График-воронка для теста систематической ошибки публикации. Гомозиготная модель.

Каждая точка представляет собой отдельное исследование для указанной ассоциации.

Fig. 3. Funnel plot for publication bias test. Homozygous model.

Each point represents a separate study for the indicated association.

колоректального рака (рецессивная модель: ОШ 1,45, 95% ДИ 1,16—1,81) [29].

J. Gil и соавт. установили, что дизайн исследования, особенно размер выборки, играет ключевую роль. Эффект полиморфизма *CYP1A1* Ile462Val проявлялся только в объединенных группах (в меньших его не наблюдали) [27]. Это позволяет выдвинуть тезис, что перед определением размера выборки следует оценить мощность статистиче-

ского теста; в противном случае значение редких минорных аллелей может быть упущено из виду.

Наше исследование имеет некоторые ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Одним из ограничений этого метаанализа является то, что у нас не было дополнительных исходных данных, таких как возраст, масса тела, рост, статус курильщика, наличие диабета и т.д., которые также можно было бы включить в критерии расчета [30—33].

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что полиморфизм *CYP1A1* rs1048943 (Ile462Val) связан с риском развития колоректального рака в большей степени в популяции Азии. Необходимы дополнительные исследования с более крупными выборками в других этнических группах, чтобы опровергнуть или подтвердить текущие выводы.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — С.В. Тимофеева, О.И. Кит, И.А. Новикова; сбор и обработка материала — А.О. Ситковская, С.Ю. Филиппова; статистический анализ данных — С.В. Тимофеева, Е.А. Дженкова, Н.Н. Тимошкина; написание текста — А.В. Шапошников, О.Г. Ишонина, Е.В. Шалашная; редактирование — Ю.С. Шатова, А.Н. Шевченко.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Saraiva MR, Rosa I, Claro I. Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(8):1289–1303. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i8.1289>
- Kastrinos F, Kupfer SS, Gupta S. Colorectal Cancer Risk Assessment and Precision Approaches to Screening: Brave New World or Worlds Apart? *Gastroenterology*. 2023;164(5):812–827. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.021>
- Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2137. <https://doi.org/10.3390/ijms24032137>
- Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колoproktologiya*. 2021;20(2):42–49. Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologiya*. 2021;20(2):42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>
- Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2022;7(3):262–274. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00426-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X)
- Колесников Е.Н., Снежко А.В., Трифанов В.С. и др. Результаты передней резекции прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза у онкологических больных. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(4):6–12. Kolesnikov EN, Snezhko AV, Trifanov VS, et al. The results of anterior rectal resection with the formation of a hardware anastomosis in cancer patients. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2021;2(4):6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-1>
- Schiering C, Wincent E, Metidji A, et al. Feedback control of AHR signaling regulates intestinal immunity. *Nature*. 2017;542(7640):242–245. <https://doi.org/10.1038/nature21080>
- Cheng T, Gamage SMK, Lu CT, et al. Polymorphisms in PAH metabolizing enzyme CYP1A1 in colorectal cancer and their clinicopathological correlations. *Pathology, Research and Practice*. 2022;231:153801. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153801>
- Ibrahim SQ, Al-Dalawi ZT, Bahaaldin AS. Sequence Polymorphism in Xenobiotic Metabolising Genes in Iraqi Colorectal Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2021;22(4):1203–1210. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.1203>
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Ishibe N, Stampfer M, Hunter DJ, et al. A prospective study of cytochrome P450 1A1 polymorphisms and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2000;9(8):855–856.
- Sachse C, Smith G, Wilkie MJ, et al. A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23(11):1839–1849. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.11.1839>
- Slattery ML, Samowitz W, Ma K, et al. CYP1A1, cigarette smoking, and colon and rectal cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(9):842–852. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh298>
- Landi S, Gemignani F, Moreno V, et al. A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005;15(8):535–546. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000165904.48994.3d>
- Little J, Sharp L, Masson LF, et al. Colorectal cancer and genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1: A case-control study in the Grampian region of Scotland. *International Journal of Cancer*. 2006;119(9):2155–2164. <https://doi.org/10.1002/ijc.22093>
- Kiss I, Orsós Z, Gombos K, et al. Association between allelic polymorphisms of metabolizing enzymes (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1, mEH) and occur-

- rence of colorectal cancer in Hungary. *Anticancer Research*. 2007;27(4C): 2931-2937.
17. Yeh CC, Sung FC, Tang R, et al. Association between polymorphisms of biotransformation and DNA-repair genes and risk of colorectal cancer in Taiwan. *Journal of Biomedical Science*. 2007;14(2):183-193. <https://doi.org/10.1007/s11373-006-9139-x>
18. Yoshida K, Osawa K, Kasahara M, et al. Association of *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1* and *NAT2* gene polymorphisms with colorectal cancer and smoking. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2007;8(3):438-444.
19. Kobayashi M, Otani T, Iwasaki M, et al. Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphisms of *NAT2*, *CYP1A1*, and *CYP1A2* and risk of colorectal cancer: A hospital-based case-control study in Japan. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009;44(8):952-959. <https://doi.org/10.1080/00365520902964721>
20. Nisa H, Kono S, Yin G, et al. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *BMC Cancer*. 2010;10:274. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-274>
21. Cleary SP, Cotterchio M, Shi E, et al. Cigarette smoking, genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, and colorectal cancer risk. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(9):1000-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq245>
22. Houille S, Charbonnier F, Houivet E, et al. Evaluation of Lynch syndrome modifier genes in 748 MMR mutation carriers. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. 2011;19(8):887-892. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.44>
23. Москалев А.С., Солдатов В.О., Вдовина И.Н. и др. Исследование взаимосвязи полиморфизмов 1462V гена *CYP1A1* и -9-154C>A гена *CYP1A2* с риском развития колоректального рака у русских жителей Центральной России. *Медицинская генетика*. 2017;16(3):41-45. Moskalev AS, Soldatov VO, Vdovina IN, et al. The relationship between polymorphism 1462V of the *CYP1A1* gene and -9-154C>A of the *CYP1A2* gene and colorectal cancer risk in the population of Central Russia. *Meditsinskaja genetika*. 2017;16(3):41-45. (In Russ.).
24. He X, Feng S. Role of Metabolic Enzymes P450 (CYP) on Activating Procarcinogen and their Polymorphisms on the Risk of Cancers. *Current Drug Metabolism*. 2015;16(10):850-863. <https://doi.org/10.2174/138920021610151210164501>
25. Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, Stanich PP. Hereditary Colorectal Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2022;36(3):429-447. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.02.002>
26. Chen L, Ye L, Hu B. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine. *Biomedicines*. 2022;10(12):3207. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123207>
27. Gil J, Gaj P, Misiak B, et al. *CYP1A1* Ile462Val polymorphism and colorectal cancer risk in Polish patients. *Medical Oncology*. 2014;31(7):72. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0072-y>
28. Jin J-Q, Hu Y-Y, Niu Y-M, et al. *CYP1A1* Ile462Val polymorphism contributes to colorectal cancer risk: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(2):260-266. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i2.260>
29. Zheng Y, Wang JJ, Sun L, Li HL. Association between *CYP1A1* polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):3533-3540. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1126-2>
30. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genetics in Medicine*. 2002;4(2):45-61. <https://doi.org/10.1097/00125817-200203000-00002>
31. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2007;16(12):2533-2547. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0708>
32. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;23(1):27-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>
33. Timofeeva SV, Sherchkova TA, Shkurat TP. Polymorphism rs2383207 of CDKN2B-AS and Susceptibility to Atherosclerosis: A Mini Review. *Non-Coding RNA*. 2022;8(6):78. <https://doi.org/10.3390/ncrna8060078>

Поступила 19.06.2023

Received 19.06.2023

Принята к печати 21.09.2023

Accepted 21.09.2023